

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ Լ.Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ԱՎԱԳՅԱՆ ԳԵՎՈՐԳ ԱՎԱԳԻ

**ԱՆԴՐԿՈՎԿԱՍՅԱՆ ԳՅՈՒՐԶԱՅԻ ԹՈՒՅՆՈՎ ԱՆՏԱՀԱՐՎԱԾ
ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾԱԲԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԱՐՅՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ՝ ՀԱԿԱԹՈՒՅՆՈՎ ԵՎ
ԹՈՒՅՆԻ ՈՐՈՇ ԲԱՂԱԴՐԱՄԱՍԵՐԻ ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐՈՎ ՄՇԱԿՄԱՆ
ԱՐԴՅՈՒՆՔՈՒՄ**

Գ.00.09-«Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման համար ատենախոսություն

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ-2026

**NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA
INSTITUTE OF PHYSIOLOGY NAMED AFTER L. A. ORBELI**

AVAGYAN GEVORG AVAG

**ASSESSMENT OF HISTOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL CHANGES IN
ANIMALS ENVENOMED BY TRANSCAUCASIAN BLUNT-NOSED VIPER
VENOM FOLLOWING TREATMENT WITH ANTIVENOM AND INHIBITORS
OF SELECTED VENOM COMPONENTS**

Dissertation submitted for the degree of Candidate of Biological Sciences in
specialty 03.00.09 — “Human and Animal Physiology.”

SYNOPSIS

YEREVAN-2026

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Լ.Ա.Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում

Գիտական ղեկավար՝ Լենս.գիտ.դոկտոր, պրոֆեսոր
Այվազյան Նաիրա Մարտինի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Լենս.գիտ.դոկ., պրոֆ. Չավուշյան-
Պապյան Վերգինե Անդրանիկի
Լենս.գիտ.թեկ.
Ոսկանյան Արմեն Վաղինակի

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Կենդանաբանության և
հիդրոէկոլոգիայի գիտական
կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա 2026 թ. հոկտեմբերի 8-ին, ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, ֆիզիոլոգիայի - 023 մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0028, ք. Երևան, Օրբելի եղբ. 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և <http://www.physiol.sci.am> կայքում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2026 թ. սեպտեմբերի 07-ին:

023 մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու՝



Ն.Է. Թադևոսյան

The topic of the dissertation has been approved at the meeting of the Academic Council of the L. A. Orbeli Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia.

Academic supervisor: Dr. Sc., Assoc. Prof. Naira Martin Ayzvayan

Official opponents: Dr. Sc., Assoc. Prof. Vergine Andranik
Chavushyan-Papayan,
PhD in Biology Armen Vaghinak Voskanyan

Leading organization: Scientific Center of Zoology and
Hydroecology of the National Academy of
Sciences of the Republic of Armenia
(NASRA)

The defense of the dissertation will be held on Oct 8, 2026 at 13:00, at the session of the specialized council 023 on Physiology, acting in the Institute of Physiology after L.A. Orbeli of NAS RA (22 Br. Orbeli str., Yerevan, 0023, Yerevan).

The dissertation is available in the library of the Institute of Physiology after L.A. Orbeli NAS RA and at: <http://www.physiol.sci.am>.

The synopsis has been sent out on Sep 7, 2026.
Scientific secretary of 023 Specialized Council.
PhD in Biology



N. E. Tadevosyan

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը: Օձերի խայթոցով պայմանավորված թունավորումները շարունակում են մնալ համաշխարհային առողջապահության լուրջ մարտահրավեր: Ըստ ատենախոսությունում ներկայացված տվյալների՝ աշխարհում տարեկան տեղի է ունենում մոտ 5.4 միլիոն օձի խայթոց, որոնցից 1.8–2.7 միլիոնը հանգեցնում են թունավորման, իսկ տարեկան մահվան դեպքերի թիվը կազմում է շուրջ 81 500–138 000 (WHO, 2019; WHO, 2023): Օձի խայթոցները ներառված են մոռացված արևադարձային հիվանդությունների շարքում և առավել ծանր հետևանքներ են ունենում այն տարածաշրջաններում, որտեղ հակաթույնը և շտապ բժշկական օգնությունը սահմանափակ հասանելիություն ունեն:

Հայաստանի Հանրապետությունում հանդիպում է 22 տեսակ օձ, որոնցից չորսը թունավոր են: Բժշկական առումով առավել վտանգավոր է Անդրկովկասյան գյուրզան՝ *Macrovipera lebetina obtusa*-ն (MLO), որը տարածված է երկրի բազմաթիվ շրջաններում: Ատենախոսության մեջ նշվում է, որ 2015–2019 թթ. Հայաստանում արձանագրվել է ավելի քան 500 օձի խայթոցի դեպք, իսկ 2021–2025 թթ. արտահիվանդանոցային բուժօգնություններում գրանցվել է օձի խայթոցի 165 դեպք՝ ըստ ՀՀ ԱՆ ԱԱԻ ԱՎՀԱԿ-ի պաշտոնական տվյալների :

Macrovipera lebetina obtusa-ի թույնը սպիտակուցների և պեպտիդների բարդ խառնուրդ է: Դրա հիմնական ֆերմենտային բաղադրամասերից են օձի թույնի մետաղապրոտեազները, ֆոսֆոլիպազ A₂-ը և սերինային պրոտեազները: Դրանք վնասում են անոթային էնդոթելը և արտաբջջային մատրիքսը, խաթարում են հեմոստազի տարբեր ուղիները, մեծացնում անոթային թափանցելիությունը և առաջացնում տեղային ու համակարգային արյունազեղումներ, այտուց, բորբոքում և հյուսվածքային դեգեներացիա:

Հայաստանի բուժօգնություններում կիրառվող պոլիվալենտ հակաթույնը նախատեսված է նաև այլ տեսակների և ենթատեսակների թույների դեմ, մինչդեռ MLO-ի թույնի կենսաքիմիական կազմն ունի տարածաշրջանային առանձնահատկություններ: Այդ պատճառով ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում մշակվել է խոյի շիճուկից ստացված փորձարարական մոնոկլալենտ հակաթույն: Սակայն

նույնիսկ արդյունավետ հակաթոյնները հաճախ չեն ապահովում արդեն սկսված տեղային հյուսվածքային վնասման լիարժեք կանխարգելումը, և խայթոցի շրջանում կարող են պահպանվել արյունազեղում, նեկրոզ և երկարատև ֆունկցիոնալ խանգարումներ:

Այսպիսով, անդրկովկասյան գյուրզայի թույնով պայմանավորված արյունաքանական, կոագուլացիոն և հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունների համակցված գնահատումը, ինչպես նաև փորձարարական հակաթոյնի և թույնի հիմնական ֆերմենտային բաղադրամասերի ինհիբիտորների համեմատական ուսումնասիրությունը կարևոր է թե՛ թունավորման մեխանիզմների պարզաբանման, թե՛ հակաթոյնային բուժման կատարելագործման համար:

Նպատակը և խնդիրները: Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել *Macrovipera lebetina obtusa* թույնի հեմոռագիկ ակտիվության հիմնական մեխանիզմները և գնահատել դրա չեզոքացման հնարավոր ուղիները՝ փորձարարական հակաթոյնի և թույնի որոշ ֆերմենտային բաղադրամասերի ինհիբիտորների կիրառմամբ: Ելնելով նշված նպատակից՝ առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները.

- ուսումնասիրել *Macrovipera lebetina obtusa* թույնի հիմնական ֆերմենտային բաղադրիչների՝ ցինկ-կախյալ մետաղապրոտեազների, ֆոսֆոլիպազ A₂-ի և սերինային պրոտեազների դերը հեմոռագիկ ու հյուսվածքային վնասումների զարգացման մեջ
- գնահատել մարիմաստատի, վարեսալադիքի և PMSF-ի արդյունավետությունը թույնի հեմոռագիկ ակտիվության չեզոքացման գործում
- գնահատել փորձարարական հակաթոյնի և ֆերմենտային ինհիբիտորների ազդեցությունը թույնով պայմանավորված արյունաքանական փոփոխությունների վրա
- ուսումնասիրել թույնի ազդեցությունը արյան մակարդման համակարգի վրա և գնահատել հակաթոյնի ու ինհիբիտորների ազդեցությունը PT, INR և APTT ցուցանիշների նկատմամբ
- վերլուծել սրտի, թոքերի, փայծաղի, լյարդի, երիկամների և մաշկի հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները թույնի, թույն+հակաթոյն և թույն+ինհիբիտոր մոդելներում
- գնահատել հակաթոյնի տեղային կիրառման արդյունավետությունը՝ կախված թույնի ներարկումից հետո անցած ժամանակից

- ձևակերպել հակաթույնային թերապիայի կատարելագործման և համալիր բուժական մոտեցումների մշակման հնարավոր ուղղությունները:

Աշխատանքի գիտական նորոպը:

- 1. Տեղական հակաթույնի փորձարկում:** Առաջին անգամ Հայաստանում մշակվել է *Macrovipera lebetina obtusa*-ի թունավորման դեմ խոյի շիճուկից ստացված փորձարարական մոնոկլալենտ հակաթույն: Կենդանիների վրա փորձարկումներում այն ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն՝ չեզոքացնելով թույնի մահացու և հեմոռագիկ ազդեցությունները: Հետազոտվել է նաև հակաթույնի ազդեցությունը արյան ցուցանիշների և տարբեր օրգանների հյուսվածաբանական պատկերի վրա:
- 2. Թույնի ֆերմենտային բաղադրիչների համեմատական գնահատում:** Հետազոտության շրջանակում գնահատվել է MLO թույնի հիմնական տոքսինների՝ մետաղապրոտեազների, PLA₂-ի և սերինային պրոտեազների ներդրումը հեմոռագիկ ակտիվության և հյուսվածքային վնասման զարգացման մեջ: Ներկայացվել է դրանց համեմատական դերակատարումը և թիրախային ինհիբիցիայի արդյունավետությունը:
- 3. Հյուսվածքային և մորֆոլոգիական նոր արդյունքներ:** Բնութագրվել են MLO թույնով պայմանավորված անոթային և բջջային վնասման մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները, ինչպես նաև դրանց դինամիկական հակաթույնի և ֆերմենտային ինհիբիտորների կիրառման պայմաններում:

Աշխատանքի տեսական և գործնական նշանակությունը:

Ստացված տվյալները լրացնում են MLO թույնի պաթոֆիզիոլոգիական ազդեցությունների վերաբերյալ պատկերացումները և հստակեցնում հիմնական ֆերմենտային բաղադրամասերի փոխկապակցված դերը հեմոկոնցենտրացիայի, կոագուլոպաթիայի, միկրոշրջանառության խանգարման ու օրգանային վնասումների ձևավորման մեջ: Հակաթույնի հատկությունների ուսումնասիրությունը կարևոր է նաև իմունոլոգիայի և թունաբանության տեսանկյունից:

Գործնական առումով արդյունքները կարող են կիրառվել տեղական հակաթույնի հետագա փորձարկման և ստանդարտացման, արդյունավետության գնահատման չափանիշների ընդլայնման, ինչպես

նաև հակաթույնի և թիրախային ֆերմենտային ինհիբիտորների համակցված կիրառման ռազմավարությունների մշակման համար: Ստացված տվյալները կարևորում են վաղ հակաթույնային միջամտությունը և անոթային վնասման մեխանիզմների լրացուցիչ թիրախավորումը՝ տեղային ու համակարգային բարդությունները սահմանափակելու նպատակով:

Աշխատանքի փորձահավաստիությունը: Ատենախոսության հիմնական արդյունքները ներկայացվել են The 23rd FEBS Young Scientists' Forum (Պալիա, Իտալիա, 26–29 հունիսի 2024 թ.) և The 48th FEBS Congress — “Mining biochemistry for human health and well-being” (Միլան, Իտալիա, 29 հունիսի–3 հուլիսի 2024 թ.) միջազգային գիտաժողովներում:

Հրատարակությունները: Ատենախոսության հիմնական արդյունքներն արտացոլված են 3 գիտական հոդվածներում, որոնցից երկուսը հրապարակվել են ազդեցության գործակից ունեցող միջազգային գիտական պարբերականներում:

Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը: Ատենախոսությունը շարադրված է 115 տպագրական էջի վրա և բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, աշխատանքի նյութի ու ուսումնասիրության մեթոդների բաժնից, հետազոտության արդյունքներից, եզրակացություններից և 113 աղբյուր պարունակող գրականության ցանկից: Աշխատանքում ներառված են 27 նկար և 4 աղյուսակ:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ

Գրական ակնարկում ներկայացվում է օձերի խայթոցով պայմանավորված թունավորումը որպես համաշխարհային առողջապահական հիմնախնդիր: Քննարկվում են թույների էվոլյուցիան, օձերի թունավոր ապարատի կառուցվածքը, տեղային և համակարգային ազդեցությունների մեխանիզմները, ինչպես նաև *Viperidae* ընտանիքի թույներով թունավորման կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը և բուժման ժամանակակից մոտեցումները:

Առանձին ուշադրություն է դարձվել իժի թույնի կենսաքիմիական կազմին: Ներկայացված են ցինկ-կախյալ մետաղապրոտեազների կառուցվածքային դասերը և դրանց դերը հիմքային թաղանթի ու արտաբջջային մատրիքսի քայքայման, միկրոանոթների վնասման և

արյունազեղման զարգացման մեջ: Քննարկվում է ֆոսֆոլիպազ A₂-ի մասնակցությունը բջջաթաղանթների վնասմանը և բորբոքային միջնորոշների առաջացմանը, ինչպես նաև սերինային պրոտեազների ազդեցությունը արյան մակարդման համակարգի վրա: Ատենախոսության տվյալներով՝ թույնի հիմնական սպիտակուցային խմբերից մետաղապրոտեազները կազմում են մոտ 32%, իսկ PLA₂-ն ու սերինային պրոտեազները՝ յուրաքանչյուրը շուրջ 15%: Այս բաղադրամասերի համատեղ ազդեցությունը պայմանավորում է թույնի արտահայտված հեմոռագիկ և համակարգային ախտահարող հատկությունները:

Գրական ակնարկի վերջին բաժնում ամփոփված են հակաթույնի արդյունավետության ու անվտանգության սահմանափակումները, ինչպես նաև փոքր մոլեկուլային ինհիբիտորների կիրառման հեռանկարները: Մարիմաստատը դիտարկվում է որպես մետաղապրոտեազների, վարեսալադիբը՝ PLA₂-ի, իսկ PMSF-ը՝ սերինային պրոտեազների ակտիվության թիրախային ինհիբիտոր:

ԳԼՈՒԽ 2. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտություններն իրականացվել են 12 շաբաթական մոխրագույն սեռահասուն մկների (20–25 գ) և հասուն սպիտակ առնետների (220–250 գ) վրա՝ լաբորատոր ստանդարտ պայմաններում և կենսաէթիկայի ընդունված պահանջների պահպանմամբ: *Macrovipera lebetina obtusa* թույնը ստացվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում պահվող գյուրզաներից: Փորձարարական մոնոկլալենտ հակաթույնը ստացվել է MLO թույնով իմունիզացված խոյերի շիճուկից՝ իմունոգլոբուլինների կապրիլաթթվային մաքրմամբ և խտացմամբ:

Հյուսվածաբանական փորձերում մկները բաժանվել են ստուգիչ, թույն, թույն+հակաթույն, թույն+մարիմաստատ, թույն+վարեսալադիբ և թույն+PMSF խմբերի: Թույնը կիրառվել է 5×LD₅₀ ներերակային չափաբաժնով՝ 92 մկգ/մուկ: Թույն+հակաթույն խառնուրդը պարունակել է մոտ 13 մգ IgG, իսկ մարիմաստատի և վարեսալադիբի դեպքում կիրառվել է 60-ական մկգ ինհիբիտոր: Նմուշառումն իրականացվել է 24 ժամ և 7 օր անց, PMSF խմբում՝ միայն 24 ժամ անց:

Հետազոտվել են սրտի, թոքերի, փայծաղի, լյարդի և երիկամների նմուշները: Հյուսվածքները ֆիքսվել են 10% բուֆերացված ֆորմալինով, ջրազրկվել էթանոլի աճող խտություններով, մշակվել քսիլոլով, ներփակվել պարապլաստում, պատրաստվել են 2.5 մկմ հաստությամբ կտրվածքներ և ներկվել հեմատոքսիլին-էոզինով: Մանրադիտակային ուսումնասիրությունը կատարվել է տարբեր խոշորացումներով:

Արյունաբանական և կոագուլացիոն փորձերում առնետները բաժանվել են նույն հիմնական խմբերի և ստացել MLO թույնի 1.86 ± 0.1 մկգ/կգ LD₅₀ ներորովայնային չափաբաժինը կամ համապատասխան նախահիպոթեզված խառնուրդը: Արյունը վերցվել է սրտի պունկցիայով: Արյան ընդհանուր քննությունը կատարվել է URIT-3000Vet Plus ավտոմատ անալիզատորով, իսկ PT/INR և APTT ցուցանիշները՝ Wondfo օպտիկական կոագուլացիոն անալիզատորով:

Տեղային հեմոռագիկ ակտիվության գնահատման համար առնետների սափրված մեջքի մաշկ ներմուծվել է 50 մկգ թույն կամ թույնի՝ հակաթույնի/ինհիբիտորի հետ նախահիպոթեզված խառնուրդը: Հակաթույնը նաև կիրառվել է թույնի ներարկումից անմիջապես, 10 և 30 րոպե անց: 24 ժամ անց գնահատվել է հեմոռագիկ օջախի մակերեսը և չեզոքացման տոկոսը:

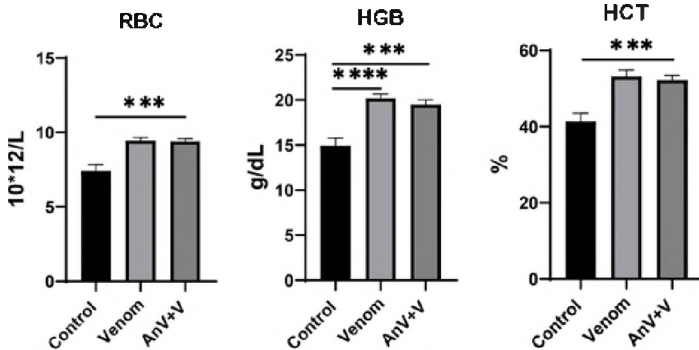
Տվյալները ներկայացվել են որպես միջին $\pm$ SD կամ SEM: Խմբերի տարբերությունները գնահատվել են միագործոն ANOVA-ով և Dunnett-ի հետթեստով, $p < 0.05$ -ը համարվել է վիճակագրորեն նշանակալի:

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

3.1. Արյունաբանական ցուցանիշների փոփոխությունները

Macrovipera lebetina obtusa թույնը զգալի ազդեցություն է ցուցաբերել առնետների արյունաբանական պրոֆիլի վրա: Ամենաարտահայտված փոփոխությունները գրանցվել են էրիթրոցիտային ցուցանիշներում: Էրիթրոցիտների քանակը (RBC) բարձրացել է 7.40 ± 0.44 -ից մինչև $9.46 \pm 0.19 \times 10^{12}/L$, հեմոգլոբինը (HGB)՝ 14.93 ± 0.85 -ից մինչև 20.18 ± 0.48 գ/դլ, իսկ հեմատոկրիտը (HCT)՝ $41.3 \pm 2.2\%$ -ից մինչև $53.2 \pm 1.62\%$: Այս համակցված բարձրացումը գնահատվել է որպես հեմոկոնցենտրացիա, որը կարող է պայմանավորված լինել անոթային թափանցելիության բարձրացմամբ և պլազմայի արտահոսքով:

Թույն+հակաթույն խմբում RBC, HGB և HCT ցուցանիշները պահպանվել են բարձր՝ համապատասխանաբար $9.40 \pm 0.18 \times 10^{12}/L$, 19.52 ± 0.49 գ/դL և $52.2 \pm 1.24\%$, ինչը ցույց է տալիս, որ հակաթույնը չի ապահովել հեմոկոնցենտրացիայի լիարժեք վերացում (Նկար 1):



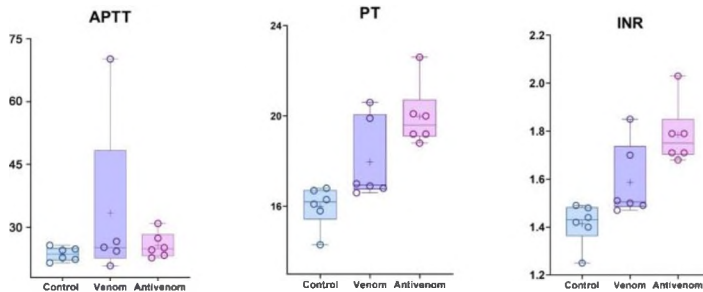
Նկար 1. RBC, HGB և HCT մակարդակները PBS-ի ստուգիչ (Control), թույնի (Venom), հակաթույն + թույնի (AnV + V) ներդրովայնային ներարկումից հետո (փորձարարական կրկնություններ՝ n=6, միջին $\pm$ SEM, միակողմանի ANOVA՝ Dunnett-ի բազմակի համեմատությունների թեստով, *p < 0.05, ***p < 0.001, ****p < 0.0001):

Ֆերմենտային ինհիբիտորներից մարիմաստատը ցուցաբերել է առավել արտահայտված կարգավորող ազդեցություն էրիթրոցիտային ցուցանիշների նկատմամբ. էրիթրոցիտները կազմել են $8.15 \pm 0.39 \times 10^{12}/L$, HGB-ը՝ 15.75 ± 0.78 գ/դL, HCT-ը՝ $44.83 \pm 1.52\%$: Վարեսպլադիբի պայմաններում ցուցանիշները մնացել են ավելի բարձր՝ $9.37 \pm 0.10 \times 10^{12}/L$, 17.8 ± 0.28 գ/դL և $49.15 \pm 0.62\%$, իսկ PMSF-ը ապահովել է մասնակի կարգավորում: Այս տվյալները ընդգծում են մետաղապրոտեազների կարևոր դերը անոթային պատի վնասման և պլազմային արտահոսքի ձևավորման մեջ:

3.2. Արյան մակարդման համակարգի փոփոխությունները

Թույնի ազդեցությամբ դիտվել է արյան մակարդման շեղումներ՝ առավել արտահայտված արտաքին մակարդման ուղու խանգարմամբ: Ստուգիչ խմբում պրոթրոմբինային ժամանակը (PT) կազմել է 16.00 ± 0.91 վրկ, իսկ թույն ստացած խմբում՝ 17.97 ± 1.79 վրկ: Թույն+հակաթույն խմբում PT-ը բարձրացել է մինչև 19.98 ± 1.38 վրկ: Համապատասխանաբար INR-ը կազմել է 1.41 ± 0.09 , 1.59 ± 0.15 և 1.79 ± 0.13 :

Ակտիվացված մասնակի թրոմբոպլաստինային ժամանակը (APTT) ստուգիչ խմբի 23.58 ± 1.65 վրկ արժեքից թույնի ազդեցությամբ բարձրացել է մինչև 33.42 ± 20.67 վրկ, իսկ թույն+հակաթույն խմբում կազմել է 25.67 ± 3.04 վրկ: Սակայն APTT-ի փոփոխությունները եղել են համեմատաբար մեղմ և քիչ փոփոխական: Սա վկայում է, որ թույնը հիմնական վնասում է մակարդման արտաքին ուղին, մինչդեռ ներքին (intrinsic) ուղու խանգարումները արտահայտված չեն կամ ունեն երկրորդային բնույթ: Հակաթույնի կիրառումը չի ապահովել PT/INR ցուցանիշների լիարժեք նորմալացում (Նկար 2):



Նկար 2. APTT, PT և INR մակարդակները PBS-ի ստուգիչ (Control), թույնի (Venom) և հակաթույն + թույնի (Antivenom) ներորովայնային ներարկումից հետո (փորձարարական կրկնություններ՝ $n=6$, միջին $\pm$ SEM, միակողմանի ANOVA՝ Dunnett-ի բազմակի համեմատությունների թեստով):

Ինհիբիտորների կիրառման պայմաններում նույնպես պահպանվել են կոագուլացիոն փոփոխություններ: Ինհիբիտորներով բուժված խմբերում APTT ցուցանիշները հիմնականում պահպանվել են նորմայի սահմաններում, ինչը ենթադրում է, որ մակարդման ներքին (intrinsic) ուղին էականորեն չի խանգարվել: Միևնույն ժամանակ, թե՛ մարիմաստատով (MLO+Marimastat խումբ), թե՛ վարեսպլադիբով (MLO+Varespladib խումբ) բուժված կենդանիների մոտ PT և INR արժեքները բարձրացած են, ինչը վկայում է արտաքին ուղու շարունակական խանգարման մասին:

Մարիմաստատով բուժված խմբում դիտվել է PT-ի միջին աստիճանի երկարացում և համապատասխանաբար INR բարձրացում, մինչդեռ վարեսպլադիբով բուժված խմբում այդ փոփոխությունները եղել են ավելի արտահայտված և կայուն: Մարիմաստատը առավելապես սահմանափակել է անոթային վնասումը, սակայն չէր կարող

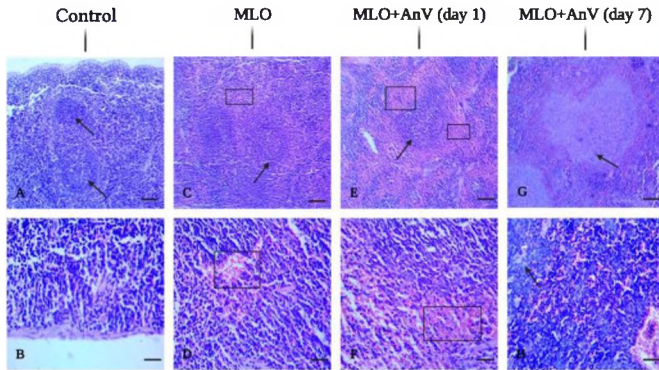
ամբողջությամբ վերականգնել բոլոր կոագուլացիոն ցուցանիշները: PMSF խմբում APTT-ը հիմնականում պահպանվել է նորմային մոտ, մինչդեռ PT և INR փոփոխությունները մնացել են, իսկ հյուսվածաբանական հետազոտությամբ շարունակվել են արտահայտված հեմոռագիկ վնասումները: Այս անհամապատասխանությունը ցույց է տալիս, որ կոագուլոգրամայի առանձին ցուցանիշների բարելավումը միշտ չէ, որ արտացոլում է անոթային պատի և հյուսվածքների պաշտպանվածությունը:

3.3. Ներքին օրգանների հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները

Միայն թույն ստացած կենդանիների սրտամկանում դիտվել են կարդիոմիոցիտների ֆրագմենտացիա, միջմկանային տարածությունների լայնացում, թրոմբներ և հեմոռագիկ օջախներ: Թոքերում արձանագրվել են անոթների գերարյունություն, ներավիտլյար արյունազեղումներ և թրոմբներ: Հակաթույնի կիրառման պայմաններում 24 ժամ անց, չնայած մահացու ազդեցության չեզոքացմանը, հյուսվածքային փոփոխությունները պահպանվել են, իսկ 7-րդ օրը դիտվել է մասնակի վերականգնողական դինամիկա: Լյարդում թույնի ազդեցությամբ դիտվել են արտահայտված այտուց, սինուսոիդների լայնացում և ստազ, հեպատոցիտների վակուոլիզացիա ու նեկրոզի օջախներ: Հակաթույնից 24 ժամ անց պահպանվել են լոբուլյար կառուցվածքի խանգարումները և բորբոքային փոփոխությունները, իսկ 7-րդ օրը ի հայտ են եկել վերականգնողական միտումներ՝ առանց լիարժեք նորմալացման: Երիկամներում թույնն առաջացրել է այտուց, դիֆուզ հեմոռագիաներ, գլոմերուլների և խողովակային էպիթելի դեգեներատիվ փոփոխություններ: Հակաթույնից հետո 24 ժամ անց խանգարումները պահպանվել են, իսկ 7-րդ օրը դիտվել է մասնակի վերականգնում:

Փայծաղի ուսումնասիրությունը կարևոր է, քանի որ այն որպես արյունաստեղծ և հեմոդինամիկ կարգավորման կարևոր օրգան, անմիջականորեն կապված է արյունաբանական փոփոխությունների հետ: Փայծաղում թույնի ազդեցությամբ դիտվել են այտուց, կարմիր պոպայի արտահայտված գերարյունություն և պերիֆոլիկուլյար միջին աստիճանի հեմոռագիկ օջախներ (Նկար 3): Լիմֆոիդ ֆոլիկուլները հիմնականում պահպանված էին, սակայն հյուսվածքի ընդհանուր կառուցվածքը մասնակի խախտված էր: Հակաթույնից 24 ժամ անց պահպանվել են այտուցը և

ավելի ծավալուն պերիֆոլիկուլյար հեմոռագիկ դաշտերը: Յոթերորդ օրը հեմոռագիաները նվազել են՝ դառնալով փոքր և թեթև արտահայտված, ինչը վկայում է աստիճանական վերականգնման մասին:



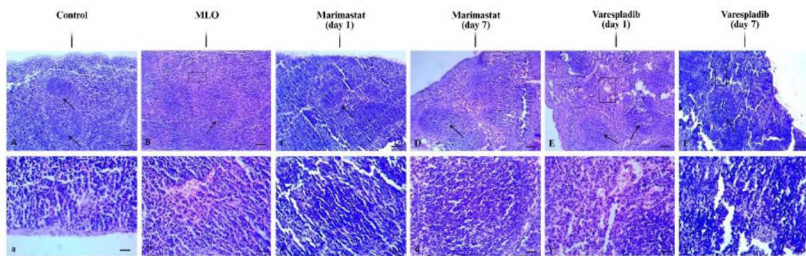
Նկար 3. Փայծաղի հյուսվածքաբանական կտրվածքների դաշտերի պատկերները (H&E): Control -ստուգիչ խումբ, փայծաղի հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները (MLO) թույնի, թույն+հակաթույն խառնուրդի (MLO+AnV) ներարկումից հետո (1 և 7 օր): Վերին շարքը՝ խոշորացում $\times 100$, մասշտաբ՝ 250 մկմ: Ստորին շարքը՝ խոշորացում $\times 400$, մասշտաբ՝ 100 μm : Սլաքը ցույց է տալիս լիմֆոիդ ֆոլիկուլի հիպերպլազիան, իսկ քառակուսին՝ արյունազեղման հատվածները:

Մարիմաստատի, վարեսպաղիբի և PMSF-ի կիրառման պայմաններում գնահատվել են սրտի, թոքերի, փայծաղի, լյարդի և երիկամների հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները: Մարիմաստատով բուժված կենդանիների մոտ 24 ժամ անց սրտամկանում դիտվել են այտուց, արտահայտված հեմոռագիկ օջախներ և անոթային հիպերեմիա, իսկ 7-րդ օրը հեմոռագիաների արտահայտվածությունը նվազել է՝ ընդհանուր կառուցվածքի պահպանմամբ: Թոքերում երկու ժամանակային կետերում էլ պահպանվել են հիպերեմիան և միայն թեթև ներալվեուլյար հեմոռագիաները: Լյարդում դիտվել են չափավոր այտուց և փոքր հեմոռագիկ օջախներ՝ առանց տարածուն նեկրոզի, իսկ երիկամների պատկերը մնացել է նորմալին մոտ:

Վարեսպաղիբի կիրառման դեպքում 24 ժամ անց սրտամկանում դիտվել են թեթև այտուց և հեմոռագիաներ, սակայն 7-րդ օրը հեմոռագիկ փոփոխությունները դարձել են միջին աստիճանի: Թոքերում ինչպես 1-ին, այնպես էլ 7-րդ օրը պահպանվել են արտահայտված հիպերեմիան և միջին աստիճանի հեմոռագիկ օջախները: Լյարդում արդեն 24 ժամ անց արձանագրվել են արտահայտված այտուց, լայնածավալ հեմոռագիաներ և

հեպատոցիտների նեկրոզ, որոնք պահպանվել են նաև 7-րդ օրը՝ առանց լիարժեք վերականգնման: Երիկամներում 24 ժամ անց դիտված միջին հեմոռագիաները 7-րդ օրը նվազել են՝ դառնալով թեթև:

Մարիմաստատով բուժված կենդանիների փայծաղի կառուցվածքը ինչպես 1-ին, այնպես էլ 7-րդ օրը գրեթե ամբողջությամբ պահպանված է եղել՝ առանց հեմոռագիկ օջախների: Վարեսալադիբով բուժված խմբում 24 ժամ անց դիտվել են անոթային հիպերեմիա և փոքր հեմոռագիկ օջախներ՝ ընդհանուր կառուցվածքի պահպանմամբ: Նմանատիպ փոփոխությունները պահպանվել են նաև 7-րդ օրը՝ առանց հյուսվածքային ծանր վնասման առաջընթացի (Նկար 4):

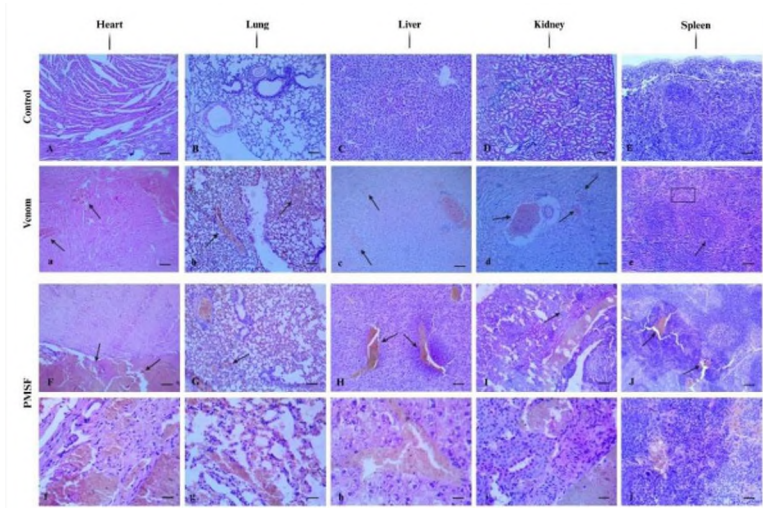


Նկար 4. Փայծաղի հյուսվածքաբանական կտրվածքների դաշտերի պատկերները (H&E): Փայծաղի հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները PBS-ի ստուգիչ (Control), թույնի (Venom), MLO+Marimastat-ի և MLO+Varespladib-ի ներարկումից հետո (1 և 7 օր): Վերին շարքը՝ խոշորացում $\times 100$, մասշտաբ՝ 250 մկմ: Ստորին շարքը՝ խոշորացում $\times 400$, մասշտաբ՝ 100 μm : Սլաքը ցույց է տալիս լիմֆոիդ ֆոփոխության հիպերպլազիան, իսկ քառակուսին՝ արյունազեղման հատվածները:

PMSF-ով բուժված խմբում 24 ժամ անց հյուսվածքների հիստոպաթոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել ծանր և տարածուն բազմաօրգանային փոփոխություններ (Նկար 5): Յոթերորդ օրվա տվյալներ չեն ստացվել, քանի որ բոլոր փորձարարական կենդանիների անկումը գրանցվել է վաղ փուլում: Արդյունքը վկայում է թույնի ակտիվության ոչ բավարար չեզոքացման, արտահայտված համակարգային տոքսիկության և հյուսվածքային վնասումների արագ առաջընթացի մասին:

PMSF խմբում սրտամկանում դիտվել են արտահայտված էդեմատոզ, միջմկանային տարածությունների լայնացում, բազմակի հեմոռագիկ օջախներ և անոթային գերարյունություն: Թոքերում արձանագրվել են դիֆուզ ինտերստիցիալ և ներալվեոլյար հեմոռագիաներ:

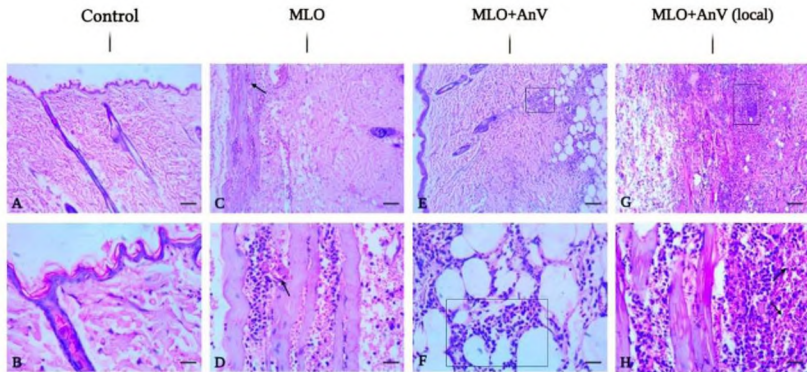
Լյարդում և երիկամներում առկա էին արտահայտված այտուց ու լայնածավալ հեմոռագիկ դաշտեր, իսկ փայծաղի անոթները խիստ գերարյուն էին՝ տարածուն արյունագեղումներով: Այս պատկերը բնութագրում է լայնածավալ անոթային և բազմաօրգանային վնասումը:



Նկար 5. Տարբեր օրգանների հյուսվածաբանական կտրվածքների դաշտերի պատկերները (H&E): Տարբեր օրգաններում հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները PBS-ի (Control), թույնի (Venom), MLO + PMSF-ի ներարկումից հետո: A-J շարքը՝ խոշորացում $\times 100$, մասշտաբ՝ 250 μm : a-j շարքը՝ խոշորացում $\times 400$, մասշտաբ՝ 100 μm : Սլաքը ցույց է տալիս արյունագեղման հատվածները, իսկ նկար e-ում սլաքը ցույց է տալիս լիմֆորիդ ֆոլիկուլը, իսկ քառակուսին՝ արյունագեղումը:

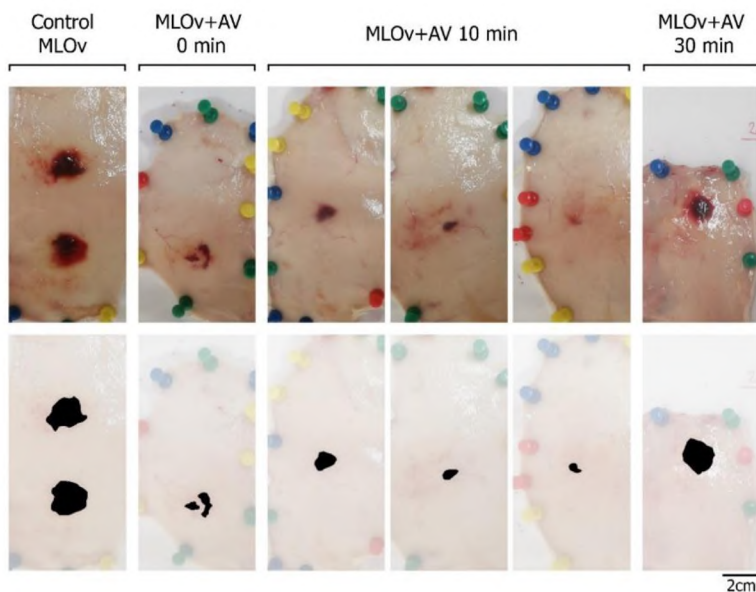
3.4. Մաշկի տեղային հեմոռագիկ և հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները

Մաշկի հիստոպաթոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ստուգիչ խմբում պահպանվում է նորմալ կառուցվածքը, մինչդեռ թույնի ներարկումից հետո զարգանում են տեղային այտուց, թեթև բորբոքային ինֆիլտրացիա, անոթների գերարյունություն և փոքր հեմոռագիկ օջախներ: Թույն+հակաթույն նախապես ինկուբացված խառնուրդի դեպքում պահպանվել է էպիթելի ամբողջականությունը, իսկ հեմոռագիկ օջախներ չեն հայտնաբերվել, թեև պահպանվել են այտուցը և միջին բորբոքային ինֆիլտրացիան: Թույնից հետո տեղային կիրառված հակաթույնի դեպքում պահպանվել են այտուցը, բորբոքային ինֆիլտրացիան և փոքր հեմոռագիաները, ինչը ցույց է տալիս ուշացված կիրառման սահմանափակ արդյունավետությունը (Նկար 6):



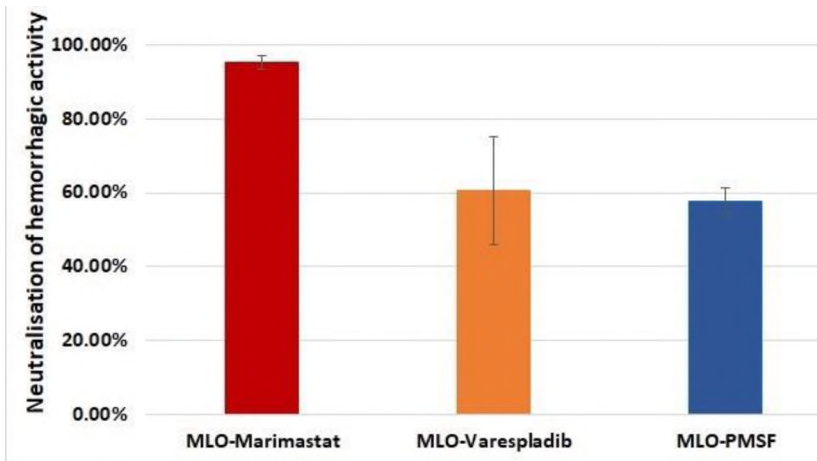
Նկար 6. Մաշկի հյուսվածաբանական կտրվածքների դաշտերի պատկերները (H&E): Մաշկի հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունները (MLO) թույնի, թույն+հակաթույն խառնուրդի (MLO+AnV) և թույնի ազդեցությունից հետո տեղային ներարկված հակաթույնի (MLO+AnV(local)) կիրառման դեպքում: Վերին շարքը՝ խոշորացում $\times 100$, մասշտաբ՝ 250 μm : Ստորին շարքը՝ խոշորացում $\times 400$, մասշտաբ՝ 100 μm : Սլաքը ցույց է տալիս արյունազեղման հատվածները, իսկ քառակուսին ընդգծում է էպիլիմֆոցիտային ինֆիլտրացիան:

Տեղային հեմոռագիկ վնասվածքի գնահատումը ցույց է տվել, որ հակաթույնով թույնի նախնական ինկուբացիան գրեթե լիովին չեզոքացնում է հեմոռագիկ ազդեցությունը նույնիսկ հակաթույնի նոսրացումների դեպքում: Սակայն թույնի ներարկումից հետո տեղային հակաթույնի ազդեցությունը եղել է ժամանակից կախված. այն առավել արդյունավետ էր անմիջապես և 10 րոպե անց կիրառելիս, մինչդեռ 30 րոպե ուշացումով չեզոքացնող ազդեցությունը զգալիորեն նվազել է (Նկար 7):



Նկար 7. *Macrovipera lebetina obtusa* թույնով առաջացած տեղային հեմոռագիկ վնասվածքի վրա հակաթույնի ներարկման ժամանակից կախված ազդեցությունը: Ներկայացված են միայն թույն ստացած խումբը (Control MLOv) և հակաթույնի ներարկումը թույնի ներարկման օջախում՝ անմիջապես (0 րոպե), ինչպես նաև 10 և 30 րոպե անց (MLOv+AV): Ստորին շարքում սև գույնով առանձնացված են հեմոռագիկ օջախների մակերեսները:

Թույնի հիմնական բաղադրիչների՝ մետաղապրոտեազների, ֆոսֆոլիպազ A₂-ի և սերինային պրոտեազների թիրախային ինհիբիցիան ցույց է տվել, որ բոլոր ինհիբիտորներն էլ նվազեցնում են հեմոռագիկ օջախի մակերեսը, սակայն տարբեր արդյունավետությամբ: Մարիմաստատը չեզոքացրել է հեմոռագիկ ակտիվության մոտ 95%-ը, իսկ վարեսպլադիբը և PMSF-ը՝ համապատասխանաբար մոտ 60% և 57% (Նկար 8): Հիստոպաթոլոգիական տվյալներով մարիմաստատի դեպքում պահպանվել են միայն սահմանափակ անոթային ու բորբոքային փոփոխություններ, իսկ վարեսպլադիբի դեպքում՝ ավելի արտահայտված այտուց և հեմոռագիկ վնասումներ:



Նկար 8. *Macrovipera lebetina obtusa* թույնի հեմոռագիկ ակտիվության չեզոքացումը տարբեր ֆերմենտային ինհիբիտորների կիրառմամբ: Մարիմաստատը ցուցաբերել է առավել արտահայտված չեզոքացնող ազդեցություն՝ նվազեցնելով թույնի հեմոռագիկ ակտիվությունը մոտ 95%-ով: Վարեսպլադիբի և PMSF-ի կիրառման դեպքում չեզոքացման աստիճանը կազմել է համապատասխանաբար մոտ 60% և 57%:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. *Macrovipera lebetina obtusa* թույնը առաջացնում է համակարգային ախտահարում՝ հեմոկոնցենտրացիայով, կոագուլացիոն խանգարումներով, միկրոանոթային վնասմամբ, հեմոռագիաներով և բազմաօրգանային հյուսվածքային փոփոխություններով:
2. Թույնի հիմնական ֆերմենտային բաղադրամասերը գործում են փոխկապակցված. մետաղապրոտեազներն առավել կարևոր են անոթային պատի վնասման և հեմոռագիայի, սերինային պրոտեազները՝ հեմոստազի խանգարման, իսկ PLA₂-ը՝ բջջային ու բորբոքային վնասման ձևավորման մեջ:
3. Հակաթույնը ցուցաբերում է կարևոր պաշտպանիչ ազդեցություն՝ նվազեցնելով թույնի համակարգային վտանգը, սակայն չի ապահովում արյունաբանական, կոագուլացիոն և հյուսվածքային ցուցանիշների լիարժեք ու արագ վերականգնում: Սա հիմնավորում է հակաթույնային բուժումը օժանդակ կամ թիրախային մեխանիզմային մոտեցումներով լրացնելու անհրաժեշտությունը:

4. Մոնոինհիբիցիան բավարար չէ MLO թույնի ամբողջական պաթոլոգիական ազդեցությունը կանխելու համար, սակայն առավել բարենպաստ արդյունքներ են դիտվել մետաղապրոտեազային ակտիվության թիրախավորման դեպքում:

5. Ստացված տվյալները հիմնավորում են MLO թույնով պայմանավորված թունավորման դեպքում համալիր մոտեցումների հետազոտումն ասիրումը՝ հակաթույնի և ֆերմենտային ինհիբիտորների համակցմամբ: Նման ռազմավարությունը կարող է առավել արդյունավետ լինել հեմոստատիկ խանգարումների, տեղային հեմոռագիկ և օրգանային վնասումների սահմանափակման համար:

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցանկ

- Avagyan G., Yeranosyan H., Kishmiryan A., Shushanyan R., Melkonian A., Ayvazyan N. M. Histopathological changes of mice tissues in course of the envenomation by the *Macrovipera lebetina obtusa* venom and the neutralizing effect of the ovine-derived experimental antivenom. *Toxicon*. 2024;247:107821. DOI: 10.1016/j.toxicon.2024.107821.
- Avagyan G., Dabaghyan V., Khachatryan H., Aslanyan A., Kishmiryan A., Karapetyan A., Ayvazyan N. Hematological and coagulation alterations and splenic response following *Macrovipera lebetina obtusa* envenomation: Evaluation of ovine-derived experimental antivenom. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2025;19(11):e0013724. DOI: 10.1371/journal.pntd.0013724.
- Avagyan G. A. Splenic histopathological changes in *Macrovipera lebetina obtusa* envenomation. Evaluation of inhibitor effects. *Proceedings of the YSU B: Chemical and Biological Sciences*. 2026;60(1 (268)):61–70. DOI: 10.46991/PYSUB.2026.60.1.061.

АВАКЯН ГЕВОРК АВАКОВИЧ

**ОЦЕНКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У
ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЯДОМ ЗАКАВКАЗСКОЙ ГЮРЗЫ В
РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЯДЯ И ИНГИБИТОРОВ
ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЯДА**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности ИГ.00.09 — «Физиология человека и животных».

Защита диссертации состоится 8 октября 2026 г. в 13:00 часов на заседании специализированного совета 023 по физиологии РА, действующего при Институте физиологии имени академика Л. А. Орбели Национальной академии наук Республики Армения (адрес: Республика Армения, 0028, г. Ереван, ул. Братьев Орбели, 22).

РЕЗЮМЕ

Цель данной диссертации — исследование основных механизмов геморрагического действия яда *Macrovipera lebetina obtusa* и оценка возможных путей его нейтрализации с применением экспериментального противоядия и ингибиторов отдельных ферментативных компонентов яда. Особое внимание уделено изучению роли цинк-зависимых металлопротеаз, фосфолипазы A₂ и сериновых протеаз в развитии геморрагических и тканевых повреждений, а также оценке влияния антивенома, маримастата, вареспладиба и PMSF на гематологические, коагуляционные и гистопатологические изменения, вызванные ядом *Macrovipera lebetina obtusa*.

Во введении обосновывается актуальность темы, определяются цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также сведения об апробации результатов, публикациях, структуре и объеме диссертации.

Первая глава, «Обзор литературы», посвящена современным представлениям об отравлениях змеиными ядами, механизмах их местного и системного действия и особенностях ядов представителей семейства *Viperidae*. Особое внимание уделено основным ферментативным компонентам яда *Macrovipera lebetina obtusa* — металлопротеазам, фосфолипазе A₂ и сериновым протеазам, их роли в повреждении сосудистой стенки, нарушении гемостаза, развитии кровоизлияний и

тканевых повреждений, а также современным возможностям противоядной терапии и применения специфических ингибиторов.

Вторая глава, «Материал и методы исследования», посвящена экспериментальному дизайну и методическим подходам исследования. Представлены модели отравления ядом *Macrovipera lebetina obtusa* на мышах и крысах, применение экспериментального овечьего моновалентного противоядия и ингибиторов отдельных компонентов яда — маримастата, вареспладиба и PMSF. Описаны методы гематологического и коагуляционного анализа, гистопатологического исследования сердца, легких, селезенки, печени, почек и кожи, а также оценки локальной геморрагической активности яда и эффективности ее нейтрализации.

Третья глава, «Результаты исследования», посвящена комплексной оценке гематологических, коагуляционных и гистопатологических изменений, вызванных ядом *Macrovipera lebetina obtusa*, и влияния исследуемых средств на эти нарушения. Установлено, что яд вызывает гемоконцентрацию, нарушения системы свертывания крови, повреждение микроциркуляторного русла, геморрагии и изменения тканей внутренних органов. Проведена сравнительная оценка защитного действия экспериментального противоядия и ферментативных ингибиторов, а также изучена зависимость эффективности локального применения противоядия от времени его введения после инъекции яда. Наиболее выраженное подавление локальной геморрагической активности среди исследованных ингибиторов продемонстрировал маримастат.

В заключении обобщены основные результаты исследования. Работа подтверждает, что токсическое действие яда *Macrovipera lebetina obtusa* носит комплексный характер и сопровождается гематологическими и коагуляционными нарушениями, микроциркуляторным повреждением, геморрагиями и полиорганными гистопатологическими изменениями. Полученные данные свидетельствуют об эффективности экспериментального противоядия и обосновывают перспективность дальнейшего изучения комбинированных подходов с использованием противоядия и ингибиторов ключевых ферментативных компонентов яда для ограничения гемостатических нарушений, локальных геморрагических и органных повреждений.

**ASSESSMENT OF HISTOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL CHANGES IN
ANIMALS ENVENOMED BY TRANSCAUCASIAN BLUNT-NOSED VIPER
VENOM FOLLOWING TREATMENT WITH ANTIVENOM AND INHIBITORS
OF SELECTED VENOM COMPONENTS**

Dissertation submitted for the degree of Candidate of Biological Sciences in specialty IG.00.09 — “Human and Animal Physiology.” The defense of the dissertation will take place on October 8, 2026, at 13:00, at a meeting of the Specialized Council 023 on Physiology of the HESC of the Republic of Armenia, operating at the L. A. Orbeli Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (Address: 22 Orbeli Brothers St., Yerevan 0028, Republic of Armenia).

SUMMARY

The purpose of this dissertation is to investigate the principal mechanisms underlying the hemorrhagic effects of *Macrovipera lebetina obtusa* venom and to evaluate potential approaches to its neutralization using an experimental antivenom and inhibitors of selected enzymatic venom components. Particular attention is paid to the role of zinc-dependent metalloproteinases, phospholipase A₂, and serine proteases in the development of hemorrhagic and tissue damage, as well as to the effects of the antivenom, marimastat, varespladib, and PMSF on venom-induced hematological, coagulation, and histopathological alterations.

The introduction substantiates the relevance of the research topic, defines the aim and objectives of the study, and presents its scientific novelty, theoretical and practical significance, as well as information on the validation of the results, publications, structure, and scope of the dissertation.

The first chapter, “Literature Review,” presents current knowledge on snakebite envenomation, the mechanisms underlying its local and systemic effects, and the characteristics of venoms of the *Viperidae* family. Particular attention is given to the major enzymatic components of *Macrovipera lebetina obtusa* venom—metalloproteinases, phospholipase A₂, and serine proteases—and their roles in vascular wall damage, hemostatic disturbances, hemorrhage, and tissue injury. Current approaches to antivenom therapy and the potential application of specific venom enzyme inhibitors are also discussed.

The second chapter, “Materials and Methods,” describes the experimental design and methodological approaches used in the study. Experimental models of *Macrovipera lebetina obtusa* envenomation in mice and rats are presented, together with the application of an experimental ovine-derived monovalent antivenom and inhibitors of selected venom components—marimastat, varespladib, and PMSF. The chapter describes hematological and coagulation analyses, histopathological examination of the heart, lungs, spleen, liver, kidneys, and skin, as well as the assessment of local venom-induced hemorrhagic activity and its neutralization.

The third chapter, “Research Results,” presents a comprehensive assessment of the hematological, coagulation, and histopathological alterations induced by *Macrovipera lebetina obtusa* venom and the effects of the investigated treatments on these changes. The findings demonstrate that the venom induces hemoconcentration, coagulation disturbances, microvascular injury, hemorrhage, and histopathological alterations in multiple organs. The protective effects of the experimental antivenom and enzymatic inhibitors were comparatively evaluated, and the time-dependent effectiveness of local antivenom administration following venom injection was investigated. Among the tested inhibitors, marimastat demonstrated the most pronounced suppression of local hemorrhagic activity.

The conclusion summarizes the main findings of the study. The results confirm that the toxic effects of *Macrovipera lebetina obtusa* venom are complex and are characterized by hematological and coagulation disturbances, microvascular damage, hemorrhage, and multi-organ histopathological alterations. The findings demonstrate the effectiveness of the experimental antivenom and support further investigation of combined therapeutic approaches involving antivenom and inhibitors of key enzymatic venom components to limit hemostatic disturbances, local hemorrhagic damage, and organ injury.

