

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

ՂԱԶԱՐՅԱՆ ԱՆԻ ՎԱԶԱԳԱՆԻ

**«ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱԵՐՈՐԱՅԻՆ
ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ՎԵՐՔԻ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ՎՐԱ**

Ա Տ Ե Ն Ա Խ Ո Ս ՈՒ Թ Յ ՈՒ Ն

**ԺԵ.00.01 «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ
գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման համար**

**Գիտական ղեկավար՝
բ.գ.դ., պրոֆեսոր Հակոբ Վարդանի Թովչյան**

ԵՐԵՎԱՆ 2018

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

	Առաջաբան.....	3
ԳԼՈՒԽ 1.	Գրականության ակնարկ.....	11
ԳԼՈՒԽ 1.1	Վերքային բորբոքային պրոցեսում տեղային ցիտոկինային և մեդիատոր գործոնների դերը պրոլիֆերացիոն ռեակցիաների մոդուլացման ընթացքում.....	11
ԳԼՈՒԽ 1.2	Վերքերի վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության ռեակցիաների մոդուլացիաների վրա ֆիբրոնեկտինի դերը.....	16
ԳԼՈՒԽ 1.3	«Արմենիկում» դեղապատրաստուկի հնարավոր բուժիչ արդյունավետությունը՝ հաշվի առնելով նրա բաղադրիչների ազդեցությունը վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա.....	20
ԳԼՈՒԽ 2.	Հետազոտության նյութը և մեթոդները.....	30
ԳԼՈՒԽ 2.1	Դեղակինետիկ ուսումնասիրությունների նյութը և մեթոդները.....	30
ԳԼՈՒԽ 2.2	Մորֆոլոգիական և իմունամորֆոլոգիական ուսումնասիրությունների նյութը և մեթոդները.....	33
ԳԼՈՒԽ 2.3	Արտադրական գործընթացի վալիդացման նյութը և մեթոդները.....	38
ԳԼՈՒԽ 3.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքները և դրանց մեկնաբանությունը....	39
ԳԼՈՒԽ 3.1	Առնետների արյան մեջ «Արմենիկում» մածուկի դեղակինետիկայի ուսումնասիրության արդյունքները.....	39
ԳԼՈՒԽ 3.2	Վերքային էքսուդատի ցիտոգրամման և մանրէային աղտոտվածությունը փորձարարորեն առաջացված թարախային վերքում՝ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում.....	56
ԳԼՈՒԽ 3.3	«Արմենիկում» մածուկի ազդեցությունը տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վրա փորձարարորեն առաջացված թարախային վերքի պայմաններում.....	75
ԳԼՈՒԽ 3.4	Աերոբային թարախային վերքում ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ակտիվացման մեջ ներգրավված ֆիբրոնեկտինը և eNOS-կախյալ մեխանիզմները «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում.....	91
ԳԼՈՒԽ 3.5	«Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումը.....	107
	Ամփոփում.....	120
	Գրականության ցանկ.....	129
	Հապավումներ.....	141

ԱՌԱՋԱԲԱՆ

Վերքային ինֆեկցիայի խնդիրը մինչ օրս չափազանց արդիական է ժամանակակից բժշկության մեջ: Աշխարհի շատ երկրներում արձանագրվել է տեղային թարախաբոր-բորքային հիվանդություններով հիվանդների թվի նվազման միտման բացակայություն, ինչն առաջին հերթին կապված է հակամանրէային դեղապատրաստուկների, մասնա-վորապես՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ վերքում պերսիստացող միկրոֆլորայի կողմից ռեզիստենտության առաջացման, բուժման համընդհանուր մեթոդների ցածր արդյու-նավետության, բուժման ժամկետների տևողության հետ [Гостущев В.К., Оганесян С.С., 1990; Dhar S. et al., 2007; Saha S.K. et al., 2011]:

Իրավիճակը նկատելիորեն բարդանում է նաև այն հանգամանքով, որ էականորեն փոփոխվում է վերքերի մանրէային պատկերը: Այսպես, վերքերի գրամ-դրական ախտածին միկրոֆլորան դուրս է մղվում գրամ-բացասականի կողմից, աճում է մանրէների L-ձևերի, միկոպլազմների, քլամիդիաների, պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների նշանակությունը: [Kagan Г.Я. и соавт., 1983; Sözen S. et al., 2012; Sun X. et al., 2013; Зильфян А.В., 2014].

Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում ակնհայտ է դառնում, որ վերքում որոշակի միկրոօրգանիզմների և/կամ դրանց կոնկրետ խմբերի պերսիստենցիայի բնույթից և տևողությունից կախված՝ էականորեն խախտվում է տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի փուլայնությունը և մորֆոգենեզը, ինչը մեծապես բարդացնում է սիմպտո-մատիկ և պաթոգենետիկ բուժման արդյունավետ միջոցների ընտրությունը: Բացի ինֆեկցիոն գործոնից և նրա հետ կապված վերքերի «ինքնամաքման» պրոցեսից՝ ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության *in situ* ռեակցիաների առաջացման ճանա-պարհով (առաջին հերթին ավարտուն և անավարտ մակրո- և միկրոֆագոցիտոզի պրո-ցեսների), ոչ պակաս կարևոր դեր է հատկացվում տեղային՝ վերքի փափուկ հյուսվածք-ներում արտադրվող ցիտոկիններին և միջնորդանյութերին: Խոսքն առաջին հերթին գնում է ֆիբրոնեկտին-ցիտոկինի մասին, որը սինթեզվում է բջջային ինֆիլտրատի ֆիբրոբլաստներում, մակրոֆագերում և լեյկոցիտներում, և որը որոշիչ դեր է խաղում *in situ* վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների ակտիվացման պրոցեսում: Դա հաշվի առնելով, մեր կարծիքով, լիովին արդարացված է այնպիսի գիտա-

մեթոդաբանական մոտեցումը, որի համաձայն վերքային ինֆեկցիայի պաթոգենեզի տեսանկյունները, պաթոգենետիկ և սիմպտոմատիկ բուժման նոր արդյունավետ միջոցների փորձարկումը պետք է ուսումնասիրվեն՝ պարտադիր հաշվի առնելով այդ պրոցեսի վրա այնպիսի պլեյոտրոպային էնդոգեն-ակտիվ գործոնի ներգործությունը, ինչպիսին է, մասնավորապես, ֆիբրոնեկտինը: Մեր կողմից առաջ քաշված դրույթն իր հաստատումն է գտնում նաև նրանով, որ ֆիբրոնեկտինը մոդուլացնող ազդեցություն ունի միկրոանոթների էնդոթելային բջիջներում ազոտի օքսիդի սինթեզի պրոցեսների վրա, որը, ինչպես հայտնի է, քանակակախյալ եղանակով ընգծված տոքսիկ ազդեցություն է դրսևորում շարակցահյուսվածքային և պարենքիմատոզային բջիջների վրա:

Վերքային պրոցեսի բուժման նոր արդյունավետ միջոցների ուսումնասիրման համար մեր կողմից ընտրվել է «Արմենիկում» դեղապատրաստուկը:

Հայկական արտադրության «Արմենիկում» դեղապատրաստուկն ունի ազդեցության պլեյոտրոպային սպեկտր, որի ազդեցությունները տարածվում են օրգանիզմի մի շարք ինտեգրատիվ համակարգերի վրա, ինչպես նաև կաթնասունների օրգանիզմի «մանրէային հոմեոստազի» վրա: «Արմենիկումն» իրենից ներկայացնում է հիդրոֆիլ հիմքով բազմաբաղադրիչ քսուք, որի կազմի մեջ մտնում են մասնավորապես յոդ, լիթիում, α-դեքստրին: Անհրաժեշտ է նշել, որ դեղապատրաստուկի հիմնական բաղադրիչներից յուրաքանչյուրն օժտված է միայն իր «սպեցիֆիկ կենսաբանական ակտիվությամբ»՝ կախված իր ֆիզիկաքիմիական հատկություններից, որոնց շնորհիվ էլ իրականացվում է յուրաքանչյուր բաղադրամասի ընտրողական ազդեցությունը այս կամ այն օրգան-համակարգերի վրա:

Դեղապատրաստուկի հակասեպտիկ ազդեցությունը հիմնականում կապված է նրա կազմում յոդի առկայության հետ, որը նկատելի առավելություններ ունի հակաբիոտիկների և սուլֆանիլամիդների համեմատությամբ [Գաբրիելյան Ջ.Տ., Մխիտարյան Ս.Մ., 2001]: Այսպես, յոդ – բարձրամոլեկուլային պոլիմերներն ունեն կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտր, անկախ հարուցիչի տեսակից՝ մանրէների համար մահացու դեղաչափերի չնչին տատանումներ, կարճաժամկետ բուժման հնարավորություն, որը բացառում է մանրէների ադապտացիան և նրանց կայուն ձևերի առաջացումը, կուտակային ազդեցության և թունայնության բացակայությունը: Անհրաժեշտ է

առանձնահատուկ նշել, որ դեղապատրաստուկի կազմի մեջ մտնում է ոչ միայն մոլեկուլային, այլև իոնացված յոդ՝ I_3^- : Սակայն վերջինիս կենսաբանական ազդեցությունները, հատկապես նրա հակամանրէային ազդեցությունը, որն իրականացվում է համադրված դեղապատրաստուկի կազմում, բավականաչափ ուսումնասիրված չեն: Համեմատաբար քիչ են ուսումնասիրված նաև մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի մյուս բաղադրիչի՝ լիթիումի կենսաբանական ազդեցությունները: Կան միայն եզակի տեղեկություններ իոնային տրանսմեմբրանային փոխանակության, ապոպտոզի զարգացման, նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսի, անոթների աճի գործոնի ակտիվացման վրա նրա բուժիչ դեղաչափերի ազդեցության մասին:

Իմունամոդուլյատոր հատկություններ ունեն նաև «Արմենիկումի» կազմի մեջ մտնող պոլիսախարիդները α -դեքստրինի տեսքով: Այսպես, սուլֆատացված դեքստրինները խթանող ազդեցություն են ունենում T-լիմֆոցիտային պոպուլյացիաների վրա, ներառյալ NK-բջջերը՝ իմունակոմպետենտ բջջերի կողմից γ -ինտերֆերոնի ուղղորդված սինթեզի ճանապարհով, ակտիվացնում են T-լիմֆոցիտների հելփերային ենթապոպուլյացիաները և մակրոֆագային ռեակցիան [Harotti K. et al., 1988; Termeer C.C. et al., 1998]:

«Արմենիկում» մածուկի և դեղապատրաստուկի ուղղորդված փորձարկման անհրաժեշտությունը պայմանավորված էր հետևյալ հանգամանքներով.

1. Նշված դեղապատրաստուկը չի դիտարկվում որպես արդյունավետ «բուժիչ միջոց» աերոբային և անաերոբային վերքերի բուժման ժամանակ:
2. Նույնիսկ վերքային պրոցեսի փորձարարորեն մոդելավորման պայմաններում չեն բացահայտվել վերքերի լավացման վրա «Արմենիկումի» ազդեցության հնարավոր հետևանքները:
3. Տարբեր ծագման վերքային պրոցեսի փորձարարական վերարտադրման և այդ մոդելների վրա նոր թերապևտիկ միջոցների փորձարկման պայմաններում մինչ այժմ հատուկ հետազոտության առարկա չեն ծառայել կոնկրետ էնդոգեն գործոնները, որոնք *in situ* պայմաններում էական ազդեցություն են ունենում տեղային բորբոքային պրոցեսի բնույթի և ընթացքի և, առաջին հերթին, տեղային «մանրէային հոմեոստազի» առաջացման, ֆագոցիտային ակտիվության վիճակի, վերականգնողական-

պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների ընթացքի առանձնահատկությունների վրա: Այդպիսի գործոնների թվին են դասվում ֆիբրոնեկտինը, eNOS և NO :

4. Հիմնավորված չէր «Արմենիկում» մածուկում առկա ակտիվ բաղադրիչներից մեկի՝ յոդի դեղաչափը:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները

Սույն հետազոտության նպատակն է «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի և վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա դեղապատրաստուկի ազդեցության ուսումնասիրությունը, «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի ներդրումը:

Նպատակի իրագործման համար մեր կողմից առաջադրվեցին հետևյալ խնդիրները.

1. Կատարել յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի ուսումնասիրություն և համեմատական վերլուծություն երկու (բարձր և ցածր) դեղաչափերով մածուկների կիրառման պայմաններում,
2. Ուսումնասիրել աերոբային թարախային վերքի բորբոքային էքսուդատի բնույթը (ցիտոգրամմա)՝ որոշելով in situ իմունակոմպետենտ բջիջների (մակրոֆագերի և լեյկոցիտների) ֆագոցիտար ակտիվությունը,
3. Ուսումնասիրել վերքային էքսուդատի մանրէային աղտոտվածության բնույթը և աստիճանը (գրամ-բացասական և դրական միկրոֆլորան),
4. Հետազոտել փափուկ հյուսվածքների ախտահարման շրջանում մորֆոֆունկցիոնալ տեղաշարժերը՝ հաշվի առնելով տեղային բորբոքային պրոցեսի փուլային բնույթը,
5. Հետազոտել ֆիբրոնեկտինի և eNOS պարունակության տեղաբաշխման առանձնահատկությունները վերքի փափուկ հյուսվածքներում:
6. Ստացված սեփական արդյունքների հիման վրա որոշել փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի բուժիչ արդյունավետության օգտին վկայող մորֆոֆունկցիոնալ տեղաշարժերի ախտանշանահամալիրը,
7. Իրականացնել «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումը գործարանային պայմաններում:

Գիտական նորույթը

«Արմենիկում» մածուկում առկա ընդհանուր յոդի օպտիմալ դեղաչափի որոշման համար իրականացվել է յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի ուսումնասիրություն. այրվածքային վերքի առաջացված մոդելի վրա երկու (բարձր և ցածր) դեղաչափերով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկների կիրառման պայմաններում չափվել է յոդիդ անիոնի խտությունը մինչև 24ժ ժամամակահատվածի համար, ըստ որի դուրս են բերվել յոդիդ անիոնի դեղակինետիկական ցուցանիշները: Երկու դեղաչափերի կիրառման արդյունքում ստացված ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ վերքային մակերեսին յոդի և յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի խտության մեծացման դեպքում դեպի արյուն յոդի ներթափանցման արագությունը կիրառման տեղից ինչ-որ պահի հասնում է հաստատուն արժեքի, որը բերում է նրան, որ յոդի ավելի ցածր դեղաչափի դեպքում ներծծումը տեղի է ունենում ավելի մեծ արագությամբ, քանի որ այդ դեպքում տեղի չի ունենում փոխադրիչների հագեցում [Ritschel W.A., Kearns G.L., 1998]: Վերջինը թույլ է տալիս ենթադրել, որ մածուկում ընդհանուր յոդի ավելի բարձր դեղաչափի կիրառումը (10,2մգ/կգ) թույլ է տալիս պահպանել յոդի օպտիմալ խտությունը վերքային մակերեսին ավելի երկար ժամանակ, ինչը կնպաստի մածուկի դեղաբանական ազդեցության մեծացմանը:

Թարախային վերքի առաջացված մոդելի վրա բացահայտվել և պաթոգենետիկորեն հիմնավորվել է «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի բուժիչ ազդեցությունը: Կատարված մորֆոլոգիական, մորֆոմետրիկ և իմունամորֆոլոգիական հետազոտություններով հաստատվել է, որ մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկը չափազանց բարենպաստ ազդեցություն է ունենում տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վրա՝ ինչպես մեկնարկային, այնպես էլ վերջնական փուլերում: Վերքային պրոցեսի ընթացքի սկզբնական փուլերում, երբ վերքում գերակշռում էին կատաբոլիկ պրոցեսները, «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի տեղային 3-անգամյա կիրառումն ուղեկցվում էր ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության պրոցեսների խթանմամբ, որը դրսևորվում էր մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլ լեյկոցիտների ֆագոցիտար ակտիվության խթանմամբ՝ ընտրողաբար ուղղված միկրոօրգանիզմներից և մեռուկացված հյուսվածքներից վերքերի մաքրմանը: Կատարված բակտերիա-բջջաբանական

հետազոտություններով հաջողվեց հաստատել, որ արդեն իսկ ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլերում տեղի էր ունենում վերքի «մաքրում» նրանում պերսիստացող գրամ-բացասական և դրական միկրոօրգանիզմներից, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել, որ մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկն ունի արտահայտված մանրէականգ և, հնարավոր է նաև, մանրէասպան ազդեցություն: Ըստ երևույթին, հենց «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի հակամանրէային հատկությունների շնորհիվ վերքային էքսուդատում նկատելիորեն նվազեց դեստրուկտիվ փոփոխված իմունակոմպետենտ բջիջների պարունակությունը (ցիտոգրամմայի արդյունքներով), գերակշռում էին ավարտուն ֆագոցիտոզի պրոցեսները: Արդեն իսկ վաղ փուլերում հայտնաբերված բջջաբանական և մանրէաբանական տեղաշարժերի ախտանշանաբանալիքը «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում մեծապես կանխորոշում է տեղային բորբոքային պրոցեսի սուր փուլի հետագա ընթացքը, որն արտահայտվում էր *in situ* վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների համեմատաբար վաղ ակտիվացմամբ: Այսպես, ի տարբերություն ստուգիչ խմբի, «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում, արդեն իսկ ախտաբանական պրոցեսի վաղ փուլերում տեղի էր ունենում գրանուլյացիոն հյուսվածքի ձևավորում, որը դրսևորվում էր կոլագենագոյացման ինտենսիվացման նշաններով:

Իրականացված իմունամորֆոլոգիական մեթոդներով հաջողվեց հաստատել, որ վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների համեմատաբար վաղ ակտիվացման մեխանիզմում կարևոր դեր ունի *in situ* արտադրվող ֆիբրոնեկտինը: Այսպես, հետազոտվող կենդանիների մոտ արդեն իսկ ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի վաղ փուլերում հայտնաբերված են նաև ֆիբրոնեկտինի բարձր սինթեզի նշաններ, որը խթանում է կոլագենային թելերի ձևավորման մեկնարկային փուլերը: Բացի դրանից, հաջողվեց պարզել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառման պայմաններում վերքի միկրոանոթների էնդոթելիոցիտներում նկատելիորեն նվազում է *eNOS* ակտիվությունը, ինչը նույնպես խիստ բարենպաստ է անդրադառնում վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա, քանի որ հաստատված է, որ ազոտի օքսիդի բարձր խտությունները ցիտոտոքսիկ ազդեցություն են ունենում շարակցահյուսվածքային և իմունակոմպետենտ բջիջների վրա՝ դրանով իսկ ծանրաբեռնելով տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքը:

Հիմնվելով սեփական արդյունքների և առկա գրականության տեղեկությունների վրա՝ կարելի է եզրակացնել, որ վերքային մակերևույթի վրա «Արմենիկում» մածուկ քսելու դեպքում վերքում տեղի է ունենում ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների համեմատաբար վաղ ակտիվացում, որը պայմանավորված է մասնավորապես ֆիբրոնեկտինի *in situ* գերարտազատման պրոցեսներով:

Իրականացվել է «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումը գործարանային պայմաններում՝ երեք իրական խմբաքանակների համար: Որոշվել են տեխնոլոգիական գործընթացի կրիտիկական ցուցանիշները յուրաքանչյուր արտադրական փուլի համար, և դրանց փոփոխման պայմաններում հնարավոր ազդեցությունը արտադրանքի որակի վրա՝ հիմք ընդունելով իրականացված ներգործընթացային նմուշառումների և փորձաքննությունների արդյունքները:

Գիտագործնական նշանակությունը

Ուսումնասիրվել և համեմատվել են «Արմենիկում» մածուկի ակտիվ բաղադրիչներից մեկի՝ յոդի դեղակինետիկական առնետների մոտ 10,2մգ/կգ և 5,1մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկների դեպքում: Արդյունքում ընտրվել է 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկը՝ հաշվի առնելով վերքային մակերևույթին յոդի ավելի երկարատև պահպանումը, և, հետևաբար, ավելի արտահայտված դեղաբանական ազդեցության դրսևորման հնարավորությունը:

2015թ. ՀՀ-ում գրանցվել է վերոնշյալ ընտրված դեղաչափով «Արմենիկում» մածուկը (գրանցման հավաստագիր N14822): Նույն թվականին «Արփիմեդ» ՍՊԸ ընկերությունում դեղի գործարանային արտադրության ներդրման նպատակով իրականացվել է «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումը երեք խմբաքանակների (50-ական կգ) համար, ըստ միջազգային Պատշաճ Արտադրական Գործունեության (ՊԱԳ) պահանջների:

Էքսպերիմենտի պայմաններում հաստատվել են աերոբային վերքային պրոցեսի վրա մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցության նոր մեխանիզմներ: Կատարված համալիր (մորֆոլոգիական, մորֆոմետրիկ և իմունամորֆոլոգիական) հետազոտություններով հաստատվել է, որ «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի

պլեյոտրոպային ազդեցություններն արտահայտվում են վերքում պերսիստացող գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոֆլորայի նկատմամբ նրա հակամանրէային ակտիվությամբ: Հաստատվել է նաև դեղապատրաստուկի ունակությունը՝ ակտիվացնելու ֆիբրոնեկտինի տեղային սինթեզի պրոցեսները՝ էնդոթելիոցիտներում *eNOS* սինթեզի պրոցեսների վրա նրա միաժամանակյա արգելակող ազդեցության պայմաններում, ինչը վերջին հաշվով հանգեցնում է վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների վաղ ակտիվացմանը և վերքերի լավացմանը սուբստիտուցիայի ճանապարհով:

Հենց այդ պատճառով «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի տեղային կիրառումը մաժուկի տեսքով՝ հակաբորբոքային և հակամանրէային սպեկտրի ազդեցություն ունեցող մյուս դեղապատրաստուկների հետ համատեղ, շատ հիմնավոր է, հատկապես այն դեպքերում, երբ թարախային վերքերում ընթացող բորբոքային պրոցեսը ոչ միայն զարգացող, այլև կրկնվող բնույթ է կրում: Բացառված չէ, որ վերջին դեպքում վերքերի մշակումը «Արմենիկում» մաժուկով կարող է միջնորդավորված խթանող ազդեցություն ունենալ ֆիբրոնեկտինի սինթեզի պրոցեսների վրա:

Մեր կողմից *in vivo* պայմաններում հայտնաբերված «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի պլեյոտրոպային բուժիչ ազդեցությունը, վերքային մակերևույթին յոդի երկարատև պահպանման նրա հնարավորությունը, նրա տնտեսական մատչելիությունը, ինչպես նաև թունավորության բացակայությունն աշխատանքային խտություններում, որոնք տատանվում են բավականին լայն սահմաններում, կանխորոշում են դեղապատրաստուկի գործնական կիրառման նպատակահարմարությունը՝ որպես պաթոգենետիկ և սիմպտոմատիկ թերապիայի միջոց թարախային աերոբային վերքերի համալիր բուժման մեջ:

Մեր կողմից իրականացված դեղակինետիկական, մորֆոլոգիական, մորֆոմետրիկ, բջջաբանական, ֆյուորեսցենտա-մանրադիտակային և իմունամորֆոլոգիական հետազոտությունները, արտադրական գործընթացի վալիդացումը և փաստաթղթավորումը կհարստացնեն ուսումնասիրվող դեղի վերաբերյալ գրականության տեղեկությունները, գրանցման փաստաթղթերի փաթեթը, և կօժանդակեն «Արմենիկում» մաժուկի՝ արտահանման նպատակով արտերկրում գրանցման գործընթացին:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Վերքային բորբոքային պրոցեսում տեղային ցիտոկինային եվ մեդիատոր գործոնների դերը պրոլիֆերացիոն ռեակցիաների մոդուլացման ընթացքում

Վերքերի ռացիոնալ բուժումը բժշկության ամենահրատապ և բարդ խնդիրներից մեկն է, որի արդյունավետ լուծումը հավանաբար կփնտրեն բժիշկների դեռ շատ սերունդներ: Վերքային պրոցեսի մասին փոփոխվող պատկերացումները, վիրաբուժության և հակամանրէային բուժման դինամիկ զարգացումը անընդհատ առաջադրում են նոր պահանջներ վերքային ինֆեկցիայի բուժման համար [Bowler P.G., 2001; Гафдугль К.В., Муконин А.А., 2005]:

Սակայն, չնայած հզոր մանրէասպան միջոցների և թանկարժեք սարքավորումների օգտագործմանը՝ թարախաբորբոքային բարդությունների թիվը քիչ է փոփոխվել՝ համեմատած մինչհակասեպտիկ դարաշրջանի հետ, և ԱՄՆ-ում այժմ կազմում է 30 -40%: Այդպիսի բարդությունները 2-3 անգամ մեծացնում են հիվանդների բուժման ժամկետները և գումարները: Օրինակ, ԱՄՆ-ում տարեկան կտրվածքով ծախսվում է մինչև 10 մլրդ դոլար: Վիրաբուժական ստացիոնարների մահացության գլխավոր պատճառը թարախաբորբոքային բարդություններն են: Հակաբիոտիկների լայն օգտագործումը հանգեցրել է այնպիսի մանրէների առաջացմանը, որոնք հարուցում են հատկապես ծանր բարդություններ վերքերի ժամանակ [Фейгельман С., 2007]:

ԱՄՆ-ի հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների (US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) գնահատմամբ՝ տարեկան մոտավորապես 500,000 վիրահատված հիվանդների մոտ առաջանում են հետվիրահատական վերքային ինֆեկցիաներ: Այդպիսի հիվանդները 60%- ով ավելի երկար են մնում ինտենսիվ թերապիայի կենտրոններում, 5 անգամ ավելի հաճախ են վերընդունվում հիվանդանոց և նրանց մոտ 2 անգամ ավելի հաճախ են մահվան դեպքերը, քան այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ առկա չէ հետվիրահատական վերքային ինֆեկցիա: Բուժման ծախսերը զգալիորեն ավելի մեծ են այդպիսի հիվանդների համար [Bratzler D.W., 2005]:

Olson M. (1984) և համահեղինակների հետազոտության տվյալների համաձայն՝ Ամերիկայում հետվիրահատական վերքային ինֆեկցիաների պատճառով հիվանդանոցում մնալու ժամանակահատվածը երկարում է 6-14 օրով: Այդ տվյալները դրամական միավորներով արտահայտելու դեպքում հիվանդանոցային ծախսերի համար ստացվում է հետևյալ պատկերը. 5000\$ մինչև 7000\$ մեկ հիվանդի համար: Վերքային ինֆեկցիաներ առաջանում են վիրահատությունների 4-7% դեպքերում [*Olson M. et al., 1984*] :

Ներկայումս ԱՊՀ երկրներում թարախաբորբոքային վերքերով հիվանդները կազմում են վիրաբուժական պրոֆիլի հիվանդների մոտ 40%-ը [*Абаев Ю.К., 2006*] :

ՌԴ-ում վիրահատված հիվանդների մինչև 10%-ը տառապում է հետվիրահատական վերքային ինֆեկցիաներից, և տարեկան գրանցվում է այդպիսի մինչև 2մլն դեպք [*Фейгельман С., 2007*]:

Նորվեգիայի հիվանդանոցներում կատարված վիճակագրության համաձայն՝ վերքային ինֆեկցիաները կազմում են ներհիվանդանոցային ինֆեկցիաների 28.6%-ը [*Scheel O., 1999*]:

Չնայած բուժման նոր մեթոդների մշակմանը (լազերա-, մագնիսաթերապիա, կառավարելի մանրէային միջավայր, հիպերբարիկ օքսիդացում և այլն), վիրակապերի օգտագործումը հանդիսանում է վերքերի բուժման հիմնական մեթոդը՝ շնորհիվ իր մատչելիության, օգտագործման պարզության և տնտեսական մատչելիության: Մեծացել է հետաքրքրությունը վիրակապական նյութերի և միջոցների մշակման խնդրի շուրջ: Այսպես, միայն ԱՄՆ-ում 45 ընկերություն այսօր արտադրում է ավելի քան 125 վիրակապեր և նրանց 2000 տարատեսակներ [*Абаев Ю.К., 2006*]:

Զգալիորեն շատացել է Արևմտյան Եվրոպայում արտադրվող վիրակապերի անվանացանկը: Վերջին տարիներին էականորեն մեծացել է նաև ԱՊՀ երկրներում թողարկվող վիրակապական նյութերի և միջոցների քանակությունը [*Абаев Ю.К., 2006*]:

Դեռևս նախորդ դարի 80-ական թվականներին շատ հետազոտողներ փաստեցին թարախաբորբոքային հիվանդություններով հիվանդների թվի նվազման միտման բացակայությունը, ինչը կապված է հակամանրէային դեղապատրաստուկների, այդ թվում նաև՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ ախտածին կամ պայմանականորեն ախտածին միկրոօրգանիզմների կայունության մեծացման հետ [*Bartlett J.G., 1990; Федоров В.Д. и соавт., 1996*]: Ըստ Վ.Ի. Ստրուչկովի [*Стручков В.И., 1983*] տարիների ընթացքում

թարախաբորբոքային պրոցեսների, այդ թվում՝ նաև վերքային ինֆեկցիայի հաճախությունը շարունակում է անընդհատ աճել՝ չնայած ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն ծագման հիվանդությունների ախտորոշման և բուժման մեջ նոր մեթոդների ներդրմանը:

Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ աերոբային և անաերոբային թարախային վերքային ինֆեկցիաների ախտածնության ուսումնասիրման ոլորտում ի թիվս այլ հետազոտողների, իրենց արժանի ավանդն են ներդրել նաև հայ հետազոտողները [*Амбарцумян А.Д. и соавт., 1983; 1984; Мхитаров С.Г. и соавт., 1987; Мхитаров С.Г., Бабаханян А.В., 1993; Оганесян С.С. и соавт., 1987; Зильфян А.В., Овсеян Р.С., 1990; Зильфян А.В. и соавт., 1993; Тарвердян Н.А., 1989; 1998; Меликян А.Р., 1994; Зильфян А.В., 2014*]:

Վերքային պրոցեսի զարգացման մեջ ավելի մեծ նշանակություն են սկսում ձեռք բերել այսպես կոչված «ոչ ավանդական» միկրոօրգանիզմները՝ մանրէների L-ձևերը, միկոպլազմները, քլամիդիաները, ռեզիդենտ պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմները [*Зильфян А.В. и соавт., 1982; Никитенко В., Захаров В.В., 2001; Zilfyan A.V. et al., 2009*]:

Վաղուց հաստատված է համարվում, որ վերքային պրոցեսի ընթացքի բնույթը էապես կախված է էթիոլոգիական գործոնից, ներառյալ տարբեր ինֆեկցիոն, ֆիզիկաքիմիական և վնասվածքային գործոնները [*Саакян К.Т., 2004; Азнаурян А.В., 2009; Singh V., et al., 2007; Evans L.V. et al., 2010*]: Միևնույն ժամանակ, անհրաժեշտ է հատուկ նշել, որ էքսպերիմենտում առաջացված այրվածքային և ինֆեկցիոն աերոբ վերքերի մորֆոգենեզը մեծ մասամբ նույնն է [*Evans L.V. et al., 2010; Saha S.K. et al., 2011*]: Խոսքը գնում է, առաջին հերթին, վերքային բորբոքային պրոցեսի խիստ սահմանված ժամանակագրորեն ընթացող կոնկրետ փուլերի մասին: Այսպես, տեղային ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի վաղ փուլերում երկու դեպքում էլ գերակշռում են հիմնականում կատաբոլիկ ռեակցիաները, որոնք կառուցվածքայնորեն արտահայտվում են շարակցական և մկանային հյուսվածքների միջտարածքային մատրիքսի բջիջների և թելանման կառույցների ալտերացիայի նշաններով: Համարյա իդենտիկ են նաև այն տեղաշարժերը, որոնք պայմանավորված են տեղային ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի կոնկրետ փուլում անաբոլիկ ռեակցիաների ակտիվացմամբ, որոնք կառուցվածքայնորեն արտահայտվում են գրանուլյացիոն հյուսվածքի օջախային աճով՝ նրա հետագա հասունացմամբ փխրուն

թելանման շարակցական հյուսվածքի: Երկու առաջացված մոդելներում էլ վերքում աճում է պայմանական ախտածին և ախտածին աերոբ միկրոֆլորան, որի պերսիստենցիան *in situ* մեծապես բարդացնում է վերքային բորբոքային պրոցեսի ընթացքը [Liwimbi O.M. et al., 2007; Фейзельман С., 2007; Rosenthal J. et al., 2013]:

Նմանատիպ է ներկայանում նաև երկու փորձարարորեն առաջացված վերքերի մորֆոգենեզը՝ վերքային պրոցեսի ընթացքի ուշ փուլերում: Երկու դեպքում էլ վերքային վնասման շրջանում տեղի է ունենում շարակցական հյուսվածքի կառուցվածքային վերակազմավորում: Շարակցական հյուսվածքի վերամոդելավորումն արտահայտվում է տեղային վերականգնողական-պրոլիֆերացման պրոցեսների գերակշռմամբ, որն ավարտվում է երկու դեպքում էլ վերքային դեֆեկտի լավացմամբ ռեստիտուցիայի, սակայն ավելի հաճախ՝ սուբստիտուցիայի ճանապարհով [Кузин М.Е., Костюченко Б.М., 1990; Фейзельман С., 2007; Goertz O. et al., 2009]:

Հաշվի առնելով վերը շարադրվածը, ավելի կոնկրետ՝ փորձարարորեն առաջացված այրվածքային և ինֆեկցիոն աերոբ վերքերի մորֆոգենեզի բավական իդենտիկ պատկերը, աերոբ վերքի կոնկրետ մոդելի դեպքում ստացված մորֆոլոգիական տեղաշարժերը կարելի է բավականին իրավացիորեն տարածել նաև այրվածքային վերքի մոդելավորման պայմաններում բորբոքային պրոցեսի ընթացքի տարբեր փուլերում կառուցվածքային տեղաշարժերի վրա: Հաշվի առնելով բավական նման մորֆոգենեզը, տվյալ կոնկրետ դեպքում երկու մոդելները շատ աղեկվատ են էկզոգեն և էնդոգեն կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների և/կամ նրանց համադրությունների «բուժական» հատկությունների հետազոտման համար՝ վերքային պրոցեսի ախտանշանային և ախտաձագումնային բուժման նոր միջոցների որոնման նպատակով:

Վերջին տարիներին էականորեն վերանայվում են այն տեսակետները, որոնք կապված են վերքի բորբոքային պրոցեսի ձևավորման և կոնկրետ փուլերի ընթացքի հետ, հատկապես նրա վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ փուլերի հետ:

Հաստատված է համարվում, որ վերքի բորբոքային պրոցեսի սկզբնական և վերջնական փուլերի «դասական» ընթացքի դեպքում վերքը լավանում է վերքային դեֆեկտի վերականգնման ճանապարհով՝ մաշկի բոլոր բաղկացուցիչ մասերի (էպիթելային և շարակցական հյուսվածքի) և նրա տակ գտնվող մկանային հյուսվածքի

ռեգեներացիայի՝ ռեստիտուցիայի հաշվին: Սակայն մեծամասամբ վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսն ընթանում է մասնակի փոխարինման (սուբստիտուցիայի) ճանապարհով, երբ վերքային դեֆեկտի տեղում առաջանում է հատիկավորված հյուսվածք, որը վերջին հաշվով վերածվում է շարակցականի: Վերքի վերականգման պրոցեսի անբարենպաստ ընթացքի դեպքում (պատճառային գործոն, վնասվածքի տարածվածությունն ու խորությունը, ախտածին ու պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների պերսիստենցիա, օրգանիզմի խախտված ընդհանուր և հատկապես տեղային իմունաբանական ռեակտիվություն, կիրառվող հակամանրէային դեղապատրաստուկների անարդյունավետություն և այլն), առաջացած շարակցական հյուսվածքը սկսում է «փոխակերպվել» սպիայինի: Ի տարբերություն նորմալ սնուցմամբ սպիի, նշված դեպքում առաջանում են գերտրոֆիկ, կելոիդային և ատրոֆիկ սպիներ: Այդ կապակցությամբ ներկայումս փորձեր են ձեռնարկվում բացահայտելու այն մեխանիզմները, որոնք որոշիչ դեր են խաղում գերսնուցված (հիպերտրոֆիկացված), կելոիդային և ատրոֆիկ սպիերի առաջացման պրոցեսում [Вялов С.Л. и соавт., 1999; Messadi D.V. et al., 2004; Desmouliere A. et al., 2005]:

Սպիացման (հիպերտրոֆիկ, կելոիդային և ատրոֆիկ սպիերի ձևավորման) ախտաբանական պրոցեսները, վերքերի մորֆոգենեզի մասին արդի պատկերացումների համաձայն, կապվում են կոլագենային թելերի ոչ լիարժեք դիֆերենցման հետ. նման դեպքերում վերքային դեֆեկտը ներկայացված է կոլագենային թելերի միայն սկզբնական՝ I և III տիպերով:

Այդ կապակցությամբ, մեր կարծիքով, առաջին հերթին առավել հեռանկարային են նոր էնդոգեն ակտիվ գործոնների բացահայտմանն ուղղված հետազոտությունները, որոնք կարող են ընդգրկված լինել վերքի շրջանում վերականգնողական – պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների ձևավորման պրոցեսներում: Այդպիսի գործոններից մեկը հանդիսանում է ֆիբրոնեկտինը, որն արդեն իսկ վերքային պրոցեսի սկզբնական փուլում, բացի մյուս ազդեցությունները, խթանում է նաև կոլագենի կազմավորման պրոցեսները: Այդ կապակցությամբ ախտածագումնային բուժման արդյունավետ միջոցների ընտրությունը, մեր կարծիքով, պետք է հիմնվի նոր, քիչ հայտնի մեխանիզմների ուսումնասիրման վրա՝ կապված վերքի շրջանում փափուկ

հյուսվածքների քայքայման հատվածներում պարունակության տեղաբաշխման առանձնահատկությունների հետ:

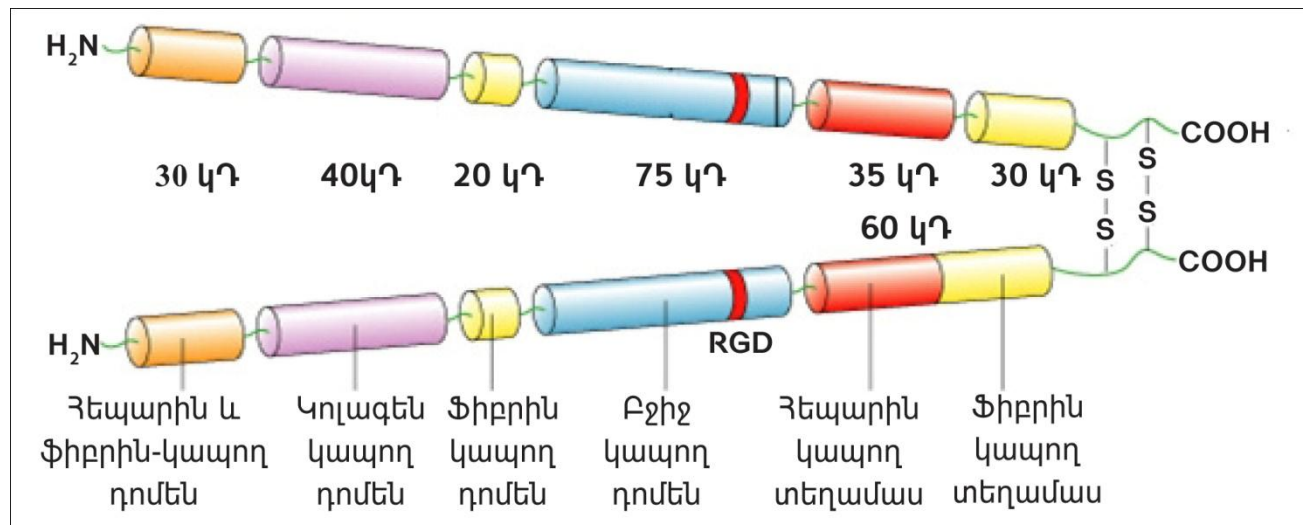
Վերքի բորբոքային պրոցեսի զարգացման և բուժման համալիր հետազոտությունների իրականացումը՝ «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի արդյունավետության փորձարկմամբ, մեր կողմից իրականացվել է՝ պարտադիր հաշվի առնելով աերոբային վերքային պրոցեսի լավացման ընթացքի առանձնահատկությունները և, առաջին հերթին, որոշելով ֆիբրոնեկտինի և NO-ի դերը վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ գործընթացների ձևավորման մեջ:

1.2. Վերքերի վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության ռեակցիաների մոդուլյացիաների վրա ֆիբրոնեկտինի դերը

Ֆիբրոնեկտինը ադիեզիվ գլիկոպրոտեինների շարքին դասվող, C- ծայրերով միացված երկու պոլիպեպտիդներից կազմված միացություն է՝ 400,000-450,000 D մոլեկուլային զանգվածով, որոնք հայտնաբերվում են ինչպես ներքջային՝ պարենքիմատոզ և ստրոմալ բջիջներում, այնպես էլ արտաբջջային մատրիքսում: Ֆիբրոնեկտինի կառուցվածքում գործում են կոնկրետ դոմեններ, որոնք պատասխանատու են տարբեր ֆունկցիաների համար (նկար 1): Այսպես, NH₂-ծայրային դոմենը կազմված է ֆիբրինի և ֆիբրինոգենի կապման տեղամասերից, նրանից հետո տեղայնացված են կոլագեն և հեպարին կապող դոմենները, ինչպես նաև բջիջների ադիեզիայի դոմենը, ֆիբրոնեկտինի COOH-եզրին մոտ տեղայնացված է ևս մեկ հեպարին միացնող դոմեն [Кызник Б.И. и соавт., 1989]:

Ներկայումս հաստատված է համարվում, որ ֆիբրոնեկտինն օժտված է կոլագենային սպիտակուցների որոշակի՝ միայն I և III տեսակների հետ կապվելու ընտրողականությամբ [Bornstein P., Ash J.F., 1977; Vaheri A.M. et al., 1978; Hedman K. et al., 1979], ինչն ապացուցվել է նաև շարակցական հյուսվածքի կուլտիվացման, այսինքն՝ *in vitro* պայմաններում [Engvall E. et al., 1978; Jilek F., Hörman H., 1978; Kleiman H.K. et al., 1981]: Բացի այդ, ֆիբրոնեկտինը կապում է նաև կոլագենին կառուցվածքով մոտ այլ

պրոտեիններ, ներառյալ ագետիլիտիլինէթերազը [Emmerling M. et al., 1981; Menzel E.J. et al., 1981; Tripathi B.J. et al., 2004]:



Նկար 1. Ֆիբրոնեկտինի կառուցվածքը

<http://www.zoology.ubc.ca/~alorch/ecm/gallery2.htm>

Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ որպես ֆիբրոնեկտինի սինթեզման աղբյուրներ դիտարկվում են տարբեր օրգան- համակարգերում տեղայնացված «սեկրետորային բջիջները»: Մասնավորապես, շարակցական հյուսվածքում ֆիբրոնեկտինի սինթեզի աղբյուրներ են հանդիսանում դիպլոիդ ֆիբրոբլաստները և էնդոթելիոցիտները [Baum B.J. et al., 1977; Yamada K.M., Olden K., 1978; Mosher D.F., Williams E.M., 1978]:

Շարակցական հյուսվածքի բջիջների կողմից սինթեզվող ֆիբրոնեկտինն ակտիվ մասնակցություն է ունենում կոլագենագոյացման գործընթացներում՝ կոլագենի և կառուցվածքով կոլագենին մոտ սպիտակուցների հետ չլուծվող կոմպլեքսների ձևավորման ճանապարհով՝ դրանով իսկ պահպանելով միջբջջային մատրիքսի ներքին կառուցվածքը [Литвинов Р.И., 1984]: Ֆիբրոնեկտինին որոշակի դեր է հատկացվում նաև օրգանիզմի ոչ սպեցիֆիկ պաշտպանական ռեակցիաների կազմավորման մեջ:

Հաստատված են համարվում մի շարք ախտածին և պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների ադիեզիվ ունակությունները՝ կապված իրենց մակերևույթի վրա էնդոգեն ակտիվ նյութեր, այդ թվում՝ նաև ֆիբրոնեկտինը «կլանելու» ունակության հետ: Մի կողմից, ֆիբրոնեկտինն ունի մակրոֆագային և լեյկոցիտային շարքի բջիջների ակտիվացման հաշվին ֆագոցիտոզն ուժեղացնելու ունակություն [Blumenstock F.A. et al., 1978;

Molnar J. et al., 1979, Sevilla C.A. et al., 2013], մյուս կողմից՝ բշտիկային (ալվեոլային) և որովայնամզային (պերիտոնեալ) մակրոֆագերն իրենք են հանդես գալիս որպես ֆիբրոնեկտինի սինթեզի աղբյուրներ: Ավելին, ըստ Pommier C և համահեղինակների և Բ.Ի. Կուզնիկի և համահեղինակների՝ ֆիբրոնեկտինի ընկալիչները հայտնաբերված են բշտիկային մակրոֆագերում, 70% պոլիմորֆամիջուկային լեյկոցիտների և 58% մոնոցիտների մոտ [*Pommier C. et al., 1970; Кузник Б.И. и соавт., 1989*]:

Ֆիբրոնեկտինը վերքային ինֆեկցիայի դեպքում կարևոր դեր է կատարում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների կազմավորման մեջ [*Ducket F., 1972; McDonald J.A. et al., 1982*]: Տարբեր ծագման վերքերի դեպքում հյուսվածքի արտաբջջային մատրիքսում ֆիբրոնեկտինի լոկալիզացիայի տեղային առանձնահատկությունները բերված են բազմաթիվ հետազոտություններում [*Linder E. et al., 1978; Stenman S., Vaheri A. et al., 1978; Weiss M.A. et al., 1979*]:

In vitro և *in vivo* պայմաններում հաստատվել է, որ ֆիբրոնեկտինը առաջացված վերքի շրջանում կարևոր դեր է կատարում արտաբջջային շարակցահյուսվածքային կառույցների մակերևույթի վրա բջիջների ադիզիվայի համար [*Grinnel F., 1978; Yamada K.M., Olden K., 1978; Mosher D.F., Williams E.M., 1978*]: Այսպես, երբ ֆիբրոնեկտինն ադսորբվում է ֆիբրինի հետ, վերքի շրջանում ֆիբրինի մակերևույթի վրա ֆիբրոբլաստների ադիզիվան իրականացվում է ֆիբրոնեկտինի ներկայությամբ, [*Grinnel F. et al., 1980*]: Ավելին, կոլագենի կցումները ֆիբրոբլաստների հետ տեղի են ունենում ֆիբրոնեկտինի ներկայության պայմաններում [*Bornstein P., Ash J.F., 1977; Vaheri A. et al., 1978; Uchida N. et al., 1979*]:

Ինչպես հետևում է վերը նշված գրականության աղբյուրներից, արտաբջջային մատրիքսում տեղայնացված ֆիբրոնեկտինը պետք է դիտարկել որպես ինտեգրացիոն պրոցեսների ձևավորման պարտադիր բաղադրիչ, որոնք ուղղված են վերքային դեֆեկտի ամբողջականության վերականգնմանն ինչպես ռեստիտուցիայի, այնպես էլ սուբստիտուցիայի ճանապարհով: Ֆիբրոնեկտինի քեմոտաքսիկ հատկությունների շնորհիվ վերքի փափուկ հյուսվածքների վնասվածքի շրջանում սկսում են կուտակվել ֆիբրոբլաստներ: Շատ ուշագրավ է, որ ֆիբրոբլաստների միգրացիայի պրոցեսների վրա, բացի արտաբջջային կերպով տեղայնացված ֆիբրոնեկտինից, էական

ազդեցություն են ունենում հյուսվածքային մակրոֆագերը, որոնք, ինչպես նշվել է վերևում, ունեն ֆիբրոնեկտին սինթեզելու և յուրացնելու ունակություն: Ֆագոցիտար շարքի բջիջներում տեղայնացված ֆիբրոնեկտինը միջնորդավորված կերպով խթանում է ֆիբրոբլաստների և հարթ մկանային բջիջների (այդ թվում՝ նաև միկրոանոթների միոցիտների) տրոհումը, նույն մակրոֆագերում գործող աուտոկրին մեխանիզմի շնորհիվ մակրոֆագային աճի գործոնի արտադրման միջոցով [Martin B.M. et al., 1983; Кузник Б.И. и соавт., 1989]: Տեղավորվելով էնդոթելային բջիջների մակերևույթի վրա և նոր ձևավորված կոլագենային թելերին համընթաց՝ ֆիբրոնեկտինը միկրոանոթների էնդոթելիոցիտների նկատմամբ դրսևորում է քեմոտաքսիկ ակտիվություն՝ դրանով իսկ ապահովելով նոր ձևավորված անոթների հավասարակշռված աճը [Clark R. et al., 1983]:

Այսպիսով, ներկայումս ֆիբրոնեկտինը պետք է դիտարկել որպես բորբոքային ռեակցիայի միջնորդ, որը խթանում է գրանուլյացիոն հյուսվածքի ինդուկցիան և դիֆերենցումը վերքի շրջանում և նրա փխրուն շարակցական հյուսվածք դառնալու հետագա փուլերը:

Այդ իսկ պատճառով ներկայումս վերքային պրոցեսի պաթոգենեզի և մորֆոգենեզի մեխանիզմները դիտարկելիս պետք է մորֆոֆունկցիոնալ հետազոտությունների ընդհանուր սպեկտրում անպայման ներառել նաև ֆիբրոնեկտինի որոշումը՝ նկատի ունենալով նրա տեղային ախտաբանական պրոցեսի կոնկրետ փուլերում ընթացող արտա- և ներբջջային տեղայնացման ընդհանուր առանձնահատկությունները: Առաջ քաշված դրույթը հավասարաչափ տարածվում է նաև այն հետազոտությունների վրա, որոնք ուղղված են վերքային բորբոքային պրոցեսի ախտանշանային և ախտաբանական բուժման նոր արդյունավետ միջոցների փորձարկմանը:

Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ վերքային պրոցեսի ընթացքում ֆիբրոնեկտինի ազդեցության թիրախ կարող է լինել նաև էնդոթելիոցիտներում արտադրվող ազոտի օքսիդը (NO): Ընդունված է, որ բարձր խտություններով ազոտի օքսիդն ունի ազդեցության արտահայտված ցիտոտոքսիկ սպեկտր, ներառյալ նաև ֆիբրոբլաստային և էնդոթելային շարքի բջիջների վրա: Ինչպես հայտնի է, ըստ էնդոթելիոցիտներում էնդոթելային ազոտի օքսիդ սինթազի (eNOS) ակտիվության՝ հնարավոր է դատել ազոտի օքսիդի սինթեզի համար պատասխանատու ռեակցիաների կասկադի

մասին: Մի շարք հեղինակներ փաստում են մազանոթների էնդոթելիոցիտների կողմից արտադրվող ազոտի օքսիդի բացասական դերը թարախային վերքում պրոլիֆերատիվ պրոցեսների ընթացքի վրա [Colak T. et al., 2007; Mastrodimou N. et al., 2008; Сменаян С.А., 2013]:

Այսպես, ըստ մի շարք հեղինակների [Areno S. et al., 2005; Viji R. et al., 2009], ֆիբրոնեկտինն արգելակում է ազոտի օքսիդի սինթեզը էնդոթելային բջիջներում և, դրանով իսկ, նպաստում վերքային վնասման շրջանում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների ձևավորմանը:

Ամբողջ վերը շարադրվածը, մեր կարծիքով, թելադրում է վերքային բորբոքային պրոցեսի ինդուկցիայի և այդ ֆոնի վրա «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի փորձարկման պայմաններում, հատուկ հետազոտությունների իրականացումը՝ ուղղված փոխադարձորեն կապված և/կամ միմյանց բացառող պրոցեսների հաստատմանը, որոնք պայմանավորված են բորբոքման այնպիսի մոդուլացնող գործոններով, ինչպիսին են ֆիբրոնեկտինը և eNOS:

1. 3. «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի հնարավոր բուժիչ արդյունավետությունը՝ հաշվի առնելով նրա բաղադրիչների ազդեցությունը վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա

Մեզ հասանելի գրականության մեջ կան կցկտուր տեղեկություններ, որոնք շոշափում են «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի և մածուկի՝ օրգանիզմի առանձին ինտեգրատիվ համակարգերի (իմունային, էնդոկրինային և միզասեռական) մորֆո-ֆունկցիոնալ վիճակի վրա ազդեցության տեսանկյունները:

«Արմենիկում» մածուկը կազմված է ակտիվ և օժանդակ նյութերից: Ակտիվ նյութը, որը «Արմենիկումի» պատրաստուկի չոր խտանյութն է, կազմում է նրա 22,5%: Այն բաղկացած է յոդից (I_2) – 5,93%, կալիումի յոդիդից (KI) – 8,89%, լիթիումի քլորիդից (LiCl) – 0,15%, դեքստրինից ($C_{18}H_{32}O_{16}$) – 74,13%, պոլիվինիլ սպիրտից (C_2H_4O) – 2,23%, նատրիումի քլորիդից (NaCl) 6,67% և ջրից 2%: Կազմի մեջ մտնող բաղադրիչներն ունեն յուրաքանչյուր նյութին բնորոշ կենսաբանական ակտիվություն:

Տվյալ գլխի այս բաժնում նպատակահարմար համարեցինք ներկայացնել կոնկրետ տեղեկություններ «Արմենիկումի» երեք բաղադրիչների՝ յոդի, լիթիումի, α -դեքստրինի

կենսաբանական ազդեցությունների մասին, որոնք հիմնականում ազդում են իմունա-
էնդոկրինային համակարգի վրա: Բացի այդ, ամփոփ ձևով կներկայացվեն և կվեր-
լուծվեն առկա գրականության տեղեկությունները, որոնք վերաբերում են մեր կողմից
փորձարկվող դեղապատրաստուկի հակամանրէային հատկություններին: Նշված
առումով անհրաժեշտ է նշել, որ «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի անալոգների և
նախատիպերի մասին համեմատաբար սպառիչ տեղեկություններ բերված են հայ
գիտնականներ Է.Ս. Գաբրիելյանի և Լ.Մ. Մխիթարյանի բավականին տեղեկատվական
հետազոտություններում [Գաբրիելյան Յ.Ս., Մխիթարյան Լ.Մ., 2001]: Սակայն տեղին է նշել
նաև ԱԵ Ֆեդորենկոյի կողմից կատարված ուսումնասիրությունները, համաձայն որի
նշվում է, որ բժշկության մեջ կիրառվող բավականին մեծ թվով դեղամիջոցներ են
առկա, որոնք պարունակում են «Արմենիկումի» այս կամ այն բաղադրիչը, ինչպես նաև
նրա մի քանի կառուցվածքային նմանությանը մի շարք յոդբարձրպոլիմերներին:
Պրեպարատի կազմությունը բավականին ինքնատիպ է և այն օժտված է հակա-
մանրէային, հակավիրուսային և իմունախթանիչ հատկությամբ [Փեդորենկո Ա.Է., 2002]:
Այդ պատճառով, կրկնություններից և սույն գլխի ծավալի արհեստական ընդլայնումից
խուսափելու համար նպատակահարմար համարեցինք կանգ առնել դեղապատ-
րաստուկի կենսաբանական ակտիվության որոշման որոշ առանցքային օղակների վրա՝
հաշվի առնելով նրա բաղադրիչները յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում:

«Արմենիկումի» կազմության մտնում է α -դեքստրին՝ յոդի մոլեկուլների հետ
կոմպլեքսի ձևով, որը յոդբարձրապոլիմերային միացություն է՝ **յոդոֆոր**:

Որոշ կենսաբանական ցուցանիշների առկայության պայմաններում (նկատի է
առնվում հակամանրէային ազդեցության սպեկտրը), յոդ-բարձրապոլիմերները, ի
տարբերություն հակաբիոտիկների և սուլֆանիլամիդների, ունեն մի շարք առավելու-
թյուններ [Furudate S. et al., 1997; Mcdonnell G., Russell A.D., 1999; Գաբրիելյան Յ.Ս. և
Մխիթարյան Լ.Մ., 2001]:

Ըստ նշված հեղինակների՝ յոդի բարձրապոլիմերային միացությունների համար
բնորոշ են հետևյալ հատկությունները.

1. Կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտր,
2. բարձր քիմիաթերապևտիկ ինդեքս,

3. զուգահեռություն փորձանոթում և կենդանի օրգանիզմում ազդեցությունների միջև,
4. անկախ հարուցիչի տեսակից, մանրէների համար մահացու դեղաչափերի չնչին տատանումներ,
5. հարուցիչի տեսակի կամ շտամների նախնական որոշման անհրաժեշտության բացակայություն,
6. կարճաժամկետ բուժման հնարավորություն, որը բացառում է մանրէների կայուն ձևերի առաջացումը,
7. կուտակային ազդեցության բացակայություն, ինչը, հաշվի առնելով ոչ տոքսիկ լինելը, տալիս է ինտենսիվ և անընդհատ բուժման հնարավորություն,
8. կիրառման տարբեր եղանակների դեպքում թունայնության և կողմնակի երևույթների գործնականորեն բացակայություն:

Ինչպես նշում են Է.Ս.Գաբրիելյանը և Լ.Մ. Մխիթարյանը, «Արմենիկումը» պետք է դասել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների թվին, քանի որ դեղապատրաստուկի էֆեկտները պայմանավորված են նրա կազմի մեջ մտնող յոդի և լիթիումի կենսաբանական ակտիվությամբ [Габриелян Э.С., Мхитарян Л.М., 2001]:

Յոդի հակամանրէային հատկությունները կապված են նրա՝ միկրոօրգանիզմներում փոխանակության պրոցեսները ուղղակիորեն և/կամ անուղղակիորեն արգելակելու ունակության հետ: Խախտված ներքջային պրոցեսներում որոշիչ մեխանիզմներից մեկը հանդիսանում է թթվածնի օքսիդացնող ունակության զգալի բարձրացումը, որն առաջանում է միկրոօրգանիզմներում յոդի և ջրի փոխազդեցության ժամանակ [Reimer K. et al., 1998]:

Յոդի փոքր դեղաչափերը կիրառվում են նաև այն հիվանդների բուժման համար, որոնք տառապում են վահանաձև գեղձի գերֆունկցիայի տարբեր դրսևորումներով, քանի որ յոդը դեղաչափակախյալ ճանապարհով արգելակում է թիրեոթրոպ հորմոնի սինթեզը հիպոֆիզի (մակուղեղի) առաջային բլթում [Ильин А.И., 2000]:

Հարկ է նշել, որ ազատ յոդ չպարունակող դեղապատրաստուկները՝ անօրգանական յոդիդները, զուրկ են հակամանրէային հատկություններից: Պերօրալ ներմուծման դեպքում հեշտությամբ ներծծվում են և արագ քայքայվում: Ավելին, անօրգանական յոդիդներ օգտագործելիս հաճախ բարդություններ են առաջանում. դեղապատրաստուկները զուրկ չեն կողմնակի ազդեցություններից [Steen M., 1993; Drosou A., 2003]:

Յոդը մտնում է նաև բնական և սինթետիկ հորմոնների՝ թիրեոիդի, տրիյոդ-թիրոնինի, թիրեոկոմբի, թիրեոտոլի, լեվոթիրոքսինի, յոդթիրոքսինի և այլնի կազմի մեջ:

Յոդի նշված դեղապատրաստուկները լայնորեն կիրառվում են հիպոթիրեոզի և հիպոֆիզի (մակուղեղի) գերֆունկցիայի դեպքում [Герасимов Г.А., 1996]:

Կլինիկական պրակտիկայում, ինչպես նշվեց, հաճախ կիրառվում են յոդի միացություններն օրգանական պոլիմերային նյութերի հետ (յոդոֆորներ): Ի տարբերություն ազատ յոդի, յոդոֆորները, որպես կանոն, չունեն տոքսիկ ազդեցություն, իսկ մի շարք ինֆեկցիոն հիվանդությունների դեպքում ունեն հակամանրէային ազդեցության վառ արտահայտված սպեկտր [Lin K. et al., 1996; Габриелян Э.С., Мхитарян Л.М., 2001]: Կարևոր է նշել, որ նման բարձրպոլիմերային միացությունների արտահայտված հակամանրէային ազդեցությունը պայմանավորված է նրա կազմում ոչ թե մոլեկուլային, այլ իոնացված յոդի՝ I_3^- առկայությամբ:

Մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի կազմի մեջ մտնում են նաև պոլիսախարիդներ՝ α -դեքստրինի տեսքով: Ի տարբերություն մյուս պոլիմերների, ածխաջրային պոլիմերները բնութագրվում են կենսաբանական միջավայրերում իրենց կոնֆորմացիոն հատկությունների հարաբերական անկայունությամբ՝ կապված նրանց ճյուղավորման հատվածներում կապերի տարբեր տեսակների առկայության հետ [Кочетков Н.К., 1986]: Ինչպես իրավացիորեն նշում են Ն.Ա. Պլատեն, և Ե.Ե. Երգոժինը «...«պատվաստումային» տեսակի պոլիմերների ազդեցության ընտրողականությունը թույլ է տալիս բացառել դեղապատրաստուկի ներգործությունն առողջ օրգանների վրա և նվազեցնել բուժիչ միջոցների դեղաչափերը» [Платэ Н.А., Васильев А.Е., 1986; Ергожин Е.Е. и соавт., 1998]:

Ինչպես նշվեց վերևում, մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի կազմի մեջ մտնում են պոլիսախարիդներ: Բացառված չէ, որ «Արմենիկումի» իմունազենության բարձր մակարդակը պայմանավորված է նաև նրա կազմի մեջ մտնող պոլիսախարիդներով՝ նրանց ածխաջրային շղթաների ճյուղավորվածության հետևանքով:

Սուլֆատացված դեքստրիններն ունեն իմունիտետի կոնկրետ օղակների ընտրողական ակտիվացման ունակություն [Harotti K. et al., 1988; Termeer C.C. et al., 1998]: Այսպես, դեքստրինները միջնորդավորված ճանապարհով խթանում են մակրոֆագերի ֆագոցիտար ակտիվությունը և Կ-ինտերֆերոնի արտադրությունը T-լիմֆոցիտների և NK-բջջիչների կողմից:

Բացառված չէ, որ մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի պլեյոտրոպ/իմունախթանիչ հատկությունները՝ որպես վերքերի բուժման ժամանակ արդյունավետ գործոններ, պայմանավորված են ոչ միայն յոդով, այլև նրա կազմի մեջ մտնող պոլիսախարիդներով:

«Արմենիկումի» իմունախթանիչ հատկություններն ուսումնասիրվել են հայ գիտնականների խմբի կողմից [Давтян Т.К. и соавт., 2001]: Հեղինակների կողմից *in vitro* պայմաններում ստացվել են չափազանց տեղեկատվական տվյալներ սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ իմունային ռեզիստենտության վիճակի մասին աճի միջավայրում «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի տարբեր դեղաչափեր ներմուծելիս: Նպատակահարմար ենք համարում փոքր-ինչ ավելի մանրամասն քննարկել հեղինակների ստացած տվյալները, քանի որ վերջիններս օգնում են կատարված սեփական հետազոտությունների արդյունքները մեկնաբանելիս: Այդ տվյալները նաև նախադրյալ կծառայեն մեկնաբանելու համար «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի՝ տեղային «իմունաբորբոքային ռեակցիայի» բնույթի և ընթացքի առանձնահատկությունների վրա մոդուլացնող ազդեցության հնարավոր մեխանիզմների մեկնաբանման համար:

Այսպես, առաջին փուլում հեղինակների կողմից ուսումնասիրվել է «Արմենիկումի» ազդեցությունը հումորալ և բջջային իմունային պատասխանի ինդուկցիայի վրա *in vitro* պայմաններում: Մոդելային փորձերով հեղինակների կողմից հաստատվել է, որ փորձարկվող դեղապատրաստուկն ունի ախտածին միկրոօրգանիզմների (*S.aureus*, *Y.enterocolitica*) հակածինների նկատմամբ մարդու կուլտիվացվող լիմֆոցիտների հումորալ և բջջային իմունային պատասխանի ինդուկցիայի խթանման բավականին արտահայտված ունակություն: Երկրորդ փուլում ուսումնասիրվել է «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ունակությունը՝ փոխազդելու իմունոգլոբուլինների մոլեկուլների հետ: Հետազոտությունների անցկացման համար նախադրյալ են ծառայել մի շարք հեղինակների գիտական մշակումները, որոնց համաձայն դեքստրինի ածանցյալներն ունեն T-լիմֆոցիտների CD₄ ընկալիչների N-ծայրային իմունոգլոբուլինանման դոմենի հետ կապվելու ունակություն [Schols D. et al., 1990; Corbeil J., Richman D.D., 1995; Jagodinski P.P. et al., 1999]: Ավելին, ինչպես հայտնի է, մյուս պոլիսախարիդները՝ դեքստրինները և դեքստրին-սուլֆատն ունեն ցիտոկինների սինթեզի, պրոլիֆերացիայի, ադի-

զիայի և ապոպտոզի վրա ազդեցության արտահայտված իմունամոդուլացնող սպեկտր [Schols D. et al., 1997; Zacharopoulos V.R., Phillips D.M., 1997; Sverremark E., Fernandes C., 1998]:

Հայ հեղինակների կողմից կատարված հետազոտությունների կարևորությունը պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ «Արմենիկումի» կազմի մեջ մտնում են դեքստրիններ, որոնք հանդիսանում են մատրիցայի բաղադրիչներից մեկը և ունակ են փոխազդել իմունոգլոբուլինների հետ: Հեղինակների կողմից հաստատվել է փորձարկվող դեղապատրաստուկի իմունոգլոբուլին-կապող ակտիվությունը շիճուկային իմունոգլոբուլինների հետ: Ըստ հեղինակների՝ «Արմենիկում» ունի ոչ սպեցիֆիկ իմունագլոբուլին-կապող ակտիվություն:

Հատուկ ուշադրության են արժանի հեղինակների ստացած տվյալները «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի և T-լիմֆոցիտների ենթապոպուլյացիաների, B-լիմֆոցիտների և մոնոցիտների փոխազդեցության մասին:

Մոդելային փորձերով *in vitro* պայմաններում հաստատվել է, որ «Արմենիկումը» լիմֆոցիտների և մոնոցիտների խառը սուսպենզիայում հավաստիորեն նվազեցնում է CD₂ և CD₁₄ պարունակությունը: CD₂ T-լիմֆոցիտների և CD₁₄-մոնոցիտների պարունակության նվազեցումն «Արմենիկում» կիրառելիս հեղինակների կողմից մեկնաբանվում է դեղապատրաստուկի պոլիսախարիդային բաղադրիչի և լիմֆոցիտների և մոնոցիտների մակերևույթին համապատասխան ընկալիչների կապման տեսանկյունից: Փորձարկվող դեղապատրաստուկը սպեցիֆիկ կերպով կապվում է T-բջջիչների CD₄-ընկալիչին:

Պետք է հատուկ նշել, որ «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի իմունամոդուլացնող հատկությունները հեղինակները կապում են նրանում դեքստրինների առկայության հետ: Եթե «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի իմունամոդուլացնող էֆեկտները հետազոտողների կողմից կապվում է նրա կազմում α -դեքստրինի առկայության հետ, ապա նրա հակամանրէային ակտիվությունը, ըստ մի շարք հայ հեղինակների [Акопян И.С. и соавт., 2007], պայմանավորված է դեղապատրաստուկում ինչպես իոնացված, այնպես էլ մոլեկուլային յոդի առկայությամբ [Габриелян Э.С., Мхитарян Л.М., 2001]: Որպես «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի հնարավոր հակամանրէային ազդեցություն դիտարկվում է հետևյալ մեխանիզմը. դեղապատրաստուկի կազմի մեջ մտնող յոդը

փոխազդում է միկրոօրգանիզմների վիրուլենտ շտամների ռեակտոգեն խմբերի հետ (NH_2^- , SH^- և OH^-) [Красильников А.П., 1995]: Ըստ Ի.Ս. Հակոբյանի և համահեղինակների, «Արմենիկում» դեղապատրաստուկն ունի համեմատաբար լայն հակամանրէային ակտիվություն [Акопян И.С. и соавт., 2007]: Այսպես, հեղինակների կողմից *S. aureus* L-ձևով, կլինիկական թունածին *Cryptococcus neoformans*, *Clostridium Perfringens* շտամով փորձարարորեն առաջացված ինֆեկցիաների մոդելներում, հաստատվել է, որ փորձարկվող դեղապատրաստուկն ունի արտահայտված հակամանրէային ակտիվություն:

Բացի այդ, հեղինակների կողմից գրեթե նույնական տվյալներ են ստացվել ներքին օրգանների մանրէային աղտոտվածության վերաբերյալ: Այսպես, միկրոօրգանիզմների գաղութների թիվը փորձարկվող խմբերում (աճի միջավայրում դեղապատրաստուկն ավելացնելիս) 100-1000 անգամ ավելի փոքր է եղել, քան ստուգիչ խմբում: Հեղինակների կողմից վիճարկվում են նաև տեսանկյունները, որոնք կապված են «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ունակության հետ՝ փորձարարորեն առաջացված ինֆեկցիոն պրոցեսի պայմաններում ակտիվացնելու ֆագոցիտար ռեակցիան, որը կարելի է դասել «վտանգավոր-ֆագոցիտար» կատեգորիային [Davtyan T. et al., 2004]: Բացառված չէ, ինչպես նշում են հեղինակները, որ «Արմենիկումի» հակամանրէային ակտիվության փորձարկման պայմաններում «օպսոնիզացիան որոշվում է նրանով, որի միկրոօրգանիզմին միացող հակամարմինները պայմանավորում են նրա արագ կլանումը ֆագոցիտի կողմից շնորհիվ այն բանի, որ մանրէային բջջին միացած ֆագոցիտն ունի ընկալիչ իմունոգլոբուլինի Fe-ֆրագմենտի համար, ինչով էլ բացատրվում է մանրէային աղտոտվածության զգալի նվազումն արյան փորձանմուշներում»:

Ինչպես մեր կողմից նախկինում նշվել է, «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի կազմի մեջ նանոմոլյար խտություններով մտնում է նաև լիթիում: Ըստ Ա.Ի. Իլինի (2000)՝ լիթիումի փոքր չափը և նրա մյուս կապերը նույնպես «Արմենիկումի» կազմի մեջ մտնող պոլիսախարիդների հետ պայմանավորում են լատերալ դիֆուզիայի ուժեղացումը բջջային երկշերտ թաղանթներում: Սակայն նրա կենսաբանական ազդեցությունները տարբեր իմունադեֆիցիտային վիճակների ընթացքի վրա, ներառյալ ՄԻԱՎ-ինֆեկցիաները, ոչ բավարար կերպով են ուսումնասիրված: Ավելին, մեզ հասանելի գրականության մեջ բացակայում են տեղեկությունները, որոնք վերաբերում են

լիթիումի աղերի ազդեցությանը ներքին օրգանների բազմաֆունկցիոնալ վիճակի վրա ինչպես նորմայի, այնպես էլ ախտաբանության պայմաններում: Մեզ հասանելի գրականության մեջ առկա են եզակի, երբեմն բավականին կցկտուր տեղեկություններ, որոնցում ներկայացվում են հիմնականում էքսպերիմենտալ հետազոտությունների արդյունքները, որոնք շոշափում են նրա կենսաբանական ազդեցության բացառապես մոլեկուլային և ենթամոլեկուլային մեխանիզմները [Kim H.K. et al., 2007; Sun A. et al., 2007; Wang J.S. et al., 2008; Focosi D. et al., 2009]:

Հայտնի է, որ ներյոնալ ինոզիտոլֆոսֆատները կարգավորում են կալցիումի մակարդակները ի պատասխան մակերեսային բջջային ընկալիչների ակտիվացման: Լիթիումի ազդեցության մեխանիզմներից մեկը հանդիսանում է նրա փոխազդեցությունը լիպիդների հետ: Այսպես, բուժիչ խտություններով լիթիումը նվազեցնում է ներյոնալ ինոզիտոլֆոսֆատների մակարդակը ինոզիտոլ-1-ֆոսֆատազի ակտիվության արգելակման ճանապարհով: Ի հաշիվ ընկալիչ-գուանին-նուկլեոտիդի և G-պրոտեինի կապի ճնշման, լիթիումն արգելակում է թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոնը [Goodman, Gilman, 1991; Lithium-systemic action, 1995]: Ըստ Մ.Ի. Բալաբոլկինի և Ս.Գ. Ինգբարի՝ լիթիումն արգելակում է թիրեոիդ հորմոնների սինթեզի պրոցեսները [Балаболкин М.И. и соавт., 1990; Ингбар С.Г., 1997]:

Լիթիումը դեղաչափակախյալ ճանապարհով մոդուլացնող ազդեցություն է ունենում ապոպտոզի զարգացման, անոթների աճի գործոնի ակտիվության, նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսի վրա գլիկոգեն-սինթետազ- կինազ- 3β միջոցով [Kast R.E., 2008]:

Լիթիումային դեղապատրաստուկները կիրառություն են գտնում մի շարք այնպիսի հիվանդությունների և ախտաբանական վիճակների վրա, ինչպես էպիլեպսիան, աֆեկտիվ և օրգանական պսիխոզները, տարբեր ծագման մոլազարային վիճակները, նեյրոպենիան [Ильин А.И., 2000; Merendino R. et al., 2000]:

Ն.Պ. Բգատովայի և համահեղինակների հետազոտություններով հաստատվել է լիթիումի կարբոնատի նանոչափ մասնիկների ներմկանային ներմուծումն ուղեկցվել է ինտակտ մկանային հյուսվածքում մակրոֆագերի և արյունատար միկրոանոթների քանակության բարձրացմամբ, մկանաթելերի քայքայման ֆոնի վրա: Լիթիումի կարբոնատի ներմուծումից հետո՝ հետազոտության համեմատաբար ուշ

ժամկետներում, հեղինակները մկանային հյուսվածքում դիտել են լիթումի մասնիկների ֆագոցիտոզի երևույթներ, ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների ակտիվացում, միջմկանային տարածությունների ֆիբրոզ: Պետք է նշել, որ մկանային հյուսվածքում դիստրոֆիկ պրոցեսները լիթումի կարբոնատի մասնիկների ներմուծման պայմաններում կրում էին անցումային, տրանզիտորային բնույթ, քանի որ, ինչպես նշում են հեղինակները, էքսպերիմենտի 30-րդ օրը տեղի էր ունենում մկանային հյուսվածքի կառուցվածքի լրիվ վերականգնում: Լիթումի կարբոնատի մասնիկների ներմկանային ներմուծման պայմաններում մկանային հյուսվածքներում քայքայիչ պրոցեսների առաջացումը հեղինակները բացատրում են ազատ ռադիկալային ակտիվության պրոցեսների ուժեղացմամբ՝ թթվածնի ռեակտիվ ձևերի ինդուկցիայի և մալոնային դիալդեհիդի կուտակման ճանապարհով [Бородин Ю.И. и соавт., 2010; Бзатова Н.П. и соавт., 2014]: Ընդ որում՝ այդ պրոցեսը կրում է ոչ սպեցիֆիկ բնույթ, քանի որ շատ մետաղների նանոչափ մասնիկների տոքսիկ ազդեցության հիմնական մեխանիզմներից մեկը հանդիսանում է օքսիդացնող սթրեսը [Jiang J. et al., 2008]:

Վերլուծելով առկա չափազանց սուղ, չհամակարգված և համեմատաբար քիչ տեղեկատվական գրականության տեղեկությունները, որոնք վերաբերում են լիթումի կենսաբանական էֆեկտներին, կարելի է հանգել հետևյալ եզրակացության.

1. Լիթումի տարբեր աղերի նանոմոլեկուլային խտությունները թունավոր ազդեցություն են ունենում կաթնասունների օրգանիզմի հյուսվածքների վրա՝ օքսիդատիվ սթրեսի համար պատասխանատու պրոցեսների ակտիվացման ճանապարհով:
2. Ախտաբանությունում, իսկ հնարավոր է նաև ինտակտ օրգանիզմում, լիթումն ակտիվ մասնակցություն է ունենում իոնային տրանսմեմբրանային փոխանակության մեջ:
3. Բավականին վիճարկելի են այն տեսանկյունները, որոնք կապված են դիստրոֆիայի պրոցեսների վրա և, առավել ևս, մկանային և շարակցական հյուսվածքներում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների վրա լիթումի աղերի ազդեցության հետ:
4. Լիթումի դեղապատրաստուկներն առաջացնում են արյան սպիտակ բջիջների ուժեղացված պրոլիֆերացիա ողնուղեղում, ինչով հնարավոր է դառնում դրանց կիրառումը լեյկոպենիայի դեպքում:

Մեր հետազոտության պայմաններում, լիթումի կենսաբանական ազդեցության ուսումնասիրման համար կոնկրետ գիտամեթոդաբանական մոտեցումների բացակայությունը, բնականաբար դժվարացնում է ստացած սեփական արդյունքների մեկնաբանումը, քանի որ մենք կոնկրետ տվյալներ չունենք վերքային բորբոքային պրոցեսի զարգացման պայմաններում շարակցական հյուսվածքի կառուցվածքային կազմակերպման և, առավել ևս, նրա մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա լիթումի աղերի ազդեցության մասին: Ավելին, կենսաբանական էֆեկտները, որոնք առաջանում են լիթումի կոնկրետ աղերը ներմուծելիս, հազիվ թե համադրելի լինեն այն լիթումի էֆեկտների հետ, որը մտնում է մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի կազմի մեջ:

Եզրափակելով գրականության ներկայացված ամփոփումը, որը վերաբերում է «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության տեսանկյուններին, անհրաժեշտ է նշել ներքոբերյալը:

Չնայած կոմբինացված «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի վերը նկարագրված բազմակողմանի հատկություններին (հակամանրէային, հակաբորբոքային, իմունամոդուլյատոր ազդեցություններ), վերջինը մինչ այժմ չի դիտարկվում որպես արդյունավետ միջոց աերոբային և անաերոբային վերքերի բուժման ժամանակ: Պետք է հատուկ նշել նաև այն ոչ պակաս կարևոր հանգամանքը, որ տարբեր միջոցների, դեղապատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրումը վերքային բորբոքային պրոցեսի մոդելների վրա ներկայումս ոչ մի կերպ չպետք է սահմանափակվի միայն մորֆոգենեզի տեսանկյուններով: Այդ կապակցությամբ, բացի մորֆոլոգիական և մորֆոմետրիկ հետազոտություններից, հատուկ հետազոտության առարկա պետք է ծառայեն *in situ* արտադրվող կենսաբանարեն ակտիվ գործոնները, որոնք մոդուլացնող ազդեցություն են ունենում բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջների, գրանուլյացիոն հյուսվածքի ձևավորման և դիֆերենցման վրա: Մեր կոնկրետ դեպքում հատուկ հետազոտության առարկա կծառայեն ֆիբրոնեկտինի և eNOS-ի պարունակության տեղաշարժերը վերքային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի տարբեր փուլերում, «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

2.1 Դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների նյութը և մեթոդները

Յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի ուսումնասիրությունների համար օգտագործվել են 168 սպիտակ Վիստար տիպի 160-180գ զանգվածով արու առնետներ, որոնք բաժանվել են 3 խմբի.

I (Ինտակտ) խումբ - 12 առնետ, որոնց մոտ այրվածքներ չեն առաջացվել և «Արմենիկում» մածուկ չի քսվել:

II (Ստուգիչ) խումբ- 12 առնետ, որոնց մոտ առաջացվել են ջերմային այրվածքներ, բայց չի կիրառվել «Արմենիկում» մածուկ:

III (Հետազոտվող) խումբ- 144 առնետ, որոնց մոտ առաջացվել են այրվածքներ և կիրառվել է «Արմենիկում» մածուկ՝ 5,1մգ/կգ (1-ին ենթախումբ, 72 առնետ) և 10,2մգ/կգ (2-րդ ենթախումբ, 72 առնետ) դեղաչափերով: Հետազոտվող խմբի կենդանիները ուսումնասիրվել են ըստ ժամանակացույցի. արյունը կենդանիներից վերցվել է դեղի կիրառումից հետո 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 14 և 24 ժամ անց: Յուրաքանչյուր ժամանակային կետի հետազոտման համար օգտագործվել է 6 առնետ:

Հետազոտվող և ստուգիչ խմբերի կենդանիների մոտ թիկունքի շրջանում, մարմնի մակերևույթին թույլ հպման պայմաններում, առաջացվել են 3-րդ աստիճանի ջերմային այրվածքներ 6սմ² մակերեսով պղնձե թիթեղի օգնությամբ, որը էլեկտրական կարգավորվող տաքացման համակարգով տաքացվել է մինչև 250°C: Ջերմային այրվածքներ առաջացնելու էքսպոզիցիան տևել է 10-15վ, որի ընթացքում ջերմաստիճանը մաշկի տակ հասել է 50-60°C:

Այրվածքների առաջացումից 5-7 րոպե հետո հետազոտվող խմբի երկու ենթախմբերի կենդանիների վերքային ամբողջ մակերևույթին քսվել է 5,1 մգ/կգ և 10,2 մգ/կգ դեղաչափերով «Արմենիկում» մածուկ, որը ծածկել է վերքը:

Կենդանիների մոտ այրվածքների առաջացումը և հետագա գործողությունները իրականացվել են եթերային անզգայացման պայմաններում: Կենդանիները այրվածքի առաջացումից հետո պահվել են առանձին, առանց վիրակապերի:

Կենդանիներից արյան շիճուկը ստացվել է համընդհանուր ընդունված մեթոդով: Կենդանիներին գլխատելուց հետո առանձնացված արյունով փորձանոթները 1 ժամ

պահվել են 8-15°C պայմաններում, այնուհետև լաբորատոր ցենտրիֆուգով (ՕՓԻ-3.2, Ռուսաստան) ցենտրիֆուգվել են 3000 պտ/րոպ արագությամբ 10 րոպեի ընթացքում: Ցենտրիֆուգելուց հետո հեղուկ ֆազը՝ վերին շերտը (շիճուկը), զգուշորեն անջատվել է նստվածքից:

Մինչ իոն-զգայուն էլեկտրոդով չափագրում կատարելը նախապես կատարվել է յոդիդ իոնների քրոմատոգրաֆիկ անջատում այլ հալուցեններից ուժեղ անիոն փոխանակման խեժով (strong anion exchange (SAX) resin Alltech* SAX Maxi-Clean*) քարթրիջի միջոցով [Abraham G.E., 2006]:

Այդ նպատակով, շիճուկը «SAX- strong anion exchange» քարթրիջով անցկացնելուց հետո, այն լվացվել է հետևյալ սխեմայով՝

- ✓ 5մլ 0,05 M նատրիումի նիտրատի (NaNO_3) լուծույթով, ֆտորի իոններից ձերբազատման համար - էլուենտը թափվել է;
- ✓ 5մլ 0,01 M նատրիումի նիտրատի լուծույթով, բրոմի իոններից ձերբազատման համար - էլուենտը թափվել է;
- ✓ Յոդիդ անիոնը անջատելու համար քարթրիջով բաց է թողնվել 5M նատրիումի նիտրատի 5մլ լուծույթ:
- ✓ էլուենտը, որը պարունակում էր յոդիդ անիոն, հավաքվել է փորձանոթների մեջ:

Չափագրումից առաջ յուրաքանչյուր փորձանոթի մեջ ավելացվել է մինչև 10 մլ թորած ջուր [Abraham G.E. et al., 2004]:

Յոդիդ անիոնի խտությունը նշված միջավայրում որոշվել է պոտենցաչափական եղանակով՝ էլեկտրոդի ուղղակի ընկղմմամբ փորձանոթի լուծույթի մեջ: Չափագրումները կատարվել են Thermo Scientific™ Orion™ Model 720A plus pH/mV/ISE Benchtop Meters սարքով, Thermo Scientific™ Orion™ Iodide Electrodes (Thermo Fisher Scientific) (ԱՄՆ) Իոն սելեկտիվային էլեկտրոդի միջոցով, որի չափման դիապազոնը համապատասխանում է 5×10^{-8} առ 1.0 M (5×10^{-3} to 127,000 ppm) միջակայքին:

Արյան մեջ յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի վալիդացումն իրականացվել է համաձայն Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, FDA պահանջների [Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, FDA 2013]:

Հետազոտվող դեղի դեղակինետիկ ցուցանիշների հաշվարկը կատարվել է դեղակինետիկ ծրագրով՝ Kinetica 4.4.1 (TermoElectronCorporation, 2004):

Դեղակինետիկայի ուսումնասիրման համար կիրառվել են հետևյալ դեղակինետիկական չափորոշիչները, որոնք հաշվարկվել ըստ ներքոբերված դեղակինետիկական բանաձևերի [Ritchel W.A., Kearns G.L., 1998].

D , մգ/կգ - մեկ առնետին քսված մածուկում ընդհանուր յոդի դեղաչափը;

C_{max} , մկգ/մլ - պատրաստուկի առավելագույն խտությունը արյան շիճուկում;

t_{max} , ϕ - Յոդիդ անիոնի առավելագույն խտության գրանցման ժամանակը;

K_a , ϕ^{-1} - ներծծման արագության հաստատուն;

K_{el} , ϕ^{-1} - էլիմինացիայի արագության հաստատուն;

$t_{1/2}$, ϕ - կիսադուրսբերման ժամանակ ($\ln 2 / K_{el}$);

AUC_{0-t} , [(մկգ/մլ)] ϕ - դեղակինետիկական կորի մակերես, հաշվարկվում է տրապեցիաների գումարման մեթոդով ներարկման պահից մինչև կորի վերջին էքսպերիմենտալ ճանապարհով գրանցված խտությունը (C_t);

$AUC_{0-\infty}$, [(մկգ /մլ)] ϕ - դեղակինետիկական կորի մակերես, բնորոշում է յոդիդ անիոնի ամբողջ քանակությունը արյան մեջ, հաշվարկվում է տրապեցիաների գումարման մեթոդով միացության ներարկման պահից մինչև լրիվ էլիմինացիան $AUC_{0-t} + C_t/K_{el}$; որտեղ C_t վերջին էքսպերիմենտալ ճանապարհով գրանցված խտությունն է;

V_{ss} , մլ/կգ - բաշխման ծավալը կինետիկական հավասակշռության հաստատման պահին, երբ յոդիդ անիոնի՝ հյուսվածքներ և օրգաններ ներթափանցման և դեպի արյուն վերադարձի արագությունները գործնականորեն հավասար են (D/Cl);

Cl (մլ/ր) - Յոդիդ անիոնից արյան մաքրման արագությունը.

F , % - հարաբերական կենսամատչելիություն, $F = (AUC_{0-\infty 1} \cdot D_2) / (AUC_{0-\infty 2} \cdot D_1)$

MRT , ϕ - օրգանիզմում դեղապատրաստուկի պահման միջին ժամանակ ($1/K_{el}$);

Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծության համար օգտագործվել են հանրահաշվական միջինը, ստանդարտ շեղումը և վարիացիայի գործակիցը:

Վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է Graph Pat Prism 3.03 և Microsoft Excel 2007 համակարգչային ծրագրերով: Յուրաքանչյուր վիճակագրական վերլուծությունը սկսելուց առաջ իրականացվել է հետազոտվող խմբերի տվյալների՝ նորմալ սփռման չափորոշիչներին համապատասխանության ստուգումը: Խմբերի միջև քանակական ցուցանիշների միջինները համեմատելիս, երբ փոփոխականների սփռման կորը չի համապատասխանել նորմալ սփռման չափորոշիչներին, օգտագործվել է Մանն-Վիտնեյի թեստը, իսկ եթե համապատասխանել է նորմալ սփռման չափորոշիչներին, ապա Ստյուդենտի զուգավորված T թեստը:

Վարկածների երկկողմանի թեստավորումն անցկացվել է հավաստիության 0,05 մակարդակի պայմաններում:

Վերլուծություններն իրականացվել են տվյալների ամբողջական հավաքագրումից հետո: Վիճակագրական բոլոր վերլուծություններն իրականացվել են հավաստիության 95%-ոց միջակայքում: Վիճակագրորեն հավաստի համարվել են միայն $P < 0,05$ մեծությամբ տարբերությունները:

2.2 Մորֆոլոգիական և իմունամորֆոլոգիական ուսումնասիրությունների նյութը և մեթոդները

«Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցության հնարավոր բուժիչ արդյունավետության գնահատումը վերքային պրոցեսի կանխարգելման և բուժման ընթացքի վրա մորֆոլոգիական և իմունամորֆոլոգիական մեթոդներով ուսումնասիրման նպատակով իրականացվող փորձերում օգտագործվել են 312 հատ 130-150գ զանգվածով, արու սպիտակ առնետներ: Կենդանիները պահվել են վիվարիումի ստանդարտ պայմաններում (բնական լուսավորվածություն՝ 12 ժամ լույս, 12 ժամ մութ, օդի ջերմաստիճանը $+18-+20^{\circ}\text{C}$, խոնավությունը՝ 50-60%) պլաստմասե $55 \times 45 \times 15$ սմ չափերով վանդակներում, որոնց հատակին լցվել է փայտի խոշոր թեփ, յուրաքանչյուրում 4-6 կենդանի:

«Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցությունը վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա ուսումնասիրելու նպատակով իրականացվող փորձերում կենդանիների ազդրի վրա առաջացվել է թարախային վերքի մոդել՝ համաձայն Ս.Ս. Հովհաննիսյանի կողմից առաջարկված սխեմայի [Օգанесян С.С. и соавт., 1987]: Կենդանիների ազդրի ներքին

(մեդիայ) մակերևույթին առաջացվել են գծային վերքեր՝ 3,0 սմ երկարությամբ, որոնք ներթափանցել են մաշկի բոլոր շերտերով, կտրվել են նաև մաշկի կենտրոնական բաժինները հատած մասի երկու կողմերով:

Ուսումնասիրվող կենդանիները ստորաբաժանվել են երկու խմբի՝ ստուգիչ և փորձարկվող: Փորձարկվող խմբի կենդանիների վերքային մակերևույթին քսվել է «Արմենիկում» մածուկ (արտադրող՝ «Արփիմեդ» ՍՊԸ) 5գ/կգ կենդանու զանգվածին հաշվարկով: 5գ/կգ դեղաչափը հանդիսանում է «Արմենիկում» մածուկի առավելագույն բուժիչ դեղաչափը առնետների համար: Հաստատված է, որ «Արմենիկում» մածուկի՝ 5գ/կգ դեղաչափով միանվագ և բազմանվագ կիրառումները չեն ուղեկցվում առնետների և ճագարների մաշկի վրա թունավոր և գրգռիչ ազդեցությամբ: 12 ժամվա ընթացքում՝ 3 անգամ, 4-ժամյա ինտերվալներով, վերքային մակերևույթին քսվել է 750մգ «Արմենիկում» մածուկ, նոսրացված 3մլ ֆիզլուծույթով: 750մգ «Արմենիկում» մածուկում պարունակվում է 10,2մգ/կգ ընդհանուր յոդ, այսինքն՝ այն դեղաչափը, որը մեր կողմից հաստատվել էր «Արմենիկում» մածուկի բաղադրության մեջ մտնող յոդի դեղակինետիկայի ուսումնասիրության ժամանակ:

Ստուգիչ և փորձարկվող խմբերի կենդանիները էքսպերիմենտից դուրս են բերվել տեղային բորբոքային պրոցեսի 3, 5 և 8 օրերին՝ պահպանելով ԵՊԲՀ էթիկայի հանձնաժողովի կողմից ներկայացող բոլոր անհրաժեշտ պայմանները: Յուրաքանչյուր ենթախմբում օգտագործվել է 20-ական կենդանի: Առնետներից հետազոտման նպատակով կենսանյութեր ստանալու համար կենդանիները քնեցվել են 400մկգ/կգ դեղաչափով քլորալիդիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ:

Վերքային հյուսվածքից որակյալ պատրաստուկների ստացման համար (3-8մկմ) նպատակահարմար համարեցինք պատրաստել թարմ սառեցված կրիոստատային հատածներ: Այս մեթոդն ունի մի շարք առավելություններ պարաֆինային պատրաստուկների ստացման մեթոդի նկատմամբ, մասնավորապես՝

1. Պարաֆինային պատրաստուկների պատրաստումը ծավալուն գործընթաց է:
2. Պարաֆինային պատրաստուկների ստացման ժամանակ հյուսվածքները ենթարկվում են ոչ ցանկալի ջերմային և քիմիական մշակման, այսինքն՝ ֆիքսումը և

ջրագրկումը սպիրտներում՝ մինչև 100%, քսիլոլով մշակումը, 56°C ջերմային մշակումը 1:1 քսիլոլ-պարաֆինով, այնուհետև՝ պարաֆինով:

3. Թարմ սառեցված կրիոստատային պատրաստուկների ստացման ժամանակ հյուսվածքները տրավմայի են ենթարկվում ընդամենը մեկ անգամ՝ -20°C-ում սառեցնելիս:

Պատրաստված կրիոստատային հատածները կտրվել են հատուկ ֆիրմային ածելիի օգնությամբ, ֆիքսվել են մեթիլ սպիրտում 20ր, որից հետո ներկվել հեմատոքսիլին-էոզինով, ազուր-II էոզինով:

Վերքային էքսուդատի բջջային կազմի ցիտոլոգիական և մորֆոմետրիկ (ցիտոգրամմա) քննության համար պատրաստվել են քսուկ-դրոշմվածքներ, որոնք ներկվել են ազուր II-էոզինով:

Պլանիմետրիկ հետազոտությունները (վերքային էքսուդատի բջիջների հաշվարկը) կատարվել են Գ.Գ. Ավտանդիլովի կողմից առաջարկված հիստոստերեոմետրիկ ցանցի միջոցով [Автандилов Г.Г., 1973]:

Քսուկ-դրոշմվածքները ենթարկվել են նաև ֆյուրորոքրոմավորման ակրիդինային նարնջագույնով [Пирс Э., 1962]: Նման մեթոդիկ մոտեցումը թելադրված էր մեթոդի համեմատաբար բարձր տեղեկատվությամբ, մասնավորապես՝

1. Ելնելով ֆյուրորոքրոմի տինկտորիալ առանձնահատկություններից, մեթոդը թույլ է տալիս մակրոֆագա-լեյկոցիտային շարքի բջիջներում միաժամանակ բացահայտել դիստրոֆիկ բնույթի վաղ և խորացած փոփոխությունները:
2. Մեթոդը թույլ է տալիս բիոթյեկտներում բացահայտել գրամ-բացասական (կանաչ ֆյուրոբեսցենցիա) և գրամ-դրական (կարմիր ֆյուրոբեսցենցիա) միկրոֆլորայի առկայությունը [Strugger S., 1949; Михайлов И.Ф., Дьяков С.И., 1961]:
3. Մեթոդը թույլ է տալիս մակրոֆագերում և լեյկոցիտներում բացահայտել ֆագոցիտային ռեակցիայի բնույթը (անավարտ և ավարտուն ֆագոցիտոզ):

Պատրաստուկները դիտվել են “Micros” ֆիրմայի (Ավստրիա) եռօկուլյար լուսային մանրադիտակի օգնությամբ: Միկրոֆոտոների թվայնացված պատկերները ստացվել են Canon ֆիրմայի ֆոտոխցիկով, որը մանրադիտակից պատկերը ստացել է Canon

610/620-52mm կցորդի միջոցով և վերարտադրվել են Canon Camera Window Launcher from Canon Inc ծրագրային փաթեթի միջոցով:

Վերքի թարմ սառեցված կտորներից պատրաստվել են կրիոստատային հատածներ՝ 5-7մկմ հաստությամբ, որոնք ենթարկվել են իմունաֆլուորեսցենտային փորձաքննության՝ ֆիբրոնեկտինի որոշման համար: Իրականացվել է Կունսի անուղղակի ռեակցիա՝ դեղապատրաստուկների մշակման առաջին փուլում օգտագործելով ֆիբրոնեկտինի դեմ ճագարային շիճուկ՝ “Sigma” (ԱՄՆ), որը, ըստ արտադրողի հրահանգների, ընտրողաբար ռեակցիայի մեջ է մտնում ոչ միայն մարդու, այլև առնետի, մկան, այծի, խոզի, հավի և ցուլի հյուսվածքների հետ: Շիճուկը աշխատանքային վիճակի է բերվել 1:50 հարաբերակցությամբ 0,01M ֆոսֆատա-աղային բուֆերում (pH 7,4) լուծելու միջոցով:

Մեթոդի իրականացման երկրորդ փուլում օգտագործվել է նշագրված FITC շիճուկը ճագարի IgG դեմ՝ “Sigma” ընկերության արտադրության (ԱՄՆ): Շիճուկը աշխատանքային վիճակի է բերվել 1:20 հարաբերակցությամբ 0,01M ֆոսֆատա-աղային բուֆերում (pH 7,4) լուծելու միջոցով:

Դրվել են անհրաժեշտ (բացասական) ստուգիչներ, որոնք թույլ են տալիս բացառել ֆլուորեսցենցիայի ոչ սպեցիֆիկ բնույթը: Այդ նպատակով Կունսի անուղղակի ռեակցիայի իրականացման երկրորդ փուլում, ճագարի IgG դեմ նշագրված FITC շիճուկի փոխարեն, պատրաստուկների վրա քսվել են համապատասխանաբար պիտակավորված FITC շիճուկներ մարդու, առնետի և մկան IgG դեմ՝ “Sigma” ընկերության արտադրության (ԱՄՆ):

Աուտոլումինեսցենցիայի բացառման համար վերքի շրջանից պատրաստուկները ուսումնասիրվել են կամ առանց երկու շիճուկներով մշակման, կամ միայն ֆիբրոնեկտինի դեմ ճագարի շիճուկով մշակումից հետո:

Պատրաստուկների մշակման բոլոր փուլերն իրականացվել են իմունամորֆոլոգիական փորձաքննության անցկացման արձանագրության կետերի խիստ պահպանմամբ՝ ըստ “Sorin” ընկերության (ԱՄՆ) հրահանգների:

Վերքային վնասվածքի շրջանի փափուկ հյուսվածքներից թարմ սառեցված կրիոստատային հատածները ենթարկվել են իմունամորֆոլոգիական ուսումնասիրության՝ eNOS որոշման համար: Իրականացվել է նաև Կունսի անուղղակի ռեակցիա՝ հատած-

ների մշակման առաջին փուլում կիրառելով eNOS դեմ հակամարմիններ: Կունսի ռեակցիայի երկրորդ փուլում օգտագործվել է նշագրված FITC հակաճագարային IgG այծի դեմ՝ “Sigma” ընկերության արտադրության (ԱՄՆ): Պատրաստուկների մշակման բոլոր փուլերը և ռեակցիայի սպեցիֆիկության որոշման համար անհրաժեշտ ստուգիչները համանման էին նրանց, որոնք կիրառվել են մեր կողմից ֆիբրոնեկտինի իմունամորֆոլոգիական ուսումնասիրության ժամանակ:

Պլանիմետրիկ հետազոտություններ կատարվել են Գ.Գ. Ավտանդիլովի կողմից առաջարկված հիստիոստերեոմետրիկ ցանցի կիրառմամբ: Յուրաքանչյուր կտորից ստացվել են 5 կրիոստատային հատածներ՝ հետազոտվող նյութի տարբեր մակարդակներում: Ինչպես նշվեց վերևում, իրականացվել է իմունաֆլուորեսցենցիայի անուղղակի ռեակցիա՝ վերքի փափուկ հյուսվածքներում ֆիբրոնեկտին և eNOS հայտնաբերելու համար: Յուրաքանչյուր հետազոտվող պատրաստուկում հաշվարկել են սպեցիֆիկ ֆլուորեսցենցիայի դաշտեր չորս փոքր քառակուսիներով, որոնք պատահականորեն համընկել են 25 կետեր-զոնդերի հետ յուրաքանչյուր քառակուսում (ֆլուորեսցենցիայի պայմանական միավոր՝ ՖՊՄ): Սպեցիֆիկ ֆլուորեսցենցիայի օջախների հաշվարկից հետո պատրաստուկի 4 քառակուսիներում դուրս է բերվել միջին թվաքանական ցուցանիշը, որը հետագայում ներմուծվել է վարիացիոն շարք: Յուրաքանչյուր ենթախմբում քանակական իմունաֆլուորեսցենտային քննության են ենթարկվել վերքերի փափուկ հյուսվածքներից կտորներ՝ ստացված 20 կենդանիներից: Պատրաստուկները դիտվել են եռօկուլյար լումինեսցենտային մանրադիտակով “Boeco” (Գերմանիա)՝ հիստիոստերեոմետրիկ ցանցով՝ տեղակայված օկուլյարում:

Իրականացված մորֆոլոգիական և իմունամորֆոլոգիական հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է IBM SPSS Statistic20 ծրագրային փաթեթի միջոցով անկախ ընտրության T-կրիտերիաների (Ստյուդենտի կրիտերիաների) միջոցով: Վերլուծություններն իրականացվել են տվյալների ամբողջական հավաքագրումից հետո: Վիճակագրական բոլոր վերլուծություններն իրականացվել են հավաստիության 95%-ոց միջակայքում: Վիճակագրորեն հավաստի համարվել են միայն $P < 0,05$ մեծությամբ տարբերությունները:

2.3 Արտադրական գործընթացի վալիդացման նյութը և մեթոդները

«Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումն իրականացվել է ըստ ՊԱԳ պահանջների [*Guide to GMP for Medicinal Products, PIC/S January 2015*], 3 հաջորդական խմբաքանականների համար (50-ական կգ):

«Արմենիկում» մածուկի արտադրության ընթացքում, մածուկի պատրաստման փուլում յոդի քանակական պարունակության համասեռության ստուգման նպատակով կատարվել են նմուշառումներ (10-ական նմուշ) քսութային զանգվածի տարբեր մասերից: Պարկուճավորման գործընթացի սկզբում, մեջտեղում և վերջում վերցվել են պարկուճների նմուշներ՝ նրանցում յոդի քանակական պարունակության և պարկուճներում լցավորված զանգվածի ստուգման համար:

Յոդի քանակական պարունակության որոշումը կատարվել է տիտրման եղանակով, ըստ դեղագրքային պահանջների [*Eur.Ph.8.0, Iodine*]:

ԳԼՈՒԽ 3.

ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՄԵԿՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

ԳԼՈՒԽ 3.1. ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵՋ «ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

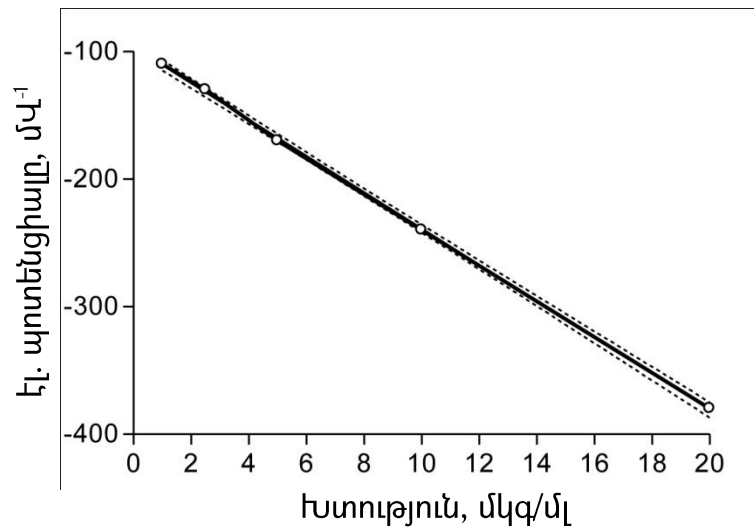
Յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի ուսումնասիրությունը առնետների մոտ այրվածքային վերքի վրա «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո մեր կողմից կատարվել է այրվածքային մակերևույթին երկու տարբեր դեղաչափերով (5,1մգ/կգ և 10,2 մգ/կգ) ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ քսելուց հետո: Յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի ուսումնասիրության համար նախապես իրականացվել է արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի հայտնաբերման անալիտիկ մեթոդի վալիդացում՝ ըստ հետևյալ ցուցանիշների՝ գծայնություն, աշխատանքային սահման, հստակություն, ճշտություն, վերարտադրելիություն, կայունություն և պահման ժամանակ:

3.1.1. Արյան մեջ յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի վալիդացման արդյունքները

ա) Գծայնություն և աշխատանքային սահման

Ըստ *Abraham G.E., Flechas J.D., 2004*, տվյալների, պինդֆազային էքստրակցիայի կիրառումից հետո յոդիդ անիոնի հայտնաբերման սահմանը պոտենցիոմետրիկ եղանակով կազմում է 0,6մկգ/մլ որը համապատասխանում է 0,05մկՄ/լ խտությանը: Հիմնվելով այս հեղինակների ստացած տվյալների վրա՝ մեր կողմից հետազոտվել է յոդիդ անիոնի՝ 1-20 մկգ/մլ խտությունների սահմաններում գրանցված էլեկտրական պոտենցիալը յուրաքանչյուր խտության եռակի վերլուծության պայմաններում:

Հաստատվել է չափազատման կորագծի գծայնությունը յոդիդ անիոնի հետևյալ խտությունների համար՝ 1; 2,5; 5; 10; 20 մկգ/մլ: Գծայնության և աշխատանքային սահմանների հետազոտման արդյունքները ցույց են տվել, որ յոդիդ անիոնի որոշումը այդ տիրույթում ապահովում է լավ գծայնություն, որը ըստ կոռելիացիայի գործակցի ($r=0,9987$), X և Y առանցքների հատման մեծություններով համապատասխանում է FDA-ի պահանջներին (r -ոչ փոքր քան 0.998, X-հատում, Y-հատում ոչ մեծ քան 1) (նկ.2):



Նկար 2. Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի գծայնությունը և աշխատանքային սահմանները

բ) Հստակություն, վերարտադրելիություն, կայունություն, պահման ժամանակ

Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի հստակության համար ստուգիչ շիճուկին ավելացվել են կալիումի յոդիդի 3 տարբեր խտություններ՝ 1, 5 և 10 մկգ/մլ, լուծահանումից հետո որոշվել են լուծահանման գործակիցը և մեթոդի ճշտությունը (Աղյուսակ 1):

Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի **վերարտադրելիությունը** հաստատելու համար 6 ստուգիչ շիճուկներից յուրաքանչյուրին ավելացվել է կալիումի յոդիդի համապատասխան խտությամբ լուծույթ, որը ապահովել է շիճուկում յոդիդ անիոնի 5մկգ/մլ խտությունը, և լուծահանումից հետո իրականացվել է փորձաքննվող լուծույթի վերլուծություն: Այսպիսով, իրականացվել են 6 անկախ փորձաքննություններ, որը թույլ է տվել հաստատել ինչպես մեթոդի, այնպես էլ նմուշի նախապատրաստման մեթոդի վերարտադրելիությունը (Աղյուսակ 2): Ինչպես երևում է աղյուսակներից, մշակված մեթոդը բնութագրվում է 94% ճշտությամբ, իսկ մեթոդի վերարտադրելիության տատանման գործակիցը չի գերազանցում 5%, որը հանդիսանում է FDA-ի պահանջ:

Կենսաբանական հեղուկների փորձաքննության ժամանակ շատ կարևոր բնութագիր է հանդիսանում երկարատև պահպանման ժամանակ նրանց մեջ հետազոտվող միացության կայունությունը: Այս բնութագիրը հատկապես կարևոր է դեղակինետիկական հետազոտություններում յոդի որոշման ժամանակ [Błażewicz A. et al., 2011]: Հետազոտման արդյունքները ցույց են տվել, որ առնետներից հավաքված արյան

Աղյուսակ 1.

Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի հստակությունը և ստանդարտ սխալը

Յոդիդ անիոնի խտությունը, (մկգ/մլ)		Լուծահանում, (%)	Մեթոդի ստանդարտ սխալ (%)
Ստուգիչ շիճուկին ավելացված	Շիճուկից լուծահանված		
1	0,96	96,1	3,9
1	0,93	93,0	7
1	0,98	97,9	2,1
5	4,92	98,4	1,6
5	4,89	97,8	2,2
5	4,94	98,8	1,2
10	9,7	97,0	3
10	9,4	94,1	5,9
10	9,6	95,9	4,1
Միջին		96,556	3,444
<i>SD</i>		1,98	1,98
<i>%CV</i>		2,04	-

Աղյուսակ 2.

Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի վերարտադրելիությունը և լուծահանման տոկոսը

Փորձ	Յոդիդ անիոնի խտությունը, (մկգ/մլ)		Լուծահանման տոկոս, (%)
	Ստուգիչ շիճուկին ավելացված	Շիճուկից լուծահանված	
1	5	4,725	94,490
2	5	4,841	96,826
3	5	4,924	98,478
4	5	4,586	91,723
5	5	4,476	89,515
6	5	4,629	92,585
Միջին			93,937
<i>SD</i>			3,334
<i>%CV</i>			3,55
FDA-ի պահանջ			Ոչ ավելի քան 5%

շիճուկը սառցարանում 24 ժամ (-20°C -ում) (առաջին և վերջին արյան նմուշի հավաքման պահից անցած ժամանակահատվածը) պահելիս յոդիդ անիոնը կայուն է մնում [The method of Stability validation from Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, FDA 2013, էջ 16]: Ինչպես երևում է աղյուսակ 3-ից, յոդիդ անիոնի քանակը գործնականորեն չի փոփոխվում և կազմում է $98,97 \pm 1\%$:

Աղյուսակ 3.

Յոդիդ անիոնի որոշման մեթոդի կայունության հետազոտման արդյունքները

Փորձ	Օր	Յոդիդ անիոնի խտությունը, մկգ/մլ		Լուծահանման տոկոս, (%)
		Ստուգիչ շիճուկին ավելացված	Շիճուկից լուծահանված	
1	I	25	24,674	98,696
2	I	25	24,812	99,248
3	II	25	24,491	97,965
4	II	25	24,027	100,106
5	III	25	24,646	98,584
6	III	25	24,809	99,235
Միջին				98,972
SD				0,731
%CV				0,74
FDA-ի պահանջ				Ոչ ավելի քան 15%

գ) Առնետների արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի խտության հաշվարկը

Ապացուցվել է, որ յոդիդ անիոնի միջին խտությունը առնետների արյան շիճուկում կազմում է $0,1 \pm 0,01$ մկգ/մլ [Yoshida M. et al, 2014]: Այդ հանգամանքը հաշվի առնելով, արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի իրական խտությունը հաշվելիս օգտագործվել է հետևյալ բանաձևը.

$$C = C_{\text{պ}} - C_{\text{է}},$$

որտեղ՝ $C_{\text{պ}}$ - պոտենցոմետրիկ մեթոդով ստացված յոդի խտությունն է,

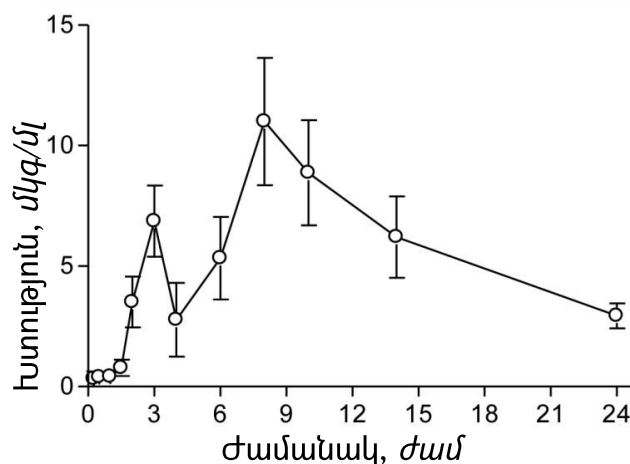
$C_{\text{է}}$ – առնետների արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի էնդոգեն խտությունը = $0,1$ մկգ/մլ

3.1.2 Այրվածքային մակերևույթին 5.1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ քսելուց հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի հետազոտման արդյունքները

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկը քսելուց 15 րոպե անց արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի խտությունը կազմում է մոտ 0,34 մկգ/մլ, որն աստիճանաբար բարձրանում է մինչև 6,9 մկգ/մլ՝ առաջին առավելագույն խտությանը հասնելով մածուկը քսելուց 3 ժամ հետո: 3-ից մինչև 4 ժամ ժամանակահատվածում յոդիդ անիոնի մակարդակը հավաստիորեն նվազում է ($p=0,0010$) մինչև 2,9 մկգ/մլ: Ապա յոդիդ անիոնի պարունակությունը արյան շիճուկում նորից բարձրանում է, և յոդիդ անիոնի հիմնական առավելագույնը խտությունը գրանցվում է 8 ժամ հետո և կազմում է 11 մկգ/մլ (նկար 3, աղյուսակ 4):

Այսպիսով, արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխության դինամիկան բնութագրվում է երկու մաքսիմումներով, որոնք գրանցվում են մածուկը քսելուց հետո 3 ($6,87 \pm 1,48$ մկգ/մլ) և 8 ժամ անց ($11,00 \pm 2,64$ մկգ/մլ), որոնք վիճակագրորեն նշանակալիորեն տարբերվում են ($p=0,0075$) (աղ.4, նկ.3): 8 ժամ հետո յոդիդ անիոնի կոնցետրացիան արյան շիճուկում էքսպոնենցիալ կերպով նվազում է և մածուկը քսելուց 24 ժամ հետո յոդիդ անիոնի մակարդակը շիճուկում կազմում է $2,941 \pm 0,52$ մկգ/մլ:

Ինչպես երևում է 5 և 6 աղյուսակներից, յոդիդ անիոնի դեղակինետիկան բնութագրվում է համակարգային արյան շրջանառության մեջ դանդաղ ներծծմամբ: Շիճուկում



Նկար 3. Առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի մակարդակի փոփոխությունը 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկի կիրառումից հետո:

Աղյուսակ 4.

5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկի կիրառումից հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխության արդյունքները:

Առնետների խումբը	24 ժամվա ընթացքում յոդիդ անիոնի խտությունը, մկգ/մլ											
	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	10	14	24
1	<0,1*	<0,1*	0,485	0,111	2,204	6,587	3,065	3,791	15,245	8,546	8,893	3,549
2	0,542	0,387	0,340	0,895	3,312	8,521	3,175	7,173	8,757	10,784	4,551	2,088
3	0,134	0,129	0,465	0,984	3,294	8,498	3,157	7,153	8,709	7,767	4,527	3,157
4	0,493	0,489	0,352	0,999	2,717	7,008	2,604	5,899	9,214	9,548	7,096	2,604
5	0,741	0,785	0,402	0,945	4,690	4,776	0,564	3,074	11,254	11,285	5,523	3,231
6	0,110	0,541	0,487	0,748	4,850	5,820	4,649	4,898	12,823	5,319	6,665	3,018
Միջին	0,404	0,466	0,422	0,780	3,511	6,868	2,869	5,331	11,00	8,875	6,209	2,941
<i>SD</i>	0,274	0,239	0,066	0,340	1,059	1,481	1,324	1,714	2,641	2,186	1,688	0,519
<i>%CV</i>	67,77	51,18	15,75	43,59	30,16	21,56	46,15	32,15	24,01	24,63	27,19	17,65

*- նշված արդյունքները չեն օգտագործվել միջին խտության հաշվարկի ժամանակ

յոդիդ անիոնի առավելագույն խտությունը հասնում է 8-10 ժամ միջակայքում (միջին արժեքը՝ $8,33 \pm 0,82$ ժամ):

Յոդիդ անիոնի բաշխման ծավալի համեմատաբար մեծ նշանակությունը (V_{ss} —392 մլ/կգ), վկայում է այն մասին, որ յոդի մեծ մասը բավականին տևական ժամանակ մնում է քսելու տեղում՝ համեմատաբար դանդաղ ներթափանցելով համակարգային արյան շրջանառություն:

Հաշվարկները, որոնք կատարվել են ըստ դեղակինետիկայում ավանդաբար օգտագործվող առաջին կարգի կինետիկայի հավասարումների [Ritchel WA, Kearns GL, 1998], թույլ են տվել պարզել, որ յոդիդ անիոնի կիսաներծման ժամանակը ($t_{1/2\text{ներծ}}$) կազմում է 3,44 ժամ: Հետևաբար, տեսականորեն 6,5 ժամում արյան մեջ ներծծվում է մածուկում պարունակվող յոդի 75%-ը, 10,32 ժամ անց՝ 87,5%:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ այրվածքով առաջացված վերքային մակերևույթին «Արմենիկում» մածուկը քսելուց հետո մեկ օրվա ընթացքում համակարգային արյան շրջանառություն ներծծվում է յոդի մոտավորապես 99%-ը:

Աղյուսակ 5.

5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելուց հետո կենդանիների մոտ յոդիդ անիոնի պրոֆիլավորվող դեղակինետիկ ցուցանիշները:

Առնետների խումբը	C_{max} (մկգ/մլ)	t_{max} (ժամ)	AUC_{0-t} (մկգ·ժամ/մլ)	$AUC_{0-\infty}$ (մկգ·ժամ/մլ)	$t_{1/2}$ (ժամ)
1	15,245	8	156,8	167,8	12,411
2	10,784	10	93,1	108,35	6,457
3	8,709	8	101	108,78	8,607
4	9,214	8	105,4	114,109	9,461
5	11,254	8	126,7	136,248	9,426
6	12,823	8	130,4	143,22	8,759
Միջին	11,338	8,333	118,900	129,751	9,187
<i>SD</i>	2,417	0,816	23,655	23,723	1,924
<i>%CV</i>	21,32	9,80	19,89	18,28	20,94

Աղյուսակ 6.

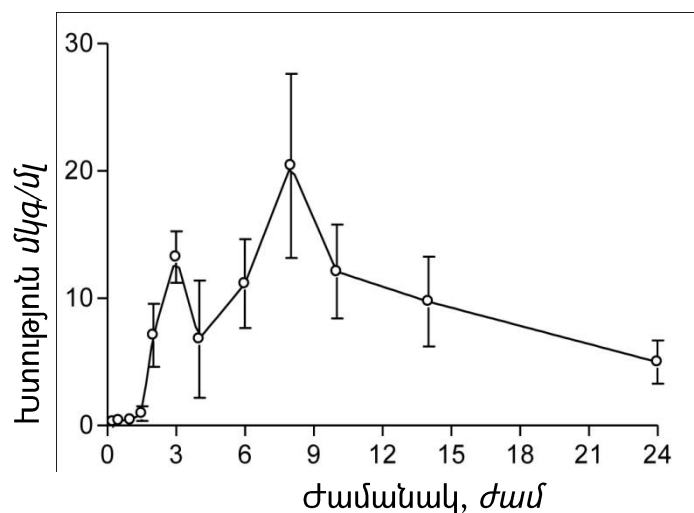
5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո կենդանիների մոտ յոդիդ անիոնի չպրոֆիլավորվող դեղակինետիկ ցուցանիշները:

Առնետների խումբը	K_a (ժամ ⁻¹)	MRT (ժամ)	Cl_t (մլ/ր)	V_{ss} (մլ/կգ)	C_0 (մկգ/մլ)	$t_{1/2}$ ներծծ. (ժամ)
1	0,123	19,504	68,938	185,956	6,536	5,657
2	0,282	14,208	105,940	695,980	6,146	2,454
3	0,395	12,484	112,063	555,919	4,038	1,754
4	0,219	17,902	103,581	349,546	4,962	3,168
5	0,166	15,991	60,454	274,521	5,842	4,173
6	0,203	16,068	78,687	291,419	5,363	3,410
Միջին	0,231	16,026	88,277	392,224	5,481	3,436
<i>SD</i>	0,096	2,509	21,689	193,622	0,900	1,367
<i>%CV</i>	41,66	15,66	24,57	49,37	16,42	39,78

3.1.3. Այրվածքային մակերեսին 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելուց հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի հետազոտման արդյունքները

Այրվածքային մակերեսին 10,2 մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելուց հետո առնետների արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի հետազոտման արդյունքները ցույց են տվել, որ մածուկը քսելուց 15 րոպե հետո արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի խտությունը կազմում է մոտ 0,43 մկգ/մլ: Հետագայում այն աստիճանաբար բարձրանում է մինչև 13,236 մկգ/մլ՝ առաջին մաքսիմումին հասնելով մածուկը քսելուց մոտ 3 ժամ հետո: 3-ից 4 ժամ ժամանակահատվածում յոդիդ անիոնի մակարդակը հավաստիորեն նվազում է ($p=0,0010$) մինչև 7,9 մկգ/մլ: Ապա յոդիդ անիոնի պարունակությունը կրկին բարձրանում է, և արյան շիճուկում յոդիդ անիոնի խտությունը 8 ժամ հետո կազմում է $20,9 \pm 6,9$ մկգ/մլ:

Այսպիսով, փորձարարորեն առաջացված այրվածքային վերքի վրա 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխության դինամիկան բնութագրվում է երկու գագաթնակետերով՝ մածուկը քսելուց 3 ժամ ($13,24 \pm 2,02$ մկգ/մլ) և 8 ժամ ($20,90 \pm 6,97$ մկգ/մլ) հետո, ինչպես ցածր դեղաչափի դեպքում, վերջիններս նույնպես վիճակագրորեն նշանակալի տարբերվում են ($p=0,0271$) (աղ. 7):



Նկար 4. 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկի կիրառումից հետո յոդիդ անիոնի խտության փոփոխությունը առնետների արյան մեջ:

Աղյուսակ 7.

10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկի կիրառումից հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխության արդյունքները:

Առնետներ ի խումբը	24 ժամվա ընթացքում յոդիդ անիոնի խտությունը, մկգ/մլ											
	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	10	14	24
1	0,245	0,354	0,588	<0,1*	4,848	14,492	6,744	8,340	33,54	13,395	12,450	6,744
2	0,573	0,396	0,344	1,107	6,095	15,680	5,841	13,197	19,114	14,330	8,375	3,841
3	0,324	0,138	0,438	1,746	5,663	12,288	14,118	16,472	14,826	5,757	4,203	2,118
4	0,539	0,374	0,323	1,044	5,732	14,787	5,494	12,446	15,154	13,515	7,876	5,494
5	0,662	0,828	0,455	0,954	11,256	11,463	6,804	7,377	19,183	15,800	13,256	6,138
6	0,243	0,570	0,503	0,756	8,924	10,708	8,553	9,013	23,595	9,786	12,263	5,553
Միջին	0,431	0,443	0,442	0,935	7,086	13,236	7,926	11,141	20,90	12,097	9,737	4,981
SD	0,183	0,233	0,099	0,567	2,475	2,019	3,214	3,490	6,973	3,686	3,523	1,705
%CV	42,35	52,64	22,40	60,64	34,92	15,26	40,55	31,32	33,36	30,47	36,18	34,23

*- նշված արդյունքները չեն օգտագործվել միջին խտության հաշվարկի ժամանակ

Ինչպես երևում է 8 և 9 աղյուսակներից, յոդիդ անիոնի դեղակինետիկան բնութագրվում է համակարգային արյան շրջանառություն համեմատաբար դանդաղ ներծծմամբ: Շիճուկում յոդիդ անիոնի առավելագույն խտությունը գրանցվում է 6-8 ժամ միջակայքում (միջին արժեքը՝ $7,67 \pm 0,8$ ժամ):

Յոդիդ անիոնի կիսադուրսբերման պարբերությունը ($t_{1/2}$) կազմում է $10,21 \pm 1,931$ ժամ, իսկ օրգանիզմում մնալու միջին ժամանակը՝ $17,9 \pm 3,1$ ժամ: Յոդիդ անիոնի բաշխման համեմատաբար մեծ ծավալը ($V_{ss} - 267$ մլ/կգ), վկայում է այն մասին, որ յոդի մեծ մասը բավականին տևական ժամանակ մնում է քսելու տեղում՝ համեմատաբար դանդաղ ներթափանցելով համակարգային արյան շրջանառություն:

Հաշվարկները, որոնք կատարվել են ըստ դեղակինետիկայում ավանդաբար օգտագործվող առաջին կարգի կինետիկայի հավասարումների [Ritchel W.A. Kearns G.L.,

Աղյուսակ 8.

10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո կենդանիների մոտ յոդիդ անիոնի պրոֆիլավորվող դեղակինետիկ ցուցանիշները

Առնետների խումբը	C_{max} (մկգ/մլ)	t_{max} (ժամ)	AUC_{0-t} (մկգ·ժամ/մլ)	$AUC_{0-\infty}$ (մկգ·ժամ/մլ)	$t_{1/2}$ (ժամ)
1	33,540	8	268,263	402,449	13,491
2	16,114	8	204,662	245,517	7,597
3	16,472	6	155,951	185,682	9,781
4	15,154	8	204,120	284,588	10,874
5	19,183	8	255,000	344,198	9,922
6	23,595	8	232,833	308,514	9,625
Միջին	20,676	7,667	220,138	295,158	10,215
<i>SD</i>	7,003	0,816	40,764	75,704	1,931
<i>%CV</i>	33,87	10,65	18,52	25,65	18,90

Աղյուսակ 9.

10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո կենդանիների մոտ յոդիդ անիոնի չպրոֆիլավորվող դեղակինետիկ ցուցանիշները:

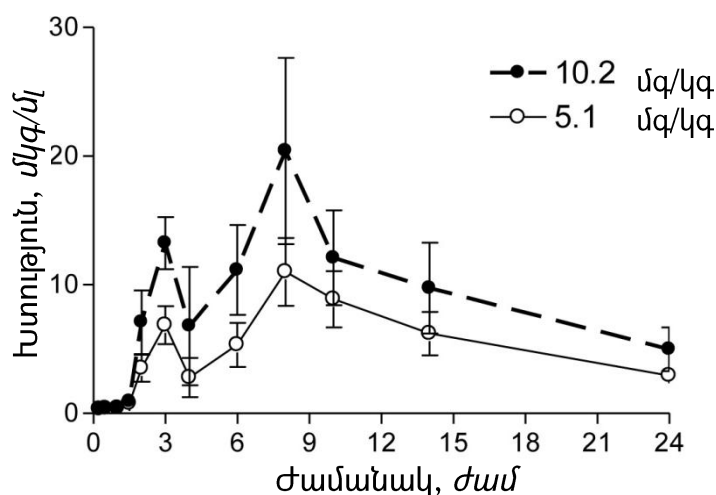
Առնետների խումբը	K_a (ժամ ⁻¹)	MRT (ժամ)	Cl_t (մլ/ր)	V_{ss} (մլ/կգ)	C_0 (մկգ/մլ)	$t_{1/2}$ ներծծ. (ժամ ⁻¹)
1	0,098	22,419	43,086	132,826	3,112	7,071
2	0,202	14,956	70,626	386,656	3,414	3,435
3	0,247	13,719	93,385	397,085	2,375	2,807
4	0,146	19,459	60,930	233,031	3,101	4,752
5	0,128	18,813	50,378	211,170	3,436	5,425
6	0,145	18,259	56,205	242,849	3,352	4,774
Միջին	0,161	17,937	62,435	267,269	3,132	4,711
<i>SD</i>	0,049	3,161	17,809	104,015	0,399	1,375
<i>%CV</i>	30,65	17,62	28,52	38,92	12,73	29,18

1998; Wagner J. G., 1975], թույլ են տվել պարզել, որ յոդիդ անիոնի կիսաներծման ժամանակը ($t_{1/2\text{ներծ}}$) կազմում է 4,71 ժամ: Հետևաբար, 9,5 ժամում արյան մեջ ներծծվում է մածուկում պարունակվող յոդի 75%-ը, 14 ժամ անց՝ 87,5%, 19 ժամ անց՝ 94%, 24 ժամ անց՝ 97%:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ այրվածքով առաջացված վերքային մակերևույթին «Արմենիկում» մածուկը քսելուց հետո մեկ օրվա ընթացքում համակարգային արյան շրջանառություն ներծծվում է յոդի մոտավորապես 97%-ը, որն անկասկած ունի որոշիչ նշանակություն այրվածքային վերքերի բուժման ժամանակ:

3.1.4. Առնետների արյան շիճուկում յոդի դեղակինետիկայի համեմատական վերլուծությունը այրվածքային մակերևույթին 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկներ քսելուց հետո

Նկար 5-ում ներկայացված են դեղակինետիկ կորեր՝ առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխությունը 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո: Ինչպես երևում է նկար 5-ից, յոդիդ անիոնի մակարդակի փոփոխության բնույթը արյան շիճուկում կախված չէ յոդի կիրառվող դեղաչափից: Երկու կինետիկական կորերն էլ բնութագրվում են երկու գագաթներով, որոնք դիտվում են մածուկը քսելուց 3 և 8 ժամ անց, ընդ որում՝ երկու դեպքում էլ արյան մեջ յոդիդ անիոնի արտազատման պրոցեսը գծային բնույթ է ձեռք



Նկար 5: Առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի խտության փոփոխությունը 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող դեղաչափերով «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո:

բերում մածուկը քսելուց 8 ժամ հետո:

5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի դեղակինետիկ ցուցանիշների համեմատության արդյունքում ստացված արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 10-ում: Վերքային մակերեսին 10,2մգ/կգ յոդ պարունակող մածուկ քսելուց հետո արյան մեջ յոդի ներծծումը տեղի է ունենում զգալիորեն ավելի դանդաղ, քան 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ օգտագործելիս: Համապատասխանաբար նկատվել է նաև վիճակագրորեն նշանակալի՝ արյան մեջ յոդի կիսաներծման ժամանակի բարձրացում (աղ.10): Միևնույն ժամանակ արյան մեջ յոդիդ անիոնի առավելագույն խտությանն հասնելու ժամանակի՝ վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ($p=0,1747$) հայտնաբերված չէ: 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկի կիրառման դեպքում կիրառման տեղից տեղից յոդիդ անիոնի ներծծման արագության հաստատունն ավելի մեծ է ($0,231$ ժամ⁻¹), քան բարձր դեղաչափով մածուկի դեպքում ($0,161$ ժամ⁻¹), այն մասին, որ ընդհանուր յոդի դեղաչափի մեծացման դեպքում յոդիդ անիոնի ներծծման արագությունը վիճակագրորեն հավաստի նվազում է ($p=0,0106^*$):

Աղյուսակ 10.

Յոդիդ անիոնի դեղակինետիկ ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը, որոնք բնութագրում են կենդանիների մոտ յոդի ներծծման պրոցեսները 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո:

Առնետների խումբը	Ընդհանուր յոդի դեղաչափը, մգ/կգ					
	5,1	10,2	5,1	10,2	5,1	10,2
	Ka (ժամ⁻¹)		t_{½ ներծ.} (ժամ⁻¹)		t_{max} (ժամ)	
1	0,123	0,098	5,657	7,071	8	8
2	0,282	0,202	2,454	3,435	10	8
3	0,395	0,247	1,754	2,807	8	6
4	0,219	0,146	3,168	4,752	8	8
5	0,166	0,128	4,173	5,425	8	8
6	0,203	0,145	3,41	4,774	8	8
Միջին	0,231	0,161	3,436	4,711	8,333	7,667
SD	0,096	0,054	1,367	1,506	0,816	0,816
P	0,0106*		<0,0001***		0,1747 ^{ns}	

*- հավաստիության աստիճանը. ns – հավաստի չէ

Ինչպես երևում է 11-րդ աղյուսակից, յոդիդ անիոնի կիսադուրսբերման ժամանակը ($t_{1/2}$) և օրգանիզմում բաշխման ծավալը նույնպես վիճակագրական առումով զգալիորեն տարբերվում են իրարից: Յոդիդ անիոնի կիսադուրսբերման պարբերությունը արժանահավատորեն ավելի բարձր է, իսկ յոդիդ անիոնի բաշխման ծավալն էականորեն ցածր է 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ կիրառելիս: Վերջինը կարող է վկայել այն մասին, որ քսման տեղից արյան մեջ ավելի դանդաղ ներծծման հետևանքով արյունից յոդիդ անիոնի արտազատման արագությունը նվազում է: Այդ մասին է վկայում նաև օրգանիզմում յոդիդ անիոնի մնալու միջին ժամանակի արժանահավատ ($p=0,0031^{**}$) բարձրացումը:

Աղյուսակ 11.

Յոդիդ անիոնի դեղակիներով ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը, որոնք թույլազրույց են կենդանիների մոտ յոդի բաշխման և դուրսբերման պրոցեսները 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող դեղաչափերով «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո:

Առնետների խումբը	Ընդհանուր յոդի դեղաչափը, մգ/կգ					
	5,1	10,2	5,1	10,2	5,1	10,2
	$t_{1/2}$ (ժամ)		Vss (մլ/կգ)		MRT (ժամ)	
1	12.411	13.491	185.956	132.826	19.504	22.419
2	6.457	8.597	695.98	386.656	14.208	14.956
3	8.607	9.781	555.919	397.085	12.484	13.719
4	9.461	10.874	349.546	233.031	17.902	19.459
5	9.426	10.622	274.521	211.17	15.991	18.813
6	8.759	9.625	291.419	242.849	16.068	18.259
Միջին	9.187	10.50	392.224	267.270	16.026	17.938
SD	1.923	1.674	193.622	104.015	2.509	3.161
P	0,0008**		0,0281*		0,0031**	

*- հավաստիության աստիճանը

Դրա հետ մեկտեղ, ստացված արդյունքները թույլ են տալիս բացառել այն, որ դեղաչափի ավելացումը նպաստում է յոդիդ անիոնի՝ օրգանների և հյուսվածքների մեջ ներթափանցելու արագության բարձրացման հնարավորությունը, քանի որ յոդի բաշխման ծավալը (V_{ss}) էականորեն ցածր է 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելու դեպքում (267.270 ± 104.015 մլ/կգ)՝ համեմատած 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկի հետ (392.22 ± 193.622 մլ/կգ) ($p=0,0281$):

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս կատարել յոդի հարաբերական կենսամատչելիության գնահատում: Ժամանակակից դեղակինետիկայում ընդունված մոտեցումների համաձայն [*Ritschel W.A., Kearns G.L., 1998*], միևնույն դեղամիջոցի երկու դեղաչափերի վերաբերյալ տվյալների առկայության պարագայում կարելի է կատարել դեղաչափերից մեկի կենսամատչելիության գնահատում՝ ավելի փոքր դեղաչափի կենսամատչելիությունը նշանակելով որպես 100%:

Աղյուսակ 12-ում բերված են արդյունքներ, որոնք ստացվել են հարաբերական կենսամատչելիությունը ներքոբերյալ բանաձևով հաշվարկելիս:

Աղյուսակ 12

Յոդիդ անիոնի համեմատական կենսամատչելիությունը

«Արմենիկում» մածուկը քսելուց հետո:

Առնետների խումբը	$AUC_{0-\infty 1}$ (մկգ·ժամ/մլ)	Դեղաչափ 1, մգ/կգ	$AUC_{0-\infty 2}$ (մկգ·ժամ/մլ)	Դեղաչափ 2, մգ/կգ	F, %
1	167,8	5,1	402,449	10,2	0,834
2	108,35	5,1	245,517	10,2	0,883
3	108,78	5,1	185,682	10,2	1,172
4	114,109	5,1	284,588	10,2	0,802
5	136,248	5,1	344,198	10,2	0,792
6	143,22	5,1	308,514	10,2	0,928
<i>Միջին</i>					0,902
<i>SD</i>					0,130
<i>%CV</i>					14,362

$$\%F = \frac{AUC_2 \cdot D_1}{AUC_1 \cdot D_2}$$

որտեղ՝

%F – կենսամատչելիությունը տոկոսներով

AUC_1 (մկգ · ժամ/մլ) – $AUC_{0-\infty}$ մեծությունը ցածր դեղաչափի ներմուծման ժամանակ

AUC_2 (մկգ · ժամ/մլ) – $AUC_{0-\infty}$ մեծությունը բարձր դեղաչափի ներմուծման ժամանակ

D_1 - ընդհանուր յոդի դեղաչափը = 5,1 մգ/կգ

D_2 - ընդհանուր յոդի դեղաչափը = 10,2 մգ/կգ

Հարաբերական կենսամատչելիությունը հաշվելիս յոդի կենսամատչելիության մեծությունը 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ քսելու դեպքում կազմում է 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկի օգտագործման դեպքում յոդիդ անիոնի կենսամատչելիության 90%-ը, որը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելու դեպքում յոդիդ անիոնի ներծծման աստիճանն ու արագությունը ավելի ցածր է:

Այսպիսով, յոդիդ անիոնի կենսամատչելիությունը ավելի ցածր է վերքային մակերևույթին 10,2մգ/կգ ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ քսելիս և մածուկի հիմնական ակտիվ բաղադրիչը՝ յոդը, ավելի երկար է մնում վերքային մակերևույթին:

Գլուխ 3.1 ամփոփում

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ յոդիդ անիոնի դեղակինետիկան III աստիճանի այրվածքներով կենդանիների մոտ «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո բնութագրվում է համակարգային արյան շրջանառություն դանդաղ ներծծմամբ, ընդ որում՝ վերքային մակերևույթին 10,2մգ/կգ ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ քսելիս մածուկի հիմնական ակտիվ բաղադրամասը՝ յոդը, համեմատաբար դանդաղ ներթափանցում է օրգանիզմ և ավելի երկար ժամանակ է մնում վերքային մակերևույթին՝ ապահովելով արտահայտված լավացնող էֆեկտ: Արյան մեջ յոդիդ անիոնի առավելագույն խտությունը երկու դեղաչափի դեպքում էլ ձեռք է բերվում 6-8 ժամի միջակայքում: Հաստատվել է, որ այրվածքներ ունեցող կենդանիների մոտ յոդիդ անիոնը, արյան մեջ դանդաղ ներծծվելու հետևանքով, արտազատվում է օրգանիզմից համեմատաբար ցածր արագությամբ:

Ենթադրվում է, որ յոդի անցումը վերքային մակերևույթից դեպի ընդհանուր արյան շրջանառություն հավանաբար տեղի է ունենում յոդիդային փոխադրիչների միջոցով՝ հեշտացված դիֆուզիայի սկզբունքով կամ ակտիվ փոխադրման եղանակով, [Rillema J.A., Hill M.A., 2003]:

Յոդը գտնվում է «Արմենիկում» մածուկում դեքստրինների հետ կոմպլեքսի ձևով, որոնք իրենցից ներկայացնում են բավականին մեծ մոլեկուլներ, չեն քայքայվում պատնեշի լիպիդային մասում: Եվ քանի որ նրանց չափսերն ավելի մեծ են, քան պատնեշի անցքերը, ապա գործադրվում են համապատասխան փոխադրիչներ և դրանով իսկ հեշտացնում են դեղանյութի անցումը թաղանթով՝ այդ ընթացքում էներգիա չծախսելով: Այդ գործընթացի կինետիկան մեծապես տարբերվում է սովորական պասիվ տրանսպորտից: Այդպիսի միացությունների փոխադրումը թաղանթով բնութագրվում է ակտիվացման շատ ցածր էներգիայով, իսկ այդ գործընթացի արագությունը չունի վառ արտահայտված ջերմաստիճանային կախվածություն:

Շատ հավանական է, որ յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի փոխադրման մեխանիզմը թաղանթով կապված չէ կոմպլեքսի ամբողջական դեհիդրատացման հետ: Փոխադրիչները, որպես կանոն, օժտված են բարձր ընտրողականությամբ տարբեր տրանսպորտային մոլեկուլների հետ փոխազդեցության դեպքում (օրինակ, նրանք

տարբերում են որոշ շաքարների և ամինաթթուների L- և D- իզոմերները), սակայն հաճախ նրանք փոխադրում են կառուցվածքով իրար մոտ միացություններ: Այդ միացությունները, համապատասխանաբար, մրցակցում են միմյանց հետ փոխադրիչի վրա կապման տեղի համար: Համակարգը, որն իրականացնում է մեմբրանի միջով միացությունների այդպիսի սպեցիֆիկ (փոխադրիչների մասնակցությամբ) տրանսպորտ, որպես կանոն, ունի սահմանափակ հզորություն՝ դրսևորելով տենդենց դեպի հազեցումը [*Gibaldi M., 1981; Волькенштейн М.В., 2008*]:

Հետևաբար, այրվածքային վերքի մակերևույթի վրա յոդի և յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի խտության մեծացման դեպքում դեպի արյուն յոդի ներթափանցման արագությունը կիրառման տեղից ինչ-որ պահի հասնում է հաստատուն արժեքի, որը բերում է նրան, որ յոդի ավելի ցածր դեղաչափի դեպքում ներծծումը տեղի է ունենում ավելի մեծ արագությամբ, քանի որ այդ դեպքում տեղի չի ունենում փոխադրիչների հազեցում [*Ritschel W.A., Kearns G.L., 1998*]: Վերջինը թույլ է տալիս ենթադրել, որ մածուկում ընդհանուր յոդի ավելի բարձր դեղաչափի կիրառումը (10,2մգ/կգ) թույլ է տալիս պահպանել յոդի օպտիմալ խտությունը վերքային մակերեսին ավելի երկար ժամանակ, հետևաբար նպաստելով մածուկի դեղաբանական ազդեցության մեծացմանը:

ԳԼՈՒԽ 3.2

ՎԵՐՔԱՅԻՆ ԷՔՍՈՒԴԱՏԻ ՑԻՏՈԳՐԱՄՄԱՆ և ՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱՂՏՈՏՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐՈՐԵՆ ԱՌԱՋԱՑՎԱԾ ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ՎԵՐՔՈՒՄ՝ «ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ՏԵՂԱՅԻՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ընդունված է, որ աներոք և անաերոք թարախային վերքերի պաթոգենեզի և մորֆոգենեզի ուսումնասիրումը պետք է պարտադիր իրականացվի տեղային բորբոքային պրոցեսի ժամանակագրորեն ընթացող փուլերի հետազոտությամբ: Նշված առումով, վերքային պրոցեսի ընթացքի առանձնահատկությունները և բնույթը որոշելիս կարևոր են վերքային էքսուդատի պարունակության բջջաբանական հետազոտությունները: Վերքի փափուկ հյուսվածքներում կառուցվածքային փոփոխությունները, որոնք տեղի են ունենում տեղային բորբոքային պրոցեսի տարբեր փուլերում, առնչվում են բջջային էքսուդատի բնույթի հետ: Այսպես, էքսուդատի բջջային կազմի քանակական գնահատման հիման վրա կարելի է մեծ հավաստիությամբ դատել ֆիբրոբլաստների, էնդոթելիոցիտների և հարթ մկանային մազանոթների բորբոքային պրոցեսի սուր բնույթի մասին (բորբոքային բջիջների, մեզենքիմալ ծագման տեղային բջիջների դիստրոֆիայի և քայքայման պրոցեսներ), ինչպես նաև ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ակտիվացման փուլի մասին:

Կախված բորբոքային բջիջների բնույթից (լեյկոցիտային, լեյկոցիտային-մակրոֆագային, լեյկոցիտային-լիմֆոցիտային, լիմֆոցիտային-մակրոֆագային)՝ մեծ հավաստիությամբ իրական է թվում *in situ* ընթացող բորբոքային պրոցեսի բնույթի որոշումը՝ սուր, ենթասուր, քրոնիկական [Кызин М.Е., Костюченко Б.М., 1990]:

Բացի դրանից, վերքային էքսուդատը դիտարկվում է որպես թարախային վերքերի մանրէային աղտոտվածության աստիճանի՝ բավականին տեղեկատվական օբյեկտ: Վերքային էքսուդատի ցիտոգրամման վերլուծելիս հնարավոր է դառնում մակրոֆագային և լեյկոցիտային շարքի բջիջների ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատումը, ինչը հետազոտողներին թույլ է տալիս դատել ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության տեղային ընթացող ռեակցիաների բնույթի և առանձնահատկությունների

մասին, մասնավորապես, վերքային էքսուդատի իմունակումպետենտ բջիջների՝ մակրոֆագերի և լեյկոցիտների ֆագոցիտար ակտիվության մասին:

Հարկ է նշել, որ այդ ուղղությամբ բակտերիոլոգիական հետազոտությունները, հենց թարախային աերոբային վերքի մոդելի վրա, տարիների ընթացքում իրականացվել են ԵՊԲՀ գիտահետազոտական կենտրոնի հայցորդների կողմից [Мхитаров С.Г., Бабаханян А.В., 1993; Меликян А.Р., 1994; Тарвердян Н.А., 1989; Мкртчян Л.Н., Зильфян А.В., 2011]:

Մեր կողմից 2010թ. կատարվել է «Արմենիկում» մածուկի և «Hyiodine» չեխական արտադրության դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծություն՝ փորձարարական և գրականության տվյալների հիման վրա [Казарян А.В. и соавт., 2010]: Որպես ստուգիչ պրեպարատ ընտրված «Hyiodine»-ը իրենից ներկայացնում է հիալուրոնաթթվի նատրիումական աղի, կալիումի յոդիդի և յոդի կոմպլեքս, և ներկայումս լայնորեն կիրառվում է Եվրոպական միության երկրներում՝ թարախային վերքերի բուժման նպատակով [Cap R. et al., 2008]:

Մեր կողմից իրականացված մանրէաբանական հետազոտության արդյունքները ցույց էին տվել, որ «Արմենիկում» մածուկը 1000մկգ/մլ նոսրացման պայմաններում ցուցաբերում է լիարժեք ֆունգիստատիկ և ֆունգիցիդ ազդեցություն *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum* նկատմամբ, իսկ *Nocardia*-ի նկատմամբ՝ միայն ֆունգիստատիկ ազդեցություն 100մկգ/մլ նոսրացման պայմաններում: Հետազոտվող մածուկի արտահայտված հակամանրէային ազդեցություն էր գրանցվել այրվածքային վերքի համար բնութագրական բոլոր մանրէների նկատմամբ՝ համեմատած «Hyiodine»-ի հետ, իսկ *Staphylococcus aureus*-ի նկատմամբ «Արմենիկումը» ցուցաբերում էր ավելի բարձր արդյունավետություն: Բացառություն էր կազմում *E. coli*-ն. ուսումնասիրվող պրեպարատը պակաս արդյունավետ էր ստուգիչի հետ համեմատած:

Համեմատելով 2005-2008թթ. իրականացված «Hyiodine»-ի մանրէաբանական հետազոտության արդյունքները [Sobotka L. et al., 2005; Frankova J. et al., 2006; Cap R. et al., 2008] մեր կողմից ստացված արդյունքների հետ՝ եզրակացրեցինք, որ «Արմենիկում» մածուկը, ինչպես և «Hyiodine»-ը, արդյունավետ է *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*- ի նկատմամբ, այսինքն,

գործնականորեն բոլոր մանրէների նկատմամբ, որոնք բնորոշ են թարախային և/կամ այրվածքային վերքերի համար: Վերջինը թույլ էր տվել ենթադրել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառումը կլինիկական կամ դաշտային պայմաններում կարող է լինել նույնքան արդյունավետ, ինչպես «Hyiodine»-ի օգտագործումը [Казарян А.В. и соавт., 2010]:

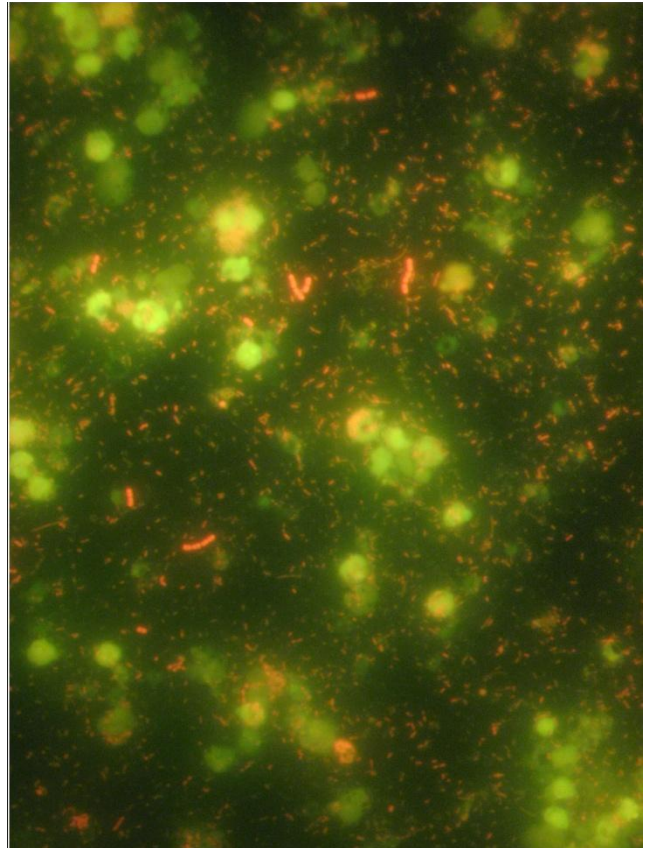
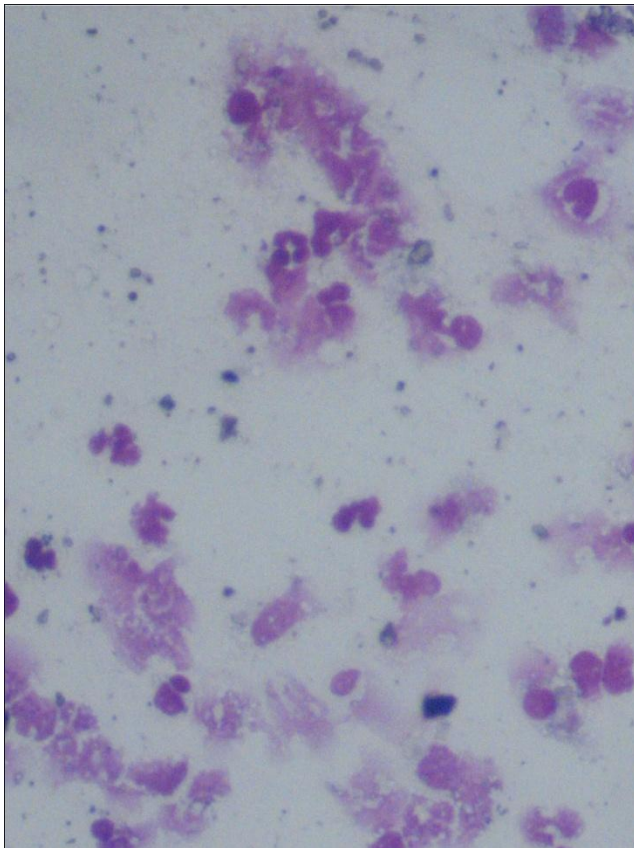
Հաշվի առնելով վերոնշյալը, մենք նպատակահարմար չգտանք մանրէաբանական հետազոտությունների անցկացումը, այլ սահմանափակվեցինք միայն բակտերիոսկոպիկ հետազոտություններով՝ պերսիստացող գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմների ընդհանուր գնահատմամբ: Այդ պատճառով ցիտոգրամմայի և մանրէային աղտոտվածության աստիճանի վերլուծությունը մեր կողմից իրականացվել է աերոբ վերքի էքսուդատի քսուկ-դրոշմվածքների վրա՝ ազուր II-էոզինով ներկմամբ և ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուորոքրոմավորմամբ: Ինչպես հայտնի է, ազուր II-էոզինով գունավորումը թույլ է տալիս միաժամանակ բացահայտել գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմները, իսկ ֆյուորոքրոմավորումն ակրիդինային նարնջագույնով, կախված ֆյուորեսցենցիայի բնույթից, թույլ է տալիս նրանց միջև կատարել դիֆերենցում. կանաչ լուսարձակումը բնորոշ է գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմներին, նարնջագույն-կարմիրը՝ գրամ-դրականներին: Բացի այդ, ելնելով ֆյուորոքրոմի տինկտորիալ առանձնահատկություններից, տվյալ մեթոդը թույլ է տալիս լեյկոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջներում միաժամանակ բացահայտել վաղ և խորացած դիստրոֆիկ բնույթի փոփոխությունները, ինչպես նաև ֆագոցիտար ռեակցիայի բնույթը (ավարտուն և/կամ անավարտ ֆագոցիտոզ):

Ինչպես ցույց են տվել բջջաբանական հետազոտության արդյունքները, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ վերքային էքսուդատում գերակշռում էին լեյկոցիտային շարքի բջիջները, որոնց շարքում գերակշռում էին սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտները: Այդ բջիջների մեծ մասը գտնվում էին դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում (Նկ. 7ա): Ավելի հազվադեպ հանդիպում էին մակրոֆագեր և փոքր լիմֆոցիտներ:

Դիստրոֆիայի և քայքայման նշաններ դիտվել են նաև վերքային էքսուդատի մակրոֆագերի մեծամասնության մոտ: Վերը նշված իմունակոմպետենտ բջիջները (մակրոֆագերը և լիմֆոցիտները) բնութագրվում էին բջջաթաղանթի ամբողջականության խախտմամբ, ցիտոպլազմայի վակուոլացմամբ, ուռչելու և/կամ, ընդհակառակը,

կորիզների պիկնոզի երևույթներով: Վերքային էքսուդատից պատրաստված քսուկներն ակրիդինային նարնջագույնով ֆլուորոքրոմավորելիս դիտվել են կառուցվածքային նշաններ, որոնք վկայում են տինկտորիալ հատկությունների խախտման մասին (Նկ. 7բ):

Այսպես, մակրոֆագային և լեյկոցիտային շարքի առանձին կառուցվածքայնորեն պահպանված բջիջներ բնութագրվում էին ցիտոպլազմայի և կորիզի համեմատաբար ինտենսիվ կանաչ ֆլուորեսցենցիայով: Առանձին նման իմունակոմպետենտ բջիջներ



ա

բ

Նկար 7. Ստուգիչ խմբի առնետների վերքային էքսուդատում կառուցվածքային փոփոխությունները դիտարկման 3-րդ օրը: Օբ. 40, օկ 10:

- ա) Լեյկոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջներում արտահայտված դիստրոֆիկ և կառուցվածքային փոփոխություններ՝ ընդհուպ մինչև նրանց քայքայումը: Ներկում ազուր II-եղով:
- բ) Առատ գրամդրական և գրամբացասական միկրոֆլորան բնութագրվում է առավելապես արտաբջջային տեղակայմամբ: Ներկում ակրիդինային նարնջագույնով:

րում հայտնաբերվում էին մանր կոմպակտ կերպով կողմնորոշված հատիկներ, որոնք ունեին կարմիր ֆյուորեսցենցիա: Նման ֆյուորեսցենտային հատիկները, ըստ որոշ գրականության տվյալների, հանդիսանում են թունավոր գունանյութի՝ ալրիդինային նարնջագույնի՝ իմունակոմպետենտ բջիջների լիզոսոմային ապարատ ընտրողական ներթափանցման արդյունք:

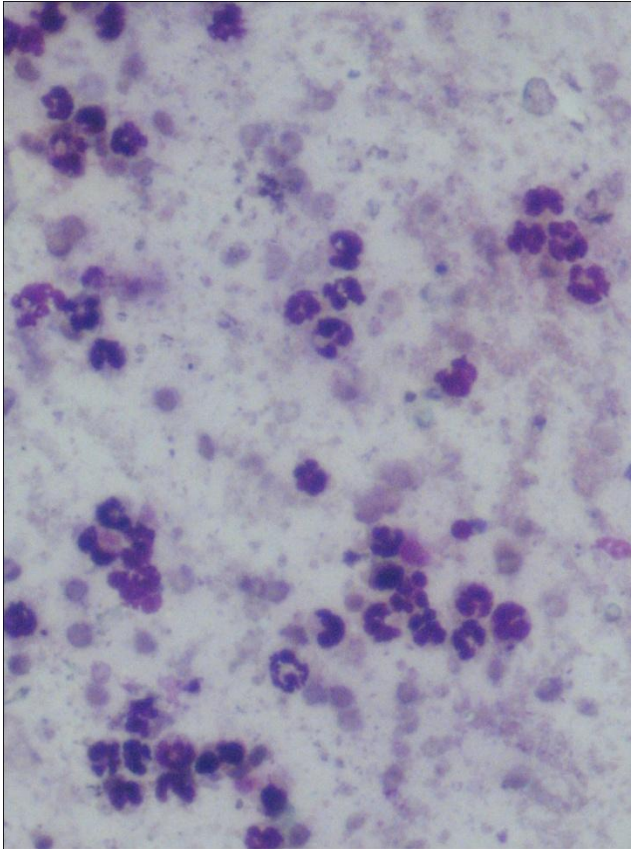
Իսկ վերքային էքսուդատի մակրոֆագերի և լեյկոցիտների մեծամասնությունը փոխում էր իր տինկտորիալ հատկությունները: Նման բջիջների ցիտոպլազման ալրիդինային նարնջագույնով ֆյուորոքրոմավորման ժամանակ ներկվում է նարնջագույն-կարմիր երանգ-ներով: Ինտենսիվ կարմիր լուսարձակում ունեին նաև վերը նշված իմունակոմպետենտ բջիջների միջուկները:

Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը վերքային էքսուդատում փոքր-ինչ նվազեց դիստրոֆիկ փոփոխված լեյկոցիտների, մակրոֆագերի և լիմֆոցիտների պարունակությունը (Նկ. 8 ա,բ): Կառուցվածքայնորեն պահպանված իմունակոմպետենտ բջիջների քսուկ-դրոշմվածքները ալրիդինային նարնջագույնով ֆյուորոքրոմավորելիս ցիտոպլազման և կորիզները ներկվում էին կանաչ երանգներով՝ տարբեր ինտենսիվությամբ սպեցիֆիկ լուսարձակմամբ:

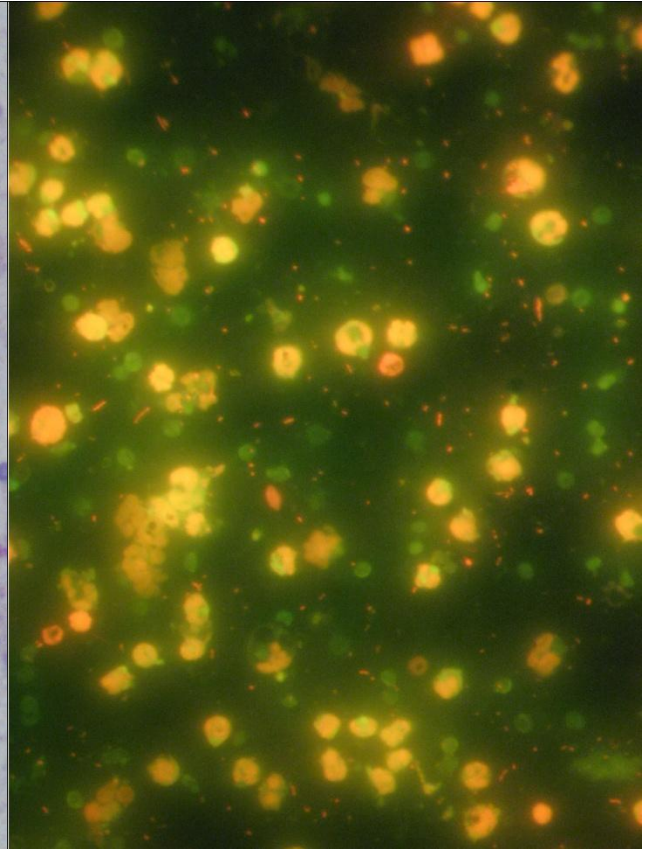
Տեղային վերքային պրոցեսի համեմատաբար ուշ փուլերում (էքսպերի մենտի 9-րդ օրը), երբ վերքային դեֆեկտում նկատվում էին գրանուլյացիոն հյուսվածքի զարգացման նշաններ, դիստրոֆիկորեն փոփոխված իմունակոմպետենտ բջիջների ինչպես ընդհանուր բովանդակությունը, այնպես էլ թիվը զգալիորեն նվազել էր (Նկ. 9 ա,բ):

Վերքային էքսուդատի բջջային կազմի նման մորֆոֆունկցիոնալ տեղաշարժերը լրիվ տեղավորվում էին ժամանակագրորեն ընթացող աերոբային թարախային վերքային պրոցեսի ընդհանուր սխեմայում: Միևնույն ժամանակ վերքային էքսուդատում հանդիպում էին իմունակոմպետենտ բջիջների առանձին խմբեր, որոնցում շարունակում էին հայտնաբերվել դիստրոֆիայի և քայքայման նշաններ:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ արդեն իսկ էքսպերմենտի 3-րդ օրը սնուցա-



ա



բ

Նկար 8. Ստուգիչ խմբի առնետների վերքային էքսուդատում կառուցվածքային փոփոխությունները դիտարկման 5-րդ օրը: Օբ. 40, օկ 10:

ա) Վերքային էքսուդատում գերակշռում են սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր էպիկոցիտները՝ դիստրոֆիայի և քայքայման նշաններով: Արտաբջջային առատ միկրոֆլորայի առկայություն՝ մանր ազուրոֆիլ հատիկների տեսքով: Ներկում ազուր II-էոզինով:

բ) Իմունակոմպետենտ բջիջների տինկտորիալ հատկությունների փոփոխություն: Վերքային էքսուդատում գերակշռում են դիստրոֆիկորեն փոփոխված մակրոֆագեր, էպիկոցիտներ և լիմֆոցիտներ, որոնց ցիտոպլազման բնութագրվում է կարմրանարնջագույն ֆլուորեսցենցիայով: Արտաբջջային միկրոֆլորայի առկայություն: Ներկում ակրիդինային նարնջագույնով:

խանգարմամբ (դիստրոֆիկորեն) փոփոխված իմունակումպետենտ բջիջների պարունակությունը զգալիորեն նվազել էր (Նկ. 10ա): Մակրոֆագերում, լեյկոցիտներում և լիմֆոցիտներում, որոնց կառուցվածքը պահպանված էր, ցիտոպլազման և կորիզը ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուլորոքրոմավորելիս ներկվում էին չափավոր և/կամ ինտենսիվ կանաչ երանգներով: Դիստրոֆիկորեն փոփոխված բջիջներում շատ հստակ դիտվում էին ներբջջային դիստրոֆիկ պրոցեսների զարգացման ժամանակագրական փուլերը, որոնք, բնութագրվում էին դրանց տինկտորիալ հատկությունների փոփոխությամբ (ակրիդինային նարնջագույնով քսուկները ֆյուլորոքրոմավորելիս), (Նկ. 10բ):

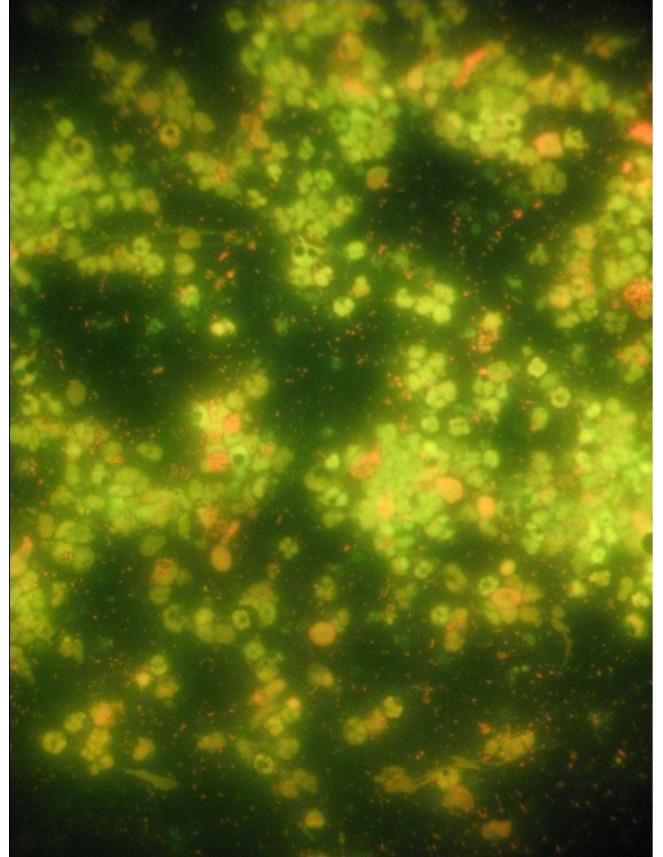
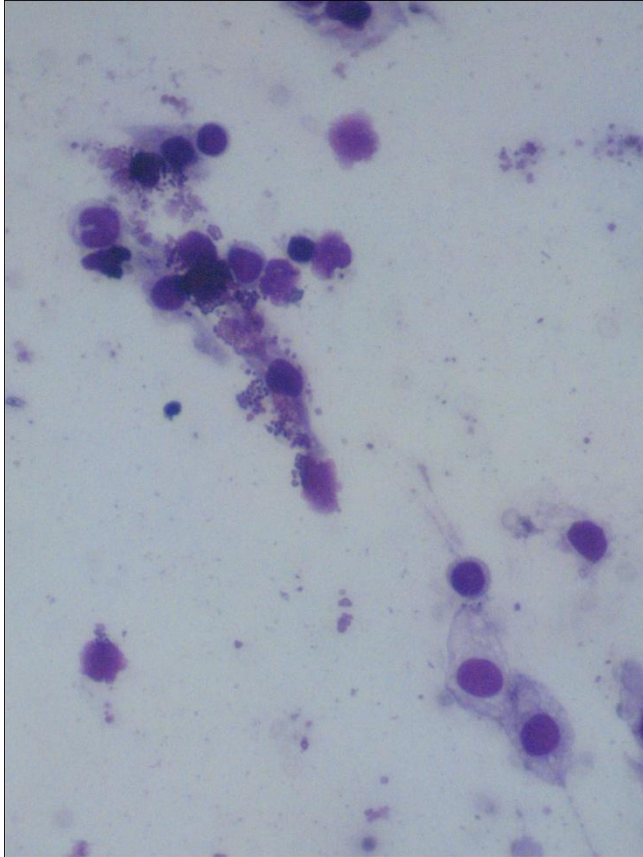
Առանձին իմունակումպետենտ բջիջներում ցիտոպլազման բնութագրվում էր կանաչանարնջագույն լուսարձակմամբ, իսկ միջուկը՝ կանաչ, մի խումբ հարակից բջիջներում ցիտոպլազման և կորիզներն ունեին մոտավորապես միատեսակ կանաչանարնջագույն լուսարձակում, իսկ երրորդ տիպի բջիջներում, որոնք շատ ավելի հազվադեպ էին հանդիպում, ինչպես ցիտոպլազմայում, այնպես էլ կորիզներում դիտվում էր ինտենսիվ կարմիր լուսարձակում:

Վերքի բորբոքային պրոցեսի ընթացքի 5-րդ օրը վերքային էքսուդատում սկսեցին գերակշռել լիմֆոցիտային շարքի բջիջները, որոնցից շատ հաճախ հանդիպում էին դրանց բլաստային ձևերը: Այդ ֆոնի վրա կտրուկ նվազեց լեյկոցիտային շարքի բջիջների պարունակությունը, որոնք հիմնականում ներկայացված էին նեյտրոֆիլային լեյկոցիտներով (Նկ. 11ա):

Քսուկ-դրոշմվածքների մորֆոլոգիական փորձաքննության ժամանակ, որոնք գունավորված էին ազուր II-եղզինով և ֆյուլորոքրոմավորված ակրիդինային նարնջագույնով, իմունակումպետենտ բջիջների մեծամասնությունն ուներ նորմալ բջիջներին բնորոշ ֆյուլորեսցենցիա՝ չափավոր և/կամ ինտենսիվ կարմիր լուսարձակում դիտվում էր միայն ցիտոպլազմայի տեղային հատվածներում, որոնք համապատասխանում էին դրանց լիզոսոմների տեղայնացման հատվածներին (Նկ. 11բ):

Տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի 9-րդ օրը ուսումնասիրվող բջիջների պարունակությունը վերքային էքսուդատում կտրուկ նվազեց: Նման բջիջների մեջ գերակշռում էին փոքր և միջին լիմֆոցիտները և մակրոֆագերը: Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ ուսումնասիրվող բջիջների մեծամասնության կառուցվածքը պահպանված էր, նրանց

տինկտորիալ ունակությունները, ընդհանուր առմամբ, չէին տարբերվում մակրոֆագային, լիմֆոցիտային և էլկոցիտային ինտակտ բջիջների ունակություններից (Նկ. 12ա,բ):

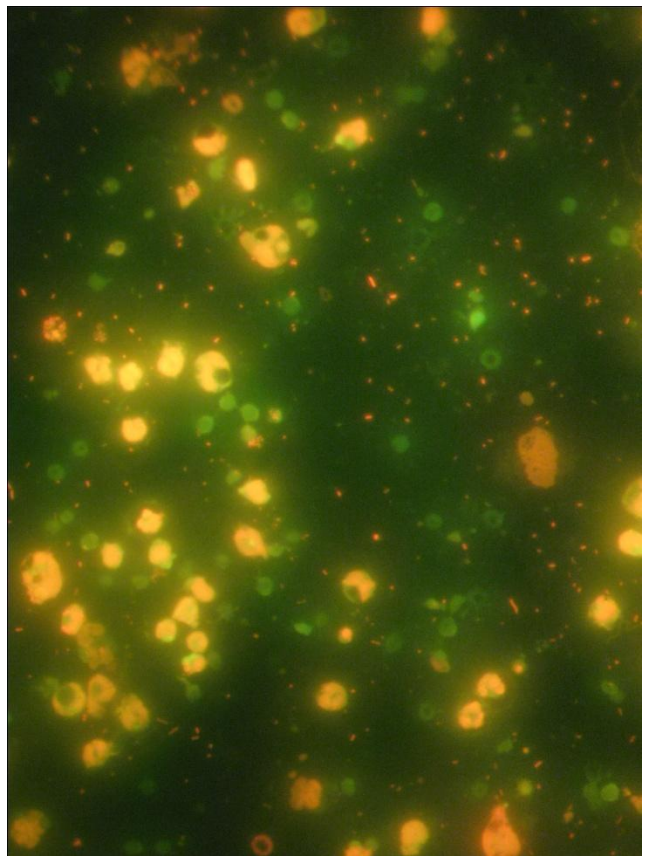
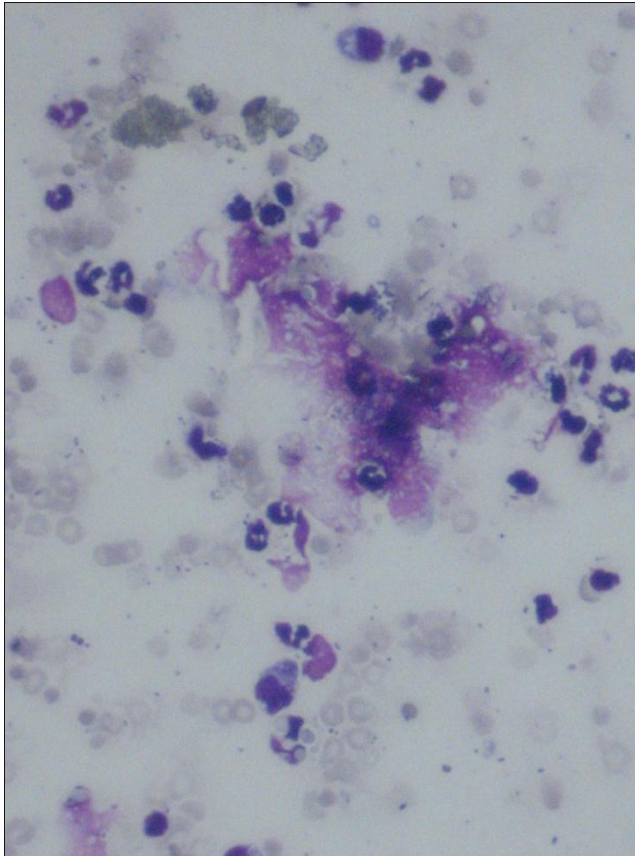


ա

բ

Նկար 9. Ստուգիչ խմբի առնետների վերքային էքսուդատում կառուցվածքային տեղաշարժերը դիտարկման 9-րդ օրը :

- ա) Վերքային էքսուդատը բնութագրվում է լիմֆոցիտային և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջներով: Միկրոֆլորայի առկայություն՝ արտաբջջային տեղակայված մանր ազուրոֆիլ հատիկների տեսքով: Ներկում ազուր II-էոզինով: Օր. 40, օկ 10:
- բ) Դիստրոֆիկ փոփոխություններ նկատվում են լիմֆոցիտային և մակրոֆագային շարքի առանձին բջիջներում, որոնք արտահայտվում են նրանց տինկտորիալ հատկությունների փոփոխությամբ կարմրանարնջագույն ֆյուորեսցենցիայի տեսքով: Ներկում ակրիդինային նարնջագույնով: Օր. 20, օկ 7:

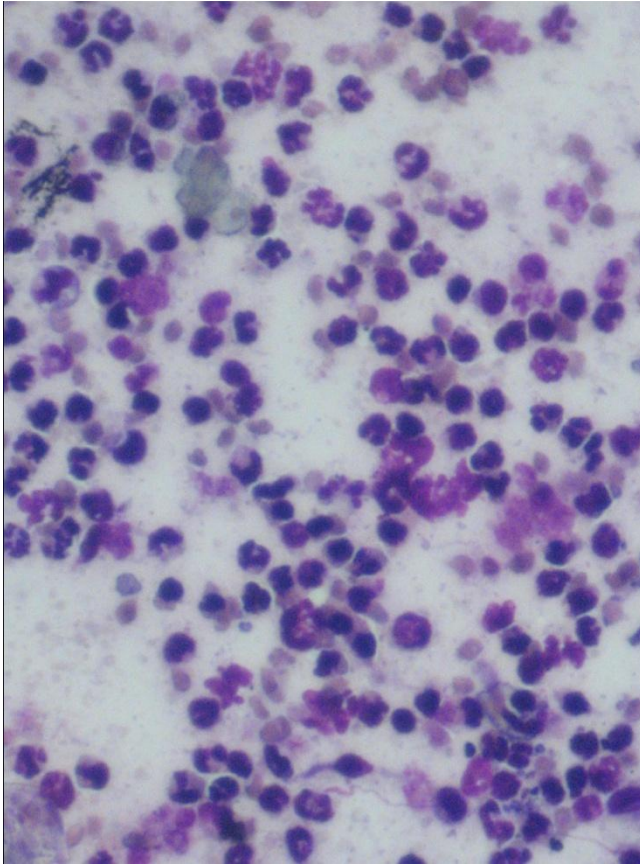


ա

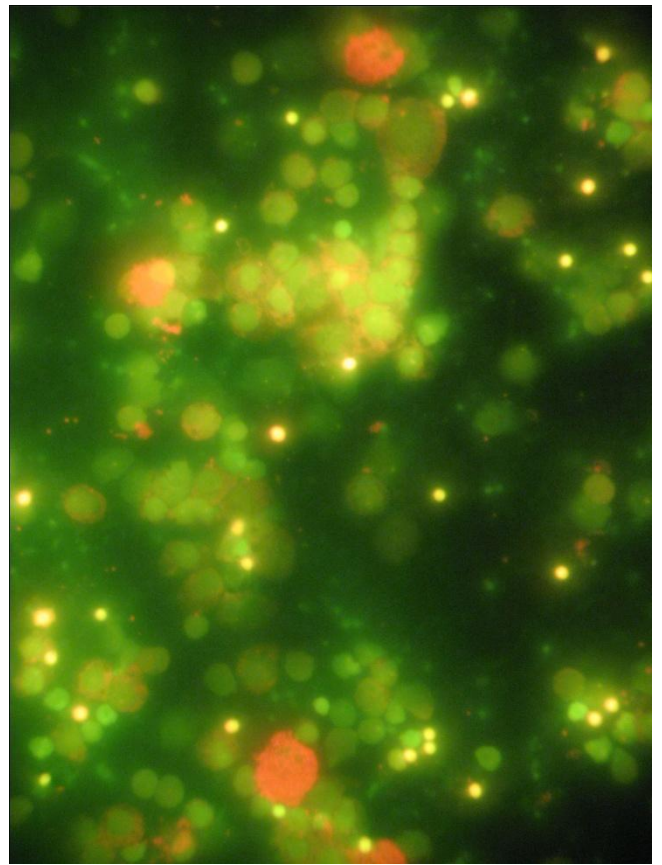
բ

Նկար 10. Փորձարկվող խմբի առնետների վերքային էքսուդատում կառուցվածքային փոփոխությունները դիտարկման 3-րդ օրը: Օբ. 40, օկ 10:

- ա) Վերքային էքսուդատում գերակշռում են սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր էլյկոցիտները՝ դիստրոֆիայի և քայքայման նշաններով: Նկատելիորեն նվազել է մանրէային աղտոտվածությունը, որն արտահայտվում է արտաբջջային տեղակայված եզակի ազուրոֆիլ հատիկների տեսքով: Ներկում ազուր II-էոզինով:
- բ) Էքսուդատում գերակշռում են դիստրոֆիկորեն փոփոխված իմունակոմպետենտ բջիջները (մակրոֆագեր, էլյկոցիտներ և լիմֆոցիտներ), որոնց ցիտոպլազման բնութագրվում է կարմրանարնջագույն ֆլուորեսցենցիայով: Միկրոֆլորան ներկայացված է առանձին արտաբջջային տեղակայված մանր հատիկների տեսքով: Ներկում ալրի-դինային նարնջագույնով:



ա



բ

Նկար 11. Փորձարկվող խմբի առնետների վերքային էքսուդատում կառուցվածքային փոփոխությունները դիտարկման 5-րդ օրը: Օբ. 40, օկ 10:

- ա) Վերքային էքսուդատում ավելանում է լիմֆոցիտային շարքի բջիջների քանակությունը: Լիմֆոցիտների և լեյկոցիտների մեծ մասն առանց դիստրոֆիայի և քայքայման նշանների են: Նկատելիորեն նվազում է էքսուդատի մանրէային աղտոտվածությունը: Ներկում ազուր II-էոզինով:
- բ) Էքսուդատում գերակշռում են լիմֆոցիտային և մակրոֆագային շարքի կառուցվածքայորեն պահպանված բջիջներ, որոնց ցիտոպլազման բնութագրվում է համասեռ կանաչ ֆլյուորեսցենցիայով: Միայն եզակի իմունակոմպետենտ բջիջներ են երևում դիստրոֆիկորեն փոփոխված: Ինտենսիվ կարմիր լուսարձակմամբ օժտված են առանձին կառուցվածքայորեն պահպանված հյուսվածքային բազոֆիլներ: Մանրէային աղտոտվածությունը բացակայում է: Ներկում ակրիդինային նարնջագույնով:

Հարկ է նշել, որ, մեր կարծիքով, չափազանց տեղեկատվական եղան կատարված բակտերիոսկոպիկ փորձաքննության արդյունքները, որն իրականացվել է նույն՝ ազուր II-էոզինով ներկման և ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուորոքրոմավորման մեթոդների կիրառմամբ:

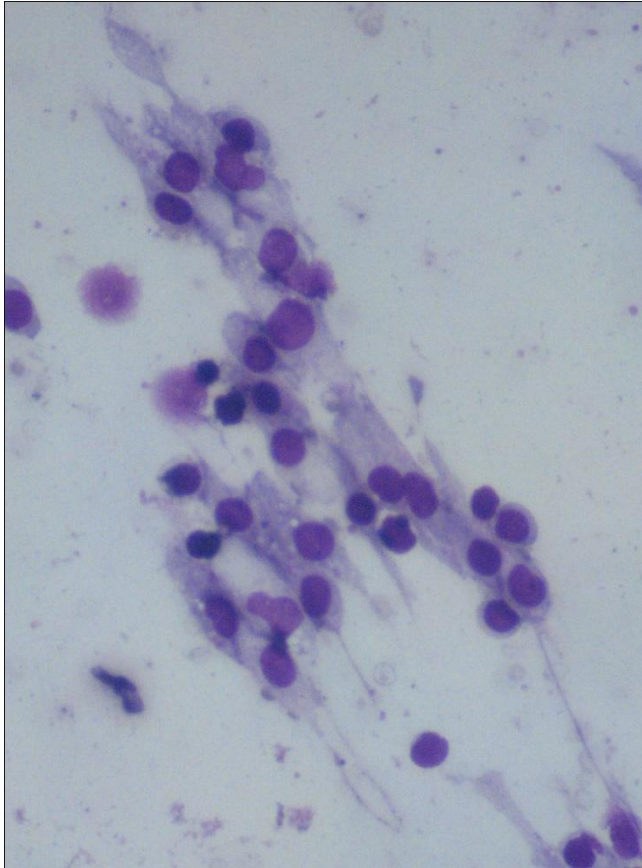
Այսպես, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին վերքային էքսուդատում բացահայտվեց գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոֆլորա, որը բնութագրվում էր առավելապես արտաբջջային տեղայնացմամբ (Նկ. 7ա,բ, նկ. 8ա,բ): Միևնույն ժամանակ մանր ազուրոֆիլ հատիկները և մասնիկները հանդիպում էին նաև դիստրոֆիկ փոփոխված լեյկոցիտների և մակրոֆագերի ցիտոպլազմայում: Ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուորոքրոմավորելիս այդպիսի բջիջներում միևնույն չափով, հաճախ միաժամանակ, հայտնաբերվում էր մանր հատիկավորություն, որն ուներ ինտենսիվ կանաչ կամ ինտենսիվ կարմիր ֆյուորեսցենցիա: Պատրաստված քսուկների բացառապես բոլոր հատվածներում, մակրոֆագերում և լեյկոցիտներում դիտվում էին անավարտ ֆագոցիտոզի նշաններ, հատկապես դիստրոֆիկորեն փոփոխված և քայքայված իմունակոմպետենտ բջիջների կուտակման հատվածներում:

Էքսպերիմենտի 9-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ ավարտուն և անավարտ ֆագոցիտոզի նշաններ հայտնաբերվեցին միայն եզակի իմունակոմպետենտ բջիջներում՝ մակրոֆագերում և նեյտրոֆիլային լեյկոցիտներում:

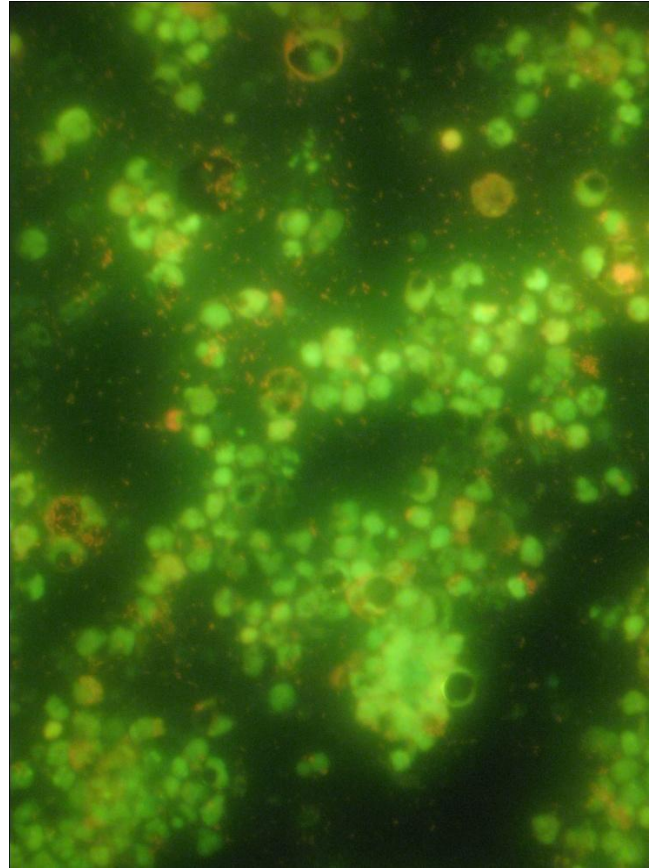
Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ դիտարկման արդեն իսկ 3-րդ օրը վերքային էքսուդատում մանրէային աղտոտվածության օջախները սկսեցին հայտնաբերվել շատ ավելի հազվադեպ (համեմատած այնպիսիների հետ, որոնք դիտվում էին միևնույն ժամկետում ստուգիչ խմբի կենդանիների վերքային էքսուդատում) (Նկ. 9ա,բ): Գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմները հավասարաչափ հայտնաբերվում էին արտաբջջային կերպով, ինչպես նաև մակրոֆագերի և լեյկոցիտների մեծամասշտայան ցիտոպլազմայում: Ի տարբերություն միևնույն ժամկետի ստուգիչ խմբի կենդանիների՝ փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ շատ ավելի հազվադեպ էին սկսում հանդիպել մակրոֆագեր և լեյկոցիտներ՝ ավարտուն ֆագոցիտոզի նշաններով:

Էքսպերիմենտի 5-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ վերքային էքսուդա-

տում կտրուկ նվազեց մանրէային աղտոտվածության ինտենսիվությունը: Այսպես, գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմները սկսեցին բացահայտվել արտաբջջային տարածություններում միայն եզակի տեսադաշտերում՝ մանր ազուրոֆիլ հատիկներից դուրս (Նկ. 11ա):



ա



բ

Նկար 12. Փորձարկվող խմբի առնետների վերջային էքսուդատում կառուցվածքային փոփոխությունները դիտարկման 9-րդ օրը: Օբ. 40, օկ 10:

- ա) Վերջային էքսուդատում դիտվում են կառուցվածքայնորեն պահպանված լիմֆոցիտային շարքի բջիջներ և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների խումբ: Մանրէային աղտոտվածությունը բացակայում է: Ներկում ազուր II-եղզինով:
- բ) Վերջային էքսուդատում գերակշռում են կառուցվածքայնորեն պահպանված իմունա-կոմպետենտ բջիջներ առանց դիստրոֆիայի և քայքայման նշանների, որոնց ցիտոպլազման բնութագրվում է համասեռ կանաչ ֆլուորեսցենցիայով: Մանրէային աղտոտվածությունը բացակայում է: Ներկում ակրիդինային նարնջագույնով:

Քսուկ-դրոշմաձքներն ակրիդինային նարնջագույնով ֆլուորոքրոմավորելիս արտաբջջային տարածությունում և ֆագոցիտային շարքի բջիջներում միևնույն չափով հայտնաբերվում էր ինչպես գրամ-դրական, այնպես էլ գրամ-բացասական միկրոֆլորա (Նկ. 11բ): Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ դիտարկման նշված ժամանակահատվածում, այսինքն՝ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը, փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ բացառապես բոլոր տեսադաշտերում շատ հստակ դիտվում էին ավարտուն ֆագոցիտոզի նշաններ մակրոֆագային և լեյկոցիտային շարքի բջիջների կողմից:

Էքսպերիմենտի 9-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ վերքային էքսուդատում մանրէային աղտոտվածության նշաններ չհաջողվեց հայտնաբերել (Նկ. 12ա,բ):

Վերքային էքսուդատի լեյկոցիտների, լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի պարունակության տեղաշարժերը «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում ներկայացված են աղյուսակ 13-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ փորձարարորեն առաջացված վերքային պրոցեսի 3-րդ և 5-րդ օրերի ընթացքում էքսուդատում հստակ դիտվում էր ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային բնույթը: Վերքային պարունակության մեջ գերակշռում էին նեյտրոֆիլ, սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտները, որոնց մեծ մասը գտնվում էին դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում: Այսպես, լեյկոցիտային շարքի բջիջները դիտարկման 3-րդ և 5-րդ օրերին կազմում էին էքսուդատի ուսումնասիրվող բջիջների ընդհանուր թվի համապատասխանաբար 71,1% և 42,1%-ը: Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 9-րդ օրը դիտվում էր ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային բնույթ, որը հիմնականում արտահայտվում էր վերքային էքսուդատում լեյկոցիտների թվի նվազմամբ (համեմատած դիտարկման նախորդ ժամկետների՝ 3-րդ և 5-րդ օրերի հետ): Նշված աղյուսակից, լեյկոցիտային շարքի բջիջների պարունակությունը էքսպերիմենտի 9-րդ օրը նվազեց համապատասխանաբար 5,0 և 2,35 անգամ՝ համեմատած համանման ցուցանիշների հետ, որոնք դիտվել էին վերքային էքսուդատում դիտարկման 3-րդ և 5-րդ օրերին: Էքսպերիմենտի 5-րդ օրը վերքային էքսուդատում լիմֆոցիտների պարունակությունը բարձրացավ աննշան՝

Էքսուդատի ցիտոգրամման առաջացված աերոբ վերքում՝ «Արմենիկում»

մածուկով նրա տեղային մշակման պայմաններում

Խմբեր	դիտ. օր	Լեյկոցիտներ	Լիմֆոցիտներ	Մակրոֆագեր
Ստուգիչ	3	53,9±3,27	13,85±1,1	8,05±0,94
	5	25,2±2,24 $p_2 < 0,0005$	22,75±1,29 $p_2 < 0,0005$	11,95±1,38 $0,01 < p_2 < 0,025$
	9	10,7±0,90 $p_2 < 0,0005$ $p_3 < 0,0005$	23,55±2,26 $0,0005 < p_2 < 0,005$ $0,25 < p_3 < 0,4$	7,9±0,82 $p_2 > 0,4$ $0,01 < p_3 < 0,025$
Փորձարկվող	3	38,05±3,21 $0,0005 < p_1 < 0,005$	23,0±1,53 $p_1 < 0,0005$	12,85±0,91 $0,0005 < P_1 < 0,005$
	5	13,4±1,74 $p_1 < 0,0005$ $p_2 < 0,0005$	53,2±3,34 $p_1 < 0,0005$ $p_2 < 0,0005$	22,0±1,65 $p_1 < 0,0005$ $p_2 < 0,0005$
	9	6,55±0,59 $0,0005 < p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,0005$ $0,0005 < p_3 < 0,005$	12,7±1,06 $p_1 < 0,0005$ $p_2 < 0,0005$ $p_3 < 0,0005$	4,8±0,51 $0,0005 < P_1 < 0,005$ $p_2 < 0,0005$ $p_3 < 0,0005$

P_1 – դիտարկման 3, 5 և 9-րդ օրերին փորձարկվող խմբերի ցուցանիշների հավաստիությունը յուրաքանչյուր համապատասխան ստուգիչ խմբի ցուցանիշների նկատմամբ:

P_2 – դիտարկման 5-րդ և 9-րդ օրերին ստուգիչ և փորձարկվող խմբերի ցուցանիշների հավաստիությունը դիտարկման 3-րդ օրը ստուգիչ և փորձարկվող խմբերի համապատասխան ցուցանիշների նկատմամբ:

P_3 – դիտարկման 9-րդ օրը ստուգիչ և փորձարկվող խմբերի ցուցանիշների հավաստիությունը դիտարկման 5-րդ օրը ստուգիչ և փորձարկվող խմբի համապատասխան ցուցանիշների նկատմամբ:

1,6 անգամ՝ համեմատած դիտարկման 3-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների համանման ցուցանիշների հետ:

Վերքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար ուշ ժամանակահատվածում, այսինքն՝ դիտարկման 9-րդ օրը, վերքային պարունակության լիմֆոցիտների ցուցանիշները գրեթե չէին տարբերվում այդպիսիներից՝ դիտարկված էքսպերիմենտի 5-րդ օրը:

Հարկ է նշել, որ ստուգիչ խմբի առնետների մոտ մակրոֆագերի քանակությունն էքսպերիմենտի ամբողջ ընթացքում, այսինքն՝ դիտարկման 3, 5 և 9-րդ օրերին, էական փոփոխություններ չէր կրում՝ մնալով բավականին ցածր մակարդակի վրա:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը, ինչպես և համանման ստուգիչ խմբում, դիտվում էր ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային բնույթ: Վերքային էքսուդատում նույնպես գերակշռում էին լեյկոցիտները՝ կազմելով ուսումնասիրվող բջիջների ընդհանուր թվի 51,4%-ը:

Դիտարկման 5-րդ օրը էքսուդատում դիտվում էր ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային տեսակը: Նկատելիորեն նվազում էր լեյկոցիտային շարքի բջիջների քանակը՝ 1,9 անգամ՝ համեմատած միևնույն ժամկետում ստուգիչ խմբի առնետների համանման ցուցանիշների հետ: Այդ ֆոնի վրա զգալիորեն աճեց լիմֆոցիտների պարունակությունը, որոնց մակարդակը 2,25 անգամ գերազանցում էր դիտարկման 5-րդ օրը ստուգիչ կենդանիների մոտ համանման մակարդակը: Զգալիորեն մեծացել էր նաև մակրոֆագերի պարունակությունը՝ 1,8 անգամ՝ համեմատած էքսպերիմենտի 5-րդ օրը ստուգիչ խմբի ցուցանիշների հետ:

Դիտարկման 9-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների վերքային էքսուդատը բնութագրվում էր բորբոքային բջիջների շատ քիչ պարունակությամբ: Այսպես, լեյկոցիտների, լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի պարունակությունը նվազում էր՝ համեմատած էքսպերիմենտի 9-րդ օրը ստուգիչ խմբի համանման ցուցանիշների հետ, համապատասխանաբար 1,6; 1,85 և 1,6 անգամ:

Գլուխ 3.2- ի ամփոփում

Մորֆոլոգիական, մորֆոմետրիկ և ֆյուրեցենտա-մանրադիտակային տեսանկյուններից վերքային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի դինամիկայում ուսումնասիրվել է վերքի էքսուդատի բջջային կազմը «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Ինչպես ցույց են տվել մորֆոլոգիական և մորֆոմետրիկ փորձաքննության արդյունքները, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ 3-րդ և 5-րդ օրերին դիտվում էր ցիտոգրամմայի դեգեներատիվ-բորբոքային բնույթ: Էքսուդատում գերակշռում էին լեյկոցիտային շարքի բջիջները (սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտները), որոնց մեծ մասը գտնվում էր դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում: Քայքայման վիճակում գտնվում էր նաև վերքային էքսուդատի մակրոֆագային շարքի բջիջների մեծամասնությունը: Ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուրորոքրոմավորելիս դիտվում էր ռեիեֆային պատկեր: Վերքային էքսուդատի՝ կառուցվածքայնորեն պահպանված բորբոքային բջիջների մեծամասնությունը փոխում էր իր տինկտորիալ հատկությունները: Այսպես, լեյկոցիտների, մակրոֆագերի և առանձին լիմֆոցիտների ցիտոպլազման և կորիզը սկսեցին ներկվել ինտենսիվ դեղնակարմիր երանգներով, ինչը վկայում էր դրանց վնասման խոր աստիճանի մասին: Ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների ակտիվացման նշաններ հայտնաբերել չհաջողվեց:

Տեղային ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի 9-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների վերքային էքսուդատում սկսեց նկատվել ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային բնույթ, որը բնութագրվում էր լեյկոցիտների և մակրոֆագերի պարունակության զգալի նվազեցմամբ՝ լիմֆոցիտային շարքի բջիջների քանակի մեծացման ֆոնի վրա:

Ընդհանուր առմամբ, ստուգիչ խմբի կենդանիների վերքային էքսուդատի ցիտոգրամման արտացոլում է վերքի բորբոքային պրոցեսի ընթացքի կոնկրետ փուլերը էքսպերիմենտի ընթացքի համեմատաբար վաղ ժամկետներում. էքսպերիմենտի 3 և 5-րդ օրերին՝ սուր փուլ, էքսպերիմենտի 9-րդ օրը՝ ենթասուր:

Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառման պայմաններում փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ արդեն իսկ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի 3-րդ օրը նկատվեց ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային բնույթ: Ի տարբերություն ստուգիչ խմբի կենդանիների՝ դիտարկման միևնույն ժամ-

կետում վերքային էքսուդատի իմունակոմպետենտ բջիջներում դիստրոֆիկ փոփոխություններ հանդիպում էին շատ ավելի հազվադեպ: Էքսուդատում զգալիորեն նվազեց լեյկոցիտների պարունակությունը՝ լիմֆոցիտների թվի աճին զուգընթաց: Համանման օրինաչափություն փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ դիտվում էր էքսպերիմենտի 5-րդ օրը: Էքսուդատում սկսեցին գերակշռել լիմֆոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջները, լեյկոցիտային շարքի բջիջները հանդիպում էին շատ ավելի հազվադեպ: Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 9-րդ օրը վերքային պարունակության մեջ նկատելիորեն նվազեց բոլոր ուսումնասիրվող իմունակոմպետենտ բջիջների թիվը, քանի որ դիտարկման հենց այդ ժամանակահատվածում վերքում տեղի էր ունենում գրանուլյացիոն հյուսվածքի հետագա դիֆերենցում:

Ինչպիսի՞ն են «Արմենիկումի»՝ վերքային էքսուդատի բջիջների կառուցվածքային-ֆունկցիոնալ վիճակի վրա դրական ներգործության հնարավոր մեխանիզմները:

Վերջին 20 տարիների հետազոտություններով հաստատվել է, որ «Արմենիկումը» *in vitro* պայմաններում ունի արտահայտված ցիտոստատիկ և ցիտոտոքսիկ ազդեցություն ախտածին և պայմանական-ախտածին գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմների լայն սպեկտրի նկատմամբ: Բացառված չէ, որ «Արմենիկումի» բարենպաստ ազդեցությունը վերքային էքսուդատի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա պայմանավորված է նրա ուղղակի ցիտոստատիկ ազդեցությամբ վերքում պերսիստացող գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմների վրա: Այսպես, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի ամբողջ ընթացքում ազուր-II-էոզինով գունավորելիս քուկներում միաժամանակ բացահայտվում էր առատ գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոֆլորա փոշիանման և մանր հատիկավորության տեսքով: Նման ազուրոֆիլ նյութը բնութագրվում էր հիմնականում արտաբջջային տեղայնացմամբ: Ներբջջային կերպով ազուրոֆիլային հատիկավորությունը հայտնաբերվում էր լեյկոցիտար-մակրոֆագային շարքի բջիջների ցիտոպլազմայում, որոնց մեծամասնությունը գտնվում էր դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում: Ինչպես մեր կողմից նշվեց վերևում, ակրիդինային նարնջագույնով կենսաօբյեկտների ֆյուրորոքրոմավորումը թույլ է տալիս միաժամանակ բացահայտել գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմները: Քուկներն ակրիդինային նարնջագույնով

Ֆյուորորքրոմավորելիս ստուգիչ խմբի առնետների վերքային էքսուդատում հայտնաբերվում էին ինչպես գրամ-բացասական, այնպես էլ գրամ-դրական միկրոօրգանիզմներ, որոնք տեղայնացված էին առավելապես արտաբջջային կերպով՝ մանր կանաչ, նարնջագույն և նարնջակարմիր հատիկների տեսքով: Համանման տինկտորիալ հատիկավորություն հայտնաբերվում էր նաև եզակի մակրոֆագերի և լեյկոցիտների ցիտոպլազմայում, որոնք մեծամասամբ գտնվում էին դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում: Հարկ է նշել, որ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ վերքային էքսուդատում գերակշռում էր գրամ-բացասական միկրոֆլորան, ինչի մասին վկայում է այն փաստը, որ քուկները ֆյուորորքրոմավորելիս պերսիստացող միկրոֆլորան բնութագրվում էր առավելապես կանաչ լուսարձակմամբ:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին վերքային էքսուդատի մանրէային աղտոտվածությունը նկատելիորեն զիջում էր ստուգիչ խմբի առնետների վերքային էքսուդատին: Գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոֆլորան ազուր II-էոզինով ներկելիս բնութագրվում էր առավելապես օջախային տեղայնացմամբ և կողմնորոշված էր ֆագոցիտային շարքի բջիջներին՝ մակրոֆագերին և լեյկոցիտներին անմիջապես մոտ: Ազուրոֆիլ հատիկավորությունը հայտնաբերվում էր նաև նշված բջիջների ցիտոպլազմայում, որոնց արխիտեկտոնիկան գրեթե ամենուր պահպանված էր: Վերքային էքսուդատում բջիջներում միկրոօրգանիզմների պերսիստենցիայի համանման պատկեր հայտնաբերվում էր նաև քուկները ակրիդինային նարնջագույնով ֆյուորորքրոմավորելիս: Այսպես, մասնավորապես, գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոֆլորան կանաչ, նարնջագույն-կարմիր մանր հատիկավոր ֆյուորեսցենցիայի տեսքով հայտնաբերվել է մակրոֆագերի և լեյկոցիտների ցիտոպլազմայում, որոնց կառուցվածքը մեծամասամբ պահպանված էր:

Այսպիսով, կատարված բջջաբանական և բակտերիոսկոպիկ հետազոտությունների շնորհիվ հաջողվեց հաստատել, որ «Արմենիկումը», տեղային կիրառման դեպքում, խիստ բարենպաստ ազդեցություն է ունենում տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վրա, ինչը դրսևորվում էր արդեն իսկ դիտարկման 5-րդ օրը էքսուդատային փուլի մարումով՝ տեղային անաբոլիկ պրոցեսների միաժամանակյա ակտիվացմամբ (ցիտոգրամմայի ռեգեներատիվ-բորբոքային տիպ):

Որպես «Արմենիկումի» հակաբորբոքային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից մեկը պետք է նշել նրա արտահայտված հակամանրէային ազդեցությունը, ինչը մեր էքսպերիմենտի պայմաններում հաստատվեց բակտերիոսկոպիկ հետազոտություններով: «Արմենիկումի» արտահայտված հակամանրէային ազդեցության շնորհիվ փորձարարորեն առաջացված վերքում նկատելիորեն ակտիվացան ավարտուն ֆագոցիտոզի երևույթները, ինչը հետագայում կարող է հանգեցնել տեղային վերականգնողական պրոցեսների վաղ ինտենսիվացմանը:

ԳԼՈՒԽ 3.3

«ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԵՂԱՅԻՆ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ՎՐԱ ՓՈՐՁԱՐԱՐՈՐԵՆ ԱՌԱՋԱՑՎԱԾ ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ԱԵՐՈՐԱՅԻՆ ՎԵՐՔԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ինչպես նշվեց «Գրականության ակնարկ» գլխում, «Արմենիկում» դեղապատրաստուկն ունի պլեյոտրոպային ունակություններ, որոնց ազդեցությունն ընդգրկում է առանձին օղակներ, որոնք դեր են խաղում իմունային, էնդոկրինային, և, մասամբ, մանրէային հոմեոստազի ապահովման մեջ: Միննույն ժամանակ «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցությունը վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա ուսումնասիրված է բոլորովին ոչ բավականաչափ: Ինչպես նշվել է վերևում, կան միայն եզակի ուսումնասիրություններ, որոնք շոշափում են այրվածքային վերքերի լավացման պրոցեսների վրա «Արմենիկումի» ազդեցության տեսանկյունները: Սակայն այդ հետազոտությունները ամենևին լիարժեք չեն, շատ կցկտուր են և կատարվել են առանց հաշվի առնելու այրվածքային վերքում բորբոքային պրոցեսի ընթացքի կոնկրետ փուլերը:

Ընդունված է, որ արհեստական և բնական ծագման տարբեր կենսաբանական միացությունների փորձարկման դեպքում տարբեր ծագման թարախային վերքերի «բուժման» ժամանակ պարտադիր պետք է հաշվի առնվի տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի փուլային բնույթը:

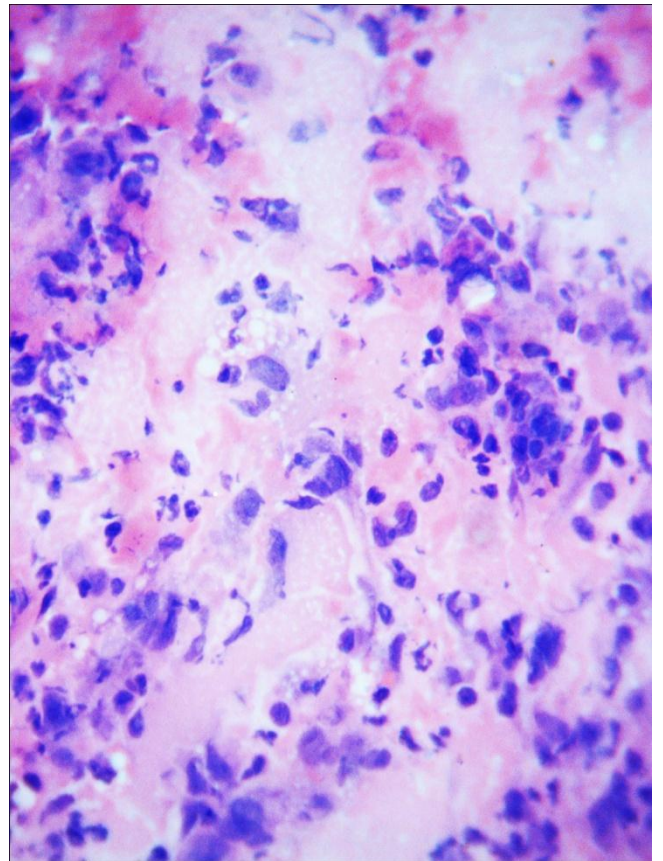
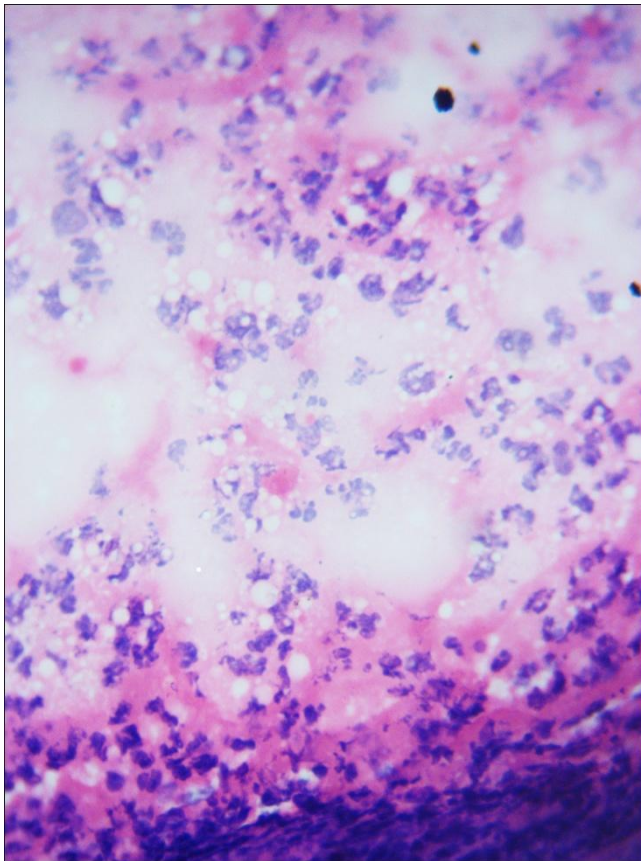
Վերքային բորբոքային պրոցեսը երկար տարիների ընթացքում ծառայում է որպես տվյալ ֆենոմենի պաթոգենեզի տեսանկյունների ուսումնասիրման, նրա պաթոգենետիկ և ախտանշանային բուժման առավել արդյունավետ միջոցների որոնման բավականին տեղեկատվական մոդել: Տվյալ հանգամանքը հիմնավորված է նրանով, որ տեղային բորբոքային պրոցեսի ամբողջ ընթացքում շատ հստակ դիտվում են նրա ընթացքի ալտերացիոն, էքսուդատիվ ու վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների հաջորդման կոնկրետ ժամանակագրական փուլերը: Հենց այդ պատճառով ցանկացած կենսաբանորեն ակտիվ միացության և դեղապատրաստուկի փորձարկումը «բուժիչ» նպատակով պետք է իրականացվի՝ հաշվի առնելով անբորբ և անաբորբ վերքերի ընթացքի կոնկրետ փուլերի վրա ազդեցության նրանց մեխանիզմները:

Նշված տեսանկյունից «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի էֆեկտները թարախային վերքերի ընթացքի տարբեր փուլերի վրա մինչ օրս էլ ուսումնասիրված չեն:

«Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում աերոբային վերքերի մորֆոգենեզի ուսումնասիրությունից բացի անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև վերքերի մանրէային աղտոտման բնույթը, ինչի հետևանքով նպատակահարմար է առնվազն մանրէաբանական քննության անցկացումը՝ աերոբային թարախային վերքի փափուկ հյուսվածքներում մանրէային աղտոտվածության տարածվածության աստիճանի գնահատմամբ:

Ինչպես ցույց են տվել մորֆոլոգիական հետազոտության արդյունքները, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը վերքում գերակշռում էին կատաբոլիկ պրոցեսները, որոնց կառուցվածքային դրսևորումն էին արտահայտված ալտերացիոն փոփոխությունները՝ տարածվող մեզենքիմալ և էպիթելային ծագման բոլոր բջիջների վրա (ծածկույթային էպիթել, ֆիբրոբլաստներ, ֆիբրոցիտներ, էնդոթելիոցիտներ, հարթ միոցիտներ, ադվենտիցիալ բջիջներ և այլն): Շատ հաճախ հայտնաբերվում էին միկրոնեկրոզի օջախներ՝ շարակցահյուսվածքային թելերի, ֆիբրոբլաստային շարքի բջիջների ցիտոպլազմայի և կորիզների քայքայման նշաններով, ինչի արդյունքում, հոմոգեն էոզինոֆիլային սուբստրատի ֆոնի վրա հայտնաբերվում էին պիկնոզի և կորիզների քայքայման նշաններ՝ հեմատոքսիլինային մարմիններ: Հաճախ հանդիպում էին նաև մաշկի շարակցահյուսվածքային հիմքի թարախային քայքայման օջախներ: Ամբողջ ընթացքում շարակցական և մկանային հյուսվածքները խիտ ինֆիլտրացված էին լեյկոցիտային շարքի բջիջներով, որոնցում գերակշռում էին սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտները (Նկ. 13 ա,բ):

Միկրոշրջանառության խանգարումներն արտահայտվում էին էնդոթելիոցիտների դիստրոֆիայի նշաններով, պլազմահոսությամբ, արյան բջիջների և պլազմային սպիտակուցների համար միկրոանոթների պատերի բարձր թափանցելիությամբ:



ա

բ

Նկ. 13. Կառուցվածքային փոփոխությունները ստուգիչ խմբի կենդանիների թարախային վերքում դիտարկման 3-րդ օրը: Ներկում հեմափոքսիլին-էոզինով: Օր. 40, օկ. 10.

ա) Շարակցահյուսվածքային հիմքի դիֆուզ ալյուց և ինֆիլտրացիա առավելապես լեյկոցիտային շարքի բջիջներով: Լեյկոցիտների մեջ գերակշռում են սեզմենտալորիզավոր և ցուպիկալորիզավոր լեյկոցիտները, որոնց մեծ մասը գտնվում է քայքայման վիճակում:

բ) Միկրոնեկրոզի օջախներ ֆիբրոբլաստային շարքի բջիջների աշխուժացման ֆոնի վրա: Լեյկոցիտային շարքի պերիֆոկալ կողմնորոշված բջիջները դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում են:

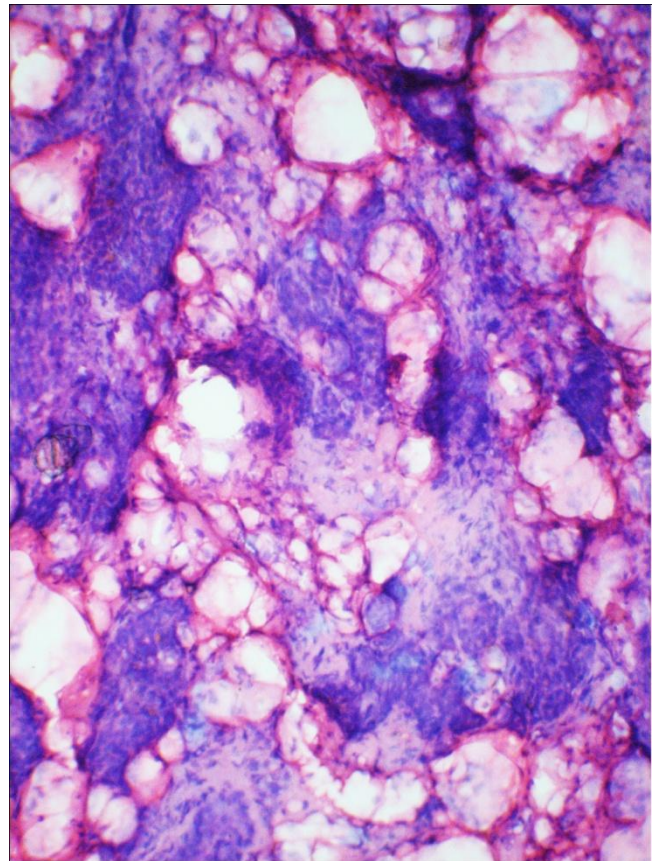
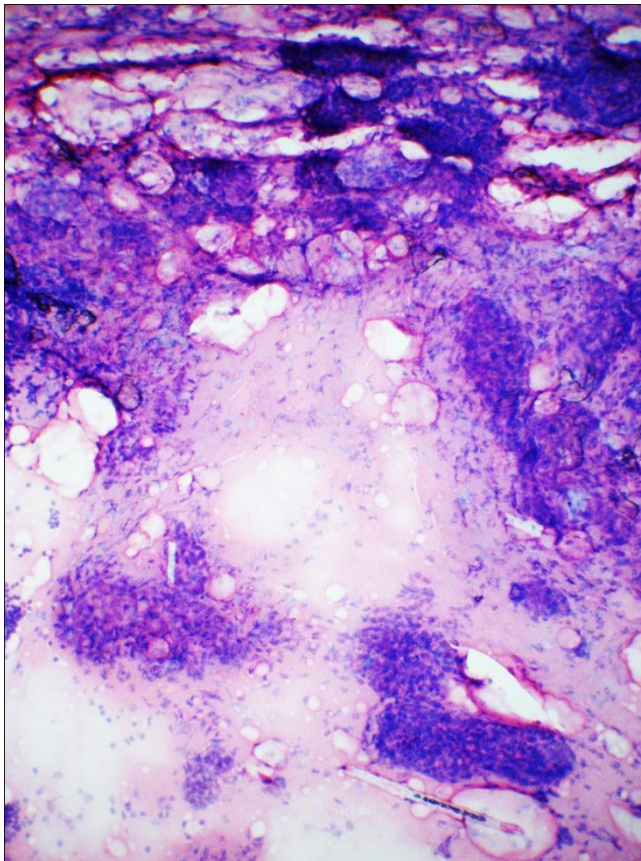
Պերիկապիլար հատվածներում հայտնաբերվում էին առատ բջջային ինֆիլտրատներ՝ առավելապես կազմված լեյկոցիտներից՝ լիմֆոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջների խառնուրդով: Դիտվում էին էրիթրոդիսպեթիկ երևույթներ, որոնք կրում էին օջախային բնույթ՝ պերիկապիլար հատվածներում էրիթրոցիտների բնորոշ տեղայնացմամբ:

Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը վերքում շարունակում էին գերակշռել դիստրոֆիկ կարգի փոփոխությունները, սակայն փոքր-ինչ նվազում էր

էքսուդատիվ ռեակցիաների ինտենսիվությունը և տարածվածությունը: Արտաբջջային շարակցահյուսվածքային կառույցների այտուցվածությունը ձեռք բերեց օջախային բնույթ և դիտվում էր առավելապես պերիվենուլյար և պերիկապիլար տարածություններում, որոնցում հայտնաբերվում էին նաև բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջներ՝ լեյկոցիտներ, լիմֆոցիտներ և մակրոֆագեր: Պերիվասկուլյար ինֆիլտրատներում նկատելիորեն նվազում էր լեյկոցիտային շարքի բջիջների պարունակությունը, որոնք հիմնականում ներկայացված էին սեզամետակորիզավոր և նեյտրոֆիլ լեյկոցիտներով: Այդ ֆոնի վրա նկատելիորեն բարձրանում էր պերիվասկուլյար կողմնորոշված լիմֆոցիտների պարունակությունը, որոնց շարքում բավականին հաճախ հանդիպում էին նրանց բլաստային ձևերը: Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ կատաբոլիկ փոփոխությունների ֆոնի վրա՝ հիմնականում մաշկի մակերեսային հատվածներում, դիտվում էին անաբոլիկ պրոցեսների աշխուժացման մեկնարկող երևույթներ: Վերջինների կառուցվածքային դրսևորում ծառայում էին կոլագենագոյացման, շարակցահյուսվածքային շարքի բջիջների (պոլիբլաստներ, ֆիբրոցիտներ) ակտիվացման, էնդոթելիոցիտների պրոլիֆերացիայի նշանները (Նկ. 14ա):

Այսպես, վերը նշված տեսադաշտերում հայտնաբերվում էին եզակի, քառասյին կերպով կողմնորոշված կոլագենային թելեր, ֆիբրոբլաստների և էնդոթելիոցիտների պրոլիֆերացիայի երևույթներ: Վերջին դեպքում էնդոթելիոցիտները սկսում էին ձեռք բերել գծային կողմնորոշում՝ մասնակցելով նոր գոյացած միկրոանոթների պատերի ձևավորմանը: Միկրոնեկրոզի հատվածները, որոնք նկատվում էին տեղային ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի 3-րդ օրը, ենթարկվում էին մասնակի լիզիսի լեյկոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջների կողմից, հատկապես վերքի մակերեսային հատվածներում: Ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների համանման աշխուժացում էր տեղի ունենում ենթամաշկային միջմկանային հյուսվածքի շարակցահյուսվածքային շերտերում:

Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 8-րդ օրը վերքում սկսում էին գերակշռել անաբոլիկ պրոցեսները, որոնք կառուցվածքայնորեն արտահայտվում էին գրանուլյացիոն հյուսվածքի հետագա դիֆերենցմամբ, էքսուդատիվ ռեակցիաների մարմամբ (Նկ. 14բ):



ա

բ

Նկ. 14. Կառուցվածքային փոփոխությունները թարախային վերքի խորը հատվածներում դիտարկման 5-րդ և 8-րդ օրերին (ստուգիչ խումբ): Ներկում հեմատոքսիլին-էոզինով: Օր. 10, օկ. 10.

ա) Գրանուլյացիոն հյուսվածքի օջախային աճը դիսպրոֆիայի և քայքայման օջախների շուրջը: Դիտարկման 5-րդ օր:

բ) Ֆիբրոզի հատվածները հերթագայվում են գրանուլյացիոն հյուսվածքի քիչ դիֆերենցված օջախներով: Դիտարկման 8-րդ օր:

Գրանուլյացիոն հյուսվածքի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների կառուցվածքային դրսևորումներն էին.

1. Կոլագենագոյացման գործընթացները, որոնք դրսևորվում էին կոլագենային խթերի ձևավորմամբ, որոնք սկսում էին ձեռք բերել խիստ գծային կողմնորոշում:
2. Ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսները, որոնք ուղեկցվում էին ֆիբրոբլաստների պրոլիֆերացիայով:

3. Անորթագոյացման նշանները, որոնք բնութագրվում էին ախտահարման օջախում նորագոյացած միկրոանոթների (զարկերակների, երակների, մազանոթների առաջացմամբ)՝ բազմաթիվ միջմազանոթային անաստոմոզների ձևավորմամբ:

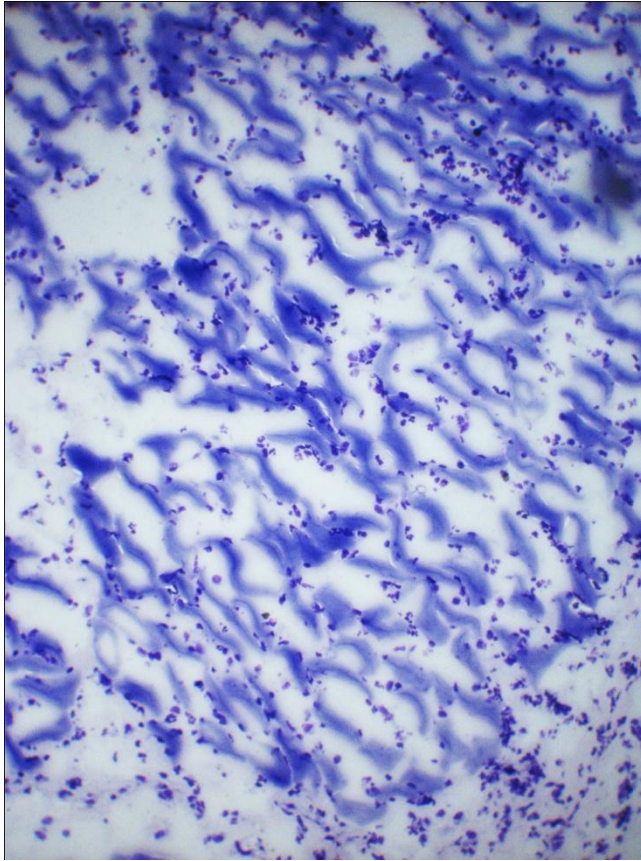
Միկրոնեկրոզի հատվածները, այդ թվում նաև հյուսվածքների թարախային լուծման, փոխարինվում էին թույլ դիֆերենցված գրանուլյացիոն շարակցահյուսվածքային տարրերով: Բջջային բորբոքային ինֆիլտրատները հիմնականում ներկայացված էին փոքր լիմֆոցիտներով, որոնց շարքում շատ ավելի հազվադեպ էին հայտնաբերվում լեյկոցիտները և մակրոֆագերը:

Հետազոտման 3-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ կատաբոլիկ պրոցեսները գերակշռում էին նաև ստորադիր մկանային հյուսվածքում: Այսպես, գծային և լայնակի կողմնորոշված մկանային բջիջների ամբողջ երկայնքով դիտվում էր միջմկանային շարակցական հյուսվածքի դիֆուզ այտուց՝ արտահայտված լեյկոցիտային ինֆիլտրացիայով: Լեյկոցիտային ինֆիլտրատները դիտվում էին մեծամասամբ շարակցական հյուսվածքի երկայնքով (Նկ. 15ա):

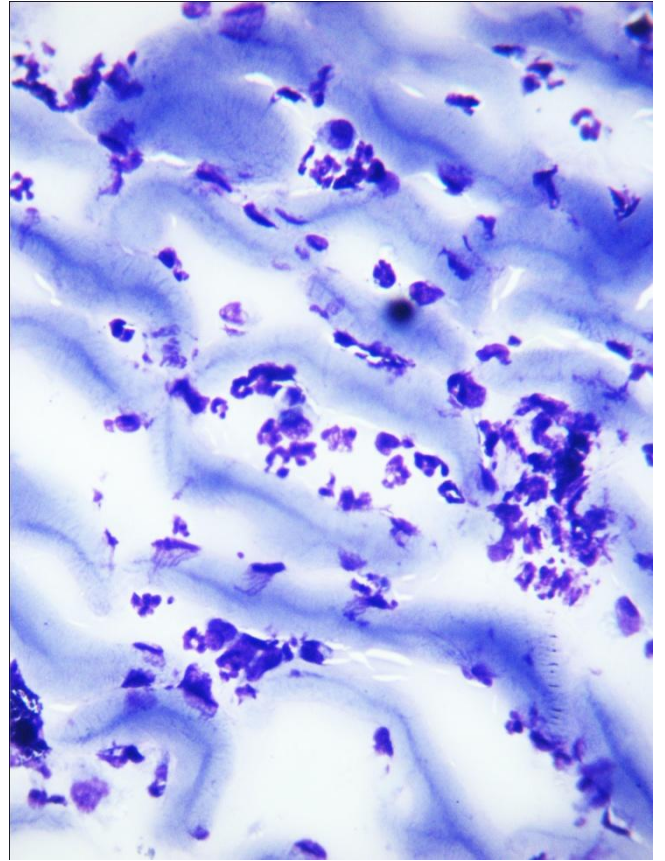
Ոչ հազվադեպ հանդիպում էին մկանաթելերի հատիկա-մասնիկային քայքայման՝ միոցիտոլիզիսի օջախներ: Հարկ է նշել, որ հենց միոցիտների դիստրոֆիայի, քայքայման և լիզիսի հատվածներում գերակշռում էին սեզամենտակորզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտները, որոնց մեծ մասը գտնվում էր դիստրոֆիայի և քայքայման վիճակում (Նկ. 15բ):

Տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի 5-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ մկանային հյուսվածքում կառուցվածքային փոփոխությունները, ընդհանուր առմամբ, այնպիսին էին, ինչպիսին փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էր դիտարկման 3-րդ օրը:

Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ մկանային հյուսվածքում (մկանային բջիջների քայքայման դիստրոֆիայի հատվածներում) դիտվում էր գրանուլյացիոն հյուսվածքի օջախային աճ շարակցահյուսվածքային հիմքի ինֆիլտրացիայի ֆոնի վրա՝ լիմֆոցիտային շարքի բջիջներով՝ եզակի նեյտրոֆիլ լեյկոցիտների խառնուրդով:



ա



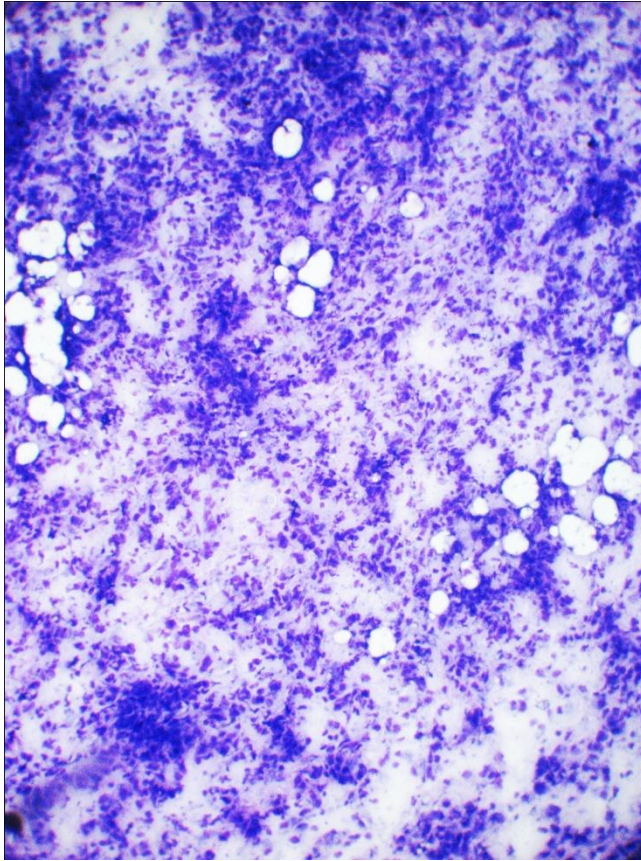
բ

Նկ.15. Կառուցվածքային փոփոխություններ մկանային հյուսվածքում՝ թարախային վերքի շրջանում, դիտարկման 3-րդ օրը (ստուգիչ խումբ): Ներկում ազուր II-էոզինով :

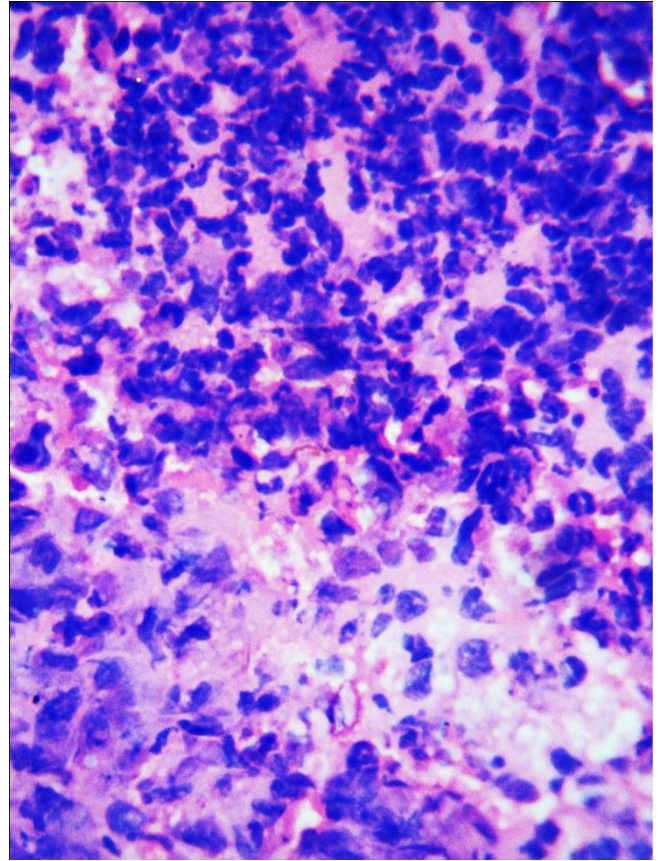
ա) Միջմկանային հյուսվածքի արտահայտված այտուց՝ դիֆուզ լեյկոցիտային ինֆիլտրացիայով: Օր. 10, օկ. 10.

բ) Պատրաստուկի դեպալ. Սեզմենտակորիզավոր և ցուպիկակորիզավոր լեյկոցիտների տեղայնացում միոցիտոլիզի շրջաններում: Օր. 40, օկ. 10.

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը փորձարարորեն առաջացված վերքում կառուցվածքային փոփոխություններն ընդհանուր առմամբ նման էին միևնույն ժամանակահատվածում ստուգիչ խմբի կենդանիների վերքերում դիտվող փոփոխություններին: Միևնույն ժամանակ բորբոքային ինֆիլտրատում շատ ավելի հաճախ էին սկսում բացահայտվել լիմֆոցիտներ և մակրոֆագեր (Նկ. 16ա):



ա



բ

Նկ. 16. Փորձարկվող խմբի կենդանիների թարախային վերքում կառուցվածքային փոփոխություններ դիտարկման 3-րդ օրը: Ներկում հեմատոքսիլին-էոզինով :

ա) Շարակցահյուսվածքային հիմքի դիֆուզ ինֆիլտրացիա բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջներով, որոնցում գերակշռում են լիմֆոցիտները: Օր. 10, օկ. 10.

բ) Ֆիբրոբլաստիկ և լեյկոցիտար-լիմֆոցիտային շարքի բջիջների նկատելի աշխուժացում միկրոնեկրոզի օջախի պերիֆոկալ և կենտրոնական հատվածներում: Օր. 40, օկ. 10.

Տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի նշված ժամանակահատվածում մեզ հաջողվեց գրանցել գրանուլյացիոն հյուսվածքի սկզբնական ձևավորումները (Նկ. 16բ): Միկրոնեկրոզներից հեռու գտնվող հատվածներում, հատկապես պերիկապիլար հատվածներում, բացահայտվում էին բարակ անկանոն տեղադրված կոլագենային թելիկներ, որոնց անմիջապես մոտ հայտնաբերվում էին մակրոֆագային շարքի բջիջներ, պրոլիֆերացվող եզակի ֆիբրոբլաստներ և էնդոթելիոցիտներ:

Վերքի մշակումն «Արմենիկումով» դիտարկման 5-րդ օրն ուղեկցվում էր անաբոլիկ ռեակցիաների նկատելի ակտիվացմամբ: Այսպես, էքսուդատիվ ռեակցիաների մարման ֆոնի վրա տեղի էր ունենում գրանուլյացիոն հյուսվածքի հետագա

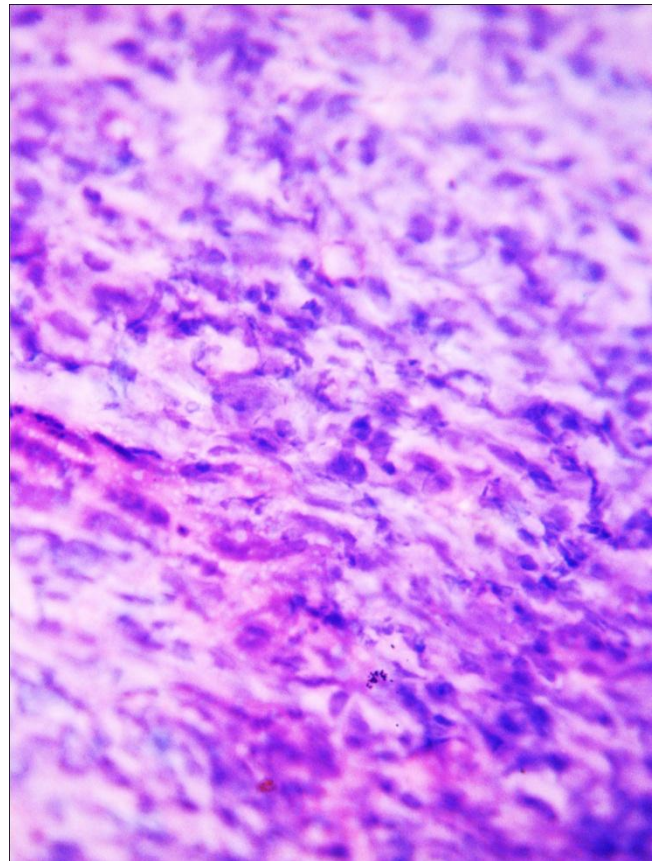
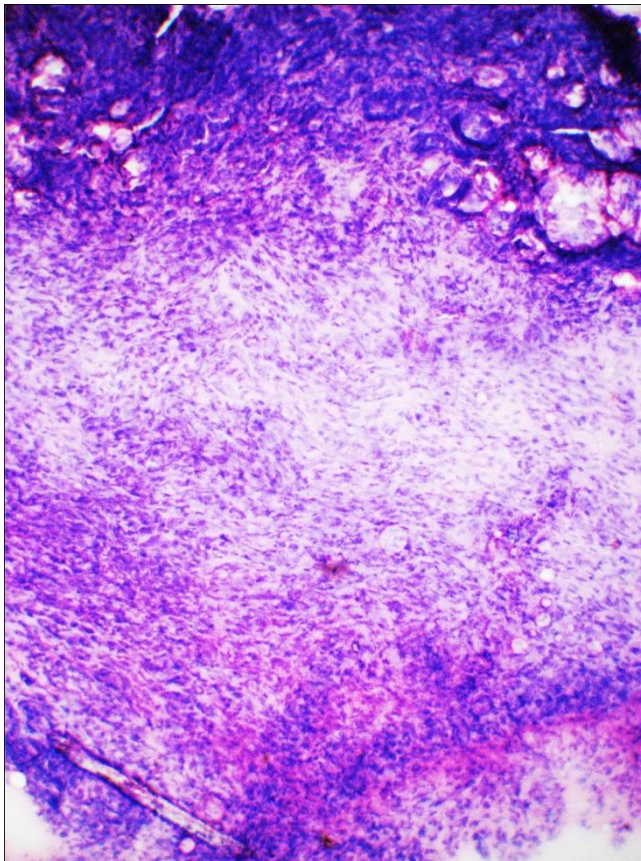
դիֆերենցում, որն ուղեկցվում էր բուռն կոլագենագոյացմամբ, առանձին կոլագենային թելերի կարգավորմամբ՝ խրճեր կազմելու ունակությամբ, ֆիբրոբլաստների պրոլիֆերացիայով, անոթագոյացմամբ (Նկ. 17ա,բ):

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի արդեն իսկ 3-րդ օրը մկանային հյուսվածքում կատաբոլիկ պրոցեսները ձեռք էին բերում տեղային օջախային բնույթ: Այսպես, մկանային հյուսվածքի ցիտոարխի-տեկտոնիկան իր երկարությամբ պահպանված էր (Նկ. 18ա): Միևնույն ժամանակ, համեմատաբար ծանր դիստրոֆիկ փոփոխություններ (մկանաթելերի ֆրագմենտացիան, միոցիտների հատիկա-մասնիկային քայքայման, միոցիտոլիզիսի օջախները) դիտվում էին միայն միոցիտների՝ լայնակի և երկայնակի կողմնորոշված խմբերի տարածքում:

Նման հատվածներում, ինչպես և ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ, հանդիպում էին միկրոնեկրոզի եզակի օջախներ (Նկ. 18բ): Պերիֆոկալ կողմնորոշված միոցիտների հարակից խմբերը կառուցվածքայնորեն համեմատաբար պահպանված էին երևում:

Պետք է նշել նաև, որ էականորեն փոխվում է նաև բորբոքային ինֆիլտրատի որակական կազմը: Այսպես, փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ արդեն իսկ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը նկատվում էր էքսուդատիվ ռեակցիաների նկատելի մարում: Վերջինները կրում էին խիստ օջախային բնույթ և նկատվում էին դիստրոֆիկ փոփոխված մկանային բջիջների պերիֆոկալ հատվածներում: Ի տարբերություն ստուգիչ խմբի կենդանիների՝ դիտարկման միևնույն ժամկետում, էքսուդատում նկատելիորեն աճել էր լիմֆոցիտային և մակրոֆագային շարքի բջիջների պարունակությունը:

Էքսպերիմենտի 5-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ թարախային վերքում տեղի էր ունենում անաբոլիկ ռեակցիաների նկատելի աշխուժացում, որոնք կառուցվածքայնորեն արտահայտվում էին ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ակտիվացմամբ:



ա

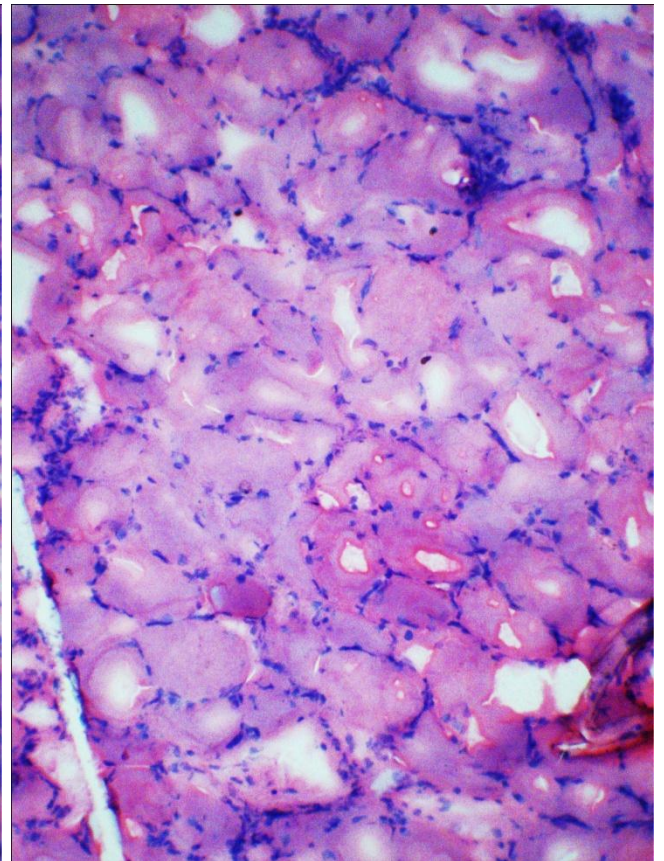
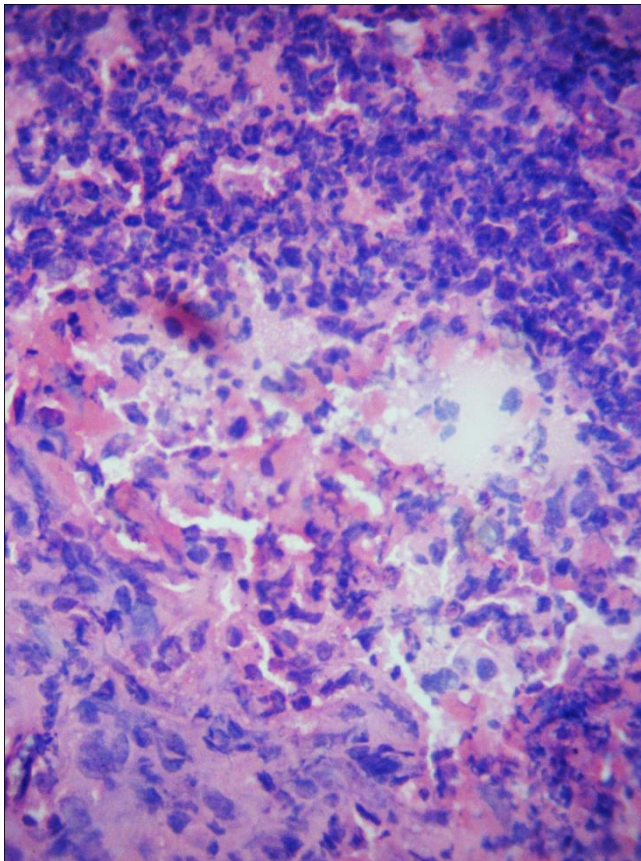
բ

Նկ. 17. Կառուցվածքային տեղաշարժերը փորձարարորեն առաջացված թարախային վերքում «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում, դիտարկման 5-րդ օրը: Ներկում հեմատոքսիլին-էոզինով :

ա) Փխրուն շարակցական հյուսվածքի դիֆուզ աճ վերքային դեֆեկտի շրջանում: Օր. 10, օկ. 10.

բ) Պատրաստուկի դեպուլ: Կոլագենային թելերի կոմպակտ, գծային ընթացքը ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների ակտիվացման ֆոնի վրա: Օր. 40, օկ. 10.

Այսպես, նախկինում դիստրոֆիկ փոփոխված միոցիտների շրջանում դիտվում էին ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների ակտիվացման նշաններ, ինչն իր հերթին բերում էր կոլագենագոյացման պրոցեսների ինտենսիվացման, որոնք կրում էին օջախային բնույթ (Նկ. 19ա,բ): Նոր գոյացած կոլագենային թելերը կառուցվածքայնորեն երևում էին համեմատաբար դիֆերենցված, քանի որ ձեռք էին բերում խրճեր կազմելու ունակություն և խիստ կանոնավոր գծային կողմնորոշում:



ա

բ

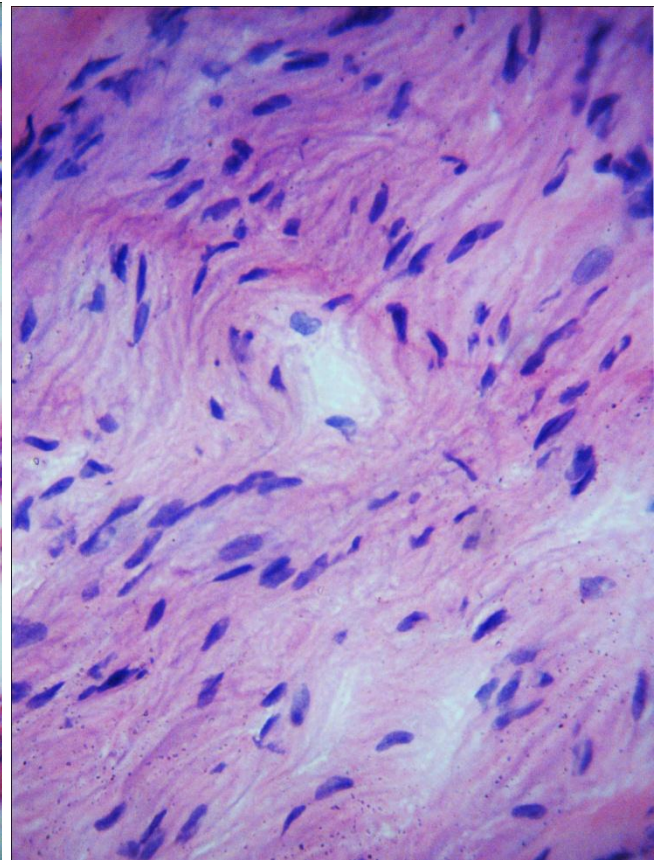
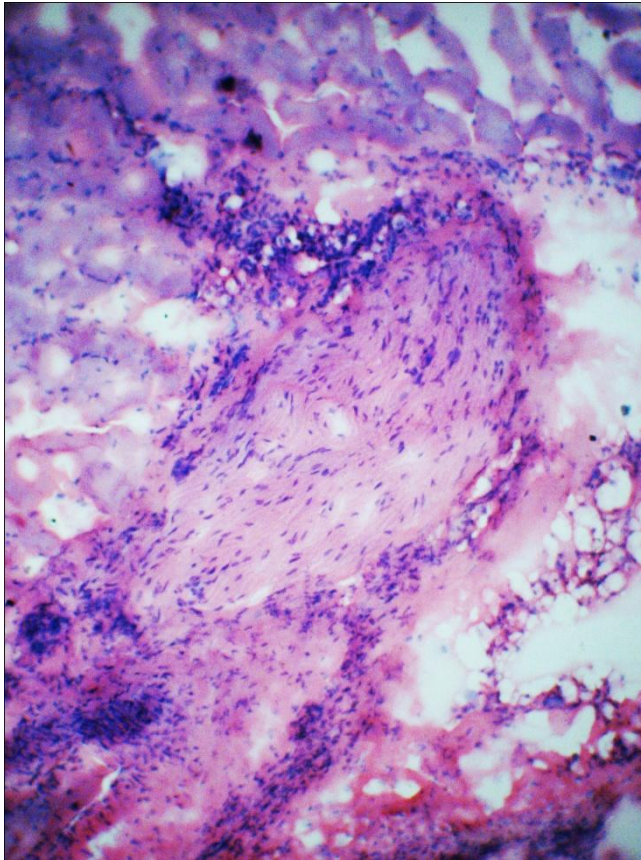
Նկ. 18. Մկանային հյուսվածքում թարախային վերքի շրջանում կառուցվածքային փոփոխություններ դիտարկման 3-րդ օրը: Փորձարկվող խումբ: Ներկում հեմափոքսիլին-էոզինով:

ա) Միոցիտոլիզի պրոցեսները բջիջների առանձին խմբերում: Մկանային հյուսվածքի ցիտոարխիտեկտոնիկան նշանակալի երկարությամբ պահպանված է: Օր. 10, օկ. 10.

բ) Մկանային բջիջների միկրոնեկրոզի հատված՝ պերիֆոկալ լիմֆոցիտոցիտային ինֆիլտրացմամբ և ֆիբրոբլաստների ակտիվացման մեկնարկող նշաններով: Օր. 40, օկ. 10.

Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ նախկինում դիստրոֆիկ փոփոխված միոցիտների տարածքում դիտվում էր փխրուն շարակցական հյուսվածքի աճ:

Ստուգիչ և փորձարկվող խմբերի կենդանիների վերքի փափուկ հյուսվածքներում մանրէային աղտոտվածության օջախների բացահայտման նպատակով մեր կողմից կատարվել է բակտերիոսկոպիկ վերլուծություն՝ պատրաստուկները ազուր II-էոզինով ներկելու միջոցով:

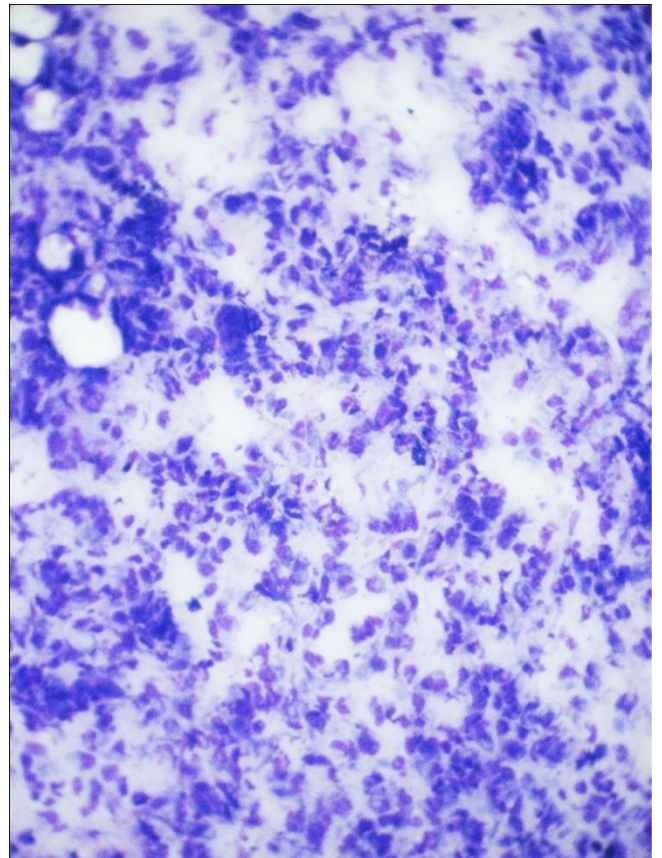
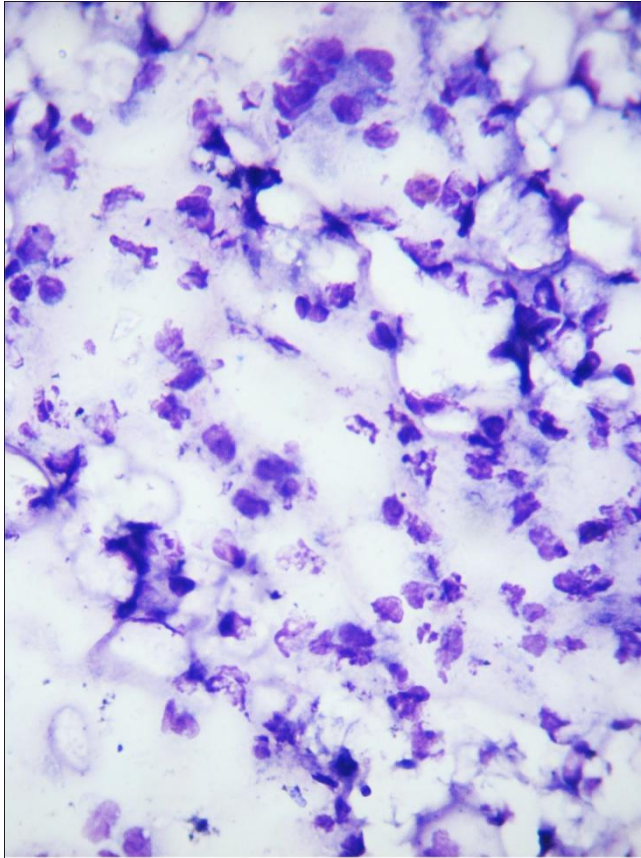


ա

բ

Նկ. 19. Դիտարկման 5-րդ օրը կառուցվածքային տեղաշարժեր աերոբային վերքում «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում: Ներկում հեմա-տոքսիլին-էոզինով:

- ա) Փխրուն շարակցական հյուսվածքի զարգացումը մկանային հյուսվածքի վնասման հատվածում: Օբ. 10, սկ. 10.
- բ) Պատրաստուկի դեպու. Նուրբ կոլագենային խրձերը բնութագրվում են խիստ կանոնավոր գծային կողմնորոշմամբ: Էնդոթելիոցիտների ակտիվացման նշաններ: Օբ. 90, սկ. 10



ա

բ

Նկ.20. Թարախային վերքի մանրէային աղտոտվածության օջախներ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում, դիտարկման 5-րդ օրը: Ներկում ազուր II-էոզինով: Օր. 40, օկ. 10.

ա) Ստուգիչ խումբ: Շարակցահյուսվածքային հիմքի դիֆուզ մանրէային աղտոտվածություն, որն արտահայտվում է պերիվասկուլյար կողմնորոշված ազուրոֆիլ մանր հատիկների և մասնիկների առկայությամբ: Լեյկոցիտային շարքի բջիջների քայքայման նշաններ:

բ) Փորձարկվող խումբ: Շարակցահյուսվածքային հիմքում գերակշռում են լիմֆոցիտային և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջները: Հանդիպում են մանրէային աղտոտվածության եզակի հատվածներ՝ մանր ազուրոֆիլ գրանուլների տեսքով:

Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի 3-րդ և 5-րդ օրերին տեղի էր ունենում շարակցահյուսվածքային հիմքի դիֆուզ մանրէային աղտոտվածություն վերքային դեֆեկտի շրջանում: Այսպես, ամենուր բացահայտվում էին մանր ազուրոֆիլ հատիկներ և մասնիկներ, հաճախ պերիվասկուլյար հատվածներում: Նման հատվածներում ռեյիեֆային կերպով դիտվում էին լեյկոցիտային շարքի բջիջների քայքայման նշաններ (Նկ. 20ա):

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ դիտարկման միևնույն ժամանակահատվածում նկատելիորեն նվազում էին այն հատվածները, որոնցում բացահայտվում էին մանրէային աղտոտվածության նշաններ, որոնք դրսևորվում էին եզակի արտաբջջային տեղակայված ազուրոֆիլ գրանուլների առկայությամբ: Նման հատվածներում գերակշռում էին ֆիբրոբլաստիկ և լիմֆոցիտային շարքի բջիջները (Նկ. 20բ):

Գլուխ 3.3-ի ամփոփում

Վերքային բորբոքային պրոցեսի դինամիկայում, «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում, մորֆոլոգիական մեթոդներով ուսումնասիրվել են ախտահարման շրջանում կառուցվածքային տեղաշարժերը:

Վերքի մշակումն «Արմենիկում» մածուկով ուղեկցվում էր տեղային վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների չափազանց վաղ ակտիվացմամբ, ինչը, վերջին հաշվով, բերում էր վերքերի լավացմանը՝ երկրորդային ձգման ճանապարհով: Պետք է առանձնահատուկ նշել այն հանգամանքը, որ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառումը բերում է վերքերի լավացման՝ փխրուն շարակցական հյուսվածքի դիֆուզ աճի ճանապարհով, որը տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար ուշ փուլերում «լցնում է» վերքային դեֆեկտի բոլոր հատվածները:

Ի տարբերություն փորձարկվող խմբի կենդանիների, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների ակտիվացումը տեղի էր ունենում շատ ավելի ուշ: Ավելին, այդ ֆոնի վրա նույնիսկ տեղային ախտաբանական պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար ուշ ժամանակահատվածում (էքսպերիմենտի 8-րդ օրը) շարունակում էին հայտնաբերվել շարակցական հյուսվածքի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների դիստրոֆիայի և քայքայման օջախներ:

Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ շարակցական հյուսվածքի աճը էքսպերիմենտի 8-րդ օրը ուղեկցվում էր ֆիբրոզի մանր օջախների առաջացմամբ. արդյունքում վերքի եզրերը ունենում են մակրոսկոպիկորեն անհարթ և ձևախախտված տեսք:

Մեր կողմից փորձարկված «Արմենիկում» մածուկն իր բուժիչ ազդեցությունն ունենում էր արդեն իսկ տեղային բորբոքային պրոցեսի համեմատաբար վաղ փուլերում (էքսպերիմենտի 3-րդ օրը): Մածուկի տեղային կիրառումն արդեն իսկ 3-րդ օրը հանգեցնում էր մանրէային աղտոտվածության օջախների զգալի նվազման ինչպես վերքի մակերեսային, այնպես էլ խորը հատվածներում: Ըստ երևույթին, տվյալ հանգամանքը խթանում էր ոչ սպեցիֆիկ իմունային ռեզիստենտության տեղային պրոցեսները՝ ուղղված անկենդան/մեռուկացված հյուսվածքների էլիմինացիային, մասնավորապես, ավարտուն ֆագոցիտոզի ճանապարհով:

Հենց այդ պատճառով, որպես վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա «Արմենիկում» մաժուկի բարենպաստ ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից մեկը, պետք է դիտարկել նրա հակամանրէային ազդեցությունը, ինչի արդյունքում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների ակտիվացումը սկսվում է արդեն իսկ թարախային-բորբոքային վերքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլերում:

ԳԼՈՒԽ 3.4

ԱԵՐՈԲԱՅԻՆ ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ՎԵՐՔՈՒՄ ՖԻԲՐՈԴԼԱՍՏԻԿ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎԱՑՄԱՆ ՄԵՋ ՆԵՐԳՐԱՎՎԱԾ ՖԻԲՐՈՆԵԿՏԻՆԸ և ENOS-ԿԱԽՅԱԼ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ՝ «ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ՏԵՂԱՅԻՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

3.4.1. Ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի տեղաբաշխման առանձնահատկությունները թարախային վերքում՝ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Փորձարարորեն առաջացված թարախային վերքի մոդելի վրա տարբեր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների փորձարկումը, այդ թվում՝ բնական և սինթետիկ ծագման, որոնց հիման վրա ստեղծվում են նոր դեղաձևեր, առաջին հերթին ուղղված է ազդեցության հնարավոր տեղային մեխանիզմների բացահայտմանը, որոնք վերջին հաշվով բերում են վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների ակտիվացմանը և, դրանով իսկ, վերքերի լավացմանը:

Վերջին 30 տարիներին արդյունավետորեն մշակվում են այն հարցերը, որոնք կապված են ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ակտիվացման պրոցեսներում ֆիբրոնեկտինի դերի բացահայտման հետ, այդ թվում՝ բորբոքային վերքային պրոցեսի պաթոգենեզի տեսանկյուններն ուսումնասիրելիս: Նշված ցիտոկինի հիմնական կենսաբանական բնութագրերը և պլեյոտրոպային էֆեկտների մեխանիզմները բերված են «Գրականության ակնարկ» գլխում: Այդ պատճառով նպատակահարմար ենք համարում կանգ առնել ֆիբրոնեկտինի որոշ կենսաբանական էֆեկտների վրա, որոնք իրականացվում են կոնկրետ շարակցական հյուսվածքի շրջանակներում, այսինքն՝ նրա մասնակցությանը շարակցական հյուսվածքի ձևավորման և դիֆերենցման պրոցեսներում: Այսպես, արտադրվելով *in situ*, այսինքն՝ բուն շարակցական հյուսվածքում, ֆիբրոնեկտինը (որպես սինթեզի աղբյուրներ հանդես են գալիս մակրոֆագերը, լեյկոցիտները և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջները) ապահովում է ֆիբրոբլաստների կողմից արտաբջջային մատրիքսի բաղադրիչների՝ գլիկոզամինոգլիկանների (հիալուրոնաթթու և խոնդրոիտին սուլֆատ), կոլագենի, լամինինի և այլնի արտադրումը: Հենց այդ

պատճառով արտաբջջային շարակցահյուսվածքային կառույցների ձևավորման վաղ փուլերում ֆիբրոնեկտինը միաժամանակ կատարում է երկակի դեր՝ շարակցական հյուսվածքի անհրաժեշտ բաղադրիչների սինթեզի պրոցեսների խթանիչի, ինչպես նաև արտաբջջային սուբստրատներին՝ ֆիբրինոգենին և հենց ֆիբրոնեկտինին և/կամ նրա նախորդներին ֆիբրոբլաստների ամրացման հենակետ:

Մյուս կողմից, նույն ֆիբրոնեկտինին վերագրվում է նաև արգելակող դեր ռեակցիաների պաշարման պրոցեսում, որոնք պատասխանատու են ավելցուկային կոլագենագոյացման համար, հատկապես շարակցական հյուսվածքի ախտաբանության պայմաններում, երբ թելային կառույցների հաշվեկշռված սինթեզի պրոցեսները խախտված են: Այսպիսով, ֆիբրոնեկտինը հանդես է գալիս շարակցական հյուսվածքի ոչ բջջային կառույցների հաշվեկշռված սինթեզն ապահովող ունիվերսալ գործոններից մեկը՝ կախված իրավիճակից:

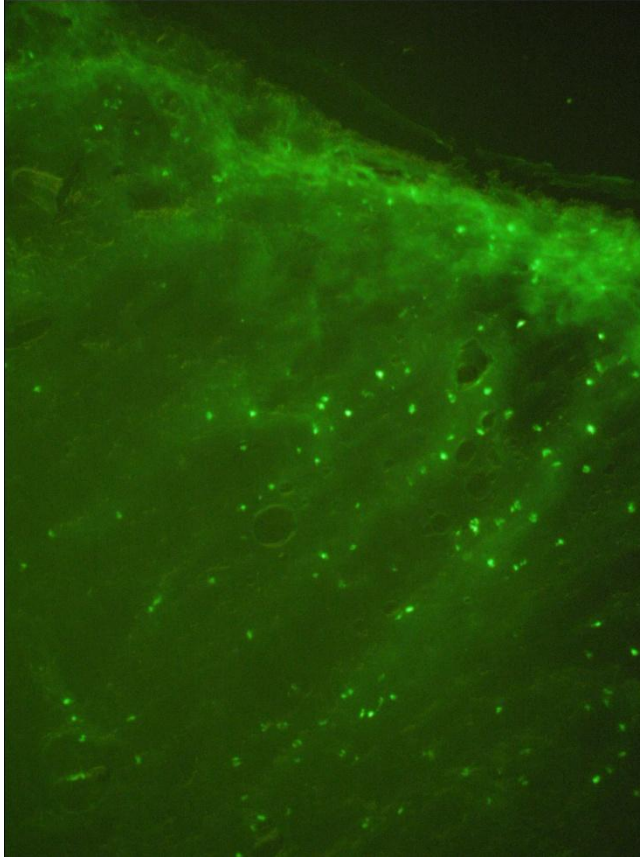
Հենց այդ պատճառով մեր հետազա հետազոտություններն ուղղված էին թարախային վերքի վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսներում ֆիբրոնեկտինի դերի ուսումնասիրմանը «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Ինչպես ցույց տվեցին իմունամորֆոլոգիական փորձաքննության արդյունքները, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը թարախային վերքի փափուկ հյուսվածքներում հանդիպում էին միայն եզակի հատվածներ, որոնցում հայտնաբերվում էր ֆիբրոնեկտին-դրական նյութ: Այսպես, սպեցիֆիկ լուսարձակում հաջողվեց բացահայտել միայն թարախային վերքի մակերեսային հատվածներում, գժային կողմնորոշված կոլագենային թելերի դիստրոֆիայի և քայքայման հատվածներում (Նկ. 21 ա,բ):

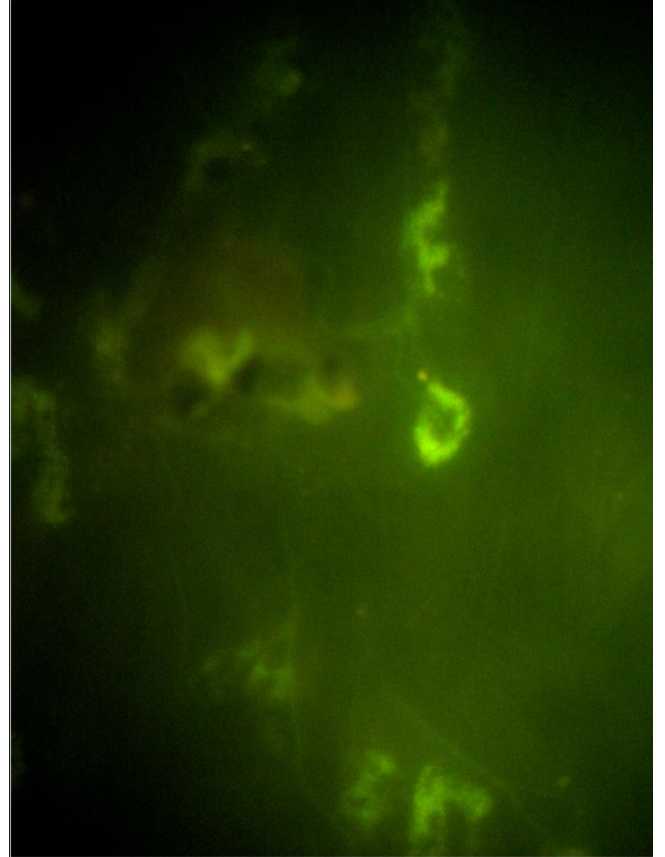
Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը հաջողվեց գրանցել նաև եզակի լեյկոցիտների և մակրոֆագերի ցիտոպլազմայում (Նկ. 22 ա,բ): Էքսպերիմենտի 5-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ ֆիբրոնեկտինի սպեցիֆիկ ֆյուորեսցենցիայի օջախներ հայտնաբերվում էին շատ ավելի հաճախ:

Ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի առկայությունը հայտնաբերվեց ինչպես վերքի շարակցակա հյուսվածքային հիմքի մակերեսային, այնպես էլ խորը հատվածներում:

Վերջին դեպքում ֆիբրոնեկտինի առկայությունը հոմոգեն և մանր գրանուլային լուսարձակման տեսքով բացահայտվել է նաև եզակի գծային կողմնորոշված կոլագենային խրճերի մակերևույթին (Նկ. 23 ա,բ):



ա



բ

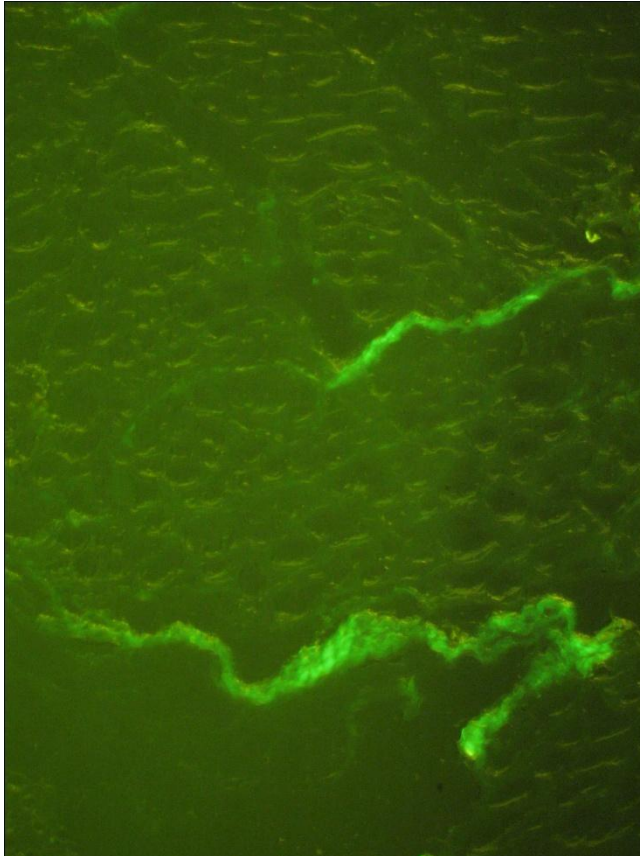
Նկ. 21. Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը ստուգիչ խմբի կենդանիների թարախային վերքում դիտարկման 3-րդ օրը: Լումինեսցենտային միկրոսկոպիա:

ա. Վերքի մակերևույթային շերտերում բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջների յուրահատուկ լուսարձակում:

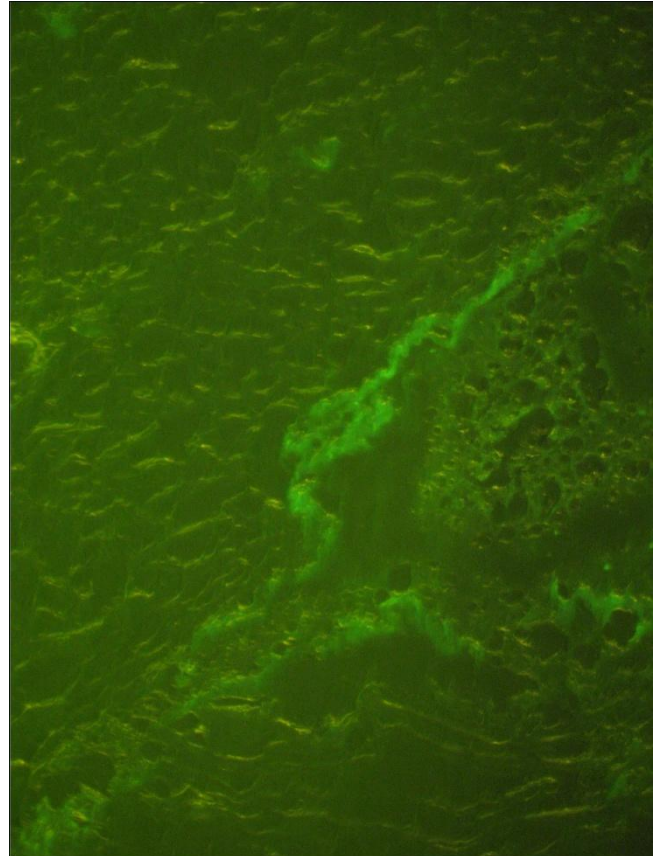
բ. Հատված նկ.21ա-ի պատրաստուկից. ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի առկայությունը եզակի լեյկոցիտների ցիտոպլազմայում: Օբ 40, օկ 10:

Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը ստուգիչ խմբի կենդանիների թարախային վերքում դիտվում էր պատկեր, որը համանման էր փորձարկվող խմբի առնետների թարախային վերքի պատկերին էքսպերիմենտի 5-րդ օրը:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի արդեն իսկ 3-րդ օրը հայտնաբերվեցին ֆիբրոնեկտինի կուտակումների ընդարձակ օջախներ թարախային վերքի փափուկ հյուսվածքներում:



ա



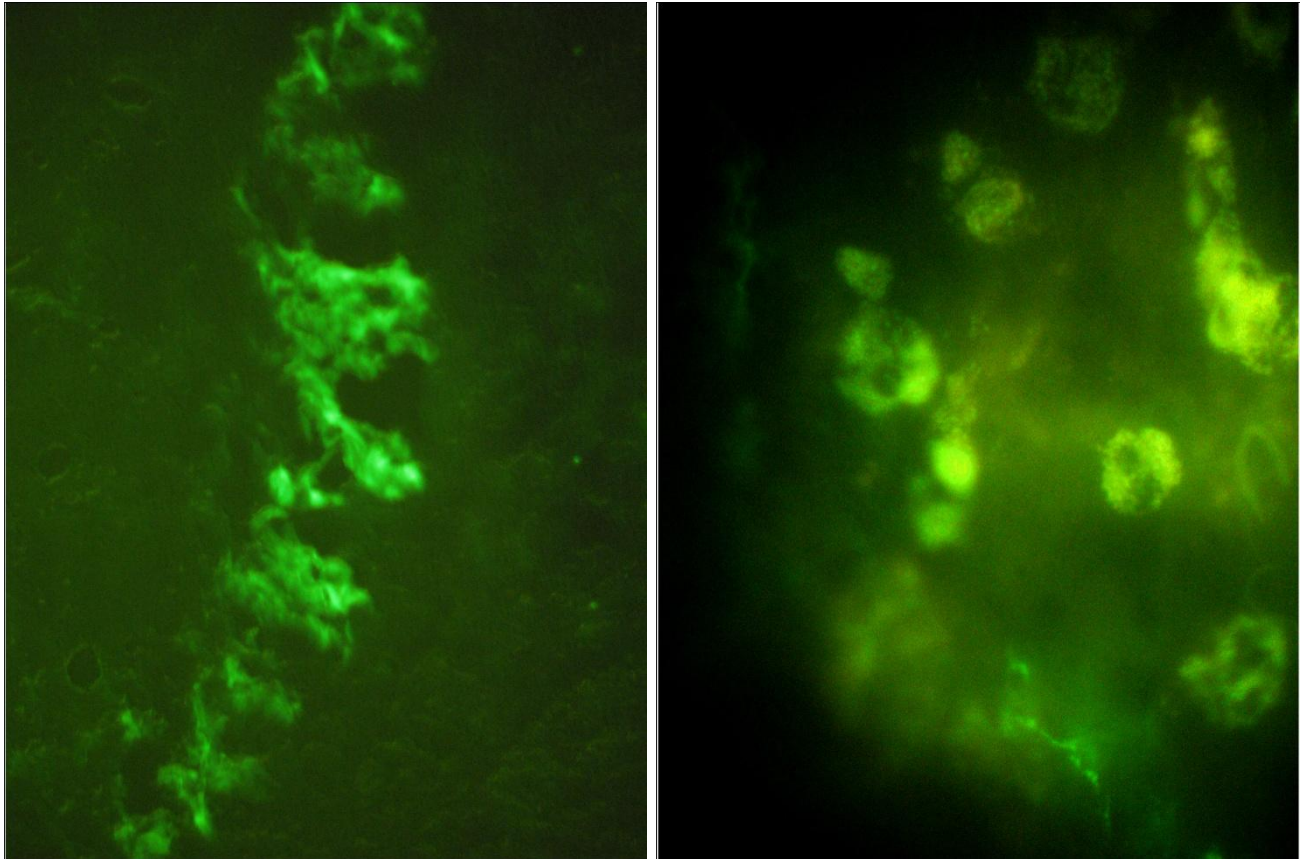
բ

Նկ. 22. Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը ստուգիչ խմբի կենդանիների թարախային վերքում դիտարկման 5-րդ օրը: Օբ 10, օկ 10:

ա. Չափավոր սպեցիֆիկ ֆյուորեսցենցիա վերքի մակերևութային շերտերում առանձին գծայնորեն կողմնորոշված կոլագենային թելերի երկայնքով:

բ. Ֆիբրոնեկտինի կուտակումներ եզակի նորագոյացած կոլագենային թելերի երկայնքով և նրանց մակերևույթին:

Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը հաջողվեց գրանցել թարախային վերքի ինչպես մակերեսային, այնպես էլ խորը հատվածներում: Այսպես, սպեցիֆիկ լուսարձակում բացահայտվեց կառուցվածքայնորեն պահպանված կոլագենային թելերում, ինչպես նաև շարակցական հյուսվածքի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների դիստրոֆիայի և քայքայման օջախներում (Նկ. 24 ա,բ):



ա

բ

Նկ. 23. Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը հետազոտվող խմբի կենդանիների թարախային վերքում, դիտարկման 3-րդ օրը: Լումինեսցենտային միկրոսկոպիա:

ա. Ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի առկայությունը բորբոքային ինֆիլտրատի բազմաթիվ բջիջներում: Յուրահատուկ լուսարձակում կառուցվածքը պահպանած թելիկային կառույցների երկայնքով: Օբ 10, օկ 10:

բ. Հատված նկ.23ա-ի պատրաստուկից. Մանր հատիկային և/կամ հոմոգեն լուսարձակում մակրոֆագերի և լեյկոցիտների ցիտոպլազմայում: Օբ 40, օկ 10:

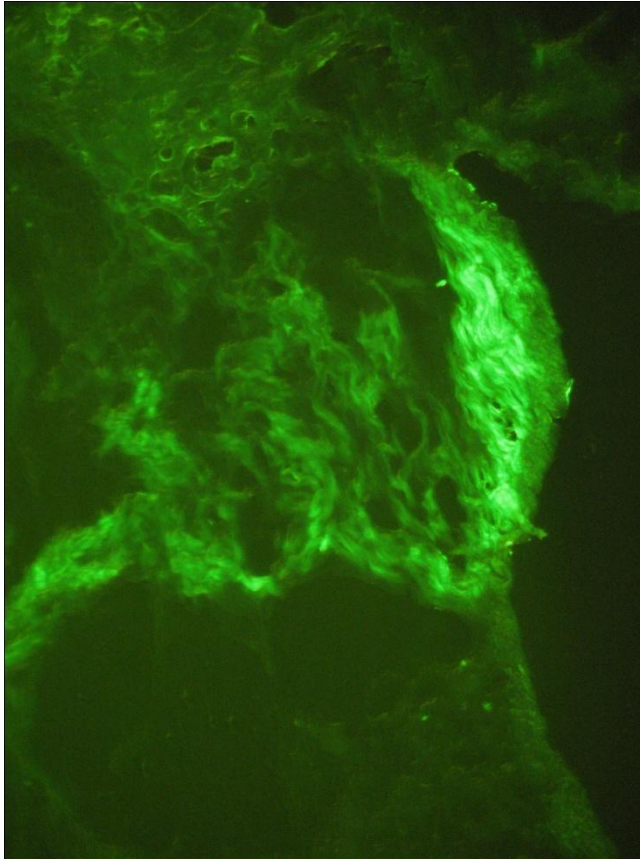
Առանձնահատուկ պետք է նշել այն հանգամանքը, որ սպեցիֆիկ լուսարձակում բացահայտվեց բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջներում՝ առավելապես մակրոֆագերում և լեյկոցիտներում: Ֆիբրոնեկտին-դրական նյութը նշված բջիջների ցիտոպլազմայում բացահայտվում էր մանր գրանուլային և/կամ հոմոգեն սպեցիֆիկ ֆլուորեսցենցիայի տեսքով (Նկ. 23 ա,բ):

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը վերքի փափուկ հյուսվածքներում շարունակվում էին հայտնաբերվել ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի ընդարձակ օջախներ նրա շարակցահյուսվածքային հիմքում: Ի տարբերություն դիտարկման նախորդ ժամանակահատվածի՝ փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի կուտակման օջախները տեղայնացվում էին ոչ միայն շարակցահյուսվածքային կառույցների դիստրոֆիայի և քայքայման հատվածներում, այլև նորագոյացած կոլագենային թելերի մակերևույթին, որոնք աչքի էին ընկնում միմյանց նկատմամբ կոմպակտ կողմնորոշմամբ, խրձեր կազմելու ունակությամբ (Նկ. 24 ա, բ): Միաժամանակ զգալիորեն նվազում էր մակրոֆագային և լեյկոցիտային շարքի բջիջների պարունակությունը, որոնցում շարունակվում էր որոշվել ֆիբրոնեկտին-դրական նյութը:

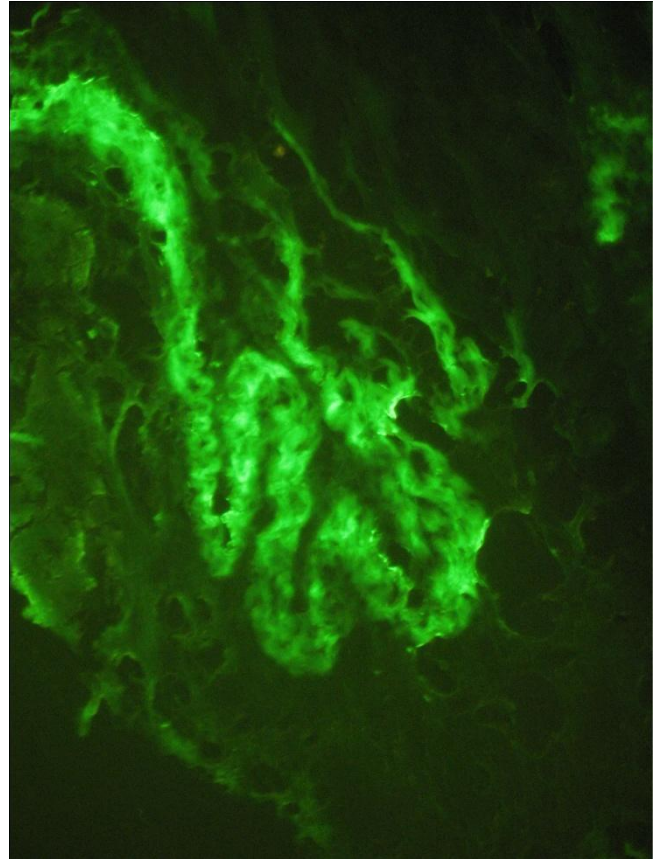
Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ վերքի փափուկ հյուսվածքներում բացահայտվում էին ֆիբրոնեկտինի սպեցիֆիկ ֆլուորեսցենցիայի միայն եզակի օջախներ՝ տեղայնացված առավելապես եզակի նորագոյացած կոլագենային թելերի երկայնքով: Անհրաժեշտ է նշել, որ դիտարկման նշված ժամանակահատվածում փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի բավականին փոքր պարունակություն էր որոշվում գրանուլացիոն հյուսվածքի՝ փխրուն չձևավորված շարակցական հյուսվածքի ավարտուն դիֆերենցման ֆոնի վրա, այսինքն՝ երբ փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ վերքային դեֆեկտը վերականգնվում էր երկրորդային ձգման (սուբստիտուցիայի) ճանապարհով:

Թարախային վերքի շրջանում փափուկ հյուսվածքներում ֆիբրոնեկտինի որոշման համար քանակական ֆլուորեսցենտա-մանրադիտակային քննության արդյունքները բերված են աղյուսակ 14-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ թարախային վերքի փափուկ հյուսվածքներում ֆիբրոնեկտինի առավել բարձր ցուցանիշները որոշվում էին տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար ուշ փուլերում, այսինքն՝ էքսպերիմենտի 8-րդ օրը: Այսպես, նշված ցուցանիշը գերազանցում էր ստուգիչ խմբի համանման ցուցանիշները դիտարկման 3-րդ և 5-րդ օրերին համապատասխանաբար 4,0 և 2,3 անգամ:



ա



բ

Նկ. 24. Ֆիբրոնեկտինի առկայությունը հետազոտվող խմբի կենդանիների թարախային վերքում դիտարկման 5-րդ օրը: Լումինեսցենտային միկրոսկոպիա: Օբ 10, օկ 10:

ա. Ինտենսիվ սպեցիֆիկ ֆյուորեսցենցիա վերքի մակերևութային շերտերում գծայնորեն կողմնորոշված թելիկային կառույցների երկայնքով:

բ. Վերքի խորը շերտերում ինտենսիվ յուրահատուկ ֆյուորեսցենցիա նորագոյացած կոլագենային խրձերի երկայնքով և նրանց մակերևութին:

Աղյուսակ 14.

Աերոբ վերքի փափուկ հյուսվածքներում ֆիբրոնեկտինի սպեցիֆիկ ֆյուորեսցենցիայի մակերեսային ցուցանիշները (ՖՊՄ)՝ «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում

Հետազոտվող խմբերը (n=20)	Դիտարկման փուլերը		
	3-րդ օրը	5-րդ օրը	8-րդ օրը
Ստուգիչ	10,07±0,61	17,36±0,62	40,5±1,72 $p_2 < 0,0005$
Փորձարկվող	16,26±0,89 $p_1 < 0,0005$	52,2±1,83 $p_1 < 0,0005$	25,96±1,21 $p_1 < 0,0005$ $p_3 < 0,0005$

Նշում. p_1 – փորձարկվող խմբերի ցուցանիշների հավաստիությունը ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշների նկատմամբ:
 p_2 – էքսպերիմենտի 8-րդ օրը ստուգիչ խմբի ցուցանիշի հավաստիությունը էքսպերիմենտի 5-րդ օրը ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշի նկատմամբ
 p_3 – էքսպերիմենտի 8-րդ օրը փորձարկվող խմբի ցուցանիշի հավաստիությունը էքսպերիմենտի 5-րդ օրը փորձարկվող խմբի համապատասխան ցուցանիշի նկատմամբ:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ, այսինքն՝ վերքի մակերևույթին «Արմենիկում» մաժուկ քսելու պայմաններում, դիտվում էր փոքր-ինչ այլ պատկեր: Ֆիբրոնեկտինի առավել բարձր ցուցանիշներ մեր կողմից որոշվում էին տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլում, այսինքն՝ էքսպերիմենտի արդեն իսկ 5-րդ օրը: Այսպես, նշված ցուցանիշը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ գերազանցում էր համանման ցուցանիշները դիտարկման 3-րդ և 8-րդ օրը համապատասխանաբար 3,2 և 2 անգամ:

Մեր կողմից ստացված իմունաֆյուորեսցենտային քննության արդյունքները վկայում էին հօգուտ այն հանգամանքի, որ «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում այն պրոցեսների ակտիվացումը, որոնք պատասխանատու են ֆիբրո-

նեկտինի *in situ* սինթեզի համար, տեղի է ունենում շատ ավելի վաղ, քան ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ: Հենց դիտարկման նշված ժամանակահատվածում (այսինքն՝ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը), մեր կողմից գրանցվեցին ֆիբրոնեկտինի առավել բարձր ցուցանիշներ: Ամբողջ վերը շարադրվածը վկայում է այն մասին, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառման պայմաններում տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի արդեն իսկ վաղ փուլերում տեղի են ունենում ֆիբրոնեկտինի «զանգվածային» կուտակումներ արտաքցչային մատրիքում, ինչով էլ, հայտնի չափով, պայմանավորված է կոլագենագոյացման ինտենսիվացման պրոցեսը: Հենց այդ պատճառով գրանուլային հյուսվածքի՝ փխրուն չձևավորված շարակցական հյուսվածքի համեմատաբար վաղ հասունացման մեխանիզմներից մեկը, մեր կարծիքով, հանդիսանում է միջտարածքային մատրիքում տեղայնացված ֆիբրոնեկտինը: Մեր կողմից կատարված իմունամորֆոլոգիական փորձաքննության հիման վրա մեզ հաջողվեց հաստատել նաև, որ արդեն իսկ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ որպես ֆիբրոնեկտինի բարձր սինթեզի հնարավոր աղբյուր հանդես են գալիս *in situ* տեղայնացված ֆիբրոբլաստիկ և ֆագոցիտային շարքի բջիջները (մակրոֆագերը և լեյկոցիտները), որոնց մակարդակը դիտարկման նշված ժամանակահատվածում նկատելիորեն բարձրանում է: Վերջիններում նկատելիորեն բարձրանում է նաև ֆիբրոնեկտինի պարունակությունը, որն արդյունքում կուտակվում է նորագոյացած թելային կառույցների մակերևույթին՝ դրանով իսկ խթանելով թարախային վերքում ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների վաղ ակտիվացումը:

3.4.2. Թարախային վերքում *eNOS* – դրական նյութի լոկալիզացման տեղային առանձնահատկությունները «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Ներկայումս կաթնասունների օրգաններում և հյուսվածքներում կատաբոլիկ պրոցեսների ինտենսիվացման մեջ թեթևաձև պարունակող ազատ ռադիկալներին կարևոր դեր է հատկացվում:

Նշված տեսանկյունից բավականին սպառիչ ուսումնասիրված են ազոտի օքսիդի (*NO*) կենսաբանական էֆեկտները: Հաստատված է համարվում, որ ազոտի օքսիդը խտություն-կախյալ սկզբունքով ունի անոթալայնիչ ազդեցություն սրտանոթային համակարգի բոլոր բաղադրիչների վրա՝ ընդհուպ մինչև նրա վերջնական՝ միկրոշրջանառության օղակը: Սակայն այն արտակարգ վիճակներում, երբ *NO*-ի, նիտրատների և նիտրիտների պարունակությունը նկատելիորեն բարձրանում է, սրտանոթային համակարգի կենտրոնական և ծայրամասային օղակներում արտահայտված խանգարումներ են առաջանում: Այդ կապակցությամբ ներկայումս լայնորեն մշակվում են *NO*-ի դերի հետ կապված տեսանկյունները՝ շատ հիվանդությունների և արտակարգ վիճակների դեպքում միկրոշրջանառության խանգարումների առաջացման մեջ, քանի որ *NO*-ի բարձր խտությունները՝ այլ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների հետ մեկ-տեղ, մասնավորապես, հիստամինի, սերոտոնինի, մելատոնինի հետ, բերում են էքսուդատիվ պրոցեսների ինտենսիվացման: Մյուս կողմից, *NO*-ի բարձր խտություններն արտահայտված տոքսիկ ազդեցություն են ունենում պարենխիմատոզ և ստրոմալ բջիջների վրա:

Նշված տեսանկյունից համեմատաբար բավարար են ուսումնասիրված թարախային վերքերի պաթոգենեզի և մորֆոգենեզի տեսանկյունները՝ կապված կոնկրետ թեթևաձև պարունակող ազատ ռադիկալների և, առաջին հերթին, ազոտի օքսիդի հրահրող դերի հետ:

Այդ պատճառով շատ նպատակահարմար են, ըստ մեզ, այն հետազոտությունները, որոնք ուղղված են *eNOS*-ի ակտիվության տեղաշարժերի ուսումնասիրությանը թարախային վերքում ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ: Վերջին դեպքում բացառված չէ, որ մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկը նույնպես ուղղակի և/կամ միջնորդավորված ազդեցություն ունի

NO սինթեզի պրոցեսների վրա՝ թարախային վերքի շրջանում տեղակայված միկրոանոթների էնդոթելային բջիջներում eNOS ակտիվության հավասարակշռված կարգավորման ճանապարհով:

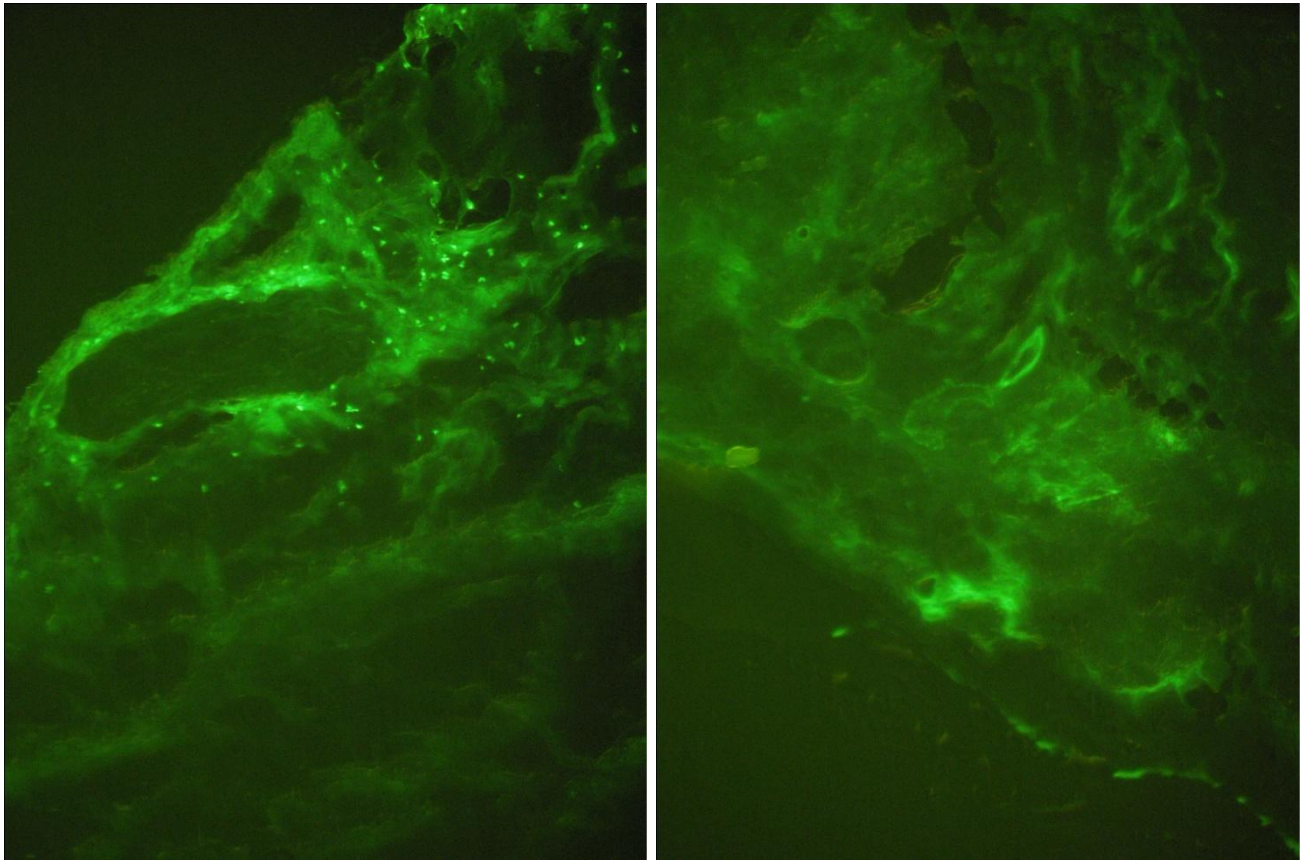
Հենց այդ պատճառով, իմունամորֆոլոգիական տեսանկյուններից (որակական և քանակական իմունաֆլյուորեսցենցիա) մեր կողմից փորձ արվեց որոշել eNOS ակտիվությունը միկրոանոթների պատերի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչներում՝ մեկուսացված վերքի շարակցահյուսվածքային հիմքում՝ «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Ինչպես ցույց տվեցին իմունամորֆոլոգիական հետազոտության արդյունքները, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին, ընդհանուր առմամբ, դիտվում էր նույնատիպ պատկեր վերքի շարակցահյուսվածքային հիմքում eNOS-դրական նյութի տեղայնացման առումով: Այսպես, eNOS-դրական նյութի առկայությունը հաջողվեց հայտնաբերել առավելապես միկրոանոթների մեծամասնության պատերում և շուրջանոթային տարածություններում: Սպեցիֆիկ լուսարձակում էր դիտվում էնդոթելիոցիտներին հարակից հատվածներում՝ զարկերակների պատերի շուրջ կողմնորոշված թելային կառուցվածքների երկայնքով: Ամենուր՝ զարկերակա-երակային ծնկան միկրոանոթների մեծամասնությունում, որոշվում էր ֆլյուորեսցենցիայի բարձր աստիճան; վերջինը կրում էր ֆրագմենտային բնույթ (Նկ. 25ա):

eNOS-դրական նյութի առկայությունը հայտնաբերվեց նաև բորբոքային բջիջների՝ լեյկոցիտների և մակրոֆագերի ցիտոպլազմայում՝ տեղայնացված առավելապես վերքային դեֆեկտի շրջանում շարակցահյուսվածքային հիմքի պերիվասկուլար հատվածներում: Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը eNOS-դրական նյութի տեղայնացման հատվածները հանդիպում էին շատ ավելի հազվադեպ՝ համեմատած էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ նույն հատվածների հետ:

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին eNOS-դրական նյութ հայտնաբերվել է ինչպես երակային, այնպես էլ զարկերակային ծնկների եզակի միկրոանոթներում: Ի տարբերություն ստուգիչ խմբի կենդանիների (էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին), փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի միևնույն ժամկետներում որոշվում էր միայն չափավոր և/կամ թույլ սպեցիֆիկ

լուսարձակում առանձին շրջանառու և երկայնակի կողմնորոշված զարկերակների, երակների և մազանոթների երկայնքով (Նկ. 25բ):



ա

բ

Նկ. 25. *eNOS*-դրական նյութի առկայությունը ստուգիչ և հետազոտվող խմբերի կենդանիների թարախային վերքում դիտարկման 5-րդ օրը: Լումինեսցենտային միկրոսկոպիա: Օբ 10, օկ 10:

ա. Ստուգիչ խումբ: Ինտենսիվ սպեցիֆիկ հոմոգեն և մանր հատիկային լուսարձակում բորբոքային ինֆիլտրատի բջիջներում և երակիկի պատում:

բ. Հետազոտվող խումբ: Չափավոր և թույլ սպեցիֆիկ ֆյուորեսցենցիա միկրոանոթների պատերում վերքի մակերևութային շերտերում:

Էքսպերիմենտի 8-րդ օրը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ սպեցիֆիկ լուսարձակում հաջողվեց հայտնաբերել միայն առավելապես երակային ծնկան եզակի միկրոանոթների պերիէնդոթելային հատվածներում: Թարախային վերքի շրջանում փափուկ հյուսվածքներում *eNOS* որոշման համար քանակական ֆյուորեսցենտամանրադիտակային փորձաքննության արդյունքները բերված են աղյուսակ 15-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ վերքի փափուկ հյուսվածքներում *eNOS* ակտիվության առավել բարձր ցուցանիշներ որոշվում էին տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլերում, այսինքն՝ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին:

Աղյուսակ 15.

Աերոբ վերքի փափուկ հյուսվածքներում *eNOS* սպեցիֆիկ ֆլյուորեսցենցիայի մակերեսային ցուցանիշները (ՖՊՄ)՝ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում

Հետազոտվող խմբերը (n=20)	Դիտարկման փուլերը		
	3-րդ օրը	5-րդ օրը	8-րդ օրը
Ստուգիչ	36,05±1,51	27,7±1,59	16,84±1,4 $p_2 < 0,0005$
Փորձարկվող	21,69±0,93 $p_1 < 0,0005$	15,38±0,97 $p_1 < 0,0005$	9,94±0,49 $p_1 < 0,0005$ $p_3 < 0,0005$

Նշում. p_1 – փորձարկվող խմբերի ցուցանիշների հավաստիությունը ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշների նկատմամբ:

p_2 – էքսպերիմենտի 8-րդ օրը ստուգիչ խմբի ցուցանիշի հավաստիությունը էքսպերիմենտի 5-րդ օրը ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշի նկատմամբ

p_3 – էքսպերիմենտի 8-րդ օրը փորձարկվող խմբի ցուցանիշի հավաստիությունը էքսպերիմենտի 5-րդ օրը փորձարկվող խմբի համապատասխան ցուցանիշի նկատմամբ:

eNOS առկայությունը մեր կողմից գրանցվեց վերքի փափուկ հյուսվածքներում նաև էքսպերիմենտի 8-րդ օրը: Սակայն սպեցիֆիկ լուսարձակման մակերեսային ցուցանիշները, որոնք վկայում էին վերքի փափուկ հյուսվածքներում *eNOS*-դրական նյութի կուտակման մասին, հանդիպում էին շատ ավելի հազվադեպ (համեմատած համանման ցուցանիշների հետ, որոնք մեր կողմից դիտվում էին էքսպերիմենտի 5-րդ և, հատկապես, 3-րդ օրը):

Փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ *eNOS* առավել բարձր ցուցանիշներ որոշվում էին էքսպերիմենտի միայն 3-րդ օրը: Դիտարկման հետագա ժամանակահատվածում փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ թարախային վերքի հյուսվածքներում սպեցիֆիկ լուսարձակումը հանդիպում էր ավելի հազվադեպ: Այսպես, *eNOS* ակտիվության ցուցանիշը 5-րդ օրը նվազեց 1,4 անգամ, իսկ 8-րդ օրը՝ 2,1 անգամ (համեմատած էքսպերիմենտի 3-րդ օրը կենդանիների մոտ համանման ցուցանիշների հետ): Ինչպես երևում է աղյուսակից, «Արմենիկում» մածուկի կիրառումը բերում էր սպեցիֆիկ ֆլյուորեսցենցիայի օջախների նկատելի նվազման, հատկապես էքսպերիմենտի 5-րդ և 8-րդ օրը (համեմատած համանման ցուցանիշների հետ, որոնք դիտվում էին վերքում էքսպերիմենտի միևնույն ժամանակահատվածում ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ):

Այսպիսով, փորձարարորեն առաջացված թարախային աերոբ վերքի պայմաններում «Արմենիկում» մածուկի կիրառումն ուղեկցվում էր վերքային դեֆեկտի փափուկ հյուսվածքներում *eNOS* ակտիվության ճշտմամբ: «Արմենիկումը» հատկապես բարենպաստ ազդեցություն էր ունենում միկրոշրջանառու հունի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա: Այսպես, փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ դիտարկման 5-րդ և հատկապես 8-րդ օրը միկրոանոթների պատերում (էնդոթելային և հարթ մկանային բջիջներում) նկատելիորեն նվազում էր *eNOS* ակտիվությունը:

Ինչպես հայտնի է, ազոտի օքսիդի բարձր խտությունները կաթնասունների օրգանիզմում արտահայտված ցիտոտոքսիկ ազդեցություն են ունենում ներքին օրգանների պարենխիմատոզ և ստրոմալ բջիջների վրա:

Մյուս կողմից, *NO* դեղաչափակախյալ ճանապարհով ունի գործողության վազոակտիվ սպեկտր, հատկապես սրտանոթային համակարգի վերջնական օղակում՝ միկրոշրջանառու հունում:

Հենց այդ պատճառով փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ դիտվող *eNOS* ակտիվության արտահայտված արգելակումը թարախային վերքի միկրոանոթներում մեր կողմից դիտարկվում է որպես շատ բարենպաստ գործոն, քանի որ ուղղված է տեղային կատաբոլիկ ռեակցիաների ինտենսիվության նվազեցմանը և, այդ ֆոնի վրա, վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների համեմատաբար վաղ ակտիվացմանը:

Գլուխ 3.4 -ի ամփոփում

Առնետների մոտ թարախային վերքի առաջացված մոդելի վրա «Արմենիկում» մաժուկի երեքանգամյա տեղային կիրառումը բերում էր ռեգեներատիվ-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների նկատելի ակտիվացման: Վերջինները կառուցվածքայնորեն դրսևորվում էին գրանույացիոն հյուսվածքի բուռն աճով արդեն իսկ վերքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլերում՝ նրա հետագա դիֆերենցմամբ փխրուն շարակցական հյուսվածքի: Սեփական հետազոտություններով հաստատվել է նաև, որ ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների վաղ ակտիվացման մեխանիզմներում կարևոր դեր է պատկանում *in situ* արտադրվող ֆիբրոնեկտինին:

Բացառված չէ, որ «Արմենիկումը», նրա տեղային կիրառման դեպքում, ուղղակիորեն և/կամ անուղղակիորեն վերքում խթանում է ֆիբրոբլաստների, մակրոֆագերի և լեյկոցիտների ակտիվացման ուղղորդված պրոցեսները՝ նրանց կողմից ֆիբրոնեկտինի սինթեզի առումով: «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման դեպքում տեղի էր ունենում նաև արտաքցչային մատրիքսի վաղ դիֆերենցում, որը դրսևորվում էր վերքային դեֆեկտի լցմամբ ֆիբրոզի ենթարկված շարակցական հյուսվածքով:

Իմունաֆյուորեսցենտային փորձաքննության մեթոդներով ուսումնասիրվել են ֆիբրոնեկտինի և eNOS-դրական նյութի պարունակության տեղաբաշխման առանձնահատկությունները թարախային վերքի շարակցահյուսվածքային հիմքում՝ «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում:

Անուղղակի իմունաֆյուորեսցենցիայի մեթոդով հաջողվեց հաստատել, որ «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառումն ուղեկցվում է ֆիբրոնեկտինի ակտիվության զգալի բարձրացմամբ տեղային բորբոքային պրոցեսի արդեն իսկ վաղ փուլերում: Ֆիբրոնեկտին-դրական նյութի առկայությունը փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ հաջողվեց հայտնաբերել ոչ միայն շարակցահյուսվածքային կառուցվածքների դիստրոֆիայի և քայքայման օջախներում, այլև, այդ ընթացքում, նորագոյացած կոլագենային թելերի մակերևույթին: Մեր կարծիքով, հենց ֆիբրոնեկտինի բարձր ակտիվությունը, որն առաջանում է վերքում արդեն իսկ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վաղ փուլերում «Արմենիկում» մաժուկի տեղային կիրառման պայմաններում, հանդիսանում է

գրանույացիոն հյուսվածքի՝ փխրուն շարակցական հյուսվածքի վաղ հասունացման պատճառներից մեկը:

Սեփական հետազոտություններով նաև հաջողվեց հաստատել, որ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառումն ուղեկցվում է թարախային վերքի շարակցահյուսվածքային հիմքում *eNOS* ակտիվության զգալի նվազմամբ: Այսպես, փորձարկվող խմբի կենդանիների մոտ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ ժամանակահատվածում (այսինքն՝ էքսպերիմենտի 3-րդ և 5-րդ օրերին), օջախները, որոնցում բացահայտվել է *eNOS*-դրական նյութ, հանդիպում էին շատ ավելի հազվադեպ, քան ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ դիտարկման միևնույն ժամկետներում:

eNOS ակտիվություն գրանցվել է առավելապես միկրոանոթների պատերում և պերիվասկուլյար հատվածներում: Հաշվի առնելով այն, որ ազոտի օքսիդի բարձր խտությունը արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցություն է ունենում միկրոանոթների պատերի վրա, ինչպես նաև ազոտի օքսիդի բարձր խտությունների ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը, կարելի է ենթադրություն անել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառումը հանգեցնում է ազոտի օքսիդի տեղային սինթեզի համար պատասխանատու պրոցեսների ճնշմանը, և դրանով իսկ, թարախային վերքում միկրոանոթների պատերի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա անցանկալի էֆեկտների արգելակմանը:

Հենց այդ պատճառով *eNOS*-ակտիվության արգելակումը միկրոանոթների պատերում կարելի է, մեր կարծիքով, դիտարկել որպես չափազանց բարենպաստ գործոն, քանի որ այդ ֆոնի վրա ստեղծվում են գրանույացիոն հյուսվածքի՝ փխրուն շարակցական հյուսվածքի ավելի վաղ հասունացման, ինչպես նաև նորագոյացած միկրոանոթների (զարկերակների, երակների և մազանոթների) կառուցվածքային դիֆերենցման իրական նախադրյալներ վերքային դեֆեկտի շրջանում:

ԳԼՈՒԽ 3.5

«ԱՐՄԵՆԻԿՈՒՄ» ՄԱԾՈՒԿԻ ԱՐՏԱԴՐԱԿԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑԻ ՎԱԼԻԴԱՑՈՒՄԸ

Գործընթացի վալիդացումը փաստաթղթավորված վկայություն է առ այն, որ տեխնոլոգիական պրոցեսը, որն իրականացվում է որոշակի սահմանված ցուցանիշների սահմաններում, գործում է արդյունավետ և վերարտադրելի կերպով՝ տալով արտադրանք, որը համապատասխանում է նախօրոք սահմանված սպեցիֆիկացիաներին և որակի չափանիշներին [Nash R.A., Wachter A.H., 2003]:

Պատշաճ Արտադրական Գործունեության (ՊԱԳ) մոտեցմամբ՝ դեղերի արտադրական գործընթացի վալիդացումը հիմնված է ռիսկերի անալիզի վրա: Արտադրանքի որակը ապահովելու համար պետք է հետևողական լինել մի շարք գործոնների նկատմամբ՝ բաղադրամասերի և նյութերի ընտրություն, համապատասխան արտադրության գործընթացի նախագծում, արտադրության վերահսկում և վերջնական արտադրանքի փորձաքննություն: Ըստ ՊԱԳ-ի՝ անհրաժեշտ է արտադրության բոլոր փուլերում՝ սկսած հումքի կշռման գործողություններից մինչև պատրաստի արտադրանքի ստացում, ներառյալ որակի հսկումները, հաշվի առնել բոլոր կրիտիկական գործողությունները, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ արտադրանքի որակի վրա [Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PIC/S January 2013. Annex 15. Qualification and validation, 101-103]:

Վալիդացման գործընթացում պետք է ընդգրկել արտադրանքի առնվազն երեք հերթական խմբաքանակներ, ինչը կապահովի բավարար տվյալներ գնահատման համար: Այդ խմբաքանակները պետք է լինեն նույն ծավալի, իսկ իրականացվող փորձարկումները լինեն լրացուցիչ և ընդգրկեն արտադրության գործընթացի տարբեր փուլերը [Nash R.A., Wachter A.H., 2003]:

Տարբեր դեղաձևերի համար գործընթացի մոտեցումներն ունեն մի շարք ընդհանուր դրույթներ, որոնցից առավել կարևորն է խառնուրդի համասեռությունը [Lieberman H.A. et al., 1989; Agalloco J.P., Carleton F., 2007]:

Յուրաքանչյուր խմբաքանակի վերջնական խառնուրդը պետք է անցնի API (ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչի) համասեռության փորձարկում՝ անկախ հիմնական որակի հսկման ստուգումներից: Նմուշները պետք է ընտրվեն այնպես, որպեսզի դրանք լինեն մեկ խառնուրդի համար ներկայացուցչական, կարելի է վերցնել ընդհանուր տարայից: Ամբողջ խառնուրդի ծավալից պետք է վերցվի ոչ պակաս քան 10 նմուշ, հնարավորինս ընդգրկելով նաև «մեռած հատվածները» (օր.՝ խառնիչի մակերեսները): Նմուշի քանակը պետք է մոտավորապես հասնի դեղաձևի միավոր դեղաչափի եռակի քանակին: API-ի քանակական պարունակությունը յուրաքանչյուր նմուշում պետք է համապատասխանի սպեցիֆիկացիայով սահմանված չափանիշին՝ 90-110%: Առավելագույն հարաբերական ստանդարտ շեղումը (RSD) խառնուրդի նմուշների համար պետք է կազմի ոչ ավելի, քան 4-5 % [Agalloco J.P., Carleton F.J., 2007; Nwoko V., 2014]:

Միջանկյալ և վերջնական արտադրանքի վալիդացման փորձարկումները հիմնված են ստանդարտ ընդունված չափանիշների և ներգործընթացային փորձարկման չափանիշների վրա: Հիմնական որակի հսկման փորձարկումները պետք է իրականացվեն նույն ձևով, ինչպես ոչ վալիդացիոն խմբաքանակների դեպքում: Այդ նմուշները վերցվում են վալիդացման նմուշներից առանձին: Վալիդացման համար նմուշառումը սովորաբար 3-6 անգամ ավելի է սովորական որակի հսկման նմուշներից: Գործընթացի վալիդացման ճիշտ կազմակերպման համար չափազանց կարևոր է նմուշառման գործընթացը. նմուշառումը խառնուրդից իրականացվում է հատուկ սարքերի օգնությամբ, որոնք թույլ են տալիս նմուշառել տարայի տարբեր մակարդակներից միաժամանակ՝ չմիացնելով նմուշները միմյանց [Agalloco J.P., Carleton F.J., 2007; Nwoko V., 2014]:

Քսուքների դեպքում ակտիվ նյութի համասեռության ապահովումը կախված է մասնիկների չափսից, խառնման արագությունից և խառնման արդյունավետությունից:

Միջանկյալ արտադրանքի (օր.՝ հալույթի) նմուշառման համար անհրաժեշտ է վերցնել 10 նմուշ պատրաստման սարքից (մեր դեպքում՝ քսուքների պատրաստման ռեակտորից), վերևից, մեջտեղից և ներքևից, ներառելով նաև մեղյալ կետերը [Nwoko V., 2014]:

Լցավորված միավորների պարունակության համասեռության ստուգումը դիսպերս համակարգերի դեպքում ամենակարևոր ցուցանիշն է: Պետք է վերցնել 3-4-ական լցավորված պարկուճներ պարկուճավորման գործընթացի սկզբում, մեջտեղում և

վերջում, ընդհանուր՝ նվազագույնը 10 միավոր: Այդ 10 առանձին միավորները պետք է բավարարեն քանակական պարունակության համար սահմանված չափանիշին՝ 90-110%, $RSD \leq 4.2\%$ [Nash R.A., Wachter A.H., 2003]:

Աղյուսակ 16.

«Արմենիկում» մածուկի բաղադրությունը.

N	Անվանում	Հիմնական նշանակությունը	Քանակ	
			1.0 գրամում	Խմբաքանակում
1	Յոդ-դեքստրին կոմպլեքս	Ակտիվ/ազդող նյութ	750.0մգ	37.50կգ
Մածուկի օժանդակ նյութեր				
2	Գլիցերիլ մոնոստեարատ (Կուտինա KD)	Կայունացուցիչ	30.0մգ	1.50կգ
3	Էմուլգին B1 (Ցետեարետ 12)	Էմուլգատոր	5.0մգ	0.250կգ
4	Էմուլգին B2 (Ցետեարետ 20)	Էմուլգատոր	5.0մգ	0.250կգ
5	Ցետոստերիլ ալկոհոլ (Լանետ O)	Ժելազոյացուցիչ	10.0մգ	0.50կգ
6	Հեղուկ պարաֆին	Լուծիչ	50.0մգ	2.50կգ
7	Գլիցերին 99.5%	Փափկեցնող	50.0մգ	2.50կգ
8	Մաքրված ջուր	Լուծիչ	100.0մգ	5.0կգ
ԸՆԴԱՄԵՆԸ			1000.0մգ	50.0կգ

«Արմենիկում» մածուկն արտադրվում է «Արփիմեդ» ՍՊԸ կողմից՝ «Արմենիկում» ՓԲԸ-ի պատվերով (պայմանագրային արտադրություն): 1գ մածուկում պարունակվում է 225մգ «Արմենիկումի» չոր խտանյութ, այդ թվում՝ Յոդ (I_2) - 13.6մգ, Կալիումի յոդիդ (KI) - 20.4մգ, Լիթիումի քլորիդ (LiCl) - 0.3մգ, Դեքստրին - 5.1մգ, Պոլիվինիլ սպիրտ - 17.3մգ, Նատրիումի քլորիդ (NaCl) - 15.3մգ:

«Արմենիկում» մածուկի որակի հսկումը լաբորատոր փորձաքննությամբ իրականացվում է ըստ հետևյալ ցուցանիշների.

1. Իսկություն

ա. Յոդ - 0,01Մ նատրիումի թիոսուլֆատ ավելացնելիս տեղի է ունենում լուծույթի աստիճանաբար գունազրկում:

- բ.** Յոդիդ և քլորիդ իոններ - 0,1Մ արծաթի նիտրատի լուծույթ ավելացնելիս պրեպարատի լուծույթից անջատվում է դեղնավուն նստվածք, որի մի մասը ամոնիակի լուծույթ ավելացնելիս լուծվում է և կրկին նստում ազոտային թթու ավելացնելիս:
- գ.** Կալիումի, նատրիումի, լիթիումի իոններ - իսկության հաստատումը AAS մեթոդով քանակական որոշման հետ միաժամանակ:
- դ.** Դեքստրին - Պրեպարատի լուծույթին 0,1Մ նատրիումի թիոսուլֆատ և 30% նատրիումի հիդրօքսիդի 1մլ լուծույթ ավելացնելիս և տաքացնելիս առաջանում է դեղին գունավորում (որակական ռեակցիա քանակական որոշման հետ միաժամանակ):
- զ.** Պոլիվինիլ սպիրտ - Թթվային հիդրոլիզից հետո պրեպարատի լուծույթին 5մլ բորաթթվի և 0.2մլ 0,01Մ յոդի լուծույթ ավելացնելիս առաջանում է կապույտ գունավորում, որը խառնելիս վերափոխվում է կանաչի:
- ե.** Կլանման սպեկտր- Պրեպարատի հետազոտվող լուծույթի ՈՒՄ սպեկտրը բնութագրվում է ալիքի երկարության երեք գագաթներով՝ 230 մինչև 800նմ, 570±10 նմ, 350±10 նմ, 295±10 նմ դեպքում:
- Է.** 1% ջրային լուծույթի pH – ըստ EurPh 2.2.3.,պոտենցաչափական մեթոդով, սահման՝ 4,5 մինչև 6,5
- 2. Լցման զանգված** – Կշռային մեթոդով, սահմանը՝ ոչ պակաս 25գ. (շեղում՝ +5%)
- 3. Մանրէաբանական մաքրություն:** European Pharmacopoeia 8.0. 5.1.4.; 2.6.12.; 2.6.13
- ա.** Աերոբ միկրոօրգանիզմների, աերոբ մանրէների և սնկերի ընդհանուր թիվը – ոչ ավելի քան 10^2 1գ պատրաստուկի մեջ
- բ.** Էներոբակտերիաներ և գրամ բացասական մանրէների որոշ այլ տեսակներ – ոչ ավելի քան 10^1 1գ պատրաստուկի մեջ
- գ.** Ախտածին մանրէներ (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) – բացակայություն 1գ պատրաստուկի մեջ
- 4. Քանակական որոշում** - Ակտիվ նյութի բաղադրամասերի պարունակությունը 1գ մածուկում՝ արտահայտված մգ-ով (թույլատրելի սահման՝ 85÷120%)
- ա.** Յոդ – տիտրման մեթոդով, սահմանը՝ **11,56 մինչև 16,32**
- բ.** Կալիումի յոդիդ - տիտրման մեթոդով, AAS, **17,34 մինչև 24,48**
- գ.** Նատրիումի քլորիդ – AAS, **13,00 մինչև 18,36**

դ. Լիթիումի քլորիդ - AAS, **0,25 մինչև 0,36**

ե. Դեքստրին - ՈԻՄ-սպեկտրաչափություն, **144,7 մինչև 204,36**

զ. Պոլիվինիլ սպիրտ - ՈԻՄ-սպեկտրաչափություն, **4,33 մինչև 6,12**

«Արմենիկում» մածուկի պատրաստման տեխնոլոգիան.

1. **Օժանդակ նյութերի հալույթի ստացման փուլ:** Փափուկ դեղաձևերի պատրաստման սարքի մեջ (160L16A) (Նկ. 6) լցվում են օժանդակ նյութերը՝ 0.250կգ էմուլգին B1, 0.250կգ էմուլգին B2, 2.50կգ հեղուկ պարաֆին, 0.50կգ ցետոստերիլ սպիրտ, 1.50կգ գլիցերիլ մոնոստեարատ, 2.50կգ գլիցերին, խարսխային խառնիչը միացված վիճակում տաքացվում մինչև 70°C: Ստացվում է համասեռ, թափանցիկ հալույթ:
2. **Հովացման փուլ:** Սարքի շապիկի սառեցման միջոցով զանգվածը հովացվում է մինչև 40°C:
3. **Ակտիվ նյութի լուծման փուլ:** Չժանգոտվող պողպատե տարայում լցվում է 5.0կգ մաքրված ջուր, տաքացվում մինչև 40°C և դրանում լուծվում է 37.50կգ յոդ-դեքստրին կոմպլեքսը: Ստացվում է մանուշակագույն մածուցիկ զանգված:
4. **Վերջնական մածուկի ստացման փուլ:** Ստացված զանգվածը ավելացում է հովացած զանգվածին, խառնվում սարքի խարսխային խառնիչով, ստացվում է մուգ մանուշակագույն, համասեռ մածուկ:
5. **Պարկուճավորման փուլ:** Ստացված մածուկը KALIX պարկուճավորման սարքի միջոցով 25-ական գրամ լցավորվում է պարկուճների մեջ:

Մեր կողմից իրականացվել է 2015թ. արտադրված «Արմենիկում» մածուկի 3 հաջորդական խմբաքանակների (50,0կգ/2000պարկուճ) արտադրական գործընթացի ընթացիկ/զուգընթաց վալիդացում.

Խմբ. N_00006, արտ. ամս._ 04.02.2015, պիտ. ժամկետ_ 02.2017, խմբ. չափ _ 50.0կգ

Խմբ. N_00007, արտ. ամս._ 21.04.2015, պիտ. ժամկետ_ 04.2017, խմբ. չափ _ 50.0կգ

Խմբ. N_00008, արտ. ամս._ 12.12.2015, պիտ. ժամկետ_ 12.2017, խմբ. չափ _ 50.0կգ

Այս խմբաքանակները արտադրվել են այնպիսի սարքավորումներով և եղանակով (տեխնոլոգիայով), ինչպես արտադրվել են սովորական ոչ վալիդացիոն խմբաքանակները, ըստ համապատասխան ընթացակարգերի և հրահանգների:

Գործընթացի կրիտիկական ցուցանիշները չափվել են արտադրության յուրաքանչյուր փուլի ընթացքում: Արտադրման գործընթացի ընթացքում իրականացվել է նմուշառում ներարտադրական հսկման համար և նմուշների փորձաքննություն:

Կրիտիկական ցուցանիշների որոշում՝ ըստ արտադրության փուլերի.

- 1. Օժանդակ նյութերի հալույթի ստացման փուլ.** Այս փուլում խառնման արագությունը և ժամանակը կրիտիկական չեն, քանի որ արտադրանքի որակի վրա չեն կարող ազդեցություն ունենալ: Խառնման արագությունը սահմանվում է ըստ սարքի օգտագործման ձեռնարկի՝ քսուքների համար դրվում է 2-րդ արագությունը, որը պահպանվում է ողջ պատրաստման գործընթացում: Կրիտիկական է համարվում միայն հալեցման ջերմաստիճանը՝ 70°C: Ջերմաստիճանը սահմանվել է՝ հաշվի առնելով օժանդակ նյութերի հալման ջերմաստիճանները՝ ըստ ավելի բարձր հալման ջերմաստիճան ունեցողի:
- 2. Հովացման փուլ:** Պատրաստված հալույթը սառեցվում է մինչև 40°C՝ ակտիվ բաղադրիչի ավելացման համար: Այս փուլում ևս խառնման արագությունը և ժամանակը կրիտիկական չեն, քանի որ արտադրանքի որակի վրա չեն կարող ազդեցություն ունենալ: Խառնիչի արագությունը չի փոփոխվում: Կրիտիկական է միայն ջերմաստիճանը՝ 40°C: Ջերմաստիճանը սահմանվել է՝ հիմնվելով օժանդակ նյութերի՝ հալված վիճակում մնալու և ակտիվ բաղադրիչի՝ նույն ջերմաստիճանում չքայքայվելու/հատկությունները չփոխելու վրա:
- 3. Ակտիվ բաղադրիչի լուծման փուլ:** Յոդ- դեքստրին կոմպլեքսի՝ ջրում լուծման փուլում ստացված լուծույթի համասեռությունը գնահատվում է վիզուալ, խառնման արագությունն ու ժամանակը կրիտիկական չեն:
- 4. Վերջնական մածուկի ստացման փուլ:** Այս փուլում խառնման ժամանակը համարվում է կրիտիկական, քանի որ դրանից կախված է ակտիվ բաղադրիչի համասեռությունը մածուկում: Իրականացվել է նմուշառում խառնման 40,50,60,70 րոպեների ընթացքում՝ համասեռության ստուգման նպատակով, և, ստացված արդյունքների հիման վրա, խառնման ժամանակը սահմանելու համար (**Նմուշառում 1, արդյունքներ**): Խառնման արագությունը չի փոփոխվում:

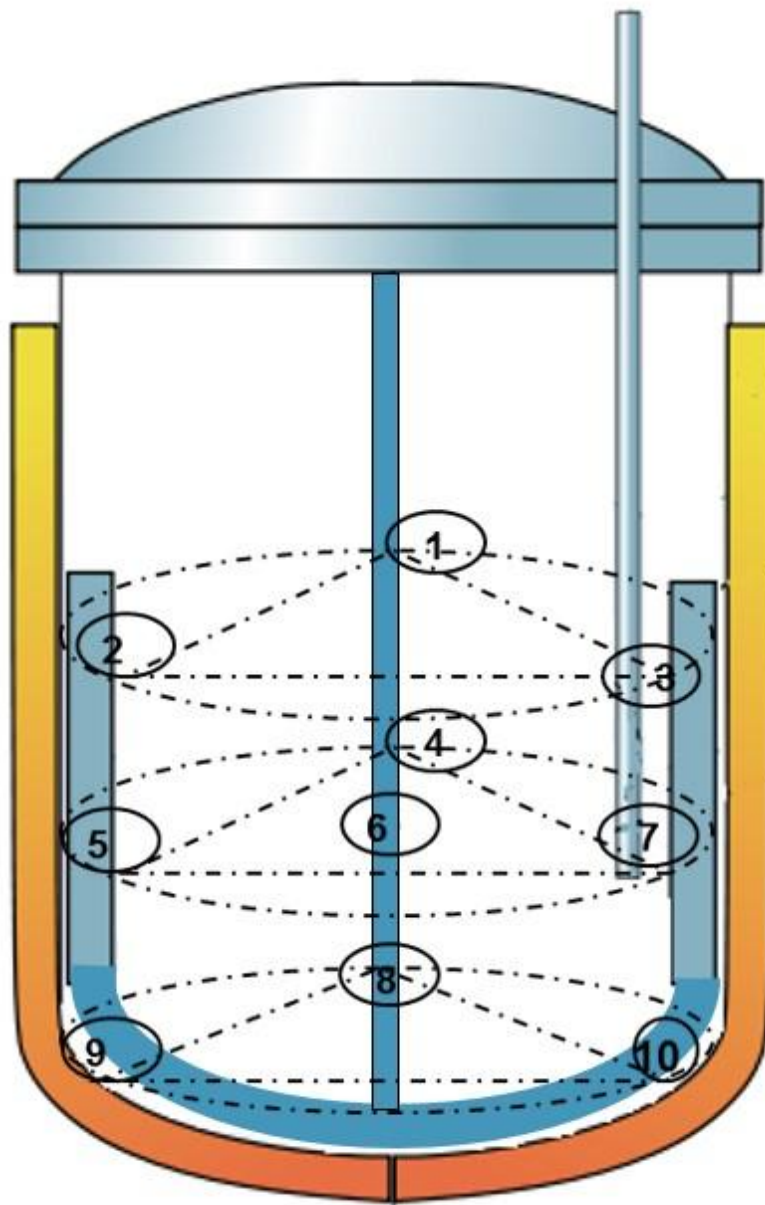
5. Պարկուճավորման փուլ: Պարկուճավորման փուլում պարկուճավորման սարքի արագությունը կրիտիկական չէ, սահմանվում է ըստ սարքի օգտագործման ձեռնարկի: Լցավորվող քսուքի ջերմաստիճանը կրիտիկական է, պետք է պահպանվի $35-40^{\circ}\text{C}$ ՝ քսուքը հալված վիճակում պահպանելու համար: Լցավորման քանակը սահմանվում է 25,1գ: Այս փուլում կատարվում է նմուշառում (**Նմուշառում 2, արդյունքներ**)՝ լցավորված զանգվածի որոշման համար՝ լցավորման գործընթացի սկզբում, մեջտեղում և վերջում, և նմուշառում լցավորված պարկուճներում ակտիվ բաղադրիչի համասեռության ստուգման համար (**Նմուշառում 3, արդյունքներ**):

Վալիդացվող խմբաքանակների արտադրության ժամանակ, կրիտիկական ցուցանիշների որոշման համար, ներգործընթացային նմուշառումը կատարվել է սարքի լրացուցիչ մասերից ու փուլերից, և լրացուցիչ քանակներով՝ սովորական (ոչ վալիդացիոն) խմբաքանակների համեմատ:

Նմուշառում 1: Միջանկյալ արտադրանքի (չլցավորված քսուք) համասեռության որոշման համար իրականացվել է ակտիվ նյութերից մեկի՝ I_2 -ի պարունակության համասեռության ստուգում: Այդ նպատակով խառնման պրոցեսում յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի ավելացումից 40, 50, 60, 70 րոպե հետո սարքի տարբեր մասերից վերցվել է 1-ական գրամ քսուք, այնպես, ինչպես ցույց է տրված նկար 26-ում (նմուշների ընդհանուր քանակը = 10×4):

Ընդունելի չափանիշներ: Ակտիվ բաղադրիչի (I_2) պարունակությունը յուրաքանչյուր նմուշում պետք է լինի 90-110% սահմաններում (12,240-ից մինչև 14,960մգ), ընդ որում, RSD ոչ ավելի, քան 4-5%: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 17-ում:

Նկ.26 Փափուկ դեղաձևերի պատրաստման սարք 100լ Yuanyue 160L16A:
 1-10 թվերով նշված են ռեակտորում պատրաստված մածուկից նմուշառման
 կետերը՝ J₂ համասեռության որոշման համար:



Համասեռության ստուգում (I_2 քանակական պարունակություն)**խառնումից հետո նշված ժամանակամիջոցում****(յուրաքանչյուր ժամանակամիջոցի համար նմուշների թիվը-10)**

Ժամանակ	40ր	50ր	60ր	70ր
Խմբաքանակ N _00006				
Միջին,մգ	12,84	13,17	13,08	13,78
RSD%	4,8	3,7	3,4	3,5
Խմբաքանակ N _00007				
Միջին,մգ	12,97	13,59	13,88	13,09
RSD%	5,1	3,4	3,8	3,7
Խմբաքանակ N _00008				
Միջին,մգ	13,87	13,06	13,48	13,56
RSD%	4,9	4,1	3,5	3,8

Եզրակացություն: 40ր խառնումից հետո քանակական պարունակությունը համապատասխանում է սպեցիֆիկացիային, սակայն RSD% արժեքը 2 խմբաքանակի դեպքում չի բավարարում (4,9, 5,1%): 50ր և 60ր խառնումից հետո 3 խմբաքանակների դեպքում էլ արդյունքները բավարար են: 70ր-ից հետո RSD% բարելավում չի արձանագրվում, հետևաբար՝ ակտիվ բաղադրիչի ավելացումից հետո **խառնումը սահմանվում է 50-60րոպե:**

Նմուշառում 2: Լցավորված զանգվածի ստուգման նպատակով պարկուճների լցավորման գործընթացում վերցվել են նմուշներ՝ գործընթացի սկզբում, մեջտեղում և վերջում 50-ական պարկուճ: Լցավորված զանգվածը որոշվել է կշռման եղանակով, նախօրոք դատարկ պարկուճի զանգվածը գրոյացնելուց հետո:

Ընդունելի չափանիշներ: Մածուկի պարունակությունը յուրաքանչյուր պարկուճում պետք է լինի ոչ պակաս 25 գրամից, թույլատրելի շեղում՝ +5% (25.0-26.25գ): Արդյունքները բերված են աղյուսակ 18-ում:

Աղյուսակ 18.

Լցավորված զանգվածի ստուգում (կշռային) (Յուրաքանչյուր նմուշառման ժամանակ նմուշների թիվը-50)

Ժամանակ	Լցավորման սկզբում	Լցավորման մեջտեղում	Լցավորման վերջում
Խմբաքանակ N _00006			
Միջին, գ	25,1	25,2	25,2
RSD%	0,5	0,6	0,5
Խմբաքանակ N _00007			
Միջին, գ	25,2	25,1	25,2
RSD%	0,4	0,4	0,6
Խմբաքանակ N _00008			
Միջին, գ	25,1	25,2	25,2
RSD%	0,4	0,6	0,5

Եզրակացություն: Ինչպես երևում է աղյուսակից, երեք խմբաքանակների դեպքում էլ արդյունքները բավարարում են սպեցիֆիկացիայի պահանջներին:

Նմուշառում 3: Լցավորված պարկուճներում I₂ քանակական պարունակության որոշման համար վերցվել է 10-ական պարկուճ գործընթացի սկզբում, մեջտեղում և վերջում:

Ընդունելի չափանիշներ: Ակտիվ բաղադրիչի (I₂) պարունակությունը յուրաքանչյուր պարկուճում պետք է լինի 90-110% սահմաններում (12,240-ից մինչև 14,960մգ 1գ մածուկում), ընդ որում, RSD ոչ ավելի, քան 4,2%: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 19-ում:

**Համասեռության ստուգում լցավորված պարկուճներում
(I₂ քանակական պարունակություն) (Յուրաքանչյուր նմուշառման ժամանակ
նմուշների թիվը-10)**

Ժամանակ	Լցավորման սկզբում	Լցավորման մեջտեղում	Լցավորման վերջում
Խմբաքանակ N _00006			
Միջին, մգ	13,12	13,78	12,49
RSD%	2,8	3,6	3,4
Խմբաքանակ N _00007			
Միջին, մգ	12,78	12,91	13,54
RSD%	3,1	3,8	3,6
Խմբաքանակ N _00008			
Միջին, մգ	13,64	13,93	13,91
RSD%	2,4	3,4	3,7

Եզրակացություն: Ինչպես երևում է աղյուսակում բերված տվյալներից, երեք խմբաքանակների դեպքում էլ արդյունքները բավարարում են սպեցիֆիկացիայի պահանջներին, ընդ որում, RSD<4,2%:

Բացի վալիդացման համար նմուշառումներից և փորձարկումներից, իրականացվել են հիմնական որակի ստուգման փորձաքննությունները: Երեք խմբաքանակն էլ բավարարել են շուկայահանման թույլտվության չափանիշներին (աղյուսակ 20):

Նշված երեք խմբաքանակների համար մեր կողմից իրականացվել են հետարտադրական կայունության փորձաքննություններ՝ պիտանելիության ողջ ժամանակահատվածում (2 տարի): Ստացված արդյունքները համապատասխանել են սպեցիֆիկացիայի պահանջներին:

**«Արմենիկում» մածուկի որակի հսկում ըստ պատրաստի արտադրանքի
սպեցիֆիկացիայի (տես էջ 109-111).**

Թեստ			Սպեցիֆիկացիա	Խմբաքանակի արդյունք(միջ.)		
				N _ 00006	N _ 00007	N_ 00008
1. Իսկություն						
ա.	Յոդ		համապատասխանում է (ԱՅՈ)/ չի համապատասխանում (ՈՉ)	ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
բ.	Յոդիդ և քլորիդ իոններ			ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
գ.	Կալիումի, նատիումի, լիթիումի իոններ			ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
դ.	Դեքստրին			ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
ե.	Կլանման սպեկտր			ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
զ.	Պոլիվինիլ սպիրտ			ԱՅՈ	ԱՅՈ	ԱՅՈ
է.	1% ջրային լուծույթի pH			4,5 մինչև 6,5	5,5	5,8
2. Լցման զանգված (միջինը)			Ոչ պակաս 25գ. (շեղում՝ +5%)	25,1գ	25,1գ	25,2գ
3. Մանրէաբանական մաքրություն			ա. Ոչ ավելի քան 10 ² 1գ պատրաստուկում	<10 ²	<10 ²	<10 ²
			բ. Ոչ ավելի քան 10 ¹ 1գ պատրաստուկում	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
			գ. Բացակայություն 1գ պատրաստուկում	Բացակա	Բացակա	Բացակա
4. Քանակական որոշում Ակտիվ նյութի բաղադրամասերի պարունակությունը 1գ մածուկում՝ արտահայտված մգ-ով (թույլատրելի սահման՝ 85÷120%)						
ա.	Յոդ	11,56 մինչև 16,32	14,51	13,78	14,19	
բ.	Կալիումի յոդիդ	17,34 մինչև 24,48	22,54	23,55	21,77	
գ.	Նատրիումի քլորիդ	13,00 մինչև 18,36	16,44	15,22	17,11	
դ.	Լիթիումի քլորիդ	0,25 մինչև 0,36	0,27	0,29	0,29	
ե.	Դեքստրին	144,7 մինչև 204,36	188,46	174,87	179,07	
զ.	Պոլիվինիլ սպիրտ	4,33 մինչև 6,12	4,89	5,17	5,48	

Գլուխ 3.5 ամփոփում

Կատարված փորձարկումների հիման վրա տեխնոլոգիական գործընթացի տարբեր փուլերի համար սահմանվեցին կրիտիկական ցուցանիշները.

- Օժանդակ նյութերի հալեցման փուլում հալույթի ջերմաստիճանը հասցվում է 70°C՝ ելնելով օժանդակ նյութերի հալման ջերմաստիճաններից:

- Հալույթի մեջ ակտիվ բաղադրիչի ավելացումից առաջ հալույթը հովացվում է մինչև 40°C՝ ակտիվ բաղադրիչի որակի վրա ջերմաստիճանային ազդեցությունից խուսափելու համար:

- Ակտիվ բաղադրիչի ավելացումից հետո որոշվել է խառնման օպտիմալ ժամանակը՝ համասեռության պահանջված սահմանին հասնելու և գերխառնումից խուսափելու համար: 40ր խառնումից հետո քանակական պարունակությունը համապատասխանում էր սպեցիֆիկացիային, սակայն RSD% արժեքը 2 խմբաքանակի դեպքում չէր բավարարում: 70ր-ից հետո RSD% բարելավվում չէր արձանագրվում, հետևաբար՝ ակտիվ բաղադրիչի ավելացումից հետո խառնումը սահմանվել է 50-60 րոպե:

- Պարկուճավորման փուլում կրիտիկական է համարվում լցավորվող քսուքի ջերմաստիճանը՝ հալված վիճակում քսուքը պահպանելու համար՝ 35-40°C: Լցավորման քանակը սահմանվում է 25,1գ, և ինչպես հետևում է իրականացված ստուգումներից, երեք խմբաքանակն էլ բավարարել են սպեցիֆիկացիային:

- Լցավորված պարկուճներում ակտիվ բաղադրիչի համասեռության ստուգման արդյունքները երեք խմբաքանակի դեպքում էլ բավարարել են սպեցիֆիկացիային:

Հաշվի առնելով երեք վալիդացիոն խմբաքանակների համար վերը բերված գրանցումները, կրիտիկական ցուցանիշների որոշման և փորձաքննությունների արդյունքները, կարելի է եզրակացնել, որ «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացը իրականացվում է ՊԱԳ սահմանված ցուցանիշներին, սպեցիֆիկացիաներին և որակի բնութագրերին համապատասխան, և թույլ է տալիս շարունակաբար և կայուն կերպով ստանալ որակի պահանջներին համապատասխան արտադրանք, հետևաբար **«Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացը վալիդացված է:**

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

«Արմենիկում» մածուկում առկա ընդհանուր յոդի օպտիմալ դեղաչափի որոշման համար իրականացվել է հետազոտվել է յոդիդ անիոնի դեղակինետիկան առնետների մոտ երկու տարբեր դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկի կիրառման պայմաններում:

Առնետների մեջքի շրջանում III աստիճանի այրվածքների առաջացումից և 5,1մգ/կգ և 10,2մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող դեղաչափերով «Արմենիկում» մածուկ քսելուց հետո առնետների արյան մեջ յոդիդ անիոնի դեղակինետիկ ցուցանիշների համեմատության արդյունքում ստացվեցին հետևյալ արդյունքները. վերքային մակերեսին 10,2մգ/կգ յոդ պարունակող մածուկ քսելուց հետո արյան մեջ յոդի ներծծումը տեղի է ունենում զգալիորեն ավելի դանդաղ, քան 5,1մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ օգտագործելիս:

Յոդիդ անիոնի կիսադուրսբերման ժամանակը ($t_{1/2}$) և օրգանիզմում բաշխման ծավալը նույնպես վիճակագրական առումով զգալիորեն տարբերվում են իրարից: Յոդիդ անիոնի կիսադուրսբերման պարբերությունը արժանահավատորեն ավելի բարձր է, իսկ յոդիդ անիոնի բաշխման ծավալն էականորեն ցածր է 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդի պարունակությամբ մածուկ կիրառելիս: Վերջինը կարող է վկայել այն մասին, որ քսման տեղից արյան մեջ ավելի դանդաղ ներծծման հետևանքով արյունից յոդիդ անիոնի արտազատման արագությունը նվազում է:

Դրա հետ մեկտեղ, ստացված արդյունքները թույլ են տալիս բացառել այն, որ դեղաչափի ավելացումը նպաստում է յոդիդ անիոնի՝ օրգանների և հյուսվածքների մեջ ներթափանցելու արագության բարձրացման հնարավորությունը, քանի որ յոդի բաշխման ծավալը (V_{ss}) էականորեն ցածր է 10,2մգ/կգ դեղաչափով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկ քսելու դեպքում:

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրել, որ յոդի անցումը վերքային մակերևույթից դեպի ընդհանուր արյան շրջանառություն հավանաբար տեղի է ունենում յոդիդային փոխադրիչների միջոցով՝ տրանսցելուլար կամ հեշտացված դիֆուզիայի սկզբունքով:

Այրվածքային վերքի մակերևույթի վրա յոդի և յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի խտության մեծացման դեպքում դեպի արյուն յոդի ներթափանցման արագությունը կիրառման տեղից ինչ-որ պահի հասնում է հաստատուն արժեքի, որը բերում է նրան, որ յոդի ավելի ցածր դեղաչափի դեպքում ներծծումը տեղի է ունենում ավելի մեծ արագությամբ, քանի որ այդ դեպքում տեղի չի ունենում յոդիդային փոխադրիչների հագեցում: Վերջինը թույլ է տալիս ենթադրել, որ մածուկում ընդհանուր յոդի ավելի բարձր դեղաչափի կիրառումը (10,2մգ/կգ) թույլ կտա պահպանել յոդի օպտիմալ խտությունը վերքային մակերեսին ավելի երկար ժամանակ, ինչը կնպաստի մածուկի դեղաբանական ազդեցության մեծացմանը:

Համալիր տեսանկյուններից (մորֆոլոգիական, մորֆոմետրիկ, բջջաբանական, ֆյուորեսցենտա-մանրադիտակային և իմունամորֆոլոգիական) ուսումնասիրվել է «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի և մածուկի ազդեցությունը տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վրա՝ լաբորատոր առնետների մոտ աերոբային թարախային վերքի առաջացված մոդելում: Այս հետազոտությունների կատարման համար նախադրյալ ծառայեցին սակավաթիվ, երբեմն հակակասական տեղեկությունները, որոնք վերաբերում էին դեղապատրաստուկի կենսաբանական արդյունավետությանը մանր լաբորատոր կենդանիների մոտ այրվածքային վերքի փորձարարական վերարտադրման պայմաններում: Հարկ է նշել, որ այդ ուղղությամբ հետազոտությունները կատարվել են բոլորովին ոչ բավարար ծավալով, հատկապես, առանց հաշվի առնելու աերոբային վերքային պրոցեսի կոնկրետ փուլերի ընթացքի բնույթը: Ավելին, մինչ օրս էլ բացակայում են տեղեկությունները, որոնք վերաբերում են «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցության ընդհանուր և, հատկապես, տեղային մեխանիզմներին, որոնք դեր են կատարում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ ռեակցիաների ձևավորման և ընթացքի մեջ, որոնցով էլ հենց որոշվում են վերքի փափուկ հյուսվածքների «վերամոդելավորման» պրոցեսները, որոնք վերջին հաշվով բերում են վերքերի լավացմանը ռեստիտուցիայի կամ սուբստիտուցիայի ճանապարհով:

Հետազոտություններ, որոնք վերաբերում են «Արմենիկում» դեղապատրաստուկի ազդեցությանը թարախային վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա, չեն իրականացվել: Մինչդեռ մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկն ունի պլեյոտրոպային

հատկություններ՝ շնորհիվ նրա բաղադրության մեջ մի շարք բաղադրամասերի առկայության, որոնք իրենք իրենցով արդեն իսկ որոշում են նրա կենսաբանական ակտիվությունը:

Կատարված բջջաբանական հետազոտությունների շնորհիվ հաջողվեց հաստատել, որ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառումը տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վաղ փուլերում ուղեկցվում է վերքի նկատելի մաքրմամբ նրանում պերսիստացող գրամ- բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմներից: «Արմենիկում» մածուկի՝ մեր կողմից բացահայտված արտահայտված հակամանրէային ազդեցությունը խիստ բարենպաստ անդրադարձավ ֆագոցիտային շարքի բջիջների (մակրոֆագերի և լեյկոցիտների) մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա, որոնցում սկսում էին գերիշխել ավարտուն ֆագոցիտոզի պրոցեսները, ինչը հանգեցնում էր մեռուկացված հյուսվածքների ավելի արագացված էլիմինացիային: «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառման պայմաններում վերքային էքսուդատի որակական և քանակական կազմության մասին մեր ստացած արդյունքներն էականորեն արտացոլվում էին ցիտոգրամմայի բնույթի վրա: Այսպես, արդեն իսկ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը վերքային մակերևույթը «Արմենիկում» մածուկով մշակելու արդյունքում ցիտոգրամմայի բորբոքային-դեգեներատիվ տիպը փոխարինվեց բորբոքային-վերականգնողականով:

Մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկը խիստ բարենպաստ ազդեցություն էր ունենում վերքի փափուկ հյուսվածքներում վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների բնույթի և ընթացքի վրա: Ռեզիդենտ պայմանական-ախտածին միկրոֆլորայից ավելի արագ և արդյունավետ մաքրման, ոչ սպեցիֆիկ իմունաբանական ռեզիստենտության տեղային պրոցեսների ակտիվացման շնորհիվ էքսպերիմենտի արդեն իսկ 3-րդ օրը վերքի փափուկ հյուսվածքներում մեր կողմից գրանցվեց ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների արտահայտված ակտիվացում, որը դրսևորվում էր նախկին վերքային դեֆեկտի տեղում գրանուլյացիոն հյուսվածքի ձևավորմամբ: Միևնույն ժամանակ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ (այսինքն՝ թարախային վերքի առաջացման պայմաններում՝ առանց «Արմենիկում» մածուկի կիրառման) տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար վաղ փուլում՝ էքսպերիմենտի 3-րդ օրը, վերքի փափուկ

հյուսվածքներում շարունակում էին գերիշխել կատաբոլիկ պրոցեսները՝ շարակցահյուսվածքային մկանային բջիջների, մանրէային աղտոտման, էնդոթելիոցիտների դիստրոֆիայի և քայքայման և անավարտ ֆագոցիտոզի պրոցեսները: Մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկի ունակությունը՝ ուղղակի և/կամ անուղղակի կերպով ակտիվացնելու վերքի շրջանում անաբոլիկ պրոցեսներն արդեն իսկ էքսպերիմենտի 5-րդ օրը, բերում էր վերքային դեֆեկտի տեղում փխրուն ձևավորված շարակցական հյուսվածքի զարգացման, մինչդեռ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի նշված ժամանակահատվածում մեզ հաջողվեց գրանցել վերականգնողական պրոցեսների միայն սկզբնական (մեկնարկային) փուլերը՝ արտահայտված գրանուլյացիոն հյուսվածքի զարգացմամբ: Պետք է առանձնահատուկ նշել, որ «Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառումն էքսպերիմենտի 9-րդ օրն ավարտվեց վերքի լրիվ լավացումով սուբստիտուցիայի ճանապարհով: Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ էքսպերիմենտի նշված ժամանակահատվածում տեղի ունեցող միայն գրանուլյացիոն հյուսվածքի հետագա դիֆերենցում փխրուն շարակցական հյուսվածքի:

Մեր հետագա հետազոտություններն ուղղված էին հնարավոր մեխանիզմների բացահայտմանը, որոնք ընկած են տեղային մեխանիզմների և ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ակտիվացման հիմքում, որոնք գործարկում են վերքի փափուկ հյուսվածքներում՝ վերքային մակերևույթը «Արմենիկում» մածուկով մշակման արդյունքում:

Սեփական հետազոտություններով հաստատվեց, որ «Արմենիկում» մածուկի երեքանգամյա տեղային կիրառումը վերքային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի արդեն իսկ վաղ փուլերում ուղեկցվում էր արտաբջջային մատրիքսում ֆիբրոնեկտինի զգալի կուտակումների առաջացմամբ: Իմունամորֆոլոգիական փորձաքննության մեթոդներով մեր կողմից հաստատվեց նաև, որ որպես վերքի փափուկ հյուսվածքներում ֆիբրոնեկտինի սինթեզի հնարավոր աղբյուր հանդես են գալիս ֆագոցիտային և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջները: Ըստ երևույթին, դեղապատրաստուկն արտահայտված խթանող ազդեցություն է ունենում *in situ* ֆիբրոնեկտինի սինթեզի պրոցեսների և շարակցական հյուսվածքի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների հետագա դիֆերենցման վրա [Grinnel F. et al., 1980; McDonald J.A. et al., 1982]:

Հիմնվելով սեփական հետազոտությունների արդյունքների վրա՝ կարելի է ենթադրել, որ մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» դեղապատրաստուկն ակտիվացնում է *in situ* հետևյալ ֆիբրոնեկտին-կախյալ պրոցեսները՝ ֆիբրոբլաստների ադիզիան ֆիբրինի և նոր ձևավորված կոլագենային թելերի մակերևույթին, I և III տիպերի կոլագենի սինթեզի, ինչպես նաև տեղային ֆագոցիտային ռեակցիաների ակտիվացումը:

Բոլոր վերոնշյալ կառուցվածքային տեղաշարժերը մեր կողմից գրանցվել են տեղային բորբոքային պրոցեսի արդեն իսկ համեմատաբար վաղ փուլերում՝ վերքային մակերևույթը «Արմենիկում» մածուկով մշակելու պայմաններում:

Պետք է առանձնահատուկ նշել նաև այն հանգամանքը, որ «Արմենիկում» մածուկը խիստ բարենպաստ ազդեցություն է ունենում վերքային պրոցեսի ընթացքի վրա տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի համեմատաբար սուր փուլում՝ էնդոթելիոցիտներում *eNOS* ակտիվության արգելակման ճանապարհով, ինչի շնորհիվ չեզոքացվում են ալտերացիոն պրոցեսները՝ կապված ֆիբրոբլաստիկ, մկանային և էնդոթելային շարքի բջիջների վրա ազոտի օքսիդի բարձր դեղաչափերի ցիտոտոքսիկ ազդեցության հետ, որոնք դիտվում են ամենատարբեր ծագման վերքային պրոցեսի դեպքում:

Բացառված չէ, որ մեր կողմից փորձարկվող դեղապատրաստուկը միջնորդավորված ճանապարհով իր արգելակող ազդեցությունն է ունենում վերքի փափուկ հյուսվածքների միկրոանոթների էնդոթելիոցիտներում *eNOS* սինթեզի պրոցեսների վրա: Նրա բորբոքային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից մեկը հանդիսանում է վերքային ինֆիլտրատի բջիջներում սինթետիկ պրոցեսների ակտիվացումը՝ ֆիբրոնեկտինի զանգվածային կուտակմամբ արտաբջջային մատիքում: Մեր կողմից առաջ քաշված ենթադրությունը հիմնված է նաև գրականության աղբյուրների վերլուծության վրա, որոնցում բերված են համոզիչ տվյալներ, որոնց համաձայն ֆիբրոնեկտինը կաթնասունների օրգանիզմում ունի մանր և խոշոր տրամաչափի անոթներում *eNOS* սինթեզը ճնշելու ունակություն [Areno S. et al., 2005; Viji R. et al., 2009]:

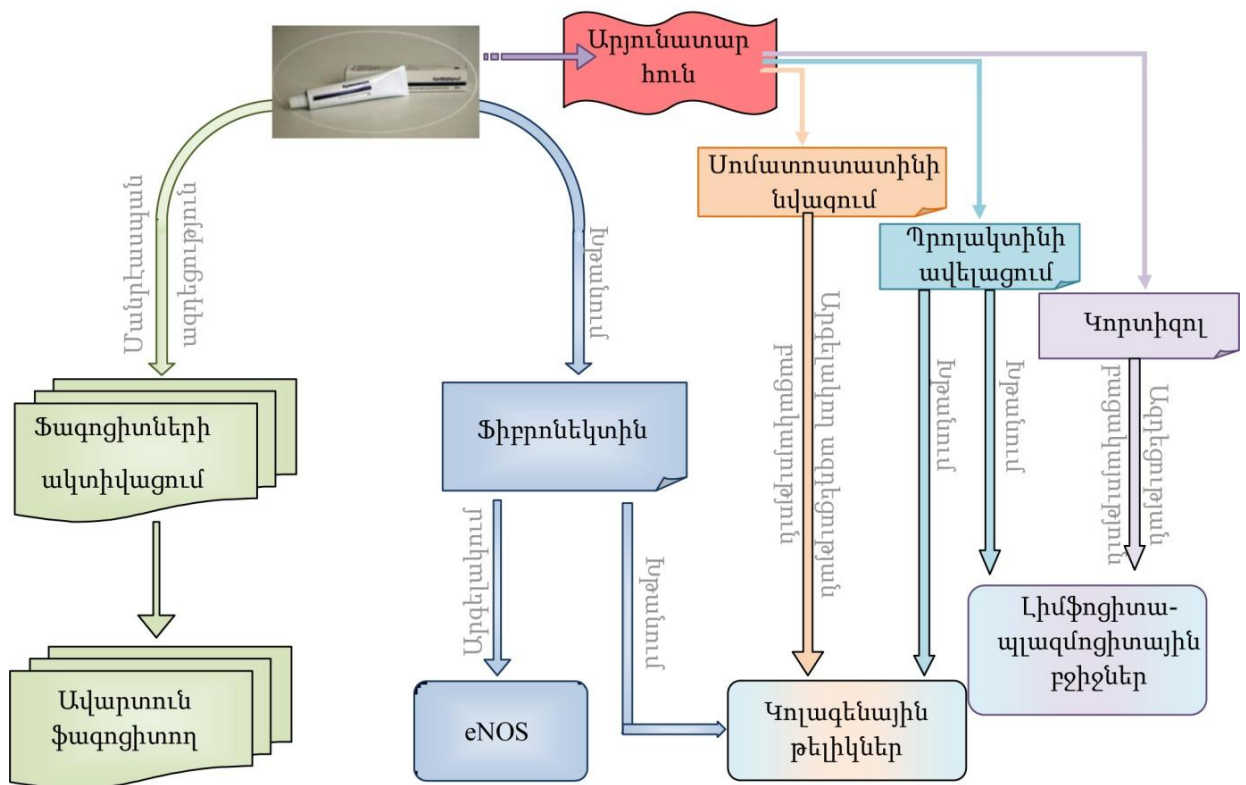
Եզրափակելով, նպատակահարմար ենք համարում մեր հայտնաբերած մեխանիզմները, որոնք ընկած են վերքերի լավացման հիմքում «Արմենիկում»

դեղապատրաստուկի և մածուկի տեղային և ընդհանուր կիրառման պայմաններում, ներկայացնել ընդհանրացված գծապատկերի տեսքով:

«Արմենիկում» մածուկի տեղային կիրառումն արտահայտված բակտերիցիդ ազդեցություն էր ունենում վերքում պերսիստացող ռեզիդենտ պայմանական-ախտածին գրամ-բացասական և գրամ-դրական միկրոօրգանիզմների վրա: Պերսիստացող միկրոօրգանիզմներից վերքի մաքրման արդյունքում ակտիվացան ավարտուն ֆագոցիտոզի պրոցեսները: Վերքային մակերևույթի վրա «Արմենիկում» մածուկի կիրառումն ուղեկցվում էր ֆիբրոնեկտինի սինթեզի *in situ* պրոցեսների նկատելի ակտիվացմամբ՝ նրա հետագա կուտակմամբ միջտարածքային մատրիքում:

Գծապատկեր

«Արմենիկում» դեղապատրաստուկի բուժիչ արդյունավետության հիմնական տեղային և ընդհանուր մեխանիզմները, որոնք ընկած են էքսպերիմենտում առաջացված թարախաբորբոքային վերքային պրոցեսի լավացման հիմքում



Ֆիբրոնեկտինի ուժեղացված սինթեզի շնորհիվ արդեն իսկ տեղային բորբոքային պրոցեսի ընթացքի վաղ փուլերում տեղի էր ունենում I և III տիպերի կոլագենի սինթեզի խթանում, ինչն արտահայտվում էր կոլագենային թելերի շատացմամբ և հետագա տարբերակմամբ:

Համաձայն դեղերի արտադրության համար գործող միջազգային ՊԱԳ պահանջների՝ ցանկացած արտադրական գործընթաց պետք է վալիդացվի՝ որոշելով գործընթացի փուլերի համար այն ցուցանիշները (կրիտիկական ցուցանիշներ), որոնց փոփոխումը կարող է ազդեցություն ունենալ արտադրանքի որակի վրա:

«Արմենիկում» մածուկի գործարանային արտադրության ներդրման նպատակով իրականացվել է դեղի արտադրական գործընթացի վալիդացումը երեք խմբաքանակների (50-ական կգ) համար, ըստ միջազգային Պատշաճ Արտադրական Գործունեության (ՊԱԳ) պահանջների: Կրիտիկական ցուցանիշները փորձարկվել են և սահմանվել յուրաքանչյուր արտադրական փուլի համար: Կատարվել են ակտիվ նյութի համասեռության ստուգումներ պատրաստված չլցավորված մածուկից և լցավորված պարկուճներից: Երեք խմբաքանակների համար իրականացվել են անհրաժեշտ ներգործընթացային հսկումները, պատրաստի արտադրանքի որակի հսկումն ըստ սահմանված սպեցիֆիկացիաների: Երեք խմբաքանակները բավարարել են շուկայահանման թույլտվության պահանջներին: Իրականացված փորձարկումների արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացն իրականացվում է ՊԱԳ սահմանված ցուցանիշներին, սպեցիֆիկացիաներին և որակի բնութագրերին համապատասխան, և թույլ է տալիս շարունակաբար և կայուն կերպով ստանալ որակի պահանջներին համապատասխան արտադրանք, հետևաբար «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացը վալիդացված է:

Եզրահանգումներ

1. Առնետների մոտ 10,2մգ/կգ և 5,1մգ/կգ դեղաչափերով ընդհանուր յոդ պարունակող մածուկների կիրառման և յոդիդ անիոնի դեղակինետիկայի համեմատության արդյունքում պարզվել է, որ մածուկում ընդհանուր յոդի ավելի բարձր դեղաչափի կիրառումը (10,2մգ/կգ) թույլ է տալիս պահպանել յոդի օպտիմալ խտությունը վերքային մակերեսին ավելի երկար ժամանակ, հետևաբար նպաստելով մածուկի դեղաբանական ազդեցության մեծացմանը:
2. Փորձարարորեն առաջացված աերոբ վերքն «Արմենիկում» մածուկով մշակման պայմաններում բացահայտվել է նրա մանրէասպան ազդեցությունը *in situ* պերսիստացող գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների վրա, որի արդյունքում նկատելիորեն ակտիվանում են ավարտուն ֆագոցիտոզի պրոցեսները՝ ուղղված անկենդան հյուսվածքների և միկրոօրգանիզմների էլիմինացիային:
3. Վերքային մակերևույթի մշակումն «Արմենիկում» մածուկով արդեն իսկ տեղային բորբոքային պրոցեսի վաղ փուլերում ուղեկցվում է մակրոֆագա-լեյկոցիտային և ֆիբրոբլաստիկ շարքի բջիջների կողմից ֆիբրոնեկտինի սինթեզի պրոցեսների ուժեղացմամբ, ինչն, իր հերթին, հանգեցնում է վերականգնողական-պրոլիֆերատիվ պրոցեսների ակտիվացմանը՝ վերքի հետագա լավացմամբ սուբստիտուցիայի ճանապարհով:
4. Փորձարկվող «Արմենիկում» մածուկը միջնորդավորված ճանապարհով՝ ֆիբրոնեկտինի սինթեզի ակտիվացման միջոցով, հանգեցնում է կոլագենազոյացման պրոցեսների նկատելի ակտիվացմանը, վերքի փափուկ հյուսվածքներում *eNOS* սինթեզի միաժամանակյա նկատելի արգելակմամբ:

5. Հաստատված են վերքային բորբոքային պրոցեսի վրա «Արմենիկում» մածուկի մոդուլացնող ազդեցության՝ նախկինում անհայտ մեխանիզմներ (ներկայացված են ընդհանրացված սխեմայի տեսքով), որոնք թույլ են տալիս մեր կողմից փորձարկվող «Արմենիկում» մածուկը կիրառել աերոբային թարախային վերքերի համալիր սիմպտոմատիկ և պաթոգենետիկ բուժման մեջ:
6. Միջազգային ՊԱԳ պահանջներին համապատասխան կատարված երեք խմբաքանակների ներարտադրական փորձարկումների և վերլուծությունների արդյունքում վալիդացվել է «Արմենիկում» մածուկի արտադրական գործընթացը՝ հաստատելով, որ այն իրականացվում է ըստ ՊԱԳ սահմանված ցուցանիշների և որակի հատկորոշիչների, և թույլ է տալիս շարունակաբար և կայուն կերպով ստանալ որակի պահանջներին համապատասխան արտադրանք:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. *Автандилов Г.Г.* В кн.: “Морфометрия в патологии”, Москва. 1973. 248 с.
2. *Азнаурян А.В.* Синдром длительного раздавливания (Краш-синдром). Ереван, 2009. 182 с.
3. *Акопян И.С., Давтян Т.К., Оганян Т.Г., Мовсисян Н.О.* Изучение широты антимикробной активности препарата Арменикум (йод, литий, α-декстрин) in vivo. Журнал "Здоровье человека". 2007. Ереван, Армения. С. 300-303.
4. *Амбарцумян А.Д., Дехцунян К.М., Акунц К.Б., и др.* Профилактика заселения полости носа новорожденных госпитальными штаммами золотистого стафилококка с помощью молочнокислых бактерий. ЖМЭИ. 1984; 1: 53-56.
5. *Амбарцумян А.Д., Дехцунян К.М., Атопек С.А., и др.* Изучение антагонизма между госпитальными штаммами *Staphylococcus aureus* и молочнокислыми бактериями in vitro и использование последних в качестве saniрующего вещества. ЖМЭИ. 1983; 8: 36-38.
6. *Балаболкин М.И., Петунин Н.А., Цигурия К.Г.* Применение карбоната лития в лечении больных диффузным токсичным зобом. Клин Мед. 1990; 10: 68-69.
7. *Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Макарова В.В., и др.* Влияние наноразмерных частиц карбоната лития на интактную мышечную ткань и опухолевый рост. Бюлл Эксперим Биол Мед. 2014; 157(1): 102-108.
8. *Бородин Ю.И., Бгатова Н.П., Шедина В.В., и др.* Развитие деструктивных процессов при введении наноразмерных частиц лития и серебра интактным животным в предполагаемую область моделирования опухолевого процесса. Лечебная и восстановительная медицина. Новосибирск: НИИКЭЛ СО РАМН. 2010. С. 18-24.
9. *Волькенштейн М.В.* Биофизика: учеб. пособие. -3-е изд., стер. -СПб.; -М.; - Краснодар: Лань, 2008. -594
10. *Вялов С.Л., Пшенистов К.П., Куиндоз П. и др.* Современные представления о регуляции процесса заживления ран: обзор лит. Аналы пласт реконстр эстет хирургии. 1999; 1: 49-56.
11. *Габриелян Э.С., Мхитарян Л.М.* Арменикум Экспериментальные клинические исследования. Аналоги и прототипы Арменикума. НАН РА Ереван. 2001. С. 1-23.

12. Гайдуль К.В., Муконин А.А. Раневая инфекция: Этиология, диагностика и антимикробная терапия. Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед», 2005.
13. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 1996; 1: 30-33.
14. Гостищев В.К., Оганесян С.С. Диагностика и лечение неклостридиальной анаэробной инфекции. Ереван: Айастан. 1990. 117 с.
15. Давтян Т.К., Гукасян В.З., Габриелян Э.С., Ильин А.И. Влияние “Арменикума” на пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов и растворимых маркеров иммунной активации *in vitro* и *in vivo*. Арменикум. Экспериментальные исследования. Ереван, Армения 2001. С. 84-104.
16. Давтян Т.К., Аветисян С.А., Габриелян Э.С., Акопян В.П. Влияние йод-литий- α -декстрина (Арменикума) на периодическую активацию спонтанного и индуцибельного дыхательного взрыва гранулоцитов и моноцитов при семейной средиземноморской лихорадке. Национальная Академия Наук Армении (доклады), 2005 том 105, № 2.
17. Ергожин Е.Е., Нуркеева З.С., Сеитов А.З., Шайхутдинов Е.М. Растворимые лекарственные полимеры “прививочного” типа. Новое о полимерах и их применении. Алма-Ата: Мектеп. 1998. С. 63-83.
18. Зильфян А.В., Гуламирян К.Г. Роль микоплазмы *Hominis* и кишечной палочки в иммунопатогенезе хронических тонзиллитов. Вопр теорет и клин мед. Ереван. 2012; Т 15, №5. С. 9-14.
19. Зильфян А.В., Каган Г.Я., Вульфович Ю.В., Жевержеева И.В. Экспериментальный полиартрит кроликов, вызванный *M.fermentatns*. Москва: ЖМЭИ. 1982; 3: 28-31.
20. Зильфян А.В., Меликян А.Р., Галстян С.М. Влияние лимфоцитарных медиаторов на течение гнойно-воспалительного процесса в экспериментально индуцированных ранах. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван. 1993. С. 102-110.
21. Зильфян А.В., Овсепян Р.С. О феномене положительного лейкотаксиса. Лимфоциты и адаптационный синдром. Ереван. 1990. С. 9-10.

22. *Зильфян А.В.* Система интракорпоральных резидентных ассоциаций микроорганизмов. Ереван: Авторское издание. 2014. 96 с.
23. *Ильин А.И.* Препарат “Арменикум” как новое лекарство с противовирусными и антимикробными свойствами. “Арменикум” – экспериментальные исследования. Ереван: Гитутюн. 2000. С. 7-16.
24. *Ингбар С.Г.* Болезни щитовидной железы. Внутренние болезни. Кн. 9: перевод с англ. Москва: Медицина. 1997. С. 94-134.
25. *Каган Г.Я., Ланге Л., Зильфян А.В.* Полиартритический синдром у крыс, индуцированных *M.arthritidis*. В кн.: Актуальные вопросы микоплазмалогии. Сб. тр. ЕрМИ (Ереван), ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) и ун-та им. Гумбольдта (Берлин) [под ред. А.В. Зильфяна]. 1983. С. 11-17.
26. *Казарян А.В., Акопян И.С., Топчян А.В., Оганесян А.С.* Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода. Медицинская наука Армении НАН РА N 3, 2010, стр. 90-95.
27. *Кочетков Н.К.* Липиды, углеводы, макромолекулы, биосинтез. Общая органическая химия. Москва: Химия. 1986; 11: 117-121.
28. *Красильников А.П.* Справочник по антисептике. Минск. Высшая школа. 1995. С. 62-63.
29. *Кузин М.Е., Костюченко Б.М.* Рана и раневая инфекция (издание второе). Москва: Медицина. 1990. 592 с.
30. *Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбилов Н.Н.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. АМН СССР. Москва: Медицина. 1989. 320 с.
31. *Лещенко И.Г., Новокшенов В.С.* Новая проблема хирургии – анаэробная неклостридиальная инфекция. Самара. 1993. 108 с.
32. *Литвинов Р.И.* Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях. Казан мед журн. 1984; 3: 203-213.
33. *Меликян А.Р.* Роль лимфоцитарных медиаторов в патогенезе и терапии раневого инфекционного процесса. Дисс.... докт. мед. наук. Ереван, 1994. 168 с.

34. *Михайлов И.Ф., Дьяков С.И.* В кн.: “Люминесцентная микроскопия”. Москва. Из-во. “Медгиз”. 1961. 223 с.
35. *Мкртчян Л.Н., Зильфян А.В.*, Эмбрионный противоопухолевый модулятор и его биологические эффекты. *Биофармацевтический журнал*. Москва. 2011; 3(3): 28-38.
36. *Мхитаров С.Г., Бабахянян А.В.* Морфофункциональная характеристика экспериментально индуцированного раневого процесса в условиях применения нодецида. В кн.: *Раневая инфекция*. Ереван. 1993. С. 54-56.
37. *Мхитаров С.Г., Бабахянян А.В., Зильфян А.В., Бежанов Г.С.* Оценка эффективности терапии нодецидом на модели гнойной раны. В кн.: *Эпидемиология и профилактика госпитальных инфекций*. Ереван. 1987. С. 56-59.
38. *Никитенко В., Захаров В.В.* Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. *Хирургия*. Москва. 2001; 2: 63-66.
39. *Оганесян С.С., Тарвердян Н.А., Зильфян А.В.* Способ моделирования абсцесса. Авторское свидетельство № 1347089 от 22 июня 1987.
40. *Пирс Э.* В кн.: *Гистохимия – метод выявления нуклеиновых кислот с применением акридинового оранжевого (по Берталанффи и Биккису)*. 1962. 890с.
41. *Платэ Н.А., Васильев А.Е.* Молекулярное конструирование полимерных производных физиологически активных веществ. *Физиологически активные полимеры*. Москва: Химия. 1986. С. 32-63.
42. *Саакян К.Т.* Иммуноморфологические, нейроэндокринные и метаболические сдвиги в органах-мишенях при синдроме длительного раздавливания. Дисс. докт. биол. наук. Ереван, 2004. 200 с.
43. *Степанян С.А.* Некоторые аспекты патогенеза, профилактики и лечения спаечной болезни живота. Дисс. докт. мед. наук. Ереван, 2013. 269 с.
44. *Стручков В.И.* Гнойная инфекция в хирургии – состояние вопроса и очередные задачи. *Труды XXX Всесоюзного съезда хирургов*. Минск. 1983. С. 14-25.
45. *Тарвердян Н.А.* Ассоциативная роль микроорганизмов в патогенезе раневого инфекционного процесса. Дисс.... докт. мед. наук. Ереван, 1998. 214 с.

46. *Тарвердян Н.А.* Патогенетические звенья раневой инфекции, протекающей с участием смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры. Дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1989. 138 с.
47. *Федоренко А.Е.* ARMENICUM: Некоторые прототипы и аналогии. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии, 2002, № 4, 67-71
48. *Федоров В.Д., Светухин А.М., Яковлев В.П. и др.* Итоги клинико-лабораторного изучения анаэробной неклостридиальной инфекции в хирургической клинике. Вестник Росс. АМН. 1996; 2: 23-26.
49. *Фейгельман С.* Законы природы и раневая инфекция . «Наука и жизнь», №10, 2007
50. *Abraham G.E., Flechas J.D. and Hakala J.C.* Measurement of urinary iodide levels by ion-selective electrode: Improved sensitivity and specificity by chromatography on anion-exchange resin. The Original Internist, 2004; 11(4):19-32.)
51. *Abraham G.E., MD.* Serum Inorganic Iodide Levels Following Ingestion of a Tablet Form of Lugol Solution: Evidence for an Enterohepatic Circulation of Iodine. The Original Internist, 11 (3):29-34, 2004.
52. *Abraham G.E., M.D.* The Combined Measurement of the Four Stable Halides by the Ion-Selective Electrode Procedure Following Their Chromatographic Separation on a Strong Anion Exchanger Resin: Clinical Applications, The Original Internist, December 2006, 174-195.
53. *Agalloco J.P., Carleton F.J.*; Validation of Pharmaceutical Processes; 3rd edition, 2007: 417- 428.
54. *Areno S., Pattarozzi A., Corsaro A.* Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. Mol Endocrinol. 2005; 19(1): 255-267.
55. *Bartlett J.G.*. Anaerobic bacteria: general concepts. Principles and practice of infectious diseases. New-York. 1990. P. 1828-1870.
56. *Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G.* Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management Clin Microbiol Rev. 2001 April; 14(2): 244-269.
57. *Baum B.J., McDonald A., Crystal R.G.* Metabolic fate of the major cell surface protein (fibronectin) of normal human fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. 1977; 78: 8-15.

58. *Bratzler D.W., Houck P.M.* Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. The American Journal of Surgery Volume 189, Issue 4, April 2005, Pages 395-404
59. *Błazewicz A., Orlicz-Szczęsna G., Szczęsny P., Prystupa A., Grzywa-Celińska A., Trojnar M.* A comparative analytical assessment of iodides in healthy and pathological human thyroids based on IC-PAD method preceded by microwave digestion. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci., 2011 Vol.15, No.879 (9-10), pp 573-578.
60. *Blumenstock F.A., Saba T.M., Weber P., Laffin R.* Biochemical and immunological characterization of human opsonic α_2 SB glycoprotein: Its identity with cold insoluble globulin. J Biol Chem. 1978; 253: 4287-4291.
61. *Bornstein P., Ash J.F.* Cell surface-associated structural proteins in connective tissue cells. Proc Natl Acad Sci. 1977; 74: 2480-2484.
62. *Clark R.A., Folkford J., Kern P., Eckel R.* Human endothelial cells from both large and small blood vessels demonstrates fibronectin dependent adhesion. J Cell Biol. 1983; 97: 327.
63. *Colak T., Dag A., Turkmenoglu O., et al.* The effect of octreotide on healing of injured colonic anastomosis with immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-Fluorouracil. Dis Colon Rectum. 2007; 50(5): 660-669.
64. *Cap R., Hose F., Horyna P., Mala F., Horackova J., Plodr M., Sobotka L.* Effect of Hyaluronate-iodine-Complex in Skin Grafting of Chronic Infected Wounds. EWMA. May 14- 16. 2008. Lisbon. Portugal.
65. *Corbeil J., Richman D.D.* Productive infection and subsequent interaction of CD4-gp 120 at the cellular membrane is required for HIV-induced apoptosis of CD 4+ T cells. J Gen Virol. 1995; 76: 681-690.
66. *Davtyan T., Hakobyan I.S., Manukyan H.A., Avetisyan S.A., Gabrielyan E.S.* Phagocytosis and oxidative burst down – modulation by potent microbicide lithium-iodophore. National Academy of Sciences of RA. Immunology Electronic Journal of Natural Sciences. 2004; 2(3): 24-27.

67. *Desmouliere A., Chaponnier C., Gabbani G.* Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005; 13(1): 7-12.
68. *Dhar S., Saraf R., Singh K., Raina B.* Microbiological profile of chronic burn wounds among patients admitted in burn unit. *JK Science.* 2007; 9(4): 182-185.
69. *Ducket F.* Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man. *Ann NY Acad Sci.* 1972; 202: 190-198.
70. *Drosou A., MD, Falabella A., MD, Robert S. Kirsner, MD.* Antiseptics on Wounds: An Area of Controversy. *Wounds* 15(5):149-166, 2003. Health Management Publications, Inc.
71. *Emmerling M.R., Johnson C.O., Mosher D.F., Lipton B.H., Lilien J.E.* Cross-linking and binding of fibronectin with asymmetric acetylcholinesterase. *Biochemistry.* 1981; 20: 3242-3247.
72. *Engvall E., Ruoslahti E., Miller E.J.* Affinity of fibronectin to collagens of different genetic types and to fibrinogen. *J Exp Med.* 1978; 147(6): 1584-1595.
73. *Evans L.V., Dodge T.D., Shah T.D. et al.,* Simulation training in central venous catheter insertion: improved performance in clinical practice. *Academic medicine.* 2010; 85(9): 1462-1469.
74. European Pharmacopoeia 8.0, Iodine, p.2511.
75. *FDA.* The method of Stability validation from Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, 2013, p. 16.
76. *Focosi D., Azzara A., Kast R.E., et al.* Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol.* 2009; 85: 20-28.
77. *Frankova J., Kubala L., Velebny V., Ciz M., Lojek A.* The effect of hyaluoronan combined with KI₃ complex (Hyodine wound dressing) on keratinocytes and immune cells. *J. Mater. Sci.:Mater.Med.,* 2006,17. p. 891-898.
78. *Furudate S., Nishimaki T., Muto T.* ¹²⁵I uptake competing with iodine absorption by the thyroid gland following povidone-iodine skin application. *Exp Anim.* 1997 Jul; 46(3):197-202.
79. *Gibaldi M.* Limitation of classical theories of drug absorption // *Drug Absorption* / Eds L.E. Prescott, W.S. Nimmo. - Lancaster: MTP Press Limited Falcon House, 1981

80. *Goodman, Gilman's*. Lithium salts. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1991; IX ed. 1: 418-420.
81. *Goertz O., Vogelpohl J., Jettkant B. et al.* Burn Model for In Vivo Investigations of Microcirculatory Changes. *Eplasty*. 2009; 9: e13. Epub 2009 Apr 3.
82. *Grinnel F, Feld M, Minter D.* Cell adhesion to fibrinogen and fibrin substrata: Role of cold insoluble globulin (plasma fibronectin). *Cell*. 1980; 19: 517-525.
83. *Grinnel F.* Cellular adhesiveness and extracellular substrata. *Int Rev Cytol*. 1978; 53:65-144.
84. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PIC/S January 2015. Annex 15. Qualification and validation, 101-103.
85. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PIC/S January 2015. Annex 9. Manufacture of liquids, creams and ointments.
86. *Harotti K., Yoshida T., Nakashima H. et al.* Synthesis of sulfonated amino-polysaccharides having anti-HIV and blood anticoagulant activities. *Carbohydr Res*. 1988; 312(1-2): 1-8.
87. *Hedman K., Kurkinen M., Alitalo K., Vaheri A., Johnsson S., Höök M.* Isolation of the pericellular matrix of human fibroblast cultures. *J Cell Biol*. 1979; 81: 83-91.
88. *Jagodinski P.P., Wierzbicki A, Wustner J, Kanelo Y, Kozbor D.* Enhanced human immunodeficiency virus infection in macrophages by high-molecular-weight dextran sulfate is associated with conformational of gp 120 and expression of the CCR5 receptor. *Viral Immunol*. 1999; 12: 23-33.
89. *Jiang J, Oberdrster G., Elder A., et al.* Does nanoparticle depend upon size and crystal phase? *Nanotoxicology*. 2008; 2(1): 33-42.
90. *Jilek F., Hörman H.* Cold-insoluble globulin (fibronectin). IV. Affinity to soluble collagen of various types. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*. 1978; 359: 247-250.
91. *Kast R.E.* How lithium treatment generates neutrophilia by enhancing phosphorylation of GSK-3, increasing HIF-1 levels and how this path is important during engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(1): 23-26.
92. *Kim H.K., Kim J.E., Chung J. et al.* Lithium down-regulates the expression of CXCR4 in human neutrophils. *J Trace Elem Med Biol*. 2007; 21(3): 204-209.

93. Kleiman H.K., Wilkes C.M., Martin G.R. Interaction of fibronectin with collagen fibers. *Biochemistry*. 1981; 20: 2325-2330.
94. Lieberman H.A., Rieger M.M., Banker G.S.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System*, 2nd edition, 1989, Volume 3, 473-511
95. Lin K., Tani T., Endo Y. *et al.* Antimicrobial activities of iodinated polystyrene derivatives. *Artif Organs*. 1996; 20(11): 1191-1195.
96. Linder E., Stenman S., Lchto V.P., Vaheri A. Distribution of fibronectin in human tissues and relationship to other connective tissue components. *Ann NY Acad Sci*. 1978; 312: 151-159.
97. *Lithium-systemic action*. USP DJ. 1995. 15 ed, p.60-163.
98. Liwimbi O.M., Komolafe I.O. Epidemiology and bacterial colonization of burn injuries in Blantyre. *Malawi Medical Journal*. 2007; 19(1): 25-27.
99. Martin B.M., Gimbrone M.A. Jr, Majeau G.R., Unanue E.R., Cotran R.S. Stimulation of human monocyte/macrophage-derived growth factor (MDGF) production by plasma fibronectin. *Am J Pathol*. 1983; 111(3): 367-373.
100. Marucha P.T., Kiecolt-Glaser J.K., Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*. 1998; 60(3): 362-365.
101. Mastrodimou N., Kiagiadaki F., Thermos K. The role of nitric oxide and cGMP in somatostatin's protection against retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(1): 342-349.
102. McDonald J.A., Kelley D.G., Broekelmann T.J. Role of fibronectin in collagen deposition: Fab' to the gelatin-binding domain of fibronectin inhibits both fibronectin and collagen organization in fibroblast extracellular matrix. *J Cell Biol*. 1982; 92: 485-492.
103. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 1999, p. 147-179.
104. Menzel E.J., Smollen J.S., Liotta L., Reid K.B.M. Interaction of fibronectin with Clq and its collagen-like fragment (CLF). *FEBS Lett*. 1981; 129: 188-192.

105. *Merendino R., Arena A., Gangemi S., et al.* In vitro effect of lithium chloride on interleukin-15 production by monocytes from IL – breast cancer patients. *J Chemother.* 2000; 12(3): 252-257.
106. *Messadi D.V., Doung H.S., Zhang Q., et al.* Activation of NF-kappa B signal pathways in keloid fibroblast. *Arch Dermatol Res.* 2004; 296(3): 125-133.
107. *Molnar J., Gelder F.B., Lai M., Siefring Jr G.E., Credo R.B., Lorand L.* Purification of opsonically active human and rat cold insoluble globulin (plasma fibronectin). *Biochem.* 1979; 18: 3909-3915.
108. *Mosher D.F., Williams E.M.* Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *Progress in hemostasis and thrombosis. J Lab Clin Med.* 1978; 91: 729-735.
109. *Nash R.A., Wachter A.H.;* Pharmaceutical Process Validation; 3rd edition, 2003
110. *Nwoko Valentine. E.* Semi Solid dosage Forms Manufacturing: Tools, Critical Process Parameters, Strategies, Optimization and Validation. *Sch. Acad. J. Pharm.,* 2014; 3(2): 153-161
111. *Olson M., O'Connor M., Schwartz M.L.* Surgical wound infections. A 5-year prospective study of 20,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. *Annals Of Surgery* Vol. 199 March 1984 No. 3
112. *Pommier C., Shea J.O., Chused T., Yancey K., Frank M.M., Takahashi T., Brown E.J.* Studies on the fibronectin receptors of human peripheral blood leukocytes. Morphologic and functional characterization. Published in January 1. 1984. *The Journal of Experimental medicine (JEM).* 1970; 159(1): 137-151.
113. *Reimer K., Schreier H., Erdos G. et al.* Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical studies on povidone-iodine. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1998; 200(5-6): 423-434.
114. *Rillema J.A., Hill M.A.* Prolactin regulation of the pendrin-iodide transporter in the mammary gland. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284:E25-E28.
115. *Ritschel W.A.* Absorption of drugs. *Pharm.Internat.* 1974, Vol.1, p.343-346

116. *Ritchel W.A., Kearns G.L.* Handbook of basic pharmacokinetics including Clinical Application. 5th Edition, Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 1998, -563 p.
117. *Rosenthal J., Thurman G.W., Cusak N., Peterson V.M., Malech H.L., Ambruso D.R.* Neutrophils from patients after burn injury express a deficiency of the oxidase components p47-phox and p67-phox. *Blood*. 2013; 88(11): 4321-4329.
118. *Saha S.K., Muazzam N., Begum S.A., Chowdhury A., Islam A.S., Parveen R.* Study on Time-related Changes in Aerobic Bacterial Pattern of Burn Wound Infection. *Faridpur Med Coll J*. 2011; 6(1): 41-45.
119. *Scheel O., Stormark M.* National prevalence survey on hospital infections in Norway. *J Hosp Infect*. 1999 Apr; 41(4):331-5.
120. *Schols D., Este J.A., Henson G., DeClercq E.* Bicyclams, a class of potent anti-HIV agents, are targeted at the HIV coreceptor fusin/CXCR-4. *Antiviral Res*. 1997; 35: 147-156.
121. *Schols D., Pauwels R., Desmyter J., DeClercq E.* Dextran sulfate and other polyanionic ant-HIV compounds specifically interact with the viral gp120 glycoprotein expressed by T cells persistently infected with HIV-1. *Virology*. 1990; 175: 556-561.
122. *Sevilla C.A., Dalecki D., Hocking D.C.* Regional Fibronectin and Collagen Fibril Co-Assembly Directs Cell Proliferation and Microtissue Morphology. *PLoS One*. 2013; 8(10): e77316
123. *Singh V., Devgan L., Satyanarayan B., Milner S.M.* The Pathogenesis of Burn Wound Conversion. *Ann Plast Surg*. 2007; 59(1): 109-115.
124. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Coufalova V., Zadak Z.* Sodium hyaluronate with an iodine complex in the treatment of different wounds. In: Balaz E. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism. biological activities. therapeutic applications. Edgewater(N.I): Matrix Biology Institute: 2005. p. 847-849.
125. *Sözen S., Topuz O., Uzun A.S., Cetinküner S., Das K.* Prevention of bacterial translocation using glutamine and melatonin in small bowel ischemia and reperfusion in rats. *Ann Ital Chir*. Mar-Apr 2012; 83(2): 143-148.

126. *Steen M.* Review of the use of povidone-iodine (PVP-I) in the treatment of burns. *Postgrad Med J.* 1993; 69 Suppl 3: p84-92.
127. *Stenman S., Vaheri A., et al.* Distribution of a major connective tissue protein in human tissues. *J Exp Med.* 1978; 147: 1054-1064.
128. *Sun A., Shanmugam I., Song J. et al.* Lithium suppresses cell proliferation by interrupting E2F-DNA interaction and subsequently reducing S-phase gene expression in prostate cancer. *Prostate.* 2007; 67: 976-988.
129. *Sun X., Shao Y., Jin Y., Huai J., Zhou Q., Huang Z., Wu J.* Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med.* Dec 2013; 6(6): 1343-1349.
130. *Sverremark E., Fernandes C.* Role of T cells and germinal center formation in the generation of immune responses to the thymus-independent carbohydrate. *J Immunol.* 1998; 161: 4646-4651.
131. *Termeer C.C., Weiss J.M., Schopf E., Vanscheidt W., Simon J.C.* The low molecular weight Dextran 40 inhibits the adhesion of T-lymphocytes to endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 1998; 114(3): 422-426.
132. *Tripathi B.J., Tripathi R.C., Chen J., Gotsis S., Li J.* Trabecular cell expression of fibronectin and MMP-3 is modulated by aqueous humor growth factors. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3): 653-660.
133. *Uchida N., Smilowitz H., Tanzer M.L.* Monovalent ionophores inhibit secretion of procollagen and fibronectin from cultured human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci.* 1979; 76: 1868-1872.
134. *Vaheri A.M., Kurkinen M., Lehto V.P., Linder E., Timpl R.* Condistribution of pericellular matrix proteins and loss in transformation: Fibronectin and procollagen. *Proc Natl Acad Sci.* 1978; 75: 4944-4948.
135. *Vermeulen H., Westerbos S.J., Ubbink D.T.* Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2010 Jul 8. 76: 191–9. (Level I)

136. *Viji R.I., Kumar V.B., Kiran M.S., Sudhakaran P.R.* Modulation of endothelial nitric oxide synthase by fibronectin. *Mol Cell Biochem.* 2009; 323(1-2): 91-100. Epub 2008, Dec 4.
137. *Wagner J. G.* Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Hamilton: «Drug Intel. Public» 1975, 1200 p.
138. *Wang J.S., Wang C.L., Wen J.F. et al.* Lithium inhibits proliferation of human esophageal cancer cell line Eca-109 by inducing a G₂/M cell cycle arrest. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(25): 3982-3989.
139. *Weiss M.A., Ooi B.S., Ooi Y.M., Engvall E., Ruoslahti E.* Immunofluorescent localization of fibronectin in the human kidney. *Lab Invest.* 1979; 41(4): 340-347.
140. *Yamada K.M., Olden K.* Fibronectins: Adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature.* 1978; 275:179-184.
141. *Yoshida M., Mukama A., Hosomi R. et al.* Serum and tissue iodine concentration in rats fed diets supplemented with Kombu Powder or Potassium Iodide, *J.Nutr Sci Vitaminol*, 2014,60, 447-449.
142. *Zacharopoulos V.R., Phillips D.M.* Cell-mediated HTLV-I infection of a cervix derived cell line. *Microb Pathol.* 1997; 23: 225-233.
143. *Zilfyan A.V., Sahakyan K.T., Avagyan S.A., Ananyan A.H., Bayburtyan S.A.* Immunomorphological, neuroendocrine and metabolic shifts in target organs at crush syndrome. *The New Armenian Medical Journal.* 2009; 3, 2: 14-32.

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

NO, eNOS- Ազոտի օքսիդ, էնդոթելային ազոտի օքսիդ սինթազ

ՊԱԳ-Պատշաճ արտադրական գործունեություն

FDA- Food and Drug Administration,

EP- European Pharmacopea, Եվրոպական դեղագիրք

AAS- Atomic Absorption Spectrometry, ատոմադսորբցիոն սպեկտրոմետրիա

RSD- հարաբերական ստանդարտ շեղում

SD - Ստանդարտ շեղում

CV – Տատանման գործակից