

**ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՍՈՆԱ ՀԱՅԿԱՁԻ**

**ԱՐԻԼ ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻՈՆԱԹԿԻ ԱՃԱՆՑՅԱԼ ՆԵՐԸ՝ ՈՐՊԵՍ ՈՉ  
ՍՏԵՐՈՒԴԱՅԻՆ ՀԱԿԱԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐԻ ՍՏԵՂՃՄԱՆ  
ՀԵՌԱՆԿԱՐԱՅԻՆ ԱՂԲՅՈՒՐ**

ԺԴ.00.14 - «Դեղաբանություն» մասնագիտություն  
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի  
հայցման ատենախոսություն

Գիտական ղեկավար՝ դեղագործական  
գիտությունների դոկտոր,  
պրոֆեսոր  
Մ.Գ. Բալասանյան

## ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒ ԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ .....	4
ՆԵՐԱԾՈՒ ԹՅՈՒՆ.....	5
<b>ԳԼՈՒԽԼ. ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ</b> .....	10
1.1 Ցիկլ օքսիդենազի նոր արգել ակիչ ների ստեղծման հեռանկարները .....	10
1.2. Արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ ների շարքի ՈՍՀԲԴ-երի կառույց ակտիվություն կապը .....	26
1.3. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթու ների կենսաբանական նշանակությունը և դեղաբանական ակտիվությունը .....	34
<b>ԳԼՈՒԽԼԻ 3 ԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ</b> .....	43
2.1. Քսիլոլոլ մակածված սուր բորբոքման փորձարարական թեստի մոդել ավորումը .....	43
2.2. Հականոցիցեպտիվ ակտիվություն ու սուլմնասիրումը պրոչի հետձգման «tail-flick» թեստում .....	42
2.3. Ցիտոտոքսիկություն ու ուռուցման Հոսքային ցիտոմետրիայի (flow cytometry) մեթոդը .....	47
2.4. Արյան նմուշներում ցիտոկինների ուռուցման իմունոֆերմենտային վերլուծության ELISA մեթոդը .....	48
2.5. ՄԴԱ-ի պարունակություն ուռուցումը կենդանիների ականջների հյուսվածքում սպեկտրալ ու սաչափական եղանակով .....	50
2.6. Սուր խոցազոյացման փորձարարական մոդելը .....	49
2.7 ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գրանցումը in vitro պայմաններում .....	54
<b>ԳԼՈՒԽԼ3. 3 ԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ</b>	
ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ .....	59
3.1. Արիլ պրոպիոնաթթվի շարքի ոչ սպիտակուցային ամինաթթու ների հակաբորբոքային ակտիվություն ու սուլմնասիրությունը .....	59
3.2. Արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթու ների հականոցիցեպտիվ ազդեցություն ու սուլմնասիրությունը .....	68

3.3. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությունը ցիտոկինների պարունակության վրա.....	79
3.4. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությունը մալոնային դիալդեհիդի պարունակության վրա.....	79
3.5. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների խոցածին ակտիվության ուսումնասիրությունը .....	87
3.6. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հակաազրեգանտային ազդեցությունը .....	94
ԱՄՓՈՓՈՒՄ .....	102
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ .....	111
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ .....	112

## ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ՈՍՅԲԴ	ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր
ՑՕԳ	ցիկլօքսիգենազ
PgG <sub>2</sub>	պրոստագլանդին G <sub>2</sub>
PgH <sub>2</sub>	պրոստագլանդին H <sub>2</sub>
TNF-α	ուռուցքի մեռուկացման գործոն – α
INFγ	ինտերֆերոն գամմա
PgE <sub>2</sub>	պրոստագլանդին E <sub>2</sub>
ԱՍՅ	աղեստամոքսային համակարգ
ՀԽԷ	հակախոլինէսթերազային
Pgl <sub>2</sub>	պրոստացիկլին
TxA <sub>2</sub>	թրոմբոքսան A <sub>2</sub>
NF-κB	կորիզային գործոն կապպաԲ
5-LOX	լիպօքսիգենազ - 5
LTC <sub>4</sub>	լեյկոտրիեն C <sub>4</sub>
IC50	ընկճող խոռոչ ուն 50
ԴՕՖԱ	դիհիդրօքսիֆենիլալանին
ԳԱԿԹ	գամմա-ամինակարապթոն
AMPA	α-ամինո-3-հիդրօքսի-5-մեթիլ-4-իզոքսազոլ պրոպիոնապթոն
ԿՆՅ	կենտրոնական նյարդային համակարգ
ն/ո	ներորովայնային
ԱՅԱ	առավելագույն հնարավոր ազդեցություն արժեք
ADP	ադենոզին դիֆոսֆատ
ՄԴԱ	մալոնային դիալդեհիդ

ԱՈԼ Պ	արյուն – ուղեղային պատնեշ
PBMC	ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջներ
PI	պրոպիդիոլ մյոդիդի
ԷԴՏԱ	Էթիլենդիամինտետրաքացախաթթու
FBS	հորթի արյան շիճուկ
LPS	Լիպոպոլիսախարիդ
Poly IC	պոլիցիտիդիլաթթու
ROS	ռեակտիվ թթվածնի ձևեր
ՖԼ Ա <sub>2</sub>	Ֆոսֆոլիպազ Ա <sub>2</sub>
SAR	կառույց ակտիվություն կապ
FDA	ԱՄՆ Սննդամթերքի և դեղորայքի վարչություն
NO	ազոտի օքսիդ

## **ՆԵՐԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆ**

### **Թեմայի արդիականությունը**

Հակաբորբոքային և ցավազրկող ակտիվությունը ամբօժտված նոր դեղերի հայտնաբերումը և զարգացումը շարունակում է մնալ ժամանակակից բժշկագիտության զարգացման արդարացված ուղղություններից՝ ինչը թելադրվում է մի կողմից ամբողջ աշխարհում ցավով և բորբոքումով ուղեկցվող

հիվանդությունների աճով (Cartwright J. et al., 2019), իսկ մյուս կողմից այս խմբի առկա դեղերին բնորոշ բավական հաճախ գրանցվող կողմնակի ազդեցություններով (Kashfi K. 2017, Al-Shidhani A. et al., 2015): Չատկապես արագ է աճում բժշկության գրեթե բոլոր ոլորտներում կիրառում գտած ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի (ՈՍԻԲԴ) ընտրանին (Rigas B. and Tsioulis G. 2015): Սակայն այս դեղերը զուրկ չեն մի շարք լուրջ կողմնակի ազդեցություններից: Ավելին, քրոնիկ ցավով տառապող հիվանդների մոտ ՈՍԻԲԴ-երի երկարատև կիրառումից կարող է զարգանալ ադեստամոքսային համակարգի (ԱՍՀ) և երիկամների ախտահարումներ, ինչպես նաև մեծանալ արյունահոսությունների հավանականությունը (Ho Yuen K. et al., 2018): Այս ամենը անհերքելիորեն հիմնավորում է արդյունավետ և հնարավորինս անվտանգ ՈՍԻԲԴ-երի ստեղծման նոր ուղիների բացահայտման, ուսումնասիրման և դրանց ռացիոնալ կիրառման արդիականությունը:

Նոր ՈՍԻԲԴ-երի ստեղծման ժամանակակից կարևոր ուղղություններից են հանդիսանում ազոտի օքսիդ ձերբագատող դեղերի (Mota Reginato M. et al., 2018), խոլինոպաշարիչ –ՈՍԻԲԴ-երի և ֆոսֆատային –ՈՍԻԲԴ-երի ստեղծումը (Suthar Sh. and Sharma M., 2016): Չատկապես հեռանկարային է համարվում NO ձերբագատող ՈՍԻԲԴ-երի շարքը, քանի որ լրացուցիչ ազոտի ատոմի առկայությունը ապահովում է կողմնակի ազդեցությունների ավելի թույլ արտահայտվածություն (Aisa M. et al., 2018):

Վերջին տարիներին որպես նոր դեղերի ստեղծման աղբյուր մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները: Վերջիններս համաձայն գրականության տվյալների օժտված են բազմազան կենսաբանական ազդեցություններով, ներառյալ հակաբորբոքային, հակասնկային, հակաքաղցկեղային և այլ (Fipke M. and Vidal R., 2016): Այս ամենը հիմք է հանդիսանում դիտարկել ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները նաև որպես նոր, բարձր դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի ստեղծման հեռանկարային

աղբյուր: Նման մոտեցման համար հիմք են հանդիսանում նաև  
Էնդոգեն ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (օրինակ ԳԱԿԹ-ի)  
հիման վրա ստեղծված ցավազրկող դեղերը, ինչպիսիք են ԳԱԲԱ-  
Գամման, Պրեգաբալինը և այլն, որոնք ցուցաբերել են բարձր  
կլինիկական արդյունավետություն և ներոպաթիկ ցավերի բուժման  
դեպքում (Kumru H. et al., 2018, Tovar-Gudiño E. et al., 2018):

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ հետազոտությունների համար  
ընտրել ԶԶ ԳԱԱ «Յայ կենսաստեխնոլոգիա» գիտաարտադրական  
կենտրոնում սինթեզված 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ  
հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները՝ NPAA-34 (S(+)-2-  
ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու), NPAA-35 (R(-)-2-ամինո-3-  
(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու), NPAA-36 (S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-  
ֆենիլ պրոպիոնաթթու), NPAA-38 (S(-)-2-ամինո-3-(4'-  
ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթու): Նշված ամինաթթուները նախ և առաջ  
իրենց կառուցվածքով միանգամայն բավարարում են նույն շարքի  
ՈՍՐԲԴ-երի կառույց – ակտիվություն կապի պահանջներին (Sherif Y.  
and Gouda M., 2014): Բացի այդ, դրանց ցիկլօքսիդենազ (ՑՕԳ) ֆերմենտի  
հետ կապվելու ունակության ուսումնասիրումը (Zhamharyan A. et al.,  
2014) ցույց է տվել, որ այս ամինաթթուները բարձր  
խնամակցություն են ցուցաբերում թե ՑՕԳ-1-ի և թե ՑՕԳ-2-ի  
նկատմամբ: Եվ վեջապես, այս միացությունների մոլեկուլում  
համեմատ արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող ՈՍՐԲԴ-երի  
հայտնի դեղերի առկա է հավելյալ ամինո խումբ, որը նվազեցնում է  
միացության թթվային հատկությունները, ինչը հիմք է հան-  
դիսանում ակընկալելու կողմնակի ազդեցությունների ավելի  
թույլ արտահայտվածություն (Shah K. et al., 2017):

### **Ջետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Ջետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրելու  
սինթետիկ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները որպես նոր ոչ  
ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի ստեղծման հեռանկարային  
աղբյուր:

Յեռագոտու թյան նպատակի իրականացման համար կատարվել է արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող թվով 4 ամինաթթուներին՝ NPAA-34 (S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու), NPAA-35 (R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու), NPAA-36 (S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու), NPAA-38 (S(-)-2-ամինո-3-(4-ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթու)։

- հակաբորբոքային ակտիվությամբ ուսումնասիրում՝ քսիլոլով մակածված առնետների ակնջների սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում,
- հականոցիցեպտիվ ակտիվությամբ ուսումնասիրում՝ առնետների պրոչի հետձգման «tail-flick» թեստում,
- ցիտոտոքսիկությամբ որոշումը Յոսթային ցիտոմետրիայի (flow cytometry) մեթոդով,
- in vitro պայմաններում արյան մեջ բորբոքման գործընթացի մարկեր հանդիսացող ցիտոկինների ձերբագաման գործընթացի ուսումնասիրում՝ իմունոֆերմենտային վերլուծությամբ ELISA մեթոդով,
- հակաքսիդանտային ակտիվությամբ ուսումնասիրում՝ քսիլոլով մակածված առնետների ակնջների հյուսվածքում ՄԴԱ-ի պարունակությամբ որոշմամբ,
- խոցածին հատկությունների ուսումնասիրում՝ սուր խոցագոյացման փորձարարական մոդելում,
- հակաադրեգանտային ակտիվությամբ ուսումնասիրում ADP մակածված թրոմբոցիտների ադրեգացիայի մոդելում։

**Յեռագոտու թյան գիտական նորույթը**

Բացահայտվել է, որ.

- 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները օժտված են (NPAA-34, NPAA-35, NPAA-36, NPAA-38) հականոցիցեպտիվ և հակաբորբոքային ակտիվություններով,



- առավել բարձր ակտիվությամբ օժտված NPAA-34 և NPAA-36 միացությունները ցուցաբերում են բորբոքման օջախում մալոնային դիալդեհի մակարդակը իջեցնելու հատկություն,
- հետազոտվող NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուները in vitro պայմաններում խոչնդոտում են բորբոքման մարկերներ հանդիսացող և ՈՍՀԲԴ-երի կողմնակի ազդեցությունները պոտենցող ցիտոկինների ձերբազատումը,
- NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուները in vitro պայմաններում ցուցաբերում են շատ թույլ արտահայտված ազդեցություն թրոմբոցիտների ագրեգացիոն գործընթացի վրա,
- NPAA-34-ի և NPAA-36-ի գրգռիչ ազդեցությունը ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա 50 մգ/կգ դեղաչափով գրեթե բացակայում է, իսկ 100 մգ/կգ դեղաչափով ցուցաբերում է շատ թույլ արտահայտված ություն:

**Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը**

- Ուսումնասիրված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների բացահայտված հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ հատկությունները թույլ արտահայտված կողմնակի ազդեցությունների հետ մեկտեղ կարող են հիմք հանդիսանալ առաջարկելու դրանց որպես հնարավորինս անվտանգ հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի ստեղծման նոր աղբյուր:
- Բացահայտված և տարբեր բիոմարկերների որոշման հիման վրա հաստատված հակաօքսիդանտային ազդեցությունը թույլ է տալիս ընդլայնել հետազոտված ամինաթթուների հնարավոր կիրառման ոլորտը:
- Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների օրինակով լրացուցիչ ամինախմբի առկայություն պայմաններում ներկայացված դեղաբանական ազդեցության առանձնահատկությունները հիմք են հանդիսանում զարգացնելու նոր օրինաչափ ություն ՈՍՀԲԴ-երի արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների կառուցց-ակտիվություն կապի առկա դրոյթներում:

## ԳԼՈՒԽ

### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

#### 1.1 Ցիկլ օքսգենազի նոր արգել ակիչ ների ստեղծման հեռանկարները

Նոր ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի (ՈՍՐԲԴ) որոնումը չի կորցրել իր արդիականությունը, քանի որ լայնորեն կիրառման հետ մեկտեղ (ցավ, տենդ, բորբոքում) (Wongrakpanich S. et al. 2018, Hoque I. et al., 2016), քիչ չեն նաև դրանց առաջացրած կողմնակի ազդեցությունները (Eccleston C. et al. 2017):

Ընդհանուր առմամբ դրանք, ինչպես և ցիկլ օքսիգենազի (ՑՕԳ) էնդոգեն լիզանդ արախիդոնաթթուն, հանդիսանում են թույլ օրգանական թթուներ, օժտված հիդրոֆոբ հատկություններով, որը հեշտացնում է այս դեղերի միացումը ՑՕԳ ֆերմենտին, քանի որ վերջինիս ակտիվ կենտրոնը գտնվում է հիդրոֆոբ անցուղու վերջում (Diaz-Gonzalez F. and Sanchez-Madrid F., 2015, Ullah Nasir et al., 2015.): Նման պահանջներին բավարարող ՈՍՐԲԴ-երից հաստատված արդյունավետությամբ հաջող կլինիկական փորձարկումներ են անցել սալիցիլատները, անիլիդները, արիլ և հետերոարիլ քացախաթթվի, պրոպիոնաթթվի ածանցյալները, անթրանիլատները, արիլ կետոնները, օքսիկամները, ֆենիլ պիրազոլոնները և կոքսիբները (Asirvatham S. et al., 2016, Kowalski M. and Makowska J. 2015):

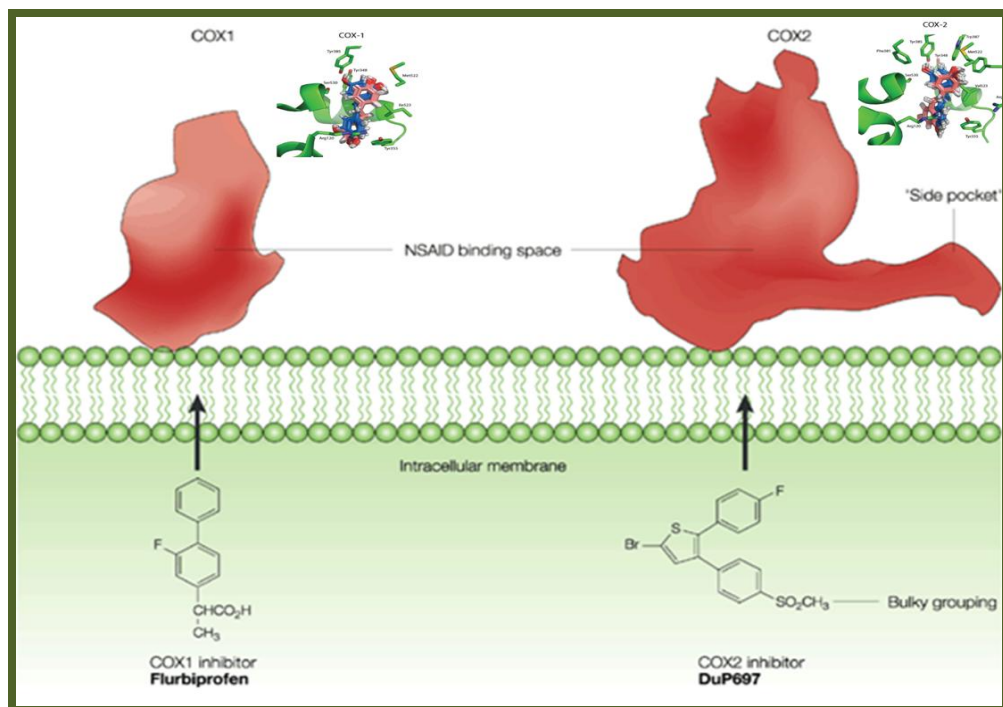
Այս դեղերը ըստ իրենց ՑՕԳ ընտրողականության, որի ցուցանիշն է IC-50-ը (այն խտությունն է, որի պարագայում ընկճվում է ֆերմենտի 50%-ը) հանդիսանում են ոչ ընտրողական ՑՕԳ ու բարձր ընտրողականությամբ ՑՕԳ-2 արգել ակիչներ (կոքսիբներ) (Oniga S. et al., 2017):

Չայտնի է, որ ՈՍՐԲԴ-երը տարբերվում են նաև ըստ ՑՕԳ-1 և ՑՕԳ-2 ընկճման մեխանիզմի. ա) արագ, մրցակցային, դարձելի միացում ՑՕԳ-1-ի և ՑՕԳ-2-ի հետ (օր. իբուպրոֆեն, մեֆենամաթթու, պիրոքսիկամ), բ) արագ, ավելի փոքր խնամակցությամբ դարձելի միացում, որը ժամանակի ընթացքում վեր է ածվում ավելի բարձր խնամակցությամբ, դանդաղ, դարձելի կապի (օր. ֆլյուրբիպրոֆեն, դիկլոնֆենակ, ինդոմետացին), գ) արագ, դարձելի միացում, որին

հաջորդում է ՅՕԳ-1-ի և ՅՕԳ-2-ի կովալենտային մոդիֆիկացիան (օր. ասպիրին) (Knights K. et al., 2010):

Այսպես՝ իբուպրոֆենը և այլ արիլպրոպիոնաթթվի ածանցյալները մրցակցային կերպով խոչընդոտում են արախիդոնաթթվի միացմանը ֆերմենտին և ազդեցության ավարտից հետո արագ անջատվում են ՅՕԳ-ի ակտիվ կենտրոնից: Դանդաղ կապվող ՈՍՐԲԴ-երը (օր. ֆլյուրբիպրոֆեն) սկզբում զիջում են արախիդոնաթթվին իրենց ինամակցությամբ, սակայն որոշ ժամանակ անց կայուն միանում են ֆերմենտին, իսկ ասպիրինը առաջացնում է ֆերմենտի կովալենտ մոդիֆիկացիա՝ ացետիլացման ճանապարհով:

ՈՍՐԲԴ-երի թերապևտիկ ազդեցությունները ուղղակիորեն կապված են դրանց ունակության հետ արգելակելով ՅՕԳ ֆերմենտը՝ ընկճելու որոշ արոստագլանդինների սինթեզը (Hariforoosh S. et al., 2013, Patrignani P. and Patrono C., 2014): Ֆերմենտը պարունակում է երկու ակտիվ հատված, որոնցից ցիկլօքսիգենազային կայքը պատասխանատու է արախիդոնաթթվի փոխակերպման համար դեպի հիդրոպերօքսիէնդոպերօքսիդ  $PgG_2$ , իսկ պերօքսիդազային ակտիվությամբ օժտված հեմը վերածում է  $PgG_2$ -ը  $PgH_2$ -ի, որն էլ հանդիսանում է նախանյութ՝ 2-արոստանոիդների սինթեզի համար (Kirkby N. et al., 2015):



**Նկար 1.1.1.** ՅՕԳ-1 և ՅՕԳ-2 ֆերմենտների ակտիվ կենտրոնները

Հայ տնի են ՅՕԳ ֆերմենտի երեք տարատեսակ՝ ՅՕԳ-1, ՅՕԳ-2 և ՅՕԳ-3 (Bando T. et al., 2017): ՅՕԳ-3-ը համարվում է ՅՕԳ-1-ի այսպես կոչված «մուլտացված» տարատեսակ, որին որոշ հեղինակներ անվանում են նաև ՅՕԳ-1b, առկա է գլխուղեղում և արգելակվում է պարացետամոլով (Hazarika I. and Selvam P., 2015): ՅՕԳ-1-ը և ՅՕԳ-2-ը նման են միմյանց 63%-ով, ընդ որում կատալիտիկ կենտրոնով լրիվ համանման են: Տարբերությունները, որոնցից և կարող է կախված լինել ՅՕԳ ընտրողականությունը, ակտիվ կենտրոնում են (Նկար 1.1.1): Այն ընդհանուր առմամբ իրենից ներկայացնում է հիդրոֆոբ հատված, որը ունի երկու հիդրոֆիլ գրպան, որոնցից յուրաքանչյուրը 89 և 523 տեղերում պարունակում է վալին ամինաթթու՝ ՅՕԳ-2-ում, և ավելի մեծ իզոլեյցին ամինաթթու՝ ՅՕԳ-1-ում, որը բերում է այդ գրպանների չափերի փոքրացմանը (Blobaum A. and Marnett L., 2007):

Տարբեր հյուսվածքներ պարունակում են ՅՕԳ-ի տարբեր տարատեսակներ, որոնք չնայած մետաբոլիկ պրոցեսների մեջ մասնակցության ընդհանրությանը ունեն որոշակի առանձնահատկություններ և դրանց ընտրողական ընկճումը կարող է կարևոր լինել կողմնակի ազդեցությունների տեսակետից: ՅՕԳ-1-ը համարվում է կոնստիտուտիվ ֆերմենտ, հայտնաբերված է կաթնասունների բջիջների մեծամասնությունում, բացառությամբ էրիթրոցիտների: Հայտաբերվել է, որ այն ակտիվանում է նաև տարբեր կարցինոմաներում և մեծ դեր ունի քաղցկեղի զարգացման գործում (Orlando B. and Malkowski M., 2016): Իսկ ՅՕԳ-2-ը համարվում է խթանվող (ինդուցիբել) ֆերմենտ, սինթեզվում է նախաբորբոքային ցիտոկինների, հատկապես TNF- $\alpha$ -ի, ինտերլեյկինների, միտոգենների, էնդոտոքսինների ազդեցությամբ և մեծ քանակությամբ հայտնաբերվում է ակտիվացված մակրոֆագերում և բորբոքման օջախի բջիջներում (Harizi H., 2015):

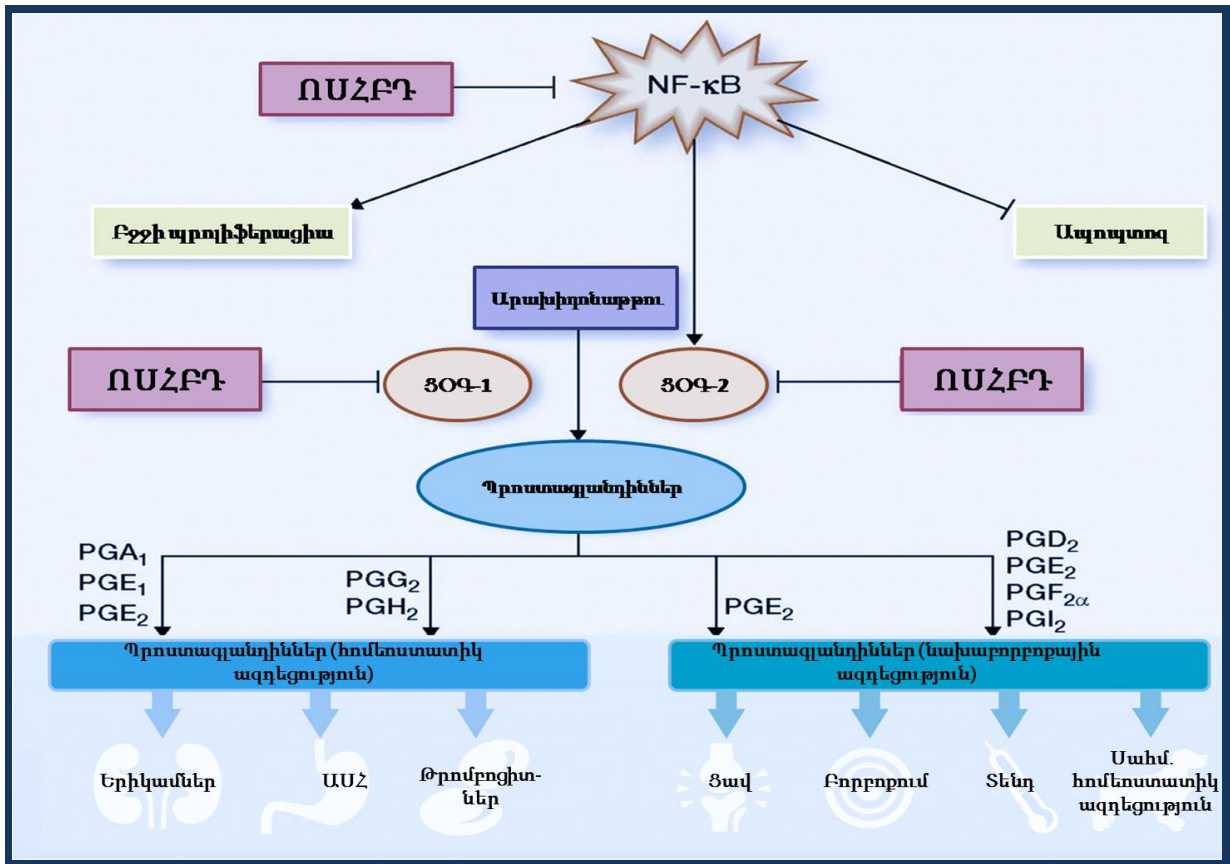
ՅՕԳ-1-ը և ՅՕԳ-2-ը բացի արախիդոնաթթվից, օքսիդացնում են նաև անփոխարինելի ճարպաթթուների հանդիսացող օմեգա-3-ին և օմեգա-6-ին, որի հետևանքով առաջանում են 1-պրոստանոիդներ և 3-պրոստանոիդներ, որոնք ավելի քիչ բորբոքում մակածիչ են, քան

2-պրոստանոիդները: Օմեգա-3-ը և օմեգա-6-ը հանդիսանում են արախիդոնաթթվի մրցակիցները ցիկլօքսիգենազային ուղու համար, այդ իսկ պատճառով այս ճարպաթթուների կենդանական և բուսական աղբյուրները նվազեցնում են բորբոքումը (Denkins Y. Et al, 2005):

ՑՕԳ-1-ը կատալիզում է արախիդոնաթթվից մի շարք պրոստագլանդինների և թրոմբոքսան A<sub>2</sub>-ի առաջացմանը, որոնք մասնակցում են այնպիսի ֆիզիոլոգիական գործընթացներին, ինչպիսիք են ԱՄՅ-ի լորձային շերտի պաշտպանությունը, երիկամների հոմեոստազը, թրոմբոցիտների ագրեգացիան և այլն (Nørregaard R. et al., 2015): Բացի այդ հայտնաբերվել է, որ էնդոգեն ցիկլօքսիգենազային ակտիվությունն է անհրաժեշտ ստամոքսի լորձաթաղանթի մակերեսին հարաբերական հիմնային pH ապահովելու համար: Ընդ որում դրա համար պատասխանատու է հիմնականում ՑՕԳ-1-ը (Baumgartner H. K. et al., 2004): Այս ամենի հետ մեկտեղ ՑՕԳ-երի մասնակցությամբ արախիդոնաթթվի արգասիքները, հատկապես P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>-ը, մասնակցում են բորբոքման դասական նշանների առաջացմանը, ինչպիսիք են ցավը, այտուցը և այլն: Բացի այդ այս միացությունները թափանցում են ողնուղեղ, և հեշտացնում ցավային իմպուլսների հաղորդումը (Atsufumi K. 2011): Չնայած ՑՕԳ-1-ի անհերքելի դերին, բորբոքման պրոցեսներին մասնակցելու հիմնական բաժինը ընկնում է ՑՕԳ-2-ին, որի ակտիվացման համար սակայն անհրաժեշտ է ժամանակ: Հաստատված է նաև ՑՕԳ-2-ի մասնակցությունը նեոպլաստիկ պրոցեսներում, որն արտահայտվում է տարբեր քաղցկեղների առաջացման խթանումով (Liu Y. et al., 2016): Հայտնի է, որ ՑՕԳ-2-ի մասնակցությամբ առաջացած պրոստագլանդինները նվազեցնում են քաղցկեղային բջիջների ապոպտոզը, այդ իսկ պատճառով կատարված հետազոտությունների հիման վրա պարզվել է, որ ՈՄՐԲ-երի կիրառմամբ կարելի է նվազեցնել հաստաղու քաղցկեղի առաջացման հաճախականությունը (Mohale D.S. et al., 2014):

ՈՄՐԲ-երը պաշարելով ՑՕԳ-2 ֆերմենտը, ընկճում են բորբոքման մեդիատորներ հանդիսացող պրոստագլանդինների սինթեզը,

նվազեցնում են ցավը, բորբոքումը և ջերմությունը (Katariya D. and Joshi A., 2016): Ոչ ընտրողական ՈՍՀԲԴ-երը ՑՕԳ-2 արգելակման հետ մեկտեղ պաշարում են նաև ՑՕԳ-1-ը, որի հետևանքով կարող են վնասվել երիկամները, ինչպես նաև նվազեցնելով ստամոքսապաշտպան պրոստագլանդինների արտադրությունը, թրոմբոքսանի քանակը կարող են բերել այնպիսի լուրջ կողմնակի ազդեցությունների զարգացմանը, ինչպիսիք են խոցազոյացումը և արյունահոսությունները (Supakanya W. et al., 2018) (Նկար 1.1.2): Հաստատված է, որ հիվանդների մոտավորապես 50%-ի մոտ, որոնք երկար ժամանակ օգտագործում են ՈՍՀԲԴ-ներ, կարող է զարգանալ բարակ աղու լորձաթաղանթի վնասում (Higuchi K. et al., 2009): Ամփոփելով գրականության տվյալները պարզ է դառնում, որ ոչ ընտրողական ՑՕԳ պաշարող ՈՍՀԲԴ-երի ԱՍՀ-ի թունայնության հիմնական մեխանիզմներին են պատկանում՝ 1. համակարգային - պրոստագլանդինների կենսասինթեզի ընկճումը, որը հատկապես արտահայտվում է ՑՕԳ-ի ոչ ընտրողական արգելակիչների մոտ, և 2. տեղային - կարբօքսիլ խմբի առկայությամբ ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթի գրգռում (Amir M. et al 2008, Zarghi A. et al., 2009, Koji T. et al. 2010):



**Նկար 1.1.2.** Արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմը և հակաբորբոքային ակտիվության հնարավոր թիրախները

Հաշվի առնելով այս ամենը ենթադրվում էր, որ ընտրողական ՑՕԳ-2 արգելակիչները կլինեին իդեալական դեղեր՝ դեղաբանական ազդեցությունների հետ մեկտեղ՝ զերծ լինելով անցանկալի ազդեցություններից (Jaen R. et al., 2018, Castellsague J. et al., 2012, Al-Turki D.A. et al., 2010): Սակայն, չնայած որ կոքսիբները ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթի վրա ցուցաբերում են թույլ արտահայտված վնասող ազդեցություն, դրանց մոտավելի մեծ վտանգ է ներկայացնում հնարավոր թրոմբագոյացումը, որը պայմանավորված է հակաագրեգանտ, անոթալայնիչ Pgi<sub>2</sub> և պրոագրեգանտ, անոթասեղմիչ TxA<sub>2</sub>-ի միջև հավասարակշռության խախտմամբ դեպի TxA<sub>2</sub>-ի կողմը, որը բերում է պրոթրոմբինային ինդեքսի մեծացման (Debabrata M., 2002): Բացի այդ ՑՕԳ-2-ը մասնակցում է ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթի պաշտպան կոչված «հարմարողական բջջապաշտպանություն» (adaptive cytoprotection): ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթի վնասված մակերեսի տեղի է ունենում ՑՕԳ-2-

ի ակտիվացում, որը մեծ քանակությամբ արտադրում է ռեգեներացիոն պրոցեսներին մասնակցող պրոստագլանդիններ: Այդ իսկ պատճառով ՅՕԳ-2-ի պաշարումը ինքնին կարող է ևս դանդաղեցնել վնասված հատվածի վերականգնումը (Parente L., 2003): Եվ վերջապես՝ պրոստագլանդինները, որոնք առաջանում են ՅՕԳ-1-ի մասնակցությամբ, նույնպես ընդգրկված են հիպերալգեզիայի և բորբոքման գործընթացներում (Pannunzio A. and Coluccia M. 2018):

Չաշվի առնելով այս ամենը պարզ դարձավ և հաստատվեց, որ ընտրողական ՅՕԳ-2 պաշարումը լիովին չի ապահովում ՈՍՐԲԴ-երին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների շրջանցումը և անվտանգ ՅՕԳ արգելակիչների ստեղծումը պահանջեց նոր մոտեցումների և ուղիների հետազոտարգացում:

ՅՕԳ-ի նոր արգելակիչների դիզայնի զարգացման ժամանակակից ուղղություններից է հանդիսանում նախադեղ հանդիսացող ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծումը, որոնք օժտված կլինեն ցանկալի հակաբորբոքային ակտիվությամբ և ավելի թույլ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններով՝ հատկապես ԱՍՐ-ի վրա (Perkovic I. et al. 2013): Ինչպես արդեն նշվեց ՈՍՐԲԴ-երի գաստրոտոքսիկությունը պայմանավորված է ոչ միայն նրանց ազդեցության մեխանիզմով, այլ նաև մոլեկուլում կարբոքսիլ խմբի առկայությամբ: Այն ստամոքսի թթվային միջավայրում գտնվում է ոչ իոնիզացված վիճակում և ապահովում այդ դեղերի անցումը ստամոքսի խոռոչից ավելի խորը շերտեր: Սակայն ավելի խորը շերտերի հիմնային միջավայրում այն իոնիզացվում է և մեծացնում միացության տեղային գրգռիչ ազդեցությունը (Bansal A. et al., 2001): Սանվազեցնելու նպատակով ի հայտ եկավ նախադեղ – ՈՍՐԲԴ-երի գաղափարը, որի շնորհիվ ժամանակավորապես կքողարկվեր կարբոքսիլ խումբը:

Չայտնի է նախադեղ-ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծման մի քանի ուղղություն՝ ա) ՈՍՐԲԴ-երի էսթերային կամ ամիդային նախադեղերի ստեղծում. այդ նպատակով կիրառվում են պարզ սպիրտներ կամ պարզ ամիններ, առաջացնելով համապատասխանաբար էսթերային և ամիդային կապեր կարբոքսիլ խմբի հետ, բ) անհիդրիդ



Նախադեղերի ստեղծում. այլ նախադեղերի հիդրոլիզը կարող է փոփոխվել անհատների միջև, նույնիսկ նույն անհատի մոտ կախված օրվա ժամից, կամ ներմուծման ուղուց, որը կարող է բերել կենսամառչելիության զգալի փոփոխությունների (Shaaya O. et al., 2003): Այդ իսկ պատճառով ՈՍՐԲԴ-երի անհիդրիային ածանցյալների ստեղծումը կարող է լուծել այս խնդիրը: Ի տարբերություն նախադեղերում կիրառվող էսթերային կապերի՝ անհիդրիդային կապը ավելի զգայուն է հիդրոլիզի հանդեպ, որի շնորհիվ նրանց անջատումը կարբոքսիլ խմբից իրականանում է կանխատեսելի արագությամբ, և ավելի քիչ զգայուն ֆերմենտային ներգործությունից, էսթերների և ամիդների համեմատությամբ, գ)փոխադարձ նախադեղերի ստեղծում, որտեղ կրիչը հանդիսանում է այլ կենսաբանորեն ակտիվ միացություն և այդ երկու միացությունները հանդիսանում են նախաբաղադրիչ մեկը մյուսի համար (Shah K. Et al., 2017): Այն կարող է օժտված լինել նույն դեղաբանական հատկություններով, ինչ սկզբնական միացությունը, որի շնորհիվ կառաջանասիներգիզմ, կամ այլ դեղաբանական հատկություններով, որը կնվազեցնի հիմնական միացության կողմնակի ազդեցությունները: Այս ուղղության օրինակներ են հանդիսանում երկու ՈՍՐԲԴ-երի միացումը, ՈՍՐԲԴ-երի միացումը ամինաթթուների, ամինոալկոհոլների, գլյուկոզամինի, բանական հակաօքսիդանտների հետ (Makhija D. and Somani R., 2010): Կարբոքսիլ խմբի քողարկմամբ ստացվող նախադեղ – ՈՍՐԲԴ-երի սինթեզի զարգացման նոր ուղղություններից են հանդիսանում NO – ՈՍՐԲԴ-երի (Mota M. et al., 2019), հակախլիներգիկ – ՈՍՐԲԴ-երի, ՅԽԷ – ՈՍՐԲԴ-երի և ֆոսֆատային – ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծումը (Qandil A., 2012):

Քանի որ ՈՍՐԲԴ-երի ներմուծումը ուղեկցվում է ստամոքսի լորձաթաղանթի պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճմամբ (հատկապես  $PgI_2$  և  $PgE_2$ ), որոնք նորմալում տարբեր մեխանիզմներով (որոնցից է հանդիսանում լորձաթաղանթի անոթների լայնացումը) պաշտպանում են ստամոքսի լորձաթաղանթը վնասող գործոնների ազդեցությունից, ՈՍՐԲԴ-երի ազդեցությամբ այդ պրոստագլանդին-

ների քանակի իջեցումը բերում է անոթաաեղման, որն էլ իր հերթին կարող է բերել իշեմիայի, նպաստելով լորձաթաղանթի ամբողջականության խախտման և խոցազոյացման (Bjarnason I. et al., 2018):

Էսթերի ձևով NO խմբի առկայությունը ՈՍՐԲԴ-երի կառուցվածքում, որը անջատվում է էսթերազների մասնակցությամբ՝ ԱՍՐ-ից այս դեղերի ներծծման ժամանակ, առաջացնում է տեղային անոթալայնացում և նվազեցնում ՈՍՐԲԴ-երի ԱՍՐ-ի վրանենցած անցանկալի ազդեցությունները: Այսպես՝ անզգայացված առնետների մոտ \$լյուրբիպրոֆենը նեղացնում է մեզենտերիկ անոթները 16,6%-ով, մինչդեռ NO-\$լյուրբիպրոֆենը լայնացնում է այդ անոթները 6,7%-ով: Նույն կերպ՝ դիկլոֆենակի ն/ո ներմուծումից 60 րոպե հետո նկատվում է առնետների ստամոքսի արյունահոսքի նվազում 50%-ով, իսկ նիտրոֆենակի ներմուծումը չի առաջացնում արյունահոսքի վատթարացում, որը հավանաբար պայմանավորված է նիտրոֆենակի մոլեկուլում առկա NO-ի անոթալայնիչ ազդեցությամբ, որը հակազդում է դիկլոֆենակի անոթաաեղմանը (Keeble J.E. and Moore P.K., 2002): Բացի այդ ստամոքսի լորձաթաղանթի վնասումը պայմանավորված է նաև ՈՍՐԲԴ-երի կողմից հակա – ադիեզիվ հատկությամբ օժտված Pgl<sub>2</sub>-ի (պրոստացիկլինի) քանակի իջեցումով, որը մեծացնում է նեյտրոֆիլների ադիեզիան դեպի միջընդերային երակիկներ: NO–ՈՍՐԲԴ-երի նվազ ԱՍՐ-ի տոքսիկականությունը պայմանավորված է նաև նեյտրոֆիլների ադիեզիայի ընկճումով, քանի որ NO-ն հանդիսանում է նեյտրոֆիլների ակտիվացման ընդերածին արգելակիչ: Եվս մեկ շատ կարևոր մեխանիզմ է NO – ՈՍՐԲԴ-երի կողմից ցիստեին պրոտեազների շարքին պատկանող և ապոպտոզը խթանող ցիտոկին-կախյալ կասպազների վարկարգավորումը, որը նույնպես շատ դրական է անդրադառնում այս շարքի դեղերի ԱՍՐ տանելության վրա: Չայտնի է նաև, որ հակաբորբոքային դեղերի պարզալկիլ կամ ֆենիլ էսթերները նույնպես օժտված են ավելի մեղմ ազդեցությամբ ԱՍՐ-ի վրա (Whittle B. 2003): Ելնելով վերը նշվածից հեղինակները ենթադրել են, որ այս երկու խմբերի միացումը էլ ավելի կնվազեցնի NO – ՈՍՐԲԴ-երի ԱՍՐ-

ի տոքսիկականությունը: Բացի այդ ընտրողական ՑՕԳ-2 արգելակիչ ակտիվությունը ամբ օժտված NO – ՈՍՐԲԴ-երը կարող են ուժեղ մրցակիցներ լինել ընտրողական ՑՕԳ-2 արգելակիչների համար, քանի որ ազոտի օքսիդը կնվազեցնի վերջիններիս սիրտանոթային համակարգի վրա ունեցած կողմնակի ազդեցությունները:

Կարբոքսիլ խմբի քողարկման հաջորդ տարբերակը N,N-երկտեղակալված 2 – ամինոէթիլ էսթերի ստացումն է: ՈՍՐԲԴ-երի այս ածանցյալում տեղակալված ռադիկալը ոչ միայն նվազեցնում է միացությունների տեղային գրգռիչ ազդեցությունը, այլ նաև հաղորդում նոր հատկություններ, որը պայմանավորված է նրանց կառուցվածքային նմանությամբ «ամինո-ալկոհոլ էսթերների» հետ, որոնք օժտված են հակախոլիներգիկ ակտիվությամբ (Mխոլինոպաշարիչ ազդեցությամբ) (Young Sh. et al., 2012): Այս խմբի դեղերի ստեղծման համար հիմք հանդիսացավ այն, որ դրանք կհամապատասխանեն նախադեղ – ՈՍՐԲԴ-երին ներկայացվող պահանջներին: Նախ կարբոքսիլ խմբի քողարկումը կնվազեցնի տեղային գրգռիչ ազդեցությունը, և բացի այդ երրորդային ազոտի ատոմի առկայությունը կնպաստի այդ միացություններին թթվային միջավայրում դարձնելու իոնիզացված, ինչը կխոչնդոտի դրանց ներծծմանը ստամոքսից, իսկ աղիների հիմնային միջավայրում՝ անցնելով ոչ իոնիզացված վիճակի հեշտությամբ կներծծվեն: Ներծծումից հետո ամինո ածանցյալները՝ էսթերազներով քայքայման պայմաններում, առաջացնում են ցանկալի դեղաբանական հատկություններով օժտված ՈՍՐԲԴ և հակախոլիներգիկ ակտիվությամբ օժտված միացություններ: Վերջինս ընկճում է աղաթթվի արտադրությունը, նվազեցնում ԱՍՐ-ի շարժողականությունը, որի հետևանքով բարելավում է արյունամատակարարումը, որն էլ ավելի է նվազեցնում այս միացություններին բնորոշ ԱՍՐ-ի կողմնակի ազդեցությունները (Parmeshwari H. et al., 2006):

Համեմատելով ինդոմետացիլի և նրա երկտեղակալված ածանցյալների հակաքորբոքային, հականոցիցեպտիվ

ազդեցությունները և ԱՄՆ-ի տոքսիկականությունը, պարզվել է, որ երկտեղակալված ածանցյալները ցուցաբերում են նմանատիպ դեղաբանական և ավելի թույլ կողմնակի ազդեցություններ: Բացի այդ տեղակալիչները փոխելով միացությունների ֆիզիկոքիմիական հատկությունները թույլ են տալիս նրանց կիրառել մարսողական ճանապարհով (Parmeshwari H. et al., 2007): Մեկ այլ համակցման՝ իբուպրոֆենի, կետոպրոֆենի և նրանց երկտեղակալված էսթերների թերապևտիկ պրոֆիլների համեմատությունը հաստատել է, որ վերջիններս երկարատև մարսողական ճանապարհով կիրառման ժամանակ կարող են հանդիսանալ ավելի անվտանգ համեմատնախորդ ՈՍՐԲԴ-երի, քանի որ կայուն են ջրային և՛ հիմնային, և՛ թթվային բուֆերային համակարգերում, հեշտ հիդրոլիզվում են արյան պլազմայում, օժտված են նույնպիսի հակաբորբոքային ակտիվությամբ, ինչպես իրենց նախորդները, և ունեն ավելի թույլ արտահայտված ԱՄՆ կողմնակի ազդեցություններ: Նշված միացությունները չեն հանդիսանում նախադեղեր, քանի որ այդ միացությունները առանց հիդրոլիզվելու (առանց անջատելու ՈՍՐԲԴ-ը), ցուցաբերում են հակախոլիներգիկ ազդեցություն (Parmeshwari H. et al., 2007):

Կարբոքիլ խմբի քոդարկման հաջորդ ուղին ՈՍՐԲԴ-երը հակախոլին էսթերազային (ՅԽԷ) ակտիվությամբ օժտված միացությունների հետ միացումն է: Նոր ՅԽԷ – ՈՍՐԲԴ-երը ցուցաբերում են հակաբորբոքային ազդեցություն երկու մեխանիզմով՝ ՅԽԷ դեղերը դարձելի, ոչ մրցակցային ձևով պաշարելով ԱԽԷ ֆերմենտը՝ ակտիվացնում են խոլիներգիկ – հակաբորբոքային ուղին և անջատելով համապատասխան ՈՍՐԲԴ-ը ընկճում են ՑՕԳ ֆերմենտը: Ընդ որում ՅԽԷ – ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծումը հիմնականում ուղղված է նեյրոբորբոքումների ժամանակ նրանց օգտագործելուն, քանի որ իջեցնում են վազուսի կենտրոնով կարգավորվող TNF- $\alpha$ -ի և բորբոքմանը մասնակցող այլ ցիտոկինների արտադրությունը: Այս խմբի միացություններից՝ լիպոֆիլ արոմատիկ միջանկյալ խումբ պարունակողները չորս անգամ ավելի

ակտիվ են, քան այն ածանցյալները, որոնց կառուցվածքում ՅԽԷ և հակաբորբոքային խմբավորումների միջև առկա է էսթերային հատված: Ավելին նրանց հիդրոլիզի մասին տվյալները վկայում են, որ այս ՈՍՐԲԴ-նախադեղերը կարող են կիրառվել ինչպես մարսողական ճանապարհով, այնպես էլ տեղային (Young Sh. et al., 2010):

Նախադեղ ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծման հաջորդ ուղին \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի ստացումն է: Բիոքիմիական հետազոտության արդյունքները կենդանիների մոտ ցույց են տվել, որ կարբոքսիլ էսթերազները, որոնք պատասխանատու են մի շարք քսենոբիոտիկների ինակտիվացման համար, հիմնական \$երմենտներն են՝ որոնք մասնակցում են \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի մետաբոլիկ տրոհման գործում: Կարբոքսիլ էսթերազները հիդրոլիզում են \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի բարդ էսթերային հատվածը, առաջացնելով նաև ինակտիվ ՈՍՐԲԴ և \$ոս\$ո – հատված (Sato T. and Hosokawa M., 1998): Այս նոր դասի դեղերի անվտանգության և արդյունավետության գնահատման համար համեմատվել են ասպիրին – \$ոս\$ո-ասպիրին, իբուպրոֆեն – \$ոս\$ո-իբուպրոֆեն, սուլինդակ – \$ոս\$ո-սուլինդակ զույգերը: Յետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի երկու արտենցիալ կարևորություն՝ տարբեր մեխանիզմներով պայմանավորված հակաբորբոքային ակտիվության ցուցաբերում և ակնհայտ անվտանգություն ԱՍՐ-ի վրա (Huang L. et al., 2011): Յայտնաբերվել է, որ \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երը օժտված են նաև հակաքաղցկեղային ակտիվությամբ, խթանելով ռեակտիվ թթվածնի և ազոտի առաջացումը՝ բարձրացնելով քաղցկեղային բջիջներում օքսիդատիվ սթրեսի մակարդակը: Բացի այդ \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երը ընկճում են թիրոքոնոքսին համակարգը, ինչպես նաև վերօքսիզայուն տրանսկրիպցիոն գործոն NF-κB-ն, որը խթանում է քաղցկեղային բջիջների աճը (Huang L. et al., 2011): Յարկ է նշել, որ կրծողների և մարդկանց օրգանիզմում կարբոքսիլ էսթերազների էքսպրեսիան տարբեր է. այսպես մկների մոտ կարբոքսիլ էսթերազներով \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի ինակտիվացումը կատարվում է շատ արագ, որն էլ բերում է ալազմայում և օրգաններում ինտակտ

դեղամիջոցի բավարար քանակության իջեցման, իսկ մարդկանց արյան պլազմայում կարբոքսիէսթերազներ շատ ավելի քիչ են: Յետևաբար, հետևությունները, որոնք արվում են \$ոս\$ո – ՈՍՐԲԴ-երի ակտիվության մասին, հիմնվելով մկների վրա արված հետազոտությունների տվյալների վրա, կարող է հանգեցնել այս միացությունների արդյունավետության թերազնահատմանը (Wong Ch. et al., 2015):

Բացի նախադեղերի ստեղծման վերը նշված ճանապարհներից ՈՍՐԲԴ-երի զարգացման հետաքրքիր ուղի է հակաօքսիդանտ-ՈՍՐԲԴ համակցման ճանապարհը, որը հիմնված է մի շարք հետազոտողների կատարված ուսումնասիրությունների վրա, որոնք վկայում են այն մասին, որ թթվածնի ակտիվ ձևերը մեծ դեր ունեն ՈՍՐԲԴ մակածված ԱՍՐ-ի խոցազոյացման մեջ (Demir S. et al., 2003): Սամատնանշում է, որ հակաօքսիդանտների և ՈՍՐԲԴ-երի համատեղ կիրառումը կարող է նվազեցնել վերջիններիս ԱՍՐ-ի վնասման հավանականությունը, ինչը կծառայի ՈՍՐԲԴ մակածված ստամոքսի խոցի կանխարգելմանը: Կան աշխատանքներ նվիրված նախադեղեր հանդիսացող հակաօքսիդանտ-ՈՍՐԲԴ-երի ստեղծմանը: Յակաօքսիդանտ-ՈՍՐԲԴ-երի մեջ կարևորվում են էսթերային կառուցվածք ունեցողները: Դրամասին է վկայում այն փաստը, որ այս խմբի միացությունների 49%-ը ակտիվանում են \$երմենտատիվ հիդրոլիզի ճանապարհով: Էսթեր նախադեղերը հիմնականում ստեղծվում են ջրալույծ միացությունների լիպոֆիլությունը բարձրացնելու նպատակով՝ ավելի հեշտ թաղանթային թափանցելիության համար, և լիցքավորված կարբոքսիլ խումբը քողարկելու նպատակով (Datar P. and Shendge T. 2015): Սինթեզվել են էսթերային նախադեղեր՝ իբոպրոֆենի, ինդոմետացիևի և հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված վալինի և խալկոնի հետ: Միացությունների բաշխման գործակիցների ( $\log P$ ) հաշվարկը ցույց է տվել, որ այս նախադեղերը ավելի լիպոֆիլ են քան սկզբնական միացությունները: Բացի այդ պարզվել է, որ նրանք ավելի

թթվակայուն են, ունեն ավելի արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվություն և թույլ խոցածին ազդեցություն:

ՈՍՐԲԴ-երի կողմնակի ազդեցությունների նվազեցման խնդրի տրամաբանական ուղի հանդիսացավ այնպիսի դեղերի գծագրումը, որոնք օժտված են միաժամանակ և՛ ՑՕԳ և՛ ԼՕԳ /լիպոքսիգենազ/ արգելակող հատկությամբ: Նշվածը միանգամայն հիմնավորված է, հաշվի առնելով որ արախիդոնաթթվի ֆերմենտատիվ քայքայումը իրականանում է նաև 5-ԼՕԳ ուղով, որի արդյունքում առաջանում են բորբոքման գործընթացներին մասնակցող և էյկոտրիեններ, որոնց քանակությունը ավելի է բարձրանում ՑՕԳ արգելակման պայմաններում և կարող են բերել այնպիսի անցանկալի էֆեկտների առաջացմանը, ինչպիսին է բրոնխաշղակծկումը (Li P. et al., 2015): Մի կողմից և էյկոտրիենները, հատկապես  $LTB_4$ -ը, նպաստում են բորբոքման առաջացման և պահպանմանը, հատկապես էյկոցիտների կուտակման խթանմամբ բորբոքման օջախում: Մեկ այլ կողմից ցիստեինիլ – էյկոտրիենները կարող են նպաստել ալերգիկ և գերզգայունության ռեակցիաների առաջացմանը, իսկ ավելի զգայուն հիվանդների մոտ՝ ասթմայի առաջացմանը (Martel-Pelletier J. et al., 2003): Բացի այդ էյկոտրիենները նպաստում են ԱՍՐ-ի վնասման առաջացմանը՝ ՈՍՐԲԴ-երի ամենաշատ անհանգստացնող կողմնակի ազդեցությունը: Չաշվի առնելով էյկոտրիենների և պրոստանոիդների նախաբորբոքային հատկությունները, կարելի է ենթադրել, որ միացությունները, որոնք հավասարապես ընկճում են ՑՕԳ-ը և 5-ԼՕԳ-ը, կցուցաբերեն ոչ միայն ավելի բարձր հակաբորբոքային ակտիվություն, այլ նաև ավելի թույլ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ՝ համեմատած ոչ միայն ոչ ընտրողական ՈՍՐԲԴ-երի, այլ նաև ընտրողական ՑՕԳ-2 պաշարիչների հետ (Charlier C. and Michaux C., 2003): Իսկապես  $LTC_4$ -ը առաջանելով անոթասեղմում, նվազեցնում է ԱՍՐ-ի և ործաթաղանթի արյունամատակարարումը և այդպիսով բարձրացնում վերջինիս զգայունությունը վնասող ազդակների նկատմամբ:

ՅՕԳ/5-ԼՕԳ պաշարիչ ակտիվություն ամբ օժտված դեղերի ստեղծման ուղղություններն են հանդիսանում կամ հին ՈՍՅԲԴ-ի մոդիֆիկացիան՝ ավելացնելով նրա կառուցվածքում 5-ԼՕԳ ընկճող ֆարմակոֆոր խմբավորում, և/կամ այնպիսի միացության սկրինինգ, որը օժտված կլինի երկու ֆերմենտները ընկճող ակտիվությամբ: 5-ԼՕԳ ընկճող ակտիվությամբ օժտված ֆարմակոֆորներն են հանդիսանում հիդրոքսամաթթուն կամ N-հիդրոքսիմիզանյութը (Barbey S. Et al., 2002): Ինդոմետացիկ կարբոքսիլ խմբի տեղակալումը հիդրոքսամաթթվով բերում է նախադեղի առաջացմանը, որի ՅՕԳ ընկճող ընտրողականությունը 6,8 անգամ ավելի արտահայտված է, քան 5-ԼՕԳ-ը, և in vivo պայմաններում շատ արագ ենթարկվում է հիդրոլիզի, առաջացնելով ինդոմետացին և հիդրոքսամատ: Իսկ N-հիդրոքսիմիզանյութով տեղակալված ինդոմետացիկ ածանցյալները մի կողմից ցուցաբերում են հավասարազոր ՅՕԳ/5-ԼՕԳ պաշարիչ ակտիվություն, մեկ այլ կողմից ավելի կայուն են և չեն հիդրոլիզվում (Julemont F. et al., 2004):

Երկակի արգելակիչ ակտիվությամբ օժտված միացությունների սկրինինգի ժամանակ ուսումնասիրվել է տեպոքսալինը, որը իրենից ներկայացնում է ՅՕԳ-2 ընտրողական պաշարիչ ցելեկոքսիբի երկարիլ տեղակալված պիրազոլ ածանցյալը, և նրա 5-ԼՕԳ պաշարիչ ակտիվությունը համեմատաբար ուժեղ է ՅՕԳ պաշարիչից (IC50 0.15  $\mu$ M և 2.85  $\mu$ M համապատասխանաբար): Ներկայումս բացի տեպոքսալինից այս խմբի միացություններից կլինիկական փորձարկումներ է անցնում նաև ML-3000-ը: Ենթադրվում է, որ այս միացությունները կկիրառվեն ոչ միայն բորբոքումների բուժման նպատակով, այլ նաև այնպիսի պաթոլոգիաների դեպքում, ինչպիսին է քաղցկեղների առաջացումը, քանի որ բացի բորբոքման գործընթացին մասնակցելուց, շատ ավելի հայտնի է ՅՕԳ-2-ի և հատկապես PgE<sub>2</sub>-ի դերը հաստաղու քաղցկեղի առաջացման մեջ: Շատ հետազոտություններ վկայում են, որ PgE<sub>2</sub>-ը կարող է բարձրացնել քաղցկեղային բջիջների պրոլիֆերացիան, շարժողականությունը և մետաստատիկ ակտիվությունը, կարող է նպաստել քաղցկեղի անգիոգենեզին,



խթանել տեղային իմունոսուսպրեսիան և ընկճել ապոպտոզը (Mutoh M. et al. 2006): Ավելի ուշ հայտնաբերվել է նաև 5-LO<sub>4</sub> ֆերմենտի և նրա մետաբոլիտների՝ հատկապես LTB<sub>4</sub>-ի դերը հաստ աղու քաղցկեղի առաջացման և զարգացման գործում (Soumaoro L.T. et al. 2006, Ihara A. et al., 2007): Հիմնվելով այս ամենի վրա ներկայումս սինթեզվում են շատ միացություններ երկակի ՑՕԳ/5-LO<sub>4</sub> ընկճող ակտիվությամբ, որոնք բացի պրոտենցիալ հակաբորբոքային դեղերից, օժտված են նաև հակաքաղցկեղային հատկությամբ (Leone S. et al., 2007):

ՑՕԳ/5-LO<sub>4</sub> պաշարիչների շարքում լիկոֆեյնոնը հայտնի է որպես հակաբորբոքային միացություն, որը համեմատած նապրոքսենի և ռոֆեկոքսիբի օժտված է ավելի բարձր արդյունավետությամբ և ավելի քիչ կողմնակի էֆեկտներով (Cicero A.F. et al., 2005, Moreau M. et al., 2005, Bias P. et al., 2004): ՑՕԳ և 5-LO<sub>4</sub> ֆերմենտներով խթանված՝ մարդու հաստ աղու քաղցկեղային բջիջների վրա փորձարարական պայմաններում գնահատվել է լիկոֆեյնոնի հակապրոլիֆերատիվ ազդեցությունը: Հայտնաբերվել է, որ լիկոֆեյնոնը ունակ է առաջացնելու հաստ աղու քաղցկեղային բջիջների ապոպտոզ և կարող է իրենից ներկայացնել նոր և խոստումնալի ուղղություն և հաստ աղու քաղցկեղի քիմիոկանխարգելման և թերապիայի մեջ (Tavolari S. et al., 2008):

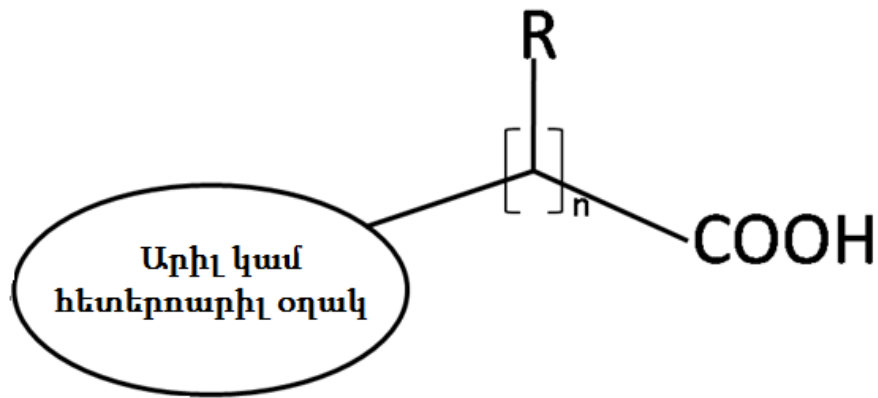
ՈՍՀԲԴ-երի տեղային գրգռիչ ազդեցությունը ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթի վրա նվազեցնելու համար կարբոքսիլ խմբի քողարկման այլ ուղղություններից է հանդիսանում նաև վերջինիս փոխարինումը ամինո խմբով: Որոշ հետազոտություններ են իրականացվել ուսումնասիրելու այդ միացությունների ՑՕԳ ընտրողականությունը, դեղաբանական ազդեցությունների արտահայտվածությունը և ԱՍՀ-ի վրա կողմնակի ազդեցությունների առկայությունը (Ullah N. et al., 2015): Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նապրոքսենի, ֆլյուբիպրոֆենի և իբուպրոֆենի ամինո ածանցյալները ցուցաբերում են ավելի արտահայտված ՑՕԳ-2 պաշարիչ ակտիվություն, համեմատած իրենց նախորդների: Այս միացությունները ցուցաբերում են հավասար կամ մի փոքր ավելի

թուլլ, բայց երկարատև հակաբորբոքային ակտիվություն: Ինչ վերաբերում է այս միացությունների ԱՄՅ-ի վրա ունեցած կողմնակի ազդեցություններին, բացահայտվել է, որ նրանք չեն ցուցաբերում որևէ վնասող ազդեցություն ԱՄՅ-ի լորձաթաղանթի վրա:

## **1.2. Արիլ արոսիոնաթթվի ածանցյալների շարքի ՈՍՐԴ-երի կառույց ակտիվություն կապ**

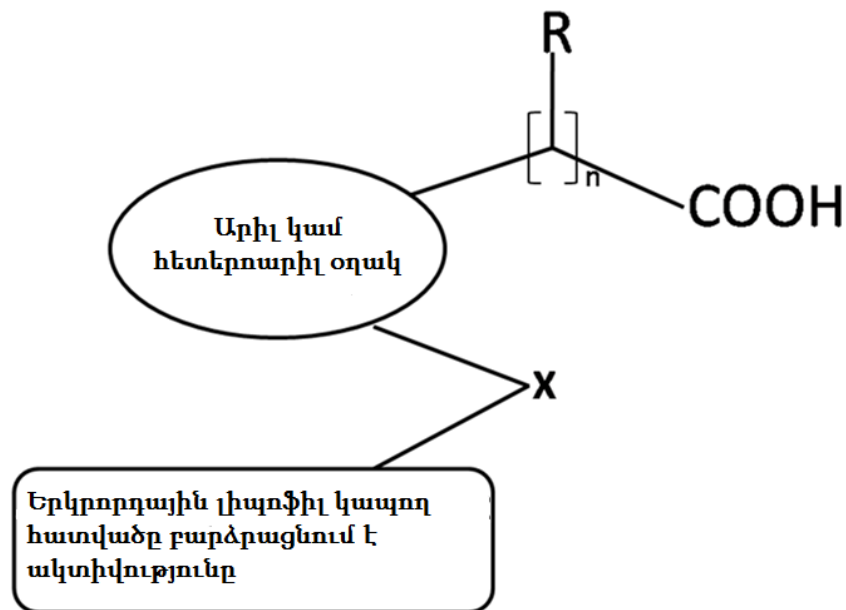
Լայնորեն կիրառվող ՈՍՐԴ-երի շարքին են պատկանում 2-արիլ արոսիոնաթթվի ածանցյալները (արոֆենները) (Wang Z. et al. 2018), որոնք այս խմբին բնորոշ համանման մեխանիզմով ցուցաբերում են հակաբորբոքային, ցավազրկող, ջերմիջեցնող ազդեցություն: (D. Katariya and Ajit J. 2016, Yen Sun et al. 2003, Blanca-Lopez N. et al. 2016): 2-արիլ արոսիոնաթթվի ածանցյալների հակաբորբոքային և ցավազրկող ազդեցությունների կառույց – ակտիվություն կապի ուսումնասիրությունը (structure-activity relationship, SAR) ցույց է տվել, որ նշված ազդեցությունների ցուցաբերման համար մոլեկուլում (նկար 1.2.1).

- կարևոր է կարբոքսիլ խմբի առկայությունը, որը հանդիսանում է թթվային կենտրոն և առկա է նաև արախիդոնաթթվի կառուցվածքում (Gülcan H. et al. 2015),
- կարբոքսիլ խմբի փոխարինումը էսթերային, հիդրօքսամատային, ամիդային, սպիրտային խմբերով և տետրազոլային օղակներով բերում է ավելի ցածր ակտիվությամբ օժտված միացությունների առաջացմանը,
- ՑՕԳ-1 ընկճող ակտիվության համար շատ կարևոր է կարբոքսիլ խմբի և արոմատիկ կամ հետերոարոմատիկ օղակի առկայությունը: Մոլեկուլը առավել համապատասխանում է արախիդոնաթթվի կառուցվածքին, երբ վերոնշյալ երկու խմբերի միջև եղած հեռավորությունը համարժեք է մեկ կամ երկու ածխածնի ատոմների միջև եղած հեռավորությանը: Երեք և ավելի ածխածնի ատոմների դեպքում ակտիվությունը զգալիորեն նվազում է (Vitale P. et al., 2016),



**Նկար 1.2.1.** ՑՕԳ ընկճման համար պատասխանատու խմբավորումները

- արոպինաթթվի  $\alpha$ -դիրքում մեթիլ խումբ ներմուծելիս հակաբորբոքային ակտիվությունն առավելագույնն է: Այդ խմբից մեծ կամ փոքր տեղակալիչների ներմուծումը իջեցնում է ակտիվությունը: Ընդ որում մեթիլ խմբի ներմուծումից մուլեկուլում առաջանում է խիրալ կենտրոն, որի շնորհիվ վերջինս հանդես է գալիս էնանտիոմերների ձևով: Փորձարկվել է այդ էնանտիոմերների ՑՕԳ արգելակող ակտիվությունը in vivo և in vitro պայմաններում: Պարզվել է, որ հակաբորբոքային ակտիվությունը պայմանավորված է (S)-էնանտիոմերով: (R)-էնանտիոմերը in vivo պայմաններում կարող է վերափոխվել (S)-էնանտիոմերի, հետևաբար ռացեմիկ խառնուրդը նույնպես կարող է օգտագործվել (Borne R. et al. 2013),
- արոմատիկ օղակի պարա-դիրքում երկրորդ լիպոֆիլ կապող հատվածը բարձրացնում է միացության ակտիվությունը: Այսպես՝ արոմատիկ օղակի պարա-դիրքում իզոբուտիլ տեղակալիչ ներմուծելիս ստացվել է իբուպրոֆեն դեղը, որն օժտված է արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվությամբ (Friel C. and Lu M. 2011) (նկար 1.2.2),
- արիլ արոպինաթթվի պարա-դիրքում ֆենիլ խումբ և մետադիրքում ֆտոր ներմուծելիս բարձրացնում է հակաբորբոքային և ցավազրկող ակտիվությունը: Այս սկզբունքով է ստեղծվել ֆլյուրբիպրոֆեն արեպարատը, որը իր հակաբորբոքային ակտիվությամբ մոտ 500 անգամ գերազանցում է ասպիրինին (G. M. Nazeruddin et al. 2014, Landoni M.F. and Soraci A. 2001),



**Նկար 1.2.2.** Արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների ֆարմակոֆոր խմբերը

- հետերոատոմի առկայությունը և քանակը կարող է փոխել միացության ինամակցությունը համապատասխան թիրախի նկատմամբ և բարձրացնել հակաբորբոքային ակտիվությունը, իսկ մեկ այլ արոմատիկ օղակի առկայությունը, որը բարելավում է միացության լիպոֆիլ հատկությունները, բարձրացնում է վերջինիս ակտիվությունը (Eissa S.I. et al. 2014):

Պրոֆենները կառուցվածքում պարունակելով քիրալ կենտրոն (քիրալ ածխածնի ատոմ)՝ հանդես են գալիս S- և R-էնանտիոմերների ձևով (Głowska Franciszek K. and Karazniewicz M. 2004), ընդ որում այդ միացությունները՝ մետաբոլիկ քիրալ ինվերսիայի շնորհիվ, կարող են կիրառվել ռացեմիկ խառնուրդի ձևով, որը իրենից ներկայացնում է այդ էնանտիոմերների Էկվիմոլյար քանակներով խառնուրդ (Smet E. et al. 2001, Landoni M.F. and Soraci A. 2001): Էնանտիոմերների փոխարկումը մեկը մյուսին հիմնականում կատարվում է երկու եղանակով՝ կամ ֆերմենտների մասնակցությամբ, կամ էլ մետաբոլիտների մեկ էնանտիոմերից մյուսին պարզ վերափոխման հետևանքով: Այսպես՝ 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների շարքին պատկանող իբոպրոֆենը՝ կառուցվածքում պարունակելով քիրալ ածխածնի

ատում՝ հանդես է գալիս որպես օպտիկապես ակտիվ միացություն (A. M. Evans 2001, Ping J. et al. 2017): Իբրև պրոֆենի R-էնանտիոմերը կարող է փոխարկվել S-էնանտիոմերի, ընդ որում մարդկանց մոտ դատելի է ունենում 35-70%-ով, որը կախված է ցիտոքրոմ p450 ֆերմենտների ակտիվությունից (Ochoa D. et al. 2015), համատեղ այլ դեղերի կիրառումից և այլն: Այդ էնանտիոմերները ունեն տարբեր ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ բնութագրեր (Lauren C. et al., 2014): In vitro հետազոտությունները ցույց են տվել, որ իբրև պրոֆենի S-էնանտիոմերը պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճման վրա ցուցաբերում է մոտավորապես 160 անգամ ավելի բարձր ակտիվություն՝ համեմատած R-էնանտիոմերի (Escuder-Gilabert L. et al., 2018): Ընդ որում S-իբրև պրոֆենը հավասարապես ընկճում է ինչպես ՑՕԳ-1-ը, այնպես էլ ՑՕԳ-2-ը, իսկ R-իբրև պրոֆենը ավելի նվազ է ընկճում ՑՕԳ-1-ը համեմատած S-ի, իսկ ՑՕԳ-2-ի վրա ակտիվություն չի ցուցաբերում: Իբրև պրոֆենը կիրառվում է ռացեմիկ խարնուրդի ձևով (Song Y. et al., 2018), ընդ որում հարկ է նշել, որ այդ խարնուրդի կողմնակի ազդեցությունները՝ հատկապես ԱՍՀ-ի վրա պայմանավորված են հիմնականում R-էնանտիոմերով: Այսպես՝ 1400 հիվանդների վրա կատարված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ թերապիայի ավելի բարձր արդյունավետություն և ավելի ցածր կողմնակի ազդեցություններ է դրսևորվել, երբ օգտագործվել է միայն S-իբրև պրոֆենը: Հաստատվել է նաև, որ օպտիկապես մաքուր S-իբրև պրոֆենի per os ճանապարհով ներմուծումը բերում է ցավազրկող ազդեցության ավելի արագ հանսունացման, համեմատած ռացեմիկ խարնուրդի, որը պարունակում է մոտավորապես նույն քանակի ակտիվ S-էնանտիոմեր:

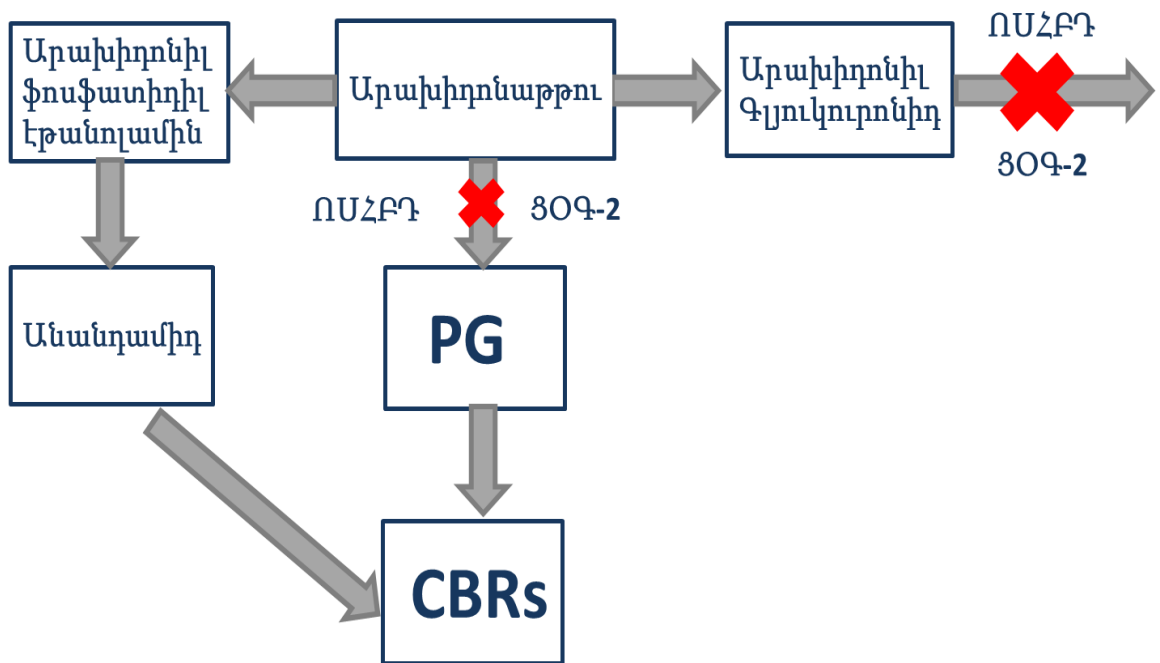
2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների մեկ այլ ներկայացուցիչ է կետոպրոֆենը, որը կառուցվածքում նույնպես ունենալով քիրալ ածխածնի ատում, հանդես է գալիս 2 էնանտիոմերների ձևով (Arifah Abdul K. et al. 2001, Jiang X. et al. 2018, Sardella R. et al. 2014): Կետոպրոֆենի S-էնանտիոմերը պատասխանատու է դրա հիմնական դեղաբանական ակտիվության համար՝ գերազանցապես ընկճելով ՑՕԳ-1-ը, մինչդեռ

R-էնանտիոմերը կամ լիոպին ինակտիվ է, կամ ցուցաբերում է շատ թույլ արտահայտված ակտիվություն (Knych Heather K. et al. 2015), որը պայմանավորված է ՅՕԳ պաշարումով (Lopez-Munoz Francisco J. et al. 2013): Չաստատվել է, որ per os ճանապարհով ներմուծված կետոպրոֆենի R-էնանտիոմերից S-ի մետաբոլիկ քիրալ ինվերսիան կատարվում է մոտավորապես 10%-ով (Shi D. et al. 2012, Lorier M. et al. 2015):

2-արիլ պրոպիոնաթթվի շարքի հաջորդ լայնորեն կիրառվող ՈՍՐԲԴ ֆլյուրբիպրոֆենը նույնպես ունենալով քիրալ ածխածնի ատոմ՝ հանդես է գալիս S-ֆլյուրբիպրոֆենի և R-ֆլյուրբիպրոֆենի ձևով (Chen Z. et al. 2015, Lammers I. et al. 2012): S-ֆլյուրբիպրոֆենը ցուցաբերում է արգելակող ազդեցություն ՅՕԳ-2-ի վրա, որով էլ և պայմանավորված են անհրաժեշտ դեղաբանական ազդեցությունները, սակայն այս էնանտիոմերը պաշարում է նաև ՅՕԳ-1 ֆերմենտը, որն էլ պայմանավորվում է միացության կողմնակի ազդեցությունները (Del Bubba M. et al., 2014): R-ֆլյուրբիպրոֆենը չի ցուցաբերում որևէ ազդեցություն ՅՕԳ-ի վրա, բացի այդ in vivo պայմաններում նրա շատ փոքր մասն է ենթարկվում քիրալ մետաբոլիկ ինվերսիայի (Siydmiak J. et al., 2017): Կան տվյալներ, որ R-ֆլյուրբիպրոֆենի մոլեկուլը արմեխանիզմը պայմանավորված է ՅՕԳ ֆերմենտի պաշարումով և կենդանիների վրա կատարված փորձարկումները ցույց են տվել, որ այն կարող է օգտագործվել շագանակագեղձի և հաստաղու թաղցկեղի բուժման ժամանակ (Bruin de Natasja et al., 2018): R-ֆլյուրբիպրոֆենը օժտված է ՅՕԳ ընկճող ակտիվությամբ և նրան դիտարկում էին ռացեմիկ ֆլյուրբիպրոֆենի ոչ ֆունկցիոնալ բաղադրիչ: Սակայն պարզվել է, որ այն նվազեցնում է բորբոքումը՝ տրանսկրիպցիոն գործոն NF-kB-ի ընկճման ճանապարհով, և ըստ էության չի ցուցաբերում դասական ՈՍՐԲԴ-երին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններ, ինչպիսիք են ԱՍՐ-ի և երիկամային թուլանջողությունը:

Ներկայումս R-ֆլյուրբիպրոֆենի արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով իրականացվում են մի շարք հետազոտություններ օգտագործելով այն որպես նյարդապաշտպան միջոց Ալցհեյմերի հիվանդության կանխարգելման

համար (Xin J. et al., 2017): Ֆլյուրիպրոֆենի ցավազրկող ազդեցությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև ճարպաթուլների ամիդային հիդրոլազը ընկճելու ունակությամբ, որը իրենից ներկայացնում է սերին հիդրոլազների ընտանիքին պատկանող ֆերմենտ, և դրա արգելակման հետևանքով ընկճվում է էնդոկանաբիոհիդների հիդրոլիզը (Bishay P. et al., 2010): Բացի այդ, Ֆլյուրիպրոֆենը արգելակելով ՑՕԳ ֆերմենտը անուղակիորեն ակտիվացնում է արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի այլ ուղիներ, որի հետևանքով տեղի է ունենում այլ մետաբոլիտների կուտակում՝ ինչպիսիք են 2-արախիդոնիլ գլիցերոլը և արախիդոնիլ էթանոլամիդը (անանդամիդ), որոնք հանդիսանում են կանաբիոհիդային ընկալիչների համակորդ և օժտված են ցավազրկող և հակաբորբոքային ազդեցությամբ (նկար 1.2.3):



**Նկար 1.2.3.** Արախիդոնաթթվի ոչ մետաբոլիկ քայլ քայլ ման ուղին՝

PG-արոստագլանդիններ,  
CBRs-կանաբիոհիդային ընկալիչներ

Ամփոփելով գրականության տվյալները հարկ է նշել, որ 2-արիլ արոստագլանդինաթթվի ածանցյալների S-էնանտիոմերները օժտված են ՑՕԳ-1 և ՑՕԳ-2 պաշարիչ ակտիվությամբ, մինչդեռ R-էնանտիոմերների

ակտիվությունը կամ շատ թույլ է արտահայտված, կամ ընդհանրապես չի դրսևորվում: Սակայն ինչպես ցույց են տվել մի շարք հետազոտություններ որոշ դեղերի R-էնանտիոմերները նույն կերպ են կապվում ՑՕԳ-2 ֆերմենտի հետ, ինչպես S-էնանտիոմերները: Սակայն նրանք արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի վրա ոչ մի ազդեցություն չեն դրսևորում, այլ սուբստրատ – ընտրողական կերպով ընկճում են ՑՕԳ-2 կախյալ 2-արախիդոնիլ գլիցերոլի և արախիդոնիլ էթանոլամիդի հիդրոլիզը, որով և դրսևորում են անհրաժեշտ դեղաբանական ազդեցությունները (Duggan K. et al., 2011): Բացի այդ ենթադրվում է, որ պրոֆենների ուժեղ հակաբորբոքային ակտիվությունը պայմանավորված է ոչ միայն նրանց ՑՕԳ ֆերմենտը պաշարելու հատկությամբ, այլ նաև թթվածնի ակտիվ ձևերը և ռեակտիվ ազոտը չեզոքացնելու ունակությամբ՝ հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Յաստատվել է, որ այս միացությունները ցուցաբերում են սկավենջերային ակտիվություն  $O_2^{\cdot-}$ ,  $HO^{\cdot}$ ,  $NO$  ազատ ռադիկալների նկատմամբ, ինչպես նաև ընկճում են միելոպերօքսիդազային ակտիվությունը (Costa D. et al., 2006):

Կառույց-ակտիվություն և կապի ուսումնասիրության արդյունքում այս ամենից զատ, սինթեզվել են նաև 2-արիլ պրոախոնաթթվի այնպիսի ածանցյալներ, որոնք բացի վերոնշյալ ակտիվություններից ցուցաբերում են հակաքաղցկեղային, հակացնցումային և հակամանրեային ակտիվություններ (Dhall H. et al., 2016):

2-արիլ պրոախոնաթթվի ածանցյալների կառուցվածքային փոփոխությունների հիման վրա փորձ է արվել թուլացնել նաև դասական ՈՍՐԲԴ-երին բնորոշ մի շարք կողմնակի ազդեցությունները՝ հատկապես ԱՍՐ-ի վրա, որը ինչպես հայտնի է, պայմանավորված է ինչպես համակարգային մեխանիզմով, այնպես էլ տեղային գրգռիչ հատկությամբ (Akhter M. et al., 2009): ԱՍՐ-ի լորձաթաղանթի տեղային գրգռման հիմնական պատճառը մոլեկուլի թթվային հատկություններն են՝ կառուցվածքում կարբոքսիլ խմբի առկայությունը, իսկ համակարգային մեխանիզմ է հանդիսանում



ՅՕԳ ոչ ընտրողական պաշարումը՝ գաստրոպրոտեկտիվ պրոստագլանդինների ընկճմամբ (Amir M. and Kumar SH., 2007):

Հետազոտության ներքին իրականացվել է բողարկելու համար 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների ԱՄՅ-ի թունայնությունը և այդ նպատակով սինթեզվել են վերջիններիս ոչ կարբոքսիլային ածանցյալներ, և հայտնաբերվել է, որ դրանց 6-մեթոքսի նաֆթալենային ածանցյալները համահավասար, որոշ հատկություններով նույնիսկ ավելի բարձր ակտիվություն են ցուցաբերում, համեմատած իրենց նախորդների: Սրա օրինակ են հանդիսանում 2-(4-տեղակալված մեթիլ ֆենիլ) պրոպիոնաթթվի ածանցյալները, որոնք ցուցաբերում են ավելի ուժեղ ՅՕԳ-1 և ՅՕԳ-2 ընկճող ակտիվություն համեմատած իբուպրոֆենի, ընդ որում նրանց ՅՕԳ-2-ի վրա ազդեցությունը համանման է նիմեսուլիդին: Պրոպիոնաթթվի այս ածանցյալները օժտված են ավելի ցածր թունայնությամբ՝ գերծ լինելով ցիտոտոքսիկությունից և մուտագենությունից (Gencer Karaca H. et al., 2017):

Միացության թթվային հատկությունների նվազեցմամբ պայմանավորված ԱՄՅ-ի թունայնության իջեցումը հաստատվում է նաև պարացետամոլի օրինակով, որը լայնորեն կիրառվող ջերմիջեցնող և ցավազրկող ազդեցությամբ օժտված արեպարատ է, և ցուցաբերում է իր ակտիվությանը՝ պաշարելով կենտրոնական ՅՕԳ-3 ֆերմենտը (Sharma Chhaya V. and Mehta V., 2014): Հայտնի է, որ այս ներծծվում է բարակ աղիներից՝ ավելի շատ չեզոք միջավայրից (Bernal V. et al., 2017), պասիվ դիֆուզիայի մեխանիզմով և ի տարբերություն ՈՄՅԲԴ-երի ցուցաբերում է շատ թույլ արտահայտված ԱՄՅ-ի տոքսիկականություն (Bannwarth B., 2004): Սա ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է մեկ կողմից նրանով, որ բացակայում է ԱՄՅ-ի լորձաթաղանթի վրա համակարգային թունայնությունը, քանի որ նրամոտոգերակշռում են ազդեցության կենտրոնական մեխանիզմները, մյուս կողմից ամենայն հավանականությամբ իր կառուցվածքում ամինո խմբի առկայությամբ, որը նվազեցնում է միացության թթվային հատկությունները:

### 1.3. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կենսաբանական նշանակությունը և դեղաբանական ակտիվությունը

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կենսաբանական նշանակության և դեղաբանական ակտիվության ուսումնասիրության ուղղությամբ կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ վերջիններս օժտված լինելով կենսաբանական ակտիվությունների լայն ու յուրօրոք, համեմատաբար ցածր թուլացնող և պայմաններում կարող են հանդիսանալ հեռանկարային աղբյուր նոր դեղերի ստեղծման համար (Saghiyan A.S et al., 2013):

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, ի տարբերություն սպիտակուցների կառուցվածքներում հայտնաբերված 26 ամինաթթուների, որոնցից անփոխարինելի են 20-ը, չեն հանդիպում սպիտակուցներում՝ համապատասխան փոխարինելի կամ տրիպլետ կոդի բացակայության պատճառով: Այս միացություններից որոշները իրենցից ներկայացնում են երկրորդային մետաբոլիզմի վերջնանյութ, մյուսները առաջանում են բույսերում և միկրոօրգանիզմներում որպես միջանկյալ արգասիքներ օտար միացությունների կենսածնափոխման արդյունքում (Huang T. et al. 2011):

Հիմք ընդունելով միջավայրային և այլ գործոնների ազդեցությունը տարբեր միացությունների կուտակման գործընթացի վրա, կարելի է նկարագրել ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի մի քանի հիմնական ուղիներ.

- կենսասինթետիկ պրոցեսների ակտիվացում՝ սննդային միջավայրին համապատասխան նախանյութերի ավելացմամբ բակտերիալ բջջի մետաբոլիզմի առանձնահատկությունների հիման վրա,
- սինթետիկ ուղի՝ սպիտակուցային ամինաթթուների  $\beta$ -ուկոնոլակ խմբերով ( $\alpha$ -NH<sub>2</sub>,  $\alpha$ -COOH, SH, OH,  $\beta$  և  $\gamma$  COOH,  $\delta$ -NH<sub>2</sub>, իմիդազոլային, գուանիդինային խմբերով և այլն) տեղակալված և C-ալկիլացված (ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներով) ածանցյալների ստացում (Yokoo T. et al. 2015),

- գոյ ու թյ ու ն ու ն ե ց ո ղ ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի ձև ա փ ո խ ու մ ը ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի պ ո ս տ ո ր ա ն ս լ յ ա ց ի ո ն մ ո ղ ի ֆ ի կ ա ց մ ա ն ճ ա ն ա պ ա թ հ ո վ` ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի կ առ ու ց վ ա ծ ք ու մ ո ղ ո շ ա կ ի խ մ բ եր ի դ իր ք ի պ ա ղ փ ո փ ո խ ու թ յ ամ բ : Փ ա ս տ ո Ր Ե ն 20 ա ն փ ո խ ա թ ի ն ե լ ի ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի պ ա ղ ձև ա փ ո խ մ ա ն ա ղ յ ու ն ք ու մ հ ն ա թ ա վ ո Ր Ե ս ի ն թ ե զ ե լ վ եր ջ ի ն ն եր ի ս ն մ ա ն ա կ ն եր հ ա ն դ ի ս ա ց ո ղ մ ի շ ա թ ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր : Ա յ ս ա փ Ե ս , բ ու լ յ ս եր ու մ թ իր ո զ ի ն ի ց դ ի հ ի դ ղ ո ք ս ի ֆ Ե ն ի լ ա լ ա ն ի ն ի (Դ Օ Ֆ Ա) ս տ ա ց ու մ ը հ ա մ ա թ վ ու մ Ե ա յ դ ա փ ս ի ձև ա փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ի օ թ ի ն ա կ ն եր ի ց մ ե կ ը : Ն շ վ ա ծ ճ ա ն ա պ ա թ հ ո վ ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ վ ի ս տ ա ց մ ա ն հ ա մ ա թ կ ա թ ն ո Ր ն շ ա ն ա կ ու թ յ ու ն ու ն ի ե լ ք ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ վ ի ռ ե ա կ ց ի ո ն ու ն ա կ ու թ յ ու ն ը : Ա յ ս ա փ Ե ս , դ Ր ա ն ո վ Ե բ ա ց ա տ Ր վ ու մ , ո Ր բ ն ու թ յ ա ն մ ե ջ գ ո յ ու թ յ ու ն ու ն ե ն ա վ ե լ ի շ ա տ լ ի զ ի ն ի ն մ ա ն ա կ ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր , ք ա ն վ ա լ ի ն ի , ք ա ն ի ո Ր լ ի զ ի ն ը ա վ ե լ ի հ ե շ տ ու թ յ ամ բ Ե Ե ն թ ա թ կ վ ու մ ձև ա փ ո խ ու թ յ ու ն ն եր ի (Saghiyan A.S et al.,2004),
- ն յ ու թ ա փ ո խ ա ն ա կ ու թ յ ա ն խ ա փ ա ն ու մ ն եր ի հ ե տ ն ա ն ք ո վ իր ա կ ա ն ա ց վ ո ղ ու ղ ի : Յ ո մ ո ց ի ս տ Ե ի ն ի և ա յ լ ծ ծ ու մ բ պ ա թ ու ն ա կ ո ղ ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի կ ու տ ա կ ու մ ը հ ո մ ո ց ի ս տ Ե ի ն ու Ր ի ա յ ո վ տ առ ա պ ո ղ հ ի վ ա ն դ ն եր ի ա ղ յ ա ն և մ ե զ ի մ ե ջ , խ ս ու մ Ե մ ե թ ի ո ն ի ն ի կ Ե ն ս ա ձև ա փ ո խ մ ա ն ա ն ո մ ա լ ի ա ն եր ի մ ա ս ի ն :

Չ ն ա յ ա ծ ա յ ս ա մ Ե ն ի ն , կ Ե ն ս ա ս ի ն թ ե զ ի ու ղ ի ն եր ի մ ա ս ի ն հ ս տ ա կ տ վ յ ա լ ն եր ը հ ա ս ա ն ե լ ի Ե ն մ ի ա յ ն մ ի ք ա ն ի խ ու մ բ ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի հ ա մ ա թ : Ծ ա տ ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի ս ի ն թ ե զ ի հ ն ա թ ա վ ո Ր ու ղ ի ն եր ը կ ա թ ե լ ի Ե Ե ն թ ա ղ ի ե լ մ ի ա յ ն ն Ր ա ն ց ն մ ա ն ա կ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի հ ա յ տ ն ի մ ե տ ա բ ո լ ի կ ու ղ ի ն եր ի հ ի մ ա ն վ Ր ա :

Յ ա յ տ ն ի ո չ ս ա փ տ ա կ ու ց ա յ ի ն ամ ի ն ա թ թ ու ն եր ի հ ի մ ն ա կ ա ն ա ղ բ յ ու Ր ն եր ն Ե ն հ ա ն դ ի ս ն ու մ բ ու ս ա կ ա ն ա շ խ ա թ ի ի և մ ի կ ղ ո ք օ ղ ա ն ի զ մ ն եր ի ա յ ն ն եր կ ա յ ա ց ու ց ի չ ն եր ը , ո Ր ո ն ք ու ն ա կ Ե ն շ Ր ջ ա կ ա մ ի ջ ա վ ա ղ Ր ա թ տ ա զ ա տ Ե լ ու տ ա թ բ եր մ ի ա ց ու թ յ ու ն ն եր (Bell A., 1976): Մ ա ն Ր Ե ն եր ի կ ո ղ մ ի ց ս ի ն թ ե զ վ ա ծ շ ա տ դ Ե պ ս ի պ Ե պ տ ի դ ն եր , ո Ր ո ն ք պ ա թ ու ն ա կ ու մ Ե ն մ ի շ ա թ «ա թ տ ա ս ո վ ո Ր» ամ ի ն ա թ թ ու ն եր` ց ու ց ա բ եր ու մ Ե ն հ ա կ ա մ ա ն Ր Ե ա յ ի ն ա զ դ Ե ց ու թ յ ու ն : Ա յ ս

պեպտիդներում սպիտակուցային և ոչ սպիտակուցային D և L ամինաթթուները միացած են միմյանց հետ ինչպես պեպտիդային, այնպես էլ էսթերային կապերով: Այս բնական դեպիպեպտիդները հանդիսանում են նոր, «արտասովոր» կառուցվածքով ամինաթթուների հարուստաղբյուրներ: Բարձրագույն բույսերում այդ ամինաթթուները հանդիպում են կամ ազատ վիճակում, կամ ցածրամոլեկուլյար կոմպլեքսների ձևով, որոնցից է օրինակ գլյուտամինաթթուն: Այս միացությունների քանակը բույսերի հյուսվածքներում կարող է փոփոխվել: Բույսերի և միկրոօրգանիզմների ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները բացի պաշտպանական ֆունկցիա ունենալուց, կարող են լինել նաև պիգմենտային կառուցվածքի մաս: Միկրոօրգանիզմները և բույսերը տարբերվում են կենդանիներից իրենց ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պարունակությամբ և քիմիական կառուցվածքով, որը կարող է ազդել նրանց նյութափոխանակության վրա (Saghyan A. S. and Langer P., 2016): Բուսական ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների մեծամասնությունը ունի ալիֆատիկ կառուցվածք, և կազմված է ոչ ավել քան վեց ածխածնի ատոմից, սակայն հանդիպում են նաև ավելի մեծ միացություններ: Նրանց բազմազանությունը պայմանավորված է հիդրօքսիլ, կարբօքսիլ, ամինո խմբերի տեղակալումով, ինչպես նաև միացության մեջ չհագեցած ատոմային և ալինային խմբերի ավելացումով: Ենթադրվում էր, որ կենդանիների նյութափոխանակության արդյունքում չեն առաջանում այնպիսի երկրորդային միացություններ, ինչպիսիք են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, ալկալոիդները, ֆենոլները և այլ միացություններ, որոնք բնորոշ են ցածրագույն օրգանիզմներին և բույսերին: Չնայած ծովային կենդանիներում պարունակվող հալոգենացված արոմատիկ միացությունների բազմազանությանը, հայտնաբերել թեկուզ և քիչ քանակությամբ այդպիսի միացություններ կենդանական աղբյուրներում անսպասելի էր:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները բույսերում և միկրոօրգանիզմներում մասնակցում են բավական կարևոր գործընթացներում, թեև դրանց մեծամասնության կոնկրետ

Ֆուլկոնոլոգիաները դեռ հայտնի չեն (Rubenstein E. 2000): Մի շարք գիտնականների կարծիքով նրանք օրգանիզմում ազոտը պահպանելու նպատակով են առաջանում: Ի տարբերություն ցիկլիկ արոմատիկ ամինաթթուների, արոմատիկ և ոչ արոմատիկ հետերոցիկլերը մտնում են մի շարք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կազմի մեջ՝ պարունակելով ազոտի, թթվածնի և ծծմբի ատոմներ: Հարկ է նշել, որ բուսական ծագման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները կենդանիների օրգանիզմում ցուցաբերում են որոշակի ֆիզիոլոգիական ակտիվություն, սակայն որոշ դեպքերում այս միացությունների հատկությունները չեն դառնում կիրառական, քանի որ դրանցից շատերին բնորոշ է բարձր տոքսիկականությունը կամ բացասական ազդեցությունը այլ միացությունների մետաբոլիզմի վրա (Bell A. 2003): Նշվածը հիմնավորվում է այն փաստով, որ բուսական ծագման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները՝ կառուցվածքով նման լինելով սպիտակուցային ամինաթթուներին, մեծամասնությամբ չեն ներառվում սպիտակուցի կազմի մեջ: Սակայն վերջիններս «սխալ մամբ» կարող են ներառվել սպիտակուցի կազմի մեջ, եթե դրանք կառուցվածքով շատ նման են համապատասխան սպիտակուցային ամինաթթվին և/կամ առկա են սպիտակուցի սինթեզի տրանսլյացիոն փուլի խանգարումներ (Hendrickson T. 2004): Որոշ դեպքերում էլ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները կարող են մրցակցել սպիտակուցային ամինաթթուների հետ որոշ մետաբոլիկ ուղիներին մասնակցելու համար: Այսինքն գործում են որպես հակամետաբոլիտներ (Rodgers K. and Shiozawa N., 2008): Անոմալ ամինաթթվի ներմուծումը օրգանիզմի սպիտակուցի կազմի մեջ՝ որի համար այդ ամինաթթուն ունի օտար կառուցվածք, կարող է էականորեն փոխել սպիտակուցի հատկությունները և նույնիսկ բարձրացնել վերջինիս թունայնությունը (Glover W. et al. 2014): Նույնիսկ սննդային բույսերում պարունակվող այդ ամինաթթուներից որոշները մարդկանց և կենդանիների մոտ կարող են առաջանալ մի շարք խանգարումներ: Օրինակ N-ացետիլ-L-α,γ-դիամինոկարապաթուն վերածվում է թունավոր α,γ-դիամինոկարապաթվի, որը ընկճում է միզանյութի օրնիտին տրանսկարբամիլ ազային ցիկլը: Լոբազգիներում սպիտակուցների կազմում

արգիսիսի փոխարինումը կանավանին ոչ սպիտակուցային ամինաթթվով բերում է թունավոր սպիտակուցների ի հայտ գալուն (Staszek P. et al., 2017): Կանավանիսի բարձր խտությունը կարող է մահացու լինել նույնիսկ առնետների համար (Rodgers K., 2014):

Այս ամենից կարելի է ենթադրել, որ բույսերի և միկրոօրգանիզմների ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կենսաբանական ֆունկցիաների մեծամասնությունը կարող է պայմանավորված լինել ոչ թե ուղղակիորեն բույսին բնորոշ ֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններով, այլ շրջակա միջավայրի օրգանիզմների հետ դրա փոխադարձ հարաբերություններով պայմանավորված փոփոխություններով (Perdih A. and Sollner Dolenc M. 2007):

Կենդանիները՝ ի տարբերություն բույսերի և միկրոօրգանիզմների, արտադրում են շատ ցածր թունայնությամբ օժտված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, սակայն կան նաև բացառություններ, օրինակ գոմարիներ, որը պարունակվում է որոշ ծովային կենդանիների թույնում, օժտված է կուրարենաման ազդեցությամբ (Сагриян А. С. и соав., 2009):

Մի շարք α-ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ օժտված են կենսաբանական ակտիվությամբ և լայն կիրառում են գտել մանրէաբանության, բժշկության և պեպտիդային սինթեզի մեջ: Համաձայն այս ոլորտում կատարված ուսումնասիրությունների α-ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պահանջարկը յուրաքանչյուր տարի ավելանում է 10%-ով: Դա պայմանավորված է նոր կենսաբանական ազդեցություններով օժտված α-ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի ուղղությամբ կատարվող գիտական հետազոտությունների հաջողություններով (Saghiyan A. S. et al., 2000): Այս խմբի շատ ամինաթթուներ համապատասխան փորձարկումներից հետո համալրել են հակաբաղցկեղային, հակազերճնշումային, ցավազրկող պրեպարատների տեսականին, իսկ որոշներն էլ կիրառվում են թմրամոլության և ալկոհոլամոլության բուժման նպատակով:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներից մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում α-մեթիլ տեղակալված α-ամինաթթուները, որոնք

հանդիսանում են մի շարք ֆերմենտների ընտրողական պաշարիչներ, և կապվում են թիրախի ակտիվ կենտրոնի հետ անդարձելի կովալենտ կապերով (Saghiyan A. S. et al., 2012): Այս հատկությունը լայնորեն կիրառվում է կենսաքիմիայում և էնզիմոլոգիայում բացահայտելու համար շատ ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմը:  $\alpha$ -մեթիլ տեղակալված  $\alpha$ -ամինաթթուները հակաքաղցկեղային և ճառագայթապաշտպան հետկոնյունների հետ մեկտեղ օժտված են նաև ուժեղ արտահայտված հակազերճնշումային և հակասեպտիկ ազդեցություններով: Մասնավորապես՝  $\alpha$ -մեթիլ-L-դիհիդրոքսիֆենիլալանինի ավելացումը ԴՕՊԱ-ի կազմի մեջ նվազեցնում է պարկինսոնի հիվանդության դեղորայքային բուժման կողմնակի ազդեցությունները (Dhal R. and Kreitzman D., 2016):  $\alpha$ -մեթիլ-տրիպտոֆանը կիրառվում է ստաֆիլոկոկային ինֆեկցիաների բուժման նպատակով, իսկ  $\alpha$ -մեթիլ-թիրոզինը հանդիսանում է հակազերճնշումային պրեպարատ՝ թիրոզինհիդրոքսիլազայի պաշարիչ (Butz J. et al., 2017):

Ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթուները կիրառվում են նաև որպես դեղաբանական ակտիվությունը օժտված կարևոր ազլիկոններ տարբեր դեղերի սինթեզի ժամանակ: Այս առումով հատկապես մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում  $\alpha$ -ամինաթթուներից ստացված պեպտիդները, որոնց կենսաբանական ազդեցությունը պայմանավորված է որոշ ֆերմենտների ակտիվությունը փոփոխելու ունակությամբ: Սահառկապես կարևորվում է նոր հակաբիոտիկների ստեղծման մեջ, քանի որ հակաբիոտիկակայունությունը աճում է ամեն օր և մանրէների բազմադեղորայքակայուն շտամերի առաջացումը ստիպում է փնտրել նոր ավելի արդյունավետ հակամանրէային դեղեր (Zaman S. et al., 2017): Ինչպես վկայում են գրականության տվյալները հակաբիոտիկներից շատերը ունեն ցիկլիկ կառուցվածք և պարունակում են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ կամ ամինաթթուներ D-կոնֆիգուրացիայով: Այս միացությունների շարքին են դասվում գրամիցիդինը և էննիատինները, որոնք ազդում են բակտերիալ բջջաթաղանթի վրա, բարձրացնելով նրա թափանցելիությունը իոնների հանդեպ: Մեկ այլ օրինակ է հանդիսանում հզոր հակաբիոտիկ Լեյցինոստատին Ա-ն,

որը պարունակում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթու (S)- $\alpha$ -մեթիլ ամինոպրոպիոնաթթվի երեք ֆրագմենտ և օժտված է նաև հակաքաղցկեղային հատկություններով: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հիմքի վրա ստեղծվող հակաբիոտիկները ունեն մի շարք առավելություններ՝ բարձր արդյունավետություն, բարձր ընտրողականություն, թիրախավորման հնարավորություն, այլ դեղերի հետ նվազագույն փոխներգործություն, ցածր թունայնություն և այլն (Swierstra J. et al., 2016): Ենթադրվում է, որ մանրէների այն ֆերմենտները, որոնք մասնակցում են պեպտիդոգլիկանի կենսասինթեզին, ներառյալ D-ալանին – D-ալանին - լիգազան, ալանինային ռացեմազան, D-ամինաթթվային ռացեմազան կարող են հանդիսանալ հնարավոր թիրախներ ալանինի ածանցյալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների համար: Դա ապացուցվում է այն փաստով, որ ալանինի ածանցյալներ հանդիսացող մի շարք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն՝ ընկճելով բակտերիալ բջիջների կենսագործունեությանը մասնակցող բազմազան ֆերմենտների ակտիվությունը: Այս ֆերմենտների պաշարիչները ունակ են կանխելու բակտերիալ բջիջի չվնասված, լիարժեք պահպանված ֆունցիաներով պատի առաջացումը և այդ կերպ ընկճել բակտերիալ բջիջի բազմացումը (Melkumyan M. A. et al., 2014): Այդ միացություններից ռացեմազայի պաշարիչ ալանինի նմանակ ցիկլոստերինը կարող է դառնալ նոր խոստումնալից հակամանրէային միջոց:

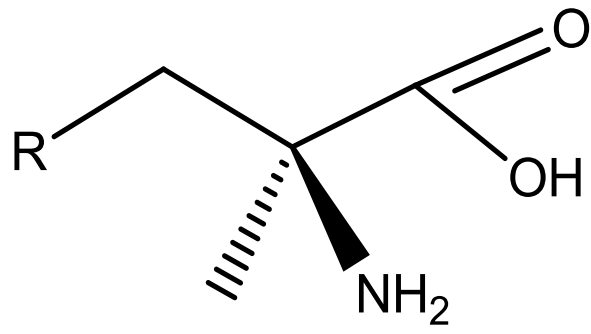
Հաստատվել է նաև ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հակասնկային ակտիվությունը: Ինչպես արդեն նշվեց բույսերում պարունակվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները կարող են մասնակցել պաշտպանական մեխանիզմներին՝ նպաստելով ալելոպաթիային: Լոբազգիների արմատների ջրային էքստրակտը ունի արտահայտված հակասնկային ազդեցություն և կարող է նաև ընկճել այլ բույսերի աճը: Դա պայմանավորված է այնտեղ պարունակվող հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային ամինաթթու՝  $\beta$ -իզոգլուտամիկ ինոնիլ ալանինով: Բացի այն, որ այս միացությունը ընկճում է ասկոմիցետների ընտանիքին պատկանող խմորասնկերի



աճը, նաև ցուցաբերում է հակասակային ակտիվություն և օօմիցետների և հիֆոմիցետների ընտանիքին պատկանող ֆիտոպաթոգեն սնկերի վրա (Schenk S., 1990):

Չայտնի են նաև մի շարք նեյրոակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, որոնք լայն կիրառում են գտել բժշկության համապատասխան բնագավառներում: Այսպես, մարդարմատ բույսի սերմերում և արմատներում հայտնաբերվել են մեծ քանակությամբ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ b-N-օքսալիլ -l-a,b-դիամինոպրոպանաթթու և գամմա-ամինակարապաթթու (ԳԱԿԹ): b-N-օքսալիլ -l-a,b-դիամինոպրոպանաթթու և ավելի շատ պարունակվում է մարդարմատի սերմերում և օժտված է գլյուտամատային AMPA ընկալիչների հանդեպ համակորդային ակտիվությամբ, դրանով իսկ բարելավելով գլուտամատերգիկ գրգռափոխանցումը, իսկ ԳԱԿԹ-ի մեծ քանակներ հայտնաբերվել է այս բույսի արմատներում, որը հայտնի է որպես ԿՆՅ-ի ընկճող նյարդափոխադրիչ: Այս ամինաթթուների շնորհիվ մարդարմատը կիրառվում է որպես կարևոր ֆիզիոլոգիական և դեղաբանական ազդեցությամբ օժտված դեղաբույս (Kuo Y. et al., 2003):

Այսպիսով, մեր հետազոտությունների համար ընտրվեցին ՅՅ ԳԱԱ «Չայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնում պրոֆ. Ա. Ս. Սաղյանի կողմից սինթեզված արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, քանի որ մեկ կողմից դրանք իրենց կառուցվածքով (նկար 1.3.3.) համապատասխանում են 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալների կառույց – ակտիվություն և կապի (SAR) պահանջներին, իսկ մյուս կողմից դրանց մոլեկուլի կառուցվածքային տարբերությունները այս խմբի դեղամիջոցների հետ, մատնաշում են դրանց հնարավոր նվազ ԱՍՅ-ի թունայնության մասին, ի համեմատ արիլ պրոպիոնաթթվի հայտնի ածանցյալների:



**Նկար 1.3.3.** Ոչ սպիտակուլ ցայ ին ամինաթթուների ընդհանուր կառուցվածքը

## ԳԼՈՒԽՈՒ

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակի և առաջ քաշված խնդիրների լուծման համար կիրառվել են գրականության մեջ ընդունված փորձարարական մեթոդներ, ներառյալ սուր բորբոքման քսիլոլային թեստը, պոչի հետնագման «tail-flick» թեստը, ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի *in vitro* մոդելավորումը, սուր խոցազոյացման փորձարարական մոդելը, ցիտոկինների որոշման իմունոֆերմենտային անալիզի ELISA եղանակը, ՄԴԱ-ի որոշման սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակը, որոնց օգնությամբ գնահատվել են NPAA-34, NPAA-35, NPAA-36, NPAA-38 ոչ սպիտակուլցային ամինաթթուների հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ, հակաագրեգանտային, խոցածին ազդեցությունները, ինչպես նաև բորբոքման մարկերների (ՄԴԱ, ցիտոկիններ) արտադրությունը փոփոխելու ունակությունը:

#### **2.1. Քսիլոլով մակածված սուր բորբոքման փորձարարական թեստի մոդելավորումը**

Ոչ սպիտակուլցային ամինաթթուների հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է առնետների ականջի քսիլոլով մակածված սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում, ըստ աջ` բորբոքված և ձախ` ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության հաշվարկի (Sadeghi H. et al., 2014; Shang X. et al., 2011; Ravelo-Calzado Y. et al., 2011; Al Amin Md. et al., 2012) (Նկար 2.1.1):

Փորձերն իրականացվել են 58 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական 180-240գ կշռով արու առնետների վրա, որոնք բաժանվել են 7 խմբի`

- առաջին` ստուգիչ խմբի կենդանիներին ներարկվել է 0,5 մլ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ (n=10),
- երկրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու (NPAA-34) ոչ սպիտակուլցային ամինաթթուն` 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=10),

- Երրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու (NPAA-35) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն՝ 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=7),
- չորրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=8),
- հինգերորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է (S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=10)
- վեցերորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է կետոպրոֆեն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=6)
- յոթերորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է դիկլոֆենակ 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=7):

Փորձարկվող լուծույթների ներարկումից 30ր անց առնետները անզգայացվել են քլորալ հիդրատի 4%-անոց լուծույթով (400մգ/կգ): Յուրաքանչյուր անզգայացված առնետների աչականջի արտաքին և ներքին մակերեսները մշակվել են 0.03 մլ քսիլոլով՝ բորբոքում հարուցելու նպատակով: Ձախականջը ծառայել է որպես ստուգիչ՝ համեմատության համար: Բորբոքումն առաջացնելուց 1 ժամ հետո կենդանիները գլխատվել են, անջատվել են 1.0 սմ տրամագծով ականջների հատվածները և կշռվել: Ձանգվածային տատանումներից խուսափելու նպատակով ականջները հնարավորինս մաքրվել են մազերից:

Փորձարկվող նյութերի հակաբորբոքային ազդեցությունը գնահատվել է այտուցի նվազման տոկոսի հաշվարկով՝ համեմատելով ստուգիչ և փորձարարական խմբերի առնետների աչականջի և ծախսի նստակտականջների զանգվածների տարբերությունը (Bagad A. et al., 2013):



**Նկար 2.1.1.** Առնետրի ականջի՝ քսիլ ոլ ով մակածված սուր բորբոքման փորձարարական մոդելը

## **2.2. Հականոցիցեպտիվ ակտիվություն և սուբնաաիրու մը արչի հետձգման «tail-flick» թեստում**

Հականոցիցեպտիվ ակտիվություն գնահատումն իրականացվել է «tail-flick» թեստի օգնությամբ, Analgesy-meter LE 7106 (Panlab) սարքով (Նկար 2.2.1)՝ ըստ արչի հետձգման և ատենտ ժամանակի փոփոխության (Grace C. Rossi et al., 2010; Kariuki H. et al., 2012; Tamrat Y. et al., 2017, D'Amour F.E. and Smith D.L., 1941): Հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը հաստատվել է նաև ԱՅԱ տոկոսի հաշվարկի միջոցով:

Նոցիցեպցիայի մակարդակի որոշումն իրականացվել է 51 սեռահասուն սպիտակ ոչ ցեղական 180-240գ կշռով արու առնետների վրա, որոնք բաժանվել են 6 խմբի.

- առաջին խմբի (ստուգիչ) կենդանիներին ներարկվել է 0,5 մլ NaCl-ի իզոտոնիկ և ծուլ թ (n=8),
- երկրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու (NPAA-34) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն՝ 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=9),
- երրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո)պրոպիոնաթթու (NPAA-35) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն՝ 10 մգ/կգ դեղաչափերով

(կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=8),

- չորրորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=10),
- հինգերորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր) ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=8),
- վեցերորդ փորձարարական խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է կետոպրոֆեն 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով) (n=8):

2գայ ության շեմը գնահատելու նպատակով լույսի ճառագայթն ուղղվել է առնետների պոչի վերին մակերեսին՝ գրանցելով այն ժամանակը, որից հետո կենդանին հետ է ձգել պոչը: Պոչի հյուսվածքի վնասվածքներից (այրվածքից) խուսափելու նպատակով լույսի ազդեցության տևողությունը չի գերազանցել 20 վայրկյանը:



**Նկար 2.2.1.** Հականոցից պոչի վակտիվության որոշման «tail-flick» սարքը

Հականոցից պոչի վազդեցության գնահատման համար կենդանիները տեղադրվել են ապակե խողովակի մեջ, որը ֆիքսվում է արտափքումներով հարթակի վրա: Հարթակի վրա առկա է նաև ակոս, որի վրա տեղակայվում է առնետի պոչը՝ սեղմելով այն մատով առանց

ճնշում գործադրելու: Կենդանու ն ըստ նկարագրվածի տեղադրելու ց հետո միացվել է լամպը և գրանցվել պոչի հետձգման ժամանակը մինչև փորձարկվող նյութերի ներարկումը և ներարկումից 30, 60, 90 և 120 րոպե հետո (Mikaili P. et al., 2010):

ԱՅԱ-ն հաշվարկվել է ըստ հետևյալ բանաձևի՝

$$\text{ԱՅԱ (\%)} = \frac{L_t - L_0}{L_{\max} - L_0} \times 100$$

որտեղ՝  $L_t$  – պոչի հետձգման լատենտ ժամանակն է ներարկումից 30, 60, 90, 120 րոպե անց,

$L_0$  - պոչի հետձգման ելքային լատենտ ժամանակն է,

$L_{\max}$  – միանվագ փորձարկման մաքսիմալ ժամանակը, որը կիրառված մոդելում հավասար է 20 վրկ:

### **2.3. Ցիտոսթսիկոլոթյան որոշման Յոսթայի ն ցիտոմետրիայի (flow cytometry) մեթոդը**

Յետազոտվող ամինաթթուների ցիտոսթսիկոլոթյունը որոշվել է Յոսթայի ն ցիտոմետրիայի (flow cytometry) մեթոդով (Crowley L. et al. 2016 1a, Crowley L. et al. 2016 1b): Մեթոդի հիմքում ընկած է վնասված բջիջների ԴՆԹ-ի փոխազդեցությունը պրոպիդիոլմյոնոդի (PI) (BD Biosciences) հետ՝ ֆլյուորեսցենտային արգասիքի առաջացումով: Առաջացող կոմպլեքսը մատնանշում է բջիջի վնասումը, քանի որ PI-ը կարող է թափանցել բջիջի մեջ միայն վնասված թաղանթի պարագայում: Յետազոտությունն իրականացվել է առողջ, 20-35 տարեկան 6 կամավորների արյան նմուշների վրա, որոնք հավաքվել են հակակոագուլյանտ ԷԴՏԱ պարունակող սրվակներում: Ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջների (PBMC) անջատման համար նմուշառված արյունը ցենտրիֆուգվել է գրադիենտային ցենտրիֆուգի օգնությամբ՝ որպես ցենտրիֆուգման գրանդիենտ օգտագործելով Ficoll Histopaque 1.077 (Sigma Aldrich), որն ունի բջիջների բաժանման համար անհրաժեշտ խտություն: Ցենտրիֆուգումն իրականացվել է 40 րոպե, 1500 պտույտ/ր արագությունամբ, 20°C ջերմաստիճանում: Անջատման համար արյունը և գրադիենտը խառնվել են հավասար քանակներով: Ցենտրիֆուգելուց հետո մոնոնուկլեար բջիջների ամալը հավաքվել և մի քանի անգամ

լվացվել է ֆոսֆատային բուֆերով (PBS): Անջատված բջիջները բաժանվել են 3 խմբի՝ առաջին խումբը ծառայել է որպես ստուգիչ, երկրորդ խմբին ավելացվել է 500  $\mu$ M կոնցենտրացիայով NPAA-34-ը, երրորդ խմբին ավելացվել է 500  $\mu$ M կոնցենտրացիայով NPAA-36-ը: Յետագոտվող ամինաթթուների ավելացումից հետո խմբերը կուլտիվացվել են քսանչորս ժամ (Chiaraviglio L. and Kirby J., 2014): Մեկ օր հետո կուլտիվատից ցենտրիֆուգման ճանապարհով առանձնացվել է սուպերնատանտը, բջիջներին չափումից 10 րոպե առաջ ավելացվել է 30  $\mu$ M PI և ստացված բջջային կուլտուրաները տեղադրվել են ցիտոմետրի մեջ: Վնասված բջիջների ԴՆԹ+PI կոմպլեքսի առաջացրած ֆլյուորեսցենցիան չափվել է հոսքային ցիտոմետր BD FACS Calibur-ով համաձայն արտադրողի վալիդացված մեթոդի հրահանգների (BD Biosciences) (Adan A. et al., 2017) (Նկար 2.3.1):



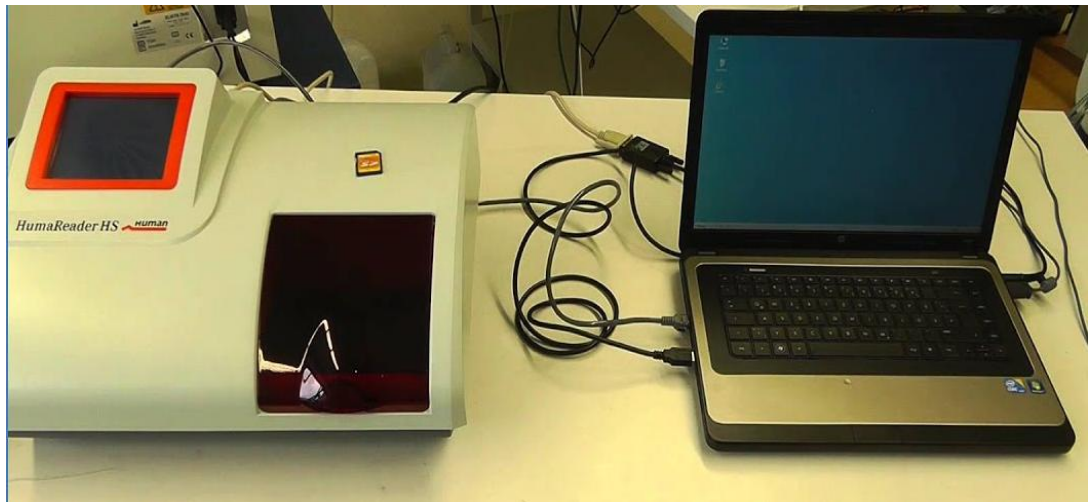
**Նկար 2.3.1.** Հոսքային ցիտոմետր BD FACS Calibur

#### **2.4. Արյան նմուշներում ցիտոկինների որոշման իմունոֆերմենտային վերլուծության ELISA մեթոդը**

Ուսումնասիրվող ամինաթթուների ազդեցությունը մոնոնուկլեար բջիջներից ցիտոկինների էքսպրեսիայի և արտադատման վրա որոշվել է իմունոֆերմենտային վերլուծության ELISA մեթոդով (Bevilacqua M., 2002): Յետագոտություններն իրականացվել է 20-35 տարեկան, 6 առողջ կամավորների՝ ԷԴՏԱ-ով մշակված թարմ



ստացված արյան վրա: Չավաքված արյան նմուշներից ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջները (PBMC) անջատվել են աստիճանական ցենտրիֆուգման ճանապարհով՝ 40 րոպե, 1500 պտույտ/ր, 20°C ջերմաստիճանում: Որպես ցենտրիֆուգման գրադիենտ օգտագործվել է Ficoll Histopaque 1.077 (Sigma Aldrich), որն ունի բջիջների բաժանման համար անհրաժեշտ խտություն: Ցենտրիֆուգման համար արյունը և գրադիենտը խառնվել են հավասար քանակներով: Այնուհետև անջատված մոնոնուկլեար բջիջների ֆրակցիան երեք անգամ լվացվել է ֆոսֆատային բուֆերով (PBS), որից հետո վերջիններս ենթարկվել են հաշվման մանրադիտակով (Jackman B. et al., 1994): Թարմ առանձնացված  $1 \cdot 10^6$  բջիջները տեղադրվել են 24-ակուստիկանոց պլանշետների վրա՝ RPMI-1640 (Sigma) միջավայրում, որին ավելացվել է 10%-ոց հորթի արյան շիճուկ (FBS) և 2 mM L-գլուտամին: Ցիտոկինների սեկրեցիան խթանելու նպատակով էքստրակտներին ավելացվել է լիպոպոլիսախարիդ (LPS) 100 ng/ml կամ պոլիիդրոֆոսֆատ (Poly IC) 100 ng/ml՝ ստուգիչ խմբում, իսկ փորձարարական խմբերում՝ նաև հետազոտվող ամինաթթուներ: Ուսումնասիրվել է NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուների ազդեցությունը նշված գործընթացի վրա 5  $\mu$ M և 500  $\mu$ M կոնցենտրացիաներով, որոնք ինկուբացվել են ստացված նմուշներում LPS-ի և Poly IC-ի հետ 24 ժամ: Ինկուբացումից հետո կուլտիվացված սուպերնատանտները հավաքվել են, լվացվել են PBS-ով 3 անգամ, ցենտրիֆուգվել՝ բջջային նստվածքից ազատվելու համար, այնուհետև պահվել են 80°C ջերմաստիճանում՝ հետագայում ցիտոկինների քանակության որոշման նպատակով: Ցիտոկինների քանակը սուպերնատանտում որոշվել է իմունոֆերմենտային անալիզի մեթոդով՝ համաձայն արտադրողի հրահանգների: Ցիտոկինների պարունակությունը՝ արտահայտված պիկոգրամ/մլ-ով կամ օպտիկական խտությամբ (OD), որոշվել է մարդկային IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  և IFN $\gamma$  ELISA MAX Deluxe փաթեթների (Biolegend, Մեծ Բրիտանիա) օգտագործմամբ: Սուպերնատանտների օպտիկական խտությունը չափվել է 96-ակուստիկանոց պլանշետի վրա HumaReader HS microplate reader-ով (Human Diagnostics Worldwide, Germany) 450 նմ ալիքի երկարության պայմաններում (Նկար 2.4.1):



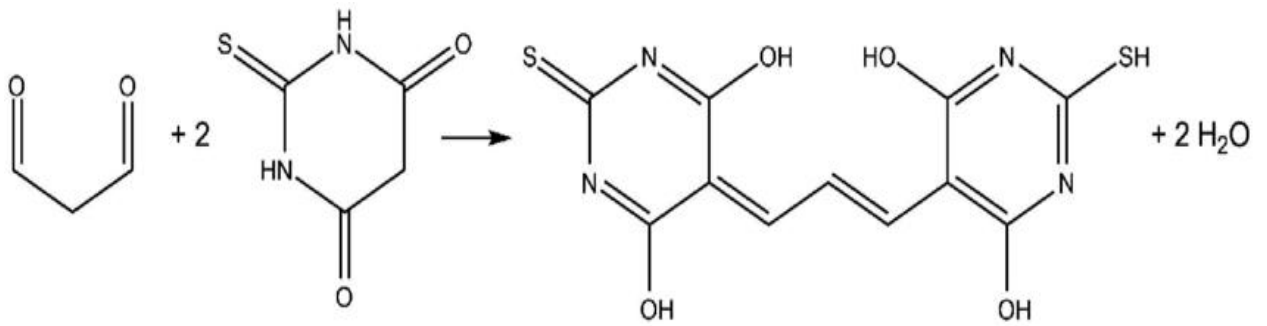
**Նկար 2.4.1.** HumaReader HS microplate reader (HUMAN)

## **2.5.ՄԴԱ-ի պարունակության որոշումը կենդանիների ականջների հյուսվածքում սպեկտրալ ու սաչ ախական եղանակով**

Առնետների ականջների հյուսվածքում ՄԴԱ-ի քանակական որոշումը իրականացվել է սուր բորբոքման քսիլոլային մոդելում: Փորձերն իրականացվել են սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական 180-240գ կշռով 18 արու առնետների վրա, որոնք բաժանվել են երեք խմբի՝ 6-ական կենդանի յուրաքանչյուրում:

- առաջին (ստուգիչ) խմբի կենդանիներին ներարկվել է 0,5 մլ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ:
- երկրորդ խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է NPAA-34 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով):
- երրորդ խմբի առնետներին ն/ո ներարկվել է NPAA-36 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ 10 մգ/կգ դեղաչափերով (կենդանու կշռի յուրաքանչյուր 100 գրամին 0,2 մլ հաշվարկով):

ՄԴԱ-ի քանակական որոշման մեթոդի հիմքում ընկած է վերջինիս փոխազդեցության ռեակցիան թիոբարբիտուրաթթվի հետ՝ գունավոր տրիմեթիլային կոմպլեքսի առաջացումով, որն իրականանում է բարձր ջերմաստիճանում և թթվային pH-ի պայմաններում (Նկար 2.5.1) (Владимиров Ю. и соав. 1972):



**Նկար 2.5.1.** ՄԴԱ-ի փոխազդեցության ռեակցիան թիոբարբիտոլրաթթվի հետ՝ գուլնավոր տրիմեթինային կոմպլեքսի առաջացումով

Փորձն իրականացվել է հետևյալ հաջորդականությամբ. կենդանիներին *n/n* ներարկվել են ուսումնասիրվող լուծույթները, որից կես ժամ հետո առնետների աչկանքը մշակվել է քսիլոլով և մեկ ժամ անց անզգայացման պայմաններում անջատվել են աջ և ձախականքները (հավասար մակերեսներով) և հոմոգենիզացվել տրիս HCl բուֆերով: Հոմոգենիզացման համար անհրաժեշտ բուֆերի ծավալը վերցվել է 10 մլ բուֆեր - 1գ հյուսվածքին հաշվարկով: Ստացված հոմոգենատի 0,1մլ լուծույթը ինկուբացվել է հետևյալ բաղադրությամբ միջավայրում՝ 0,3 մլ 40mM տրիս HCl բուֆեր (pH 7,4), 0,3մլ մորիալ ( $FeSO_4 \cdot (NH_4)_2SO_4 \cdot 6H_2O 10^{-6}M$ ) և 0,3մլ 0,8mM ասկորբինաթթու: Ինկուբացիան իրականացվել է 30 րոպե 37°C ջրային բաղնիքում՝ փորձանոթների անընդհատ թափահարման պայմաններում: ՄԴԱ-ի առաջացման ռեակցիան ընդհատելու նպատակով ավելացվել է՝ 1մլ 30% եռքլորթացախաթթու, որի հետևանքով առաջացած նստվածքը անջատվել է ցենտրիֆուգելով այն 10 րոպե 3000 պտ/ր արագությամբ: Բաժանման գործընթացն ավարտելուց հետո վերցվել է 1մլ վերնստվածքային լուծույթ և ավելացվել 0,2մլ 0,6M HCl-ի և 0,8մլ 0,12M թիոբարբիտոլրաթթվի լուծույթներ: Ռեակցիան լիարժեք և ամբողջությամբ ընթանալու նպատակով ստացված խառնուրդը տաքացվել է 100°C ջերմաստիճանի պայմաններում 10 րոպե տևողությամբ: ՄԴԱ-ի և թիոբարբիտոլրաթթվի փոխազդեցությունից առաջացած գուլնավոր լուծույթը ենթարկվել է սպեկտրալ ուսաչափական վերլուծության՝ 535 նմ ալիքի

երկարության պայմաններում: Սպեկտրալ ուսաչափությանը կատարվել է Evolution 220 սպեկտրոֆոտոմետրի օգնությամբ: ՄԴԱ-ի պարունակությանը որոշվել է ըստ հետևյալ բանաձևի՝

$$X = \frac{D \times 10}{1,56}$$

Որտեղ X-ը ՄԴԱ-ի պարունակությունն է, արտահայտված մկմոլ-երով 1 գրամ հյուսվածքի համար, օգտագործելով մոլյար էքստինկցիայի ցուցանիշը՝  $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{մոլ}^{-1} \cdot \text{սմ}^{-1}$ :

## 2.6. Սուր խոցազոյացման փորձարարական մոդելը

Ուսումնասիրվող ամինաթթուների խոցածին ազդեցության որոշումը իրականացվել է սուր խոցազոյացման փորձարարական մոդելում (Tous S. et al., 2014): Կենդանիները փորձից 18 ժամ առաջ զրկվել են սննդից՝ ջրի անսահմանափակ հասանելիության պայմաններում: Առնետները պահվել են հատուկ նախատեսված վանդակներում, որոնք պարունակել են հատակին տեղադրված լրացուցիչ ցանց՝ կապրոնֆազիայից խուսափելու նպատակով:

Փորձերն իրականացվել են 56 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական 180-240գ կշռով արու առնետների վրա, որոնք բաժանվել են 7 խմբի՝ 8 – ական կենդանի յուրաքանչյուրում.

- առաջին (ստուգիչ) խմբի առնետները ստացել են 0,5 մլ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ:
- երկրորդ խմբի առնետները ստացել են 50 մգ/կգ դեղաչափով NPAA-34 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ:
- երրորդ խմբի առնետները ստացել են 50 մգ/կգ դեղաչափով NPAA-36 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ:
- չորրորդ խմբի առնետները ստացել են 50 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆենի լուծույթ:
- հինգերորդ խմբի առնետները ստացել են NPAA-34 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ 100 մգ/կգ դեղաչափով:

- վեցերորդ խմբի առնետները ստացել են NPAA-36 ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի լուծույթ 100 մգ/կգ դեղաչափով:
- յոթերորդ խմբի առնետները ստացել են կետոպրոֆենի լուծույթ 100 մգ/կգ դեղաչափով:

Փորձարկվող բուրդային լուծույթները ներմուծվել են կենդանիներին օրը 1 անգամ 2 օր տևողությամբ per os ճանապարհով: Այս նպատակով կիրառվել է հատուկ զոնդ, որն ապահովում է փորձարկվող լուծույթների հասանելիությունը անմիջապես կերակրափող՝ դեղաչափի հնարավոր փոփոխություններից խուսափելու նպատակով: Վերջին դեղաչափի ընդունումից 7 ժամ անց բուրդային առնետներն ենթարկվել են գլխատման, որից անմիջապես հետո անջատվել են նրանց ստամոքսները: Մեկուսացված ստամոքսների մեծ կորույթի անողողությամբ կատարվել է կտրվածք և վազվել 0,9 %-ոց նատրիումի քլորիդի լուծույթով, տեղադրվել ֆիլտրի թղթի վրա և հնարավորինս հարթեցվել: Հարթեցված ստամոքսների մակերեսի ախտահարումները գնահատվել են վիզուալ՝ պատկերելով վերջիններս թվային ֆոտոխցիկի միջոցով: Գոյացած վնասվածքների չափերը ստույգ գնահատելու նպատակով ստամոքսները լուսանկարվել են վերջիններիս կցված հստակ բաժանումներ ունեցող քանոնի հետ՝ 30 սմ հեռավորությունից: Կետոպրոֆենով, NPAA-34-ով և NPAA-36-ով մակածված հնարավոր խոցագոյացման աստիճանը գնահատելու նպատակով առկա վնասվածքների չափերը թվայնացվել են և հաշվարկվել Image J ծրագրի միջոցով (Նկար 2.6.1.) (Shetty R. et al., 2012): Կիրառված ծրագրով հաշվարկվել են ստամոքսների ընդհանուր և վնասված գումարային մակերեսները՝ արտահայտված մմ<sup>2</sup>:

Լորձաթաղանթի վնասման աստիճանը որոշվել է համաձայն հետևյալ բանաձևի.

$$\text{Վնասման աստիճան \%} = \frac{S_{dg}}{S_{tg}} \times 100\%$$

որտեղ՝  $S_{dg}$  (damaged gastric surface) – ստամոքսի վնասված գումարային մակերեսն է,  
 $S_{tg}$  (total gastric surface) – ստամոքսի ընդհանուր մակերեսն է:

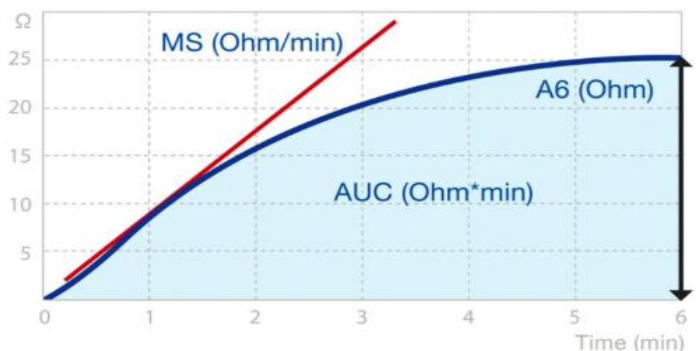


**Նկար 2.6.1.** Խոց ագոյնացման թվայնացման Image J ծրագիրը

## **2.7 ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գրանցումը in vitro պայմաններում**

Մարդու արյան թրոմբոցիտների վրա հետազոտվող միացուցիչների հակաագրեգանտային ակտիվության ուսումնասիրումը կատարվել է մարդկանց ամբողջական արյան վրա՝ կիրառելով հակադոզագրեգացիայի սկզբունքը (Impedence Aggregometry) ROTEM® ագրեգոմետրի օգնությամբ, (Theusinger O.M. et. al., 2010; Haas T. et. al., 2012, Theusinger O. M. et al., 2013): Յնարավոր սխալների հավանականությունը նվազագույնի հասցնելու նպատակով մեթոդը ենթադրում է նախատեսված ազդանյութերի միանգամյա օգտագործում՝ ստանդարտացված ծավալներով, կիրառելով էլեկտրոդներով և մազնիսական խառնիչով ապահովված կյուվետային համակարգ: Կատարվող գործողությունների հերթականությունը կառավարվում է կարգավորված ազդանշանային համակարգով: Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գնահատման համար փորձերի ժամանակ ամբողջական արյան մեջ ավելացվել է «Rotem» թրոմբոցիտային համակարգի «adp-tem®» ռեագենտը՝ ակտիվացնելով ADP ընկալիչներով մակածված ուսումնասիրվող գործընթացը (Petricevic M. et al., 2016): ADP-ի ավելացումից 6րոպե հետո գրանցվել են 3 սարբերցուցանիշներ (Նկար 2.7.1).

- A6 - ամալ իտուդը, որը հանդիսանում է ագրեգացված թրոմբոցիտների քանակական բնութագիրը 6-րդ րոպեին: Այն արտահայտվում է ՕՐՄ-երով, քանի որ արտացոլում է էլեկտրոդների միջև եղած դիմադրությունը, որը պայմանավորված է վերջիններիս մակերեսը պատող թրոմբոցիտների քանակով:
- MS - ագրեգացման կորի առավելագույն թեքությունը, որը բնութագրում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի արագությունը և արտահայտվում է ՕՐՄ/ր-ով:
- AUC - կորի տակ ընկած մակերեսը՝ արտահայտված ՕՐՄ\*ր: Այն տալիս է տեղեկություն թրոմբոցիտների գումարային ագրեգացիայի մասին՝ չափման առաջին րոպեից մինչև 6րդ ընկած ժամանակահատվածում:



**Նկար 2.7.1.** Մարդու արյան թրոմբոցիտների ագրեգանտային ակտիվության հետազոտման ROTEM® ագրեգոմետր սարքը և թրոմբոցիտների ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների գրաֆիկական կորերը

Յետազոտությունն իրականացվել է առողջ, իգական սեռի, 20-35 տարեկան 18 կամավորների ամբողջական արյան նմուշների վրա: Յետազոտվող արյունը զգուշությամբ հավաքվել և մշակվել է ցիտրատային սրվակում համաձայն ընդունված պահանջների (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service 5th Edition 2009): Վերլուծությունը

իրականացվել է արյան նմուշ առումից հետո ոչ ուշ, քան մեկ ժամվա ընթացքում՝ պահպանել ով սենյակային ջերմաստիճանը:

Փորձարկումները և համապատասխան չափագրումները կատարելուց առաջ՝ արյունը և ADP-ի լուծույթ պատրաստելու համար նախատեսված լուծիչը (NaCl-ի 0.9%-անոց լուծույթ) նախորոք տաքացվել են ROTEM մոդուլի հատուկ նախատեսված խցերում: Թրոմբոցիտների ագրեգացիան իրականացնելու նպատակով ROTEM մոդուլի հատուկ մագնիսական խառնիչով և էլեկտրոդներով ապահովված կյուվետների մեջ տեղադրվել են 150  $\mu$ լ ծավալով արյուն, 20  $\mu$ լ նոսրացուցիչ և վերջինիս մեջ լուծված ADP, որի պատրասման համար 1 մկգ ագրեգացիայի մակածիչը սենյակային ջերմաստիճանում նախապես 5 րոպե պահելուց հետո լուծվել է նոսրացուցիչի 20  $\mu$ լ-ում 3 րոպեի ընթացքում: Հետազոտվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների՝ NPAA-34 և NPAA-36 լուծույթները (1,2 մգ 3 մլ լուծիչում) ավելացվել են յուրաքանչյուրը 20  $\mu$ լ ծավալով: Ստացված խառնուրդը ենթարկվել է ինկուբացիայի 3 րոպեների ընթացքում 37°C ջերմաստիճանում:

### **Հետազոտության արդյունքների վիճակագրական մշակումը**

Հետազոտության տվյալների մշակումը իրականացվել է IBM SPSS Statistics 20 և Microsoft Excel 2007 ծրագրերով: Ստացված տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի  $\pm$  ստանդարտ սխալի ( $M \pm SE$ ) տեսքով: Հետազոտության տվյալների բաշխման նորմալությանը «Կոլմոգորով-Սմիրնով» թեստով ստուգելուց հետո կիրառվել են համապատասխան պարամետրիկ թեստեր: Անկախ ընտրանքների համեմատության համար կիրառվել է Սոյուդենտի t-չափանիշի երկկողմանի տարբերակը: Կրկնակի չափումների վերլուծության ժամանակ կիրառվել է Սոյուդենտի հայտանիշը կապակցված խմբերի համար: Բոլոր դեպքերում տվյալները համարվել են վիճակագրորեն նշանակալի առաջին տիպի ( $\alpha$ ) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում:



\*\*\*

In vivo փորձերն իրականացվել են առնետների վրա, in vitro փորձերի համար օգտագործվել է մարդկանց ամբողջական արյունը:

Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի, ցիտոտոքսիկոթյան, ցիտոկինների քանակության որոշման հետազոտությունների մեջ ընդգրկվել են առողջ 20-35 տարեկան կամավորներ:

Փորձերի համար կիրառվել են սպիտակ, սեռահասուն, անցեղ, արու, թվով 183, 180-240 գ կշռով առնետներ, որոնք գտնվել են ստանդարտ լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում (ոչ ավելի, քան վեցական առնետ մեկ վանդակում),  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  ջերմաստիճանի և 40%-70% խոնավության պայմաններում: Սենյակի լուսավորման ցիկլը եղել է ստանդարտ՝ 12 ժամ լույս և 12 ժամ մութ: Խմելու ջուրը և կենդանիների կերը եղել են անսահամանփակ:

Կենդանիները մինչև հետազոտությունը մեկ շաբաթ ադապտացվել են վերը նշված լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում, իսկ հետազոտություններից 24 ժամ առաջ զրկվել են սննդից:

Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են հետևյալ նյութերը:

- թորած ջուր,
- NaCl-ի (0.9%-անոց) իզոտոնիկ լուծույթ («Լիկվոր, ՅՅ» ընկերության),
- Ֆորմալինի 10%-անոց բուժերային լուծույթ,
- 96%-անոց բժշկական սպիրտ («Լիկվոր, ՅՅ» ընկերության),
- քլորալ հիդրատ,
- քսիլոլ,
- ADP («Sigma Aldrich, Germany» ընկերության),
- կետոպրոֆեն (Sandoz ընկերության),
- ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ NPAA-34 (S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու), NPAA-35 (R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու), NPAA-36 (S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-

Ֆենիլ պրոպիոնաթթու ), NPAA-38 (S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթու ), սինթեզված ՀՀ ԳԱԱ «Հայ կենսատեխնոլոգիա» գիտաարտարական կենտրոնում,

- Ficoll Histopaque 1.077 գրադիենտ (Sigma Aldrich),
- PBS, ֆոսֆատային բուֆեր,
- propidium iodide (BD Biosciences),
- ELISA հավաքածուներ (BioLegend),
- թիրոֆարբիտոլրաթթու (Sigma Aldrich),
- եռբլորքացախաթթու (ROTH),
- ասկորբինաթթու (ROTH),
- տրիս HCl բուֆեր (ROTH),
- մորիալ (ROTH),
- խիտ HCl (Մեդիալ):

### ԳԼՈՒԽ 3

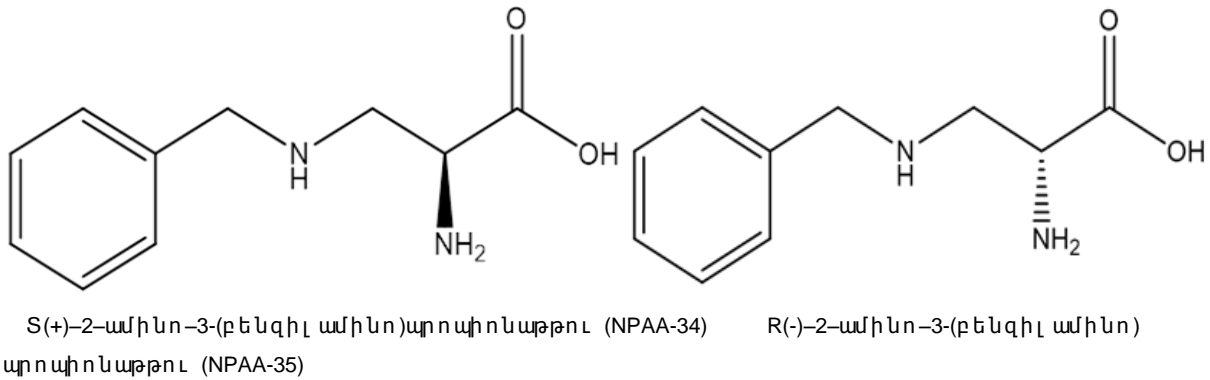
## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

### 3.1. Արիւլ պրոպիոնաթթվի շարքի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հակաբորբոքային ակտիվությունը սուլամնասիրությունը

Փորձարկվող ամինաթթուների դեղաբանական ակտիվությունը հետազոտումը մեկնարկվել է վերջիններիս հակաբորբոքային հատկությունների ուսումնասիրությունից: Նման մոտեցումը պայմանավորված էր այն հանգամանքով, որ հետազոտվող միացությունները, լինելով 2-արիլպրոպիոնաթթվի ածանցյալներ, իրենց կառուցվածքով համապատասխանում էին ՈՍՀԴ-երի պրոֆենների շարքի SAR պահանջներին: Քսիլոլով մակածված առնետների ականջի սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում կատարված հետազոտությունների հիման վրա բացահայտվեց, որ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու (NPAA-34), R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու (NPAA-35), S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36), S(-)-2-ամինո-3-(4-ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38) ցուցաբերում են հակաբորբոքային ակտիվություն: Ավելին, կախված հետազոտվող միացությունների կառուցվածքից և դրանց օպտիկական ակտիվությունից հակաբորբոքային ազդեցության արտահայտվածությունը տարբերվում է:

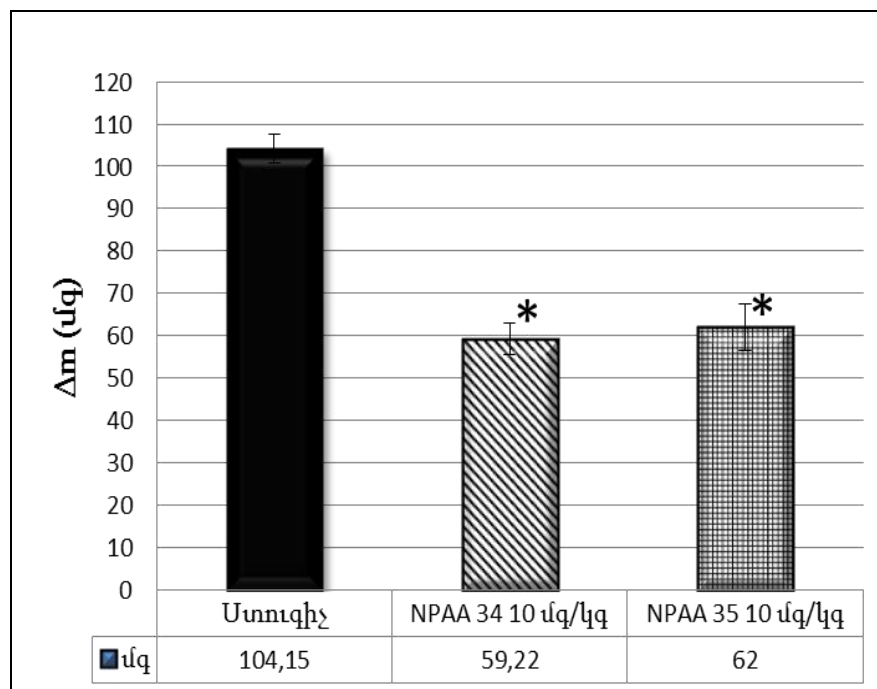
Հաշվի առնելով ածխածնի քիրալ առումի առկայությունը 2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթվի կառուցվածքում՝ ուսումնասիրվել է հետազոտվող միացության ինչպես S-, այնպես էլ R-էնանտիոմերների հակաբորբոքային ակտիվությունները: Գրականության տվյալների համաձայն, ածխածնի քիրալ առում պարունակող միացությունների S-էնանտիոմերների դեղաբանական ակտիվությունը, համեմատած իրենց R-էնանտիոմերների, սովորաբար ավելի արտահայտված է (Khramtsova E. et al., 2016, Escudergilabert L. et al., 2018): Ընդ որում, R-էնանտիոմերները մեծամասամբ

ցուցաբերում են համապատասխան ակտիվությունը օրգանիզմում S-Էնանտիոմերի վերափոխվելու ցիտո (Նկար 3.1.1):



**Նկար 3.1.1.** NPAAs-34-ի և NPAAs-35-ի քիմիական բանաձևերը

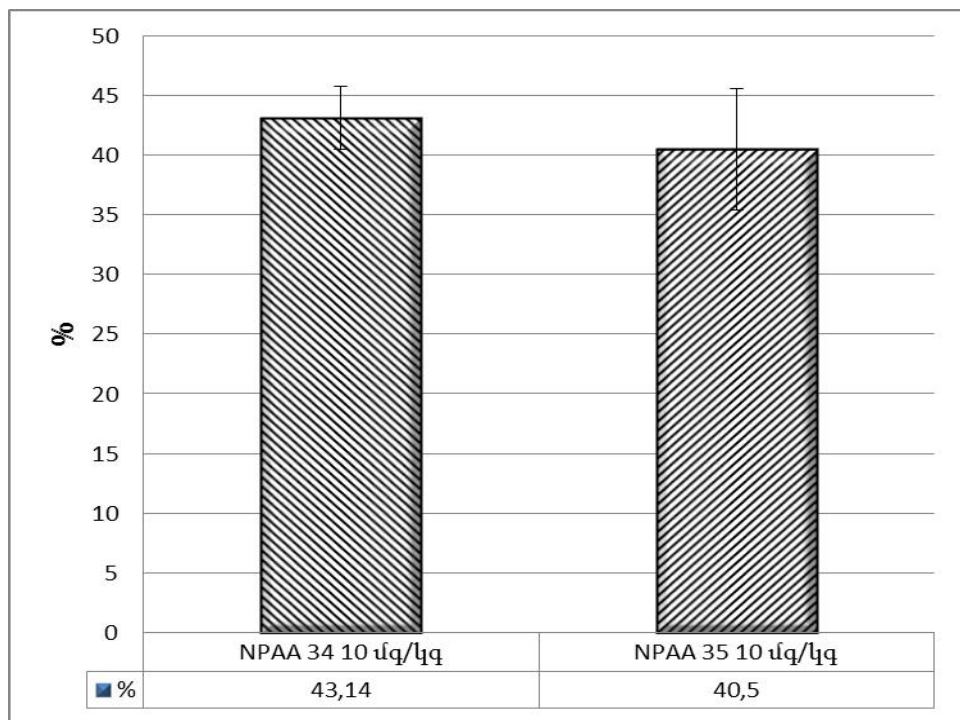
Իրականացված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ եթե քսիլոլով մակածված սուր բորբոքման թեստում առնետների աջ և ձախականջների զանգվածների տարբերությունը ստուգիչ խմբում կազմել է  $104.15 \pm 3.48$  մգ ( $n=10$ ), ապա NPAAs-34-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկումից 30 րոպե անց նույն թեստը վերարտադրելուց աջ և ձախականջների զանգվածների տարբերությունը նվազել է մինչև  $59.22 \pm 2.61$  մգ ( $p<0.0001$ ) ( $n=10$ ) (Նկար 3.1.2)՝ նշված ամինաթթվի ներարկումից մեկ ժամ անց: Բերված արդյունքի հիման վրա կարելի է փաստել, որ հետազոտվող միացությունը կանխում է բորբոքումը 43.14%-ով (Նկար 3.1.3):



**Նկար 3.1.2.** NPAA-34-ի և NPAA-35-ի հակաբորբոքային ազդեցությունը՝ բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերությունը ( $M \pm SE$ ,  $*-p < 0.0001$  ստուգիչ խմբի համեմատ)

NPAA-34-ի էնանտիոմեր հանդիսացող NPAA-35-ի նմանատիպ ազդեցության ուսումնասիրման արդյունքում պարզվեց, որ վերջինիս բորբոքումը կանխելու ունակությունը մի փոքր զիջում է S-էնանտիոմերի հակաբորբոքային ակտիվությանը:

Այսպես, քսիլոլային թեստում հակաբորբոքային ակտիվության գնահատման արդյունքները վկայում են, որ 10մգ/կգ դեղաչափով NPAA-35-ի ն/ո ներմուծումից հետո առնետների ինտակտ և բորբոքված ականջների զանգվածների տարբերությունը կազմել է  $62 \pm 5.1$  մգ ( $n=7$ ) ( $p < 0.0001$ ) (Նկար 3.1.2): Փաստորեն նշված ամինաթթուներ կանխում է բորբոքման գործընթացը 40.5% -ով (Նկար 3.1.3):



**Նկար 3.1.3.** NPAA-34-ի և NPAA-35-ի հակաբորբոքային ազդեցությունը՝ բորբոքումը կանխելու ունակությունը %-ներով ( $M \pm SE$ )

Այսպիսով կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ 2-ամինո-3-(բենզիլամինո) պրոպիոնաթթվի S- և R-իզոմերները ցուցաբերում են գրեթե միևնույն դեղաբանական ակտիվությունը,

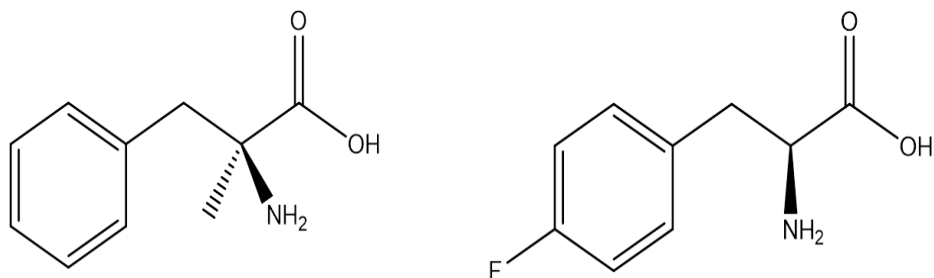
ինչը վկայում է, որ դրանց միմյանց վերափոխումը օրգանիզմում առանձնապես չի անդրադառնում սպասվելիք ազդեցության վրա:

Ստացված տվյալները հիմնավորվում են նախկինում ժամհարյանի Ա.Գ. և համահեղինակների կողմից ստացված արդյունքների հետ՝ համաձայն որոնց, ուսումնասիրվող ամինաթթվի էնանտիոմերներն օժտված են ՑՕԳ ընկճող ակտիվությամբ: Ընդ որում S- էնանտիոմերի IC 50-ը ՑՕԳ-1 և ՑՕԳ-2 ֆերմենտների համար կազմել են 3.45  $\mu$ M և 4.46  $\mu$ M համապատասխանաբար, իսկ R- էնանտիոմերի դեպքում բերված ցուցանիշները գրեթե կրկնակի անգամ բարձր են՝ IC 50-ը ՑՕԳ-1 դեպքում հավասարվում է 7.4  $\mu$ M, իսկ IC 50 ՑՕԳ-2 դեպքում՝ 9.16  $\mu$ M (Zhamharyan A. G. et al., 2014): Փաստորեն ՑՕԳ ֆերմենտների հանդեպ գրեթե երկու անգամ իրենց խնամակցությամբ տարբերվող էնանտիոմերները դրսևորած հակաբորբոքային ակտիվությամբ գրեթե չեն տարբերվում: Բերված փաստերի համեմատությունը հիմք է հանդիսանում պնդելու, որ օրգանիզմում տեղի է ունենում R- էնանտիոմեր NPAA-35-ի փոխարկում S-էնանտիոմեր NPAA-34-ի: Այս ամենը կարող է հիմք հանդիսանալ պնդելու, որ 2-ամինո-3-(բենզիլամինո) պրոպիոնաթթուն որպես հակաբորբոքային միջոց կարող է կիրառվել ինչպես օպտիկապես մաքուր, այնպես էլ ռացեմիկ խառնուրդի ձևով:

Ստացված տվյալները հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներին պատկանող այլ միացությունների հակաբորբոքային ակտիվությունը՝ այս շարքում կառույց - ակտիվություն կապը (SAR) բացահայտելու նպատակով: Դիցուք՝ ուշադրության արժանացան մեթիլ խմբի և ֆտորատոմի ներմուծումը ամինաթթուների կառուցվածքում: Նման մոտեցման համար հիմք հանդիսացան գրականության մեջ նկարագրված (Asano T. et al., 2019) այս խմբավորումների դերը միացությունների դեղաբանական ակտիվության արտահայտվածության հարցում: Այսպես, ֆտորի ատոմ ներմուծելիս սովորաբար բարձրանում է ոչ միայն դեղաբանական ակտիվությունը, այլ նաև միացության լիպոֆիլ հատկությունները: Չի կարելի իհարկե անտեսել նաև այն փաստը, որ

Ֆտորի ատոմի ներմուծումը ՈՍՐԲԴ-ի մոլեկուլի կառուցվածք կարող է բարձրացնել նաև վերջինիս կողմնակի ազդեցությունները՝ հատկապես ԱՍՐ-ի լորձաթաղանթի վրա (Ashraf Z. et al., 2016):

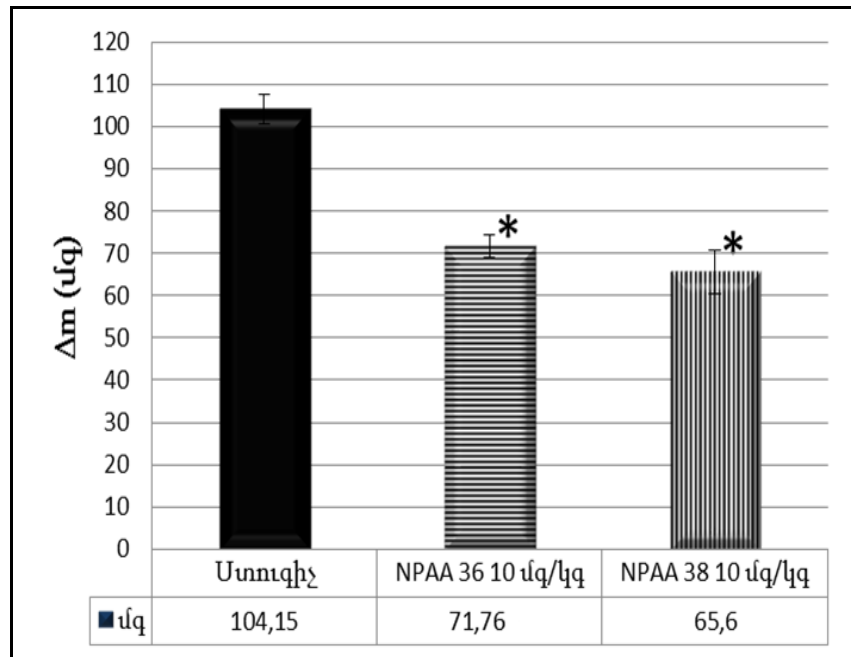
Նշված խնդրի լուծման նպատակով ուսումնասիրվող ամինաթթուների հաջորդ գույգը հանդիսացան S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36) և S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր) ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38), որոնք միմյանցից տարբերվում են մեթիլ խմբի և ֆտորի ատոմի առկայությամբ համապատասխանաբար (Նկար 3.1.4):



S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36) S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր) ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38)

### Նկար 3.1.4. NPAA-36-ի և NPAA-38-ի քիմիական բանաձևերը

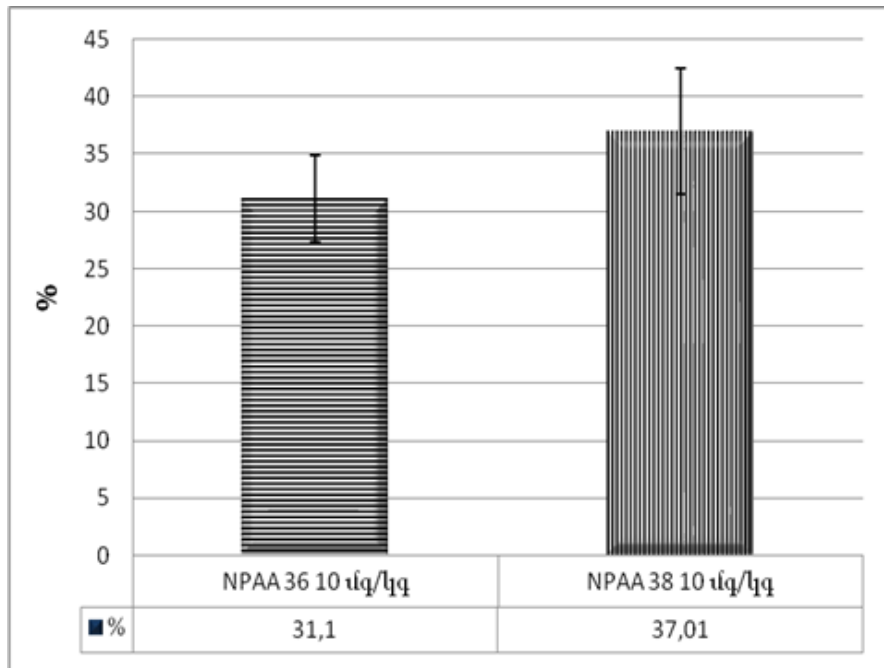
Ինչպես վկայում են բորբոքման քսիլոլային մոդելում ստացված տվյալները, ֆենիլ պրոպիոնաթթվի մեթիլ ածանցյալ՝ NPAA-36-ը, օժտված է բորբոքումը կանխելու հատկությամբ: Այսպես, վերոնշյալ ամինաթթվի 10մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկումից 30 րոպե անց՝ աջ ականջը քսիլոլով մշակելուց և մեկ ժամ հետո աջ և ձախ ականջների զանգվածների տարբերության հաշվարկը ցույց է տվել, որ այն կազմել է  $71.76 \pm 3.77$  մգ ( $n=8$ ) ( $p<0.0005$ ), մինչդեռ նույն ցուցանիշը ստուգիչ խմբում եղել է  $104.15 \pm 3.48$  մգ ( $n=10$ ) (Նկար 3.1.5): Ստացված տվյալները մատնանաշում են, որ NPAA-36-ը կանխում է բորբոքման գործընթացը 31.1%-ով (Նկար 3.1.6):



**Նկար 3.1.5.** NPAA-36-ի և NPAA-38-ի հակաբորբոքային ազդեցությունը՝ բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերությունը,  $M \pm SE$ , \* $-p < 0.0005$  ստուգիչ խմբի համեմատ բորբոքման նույն մոդելում ֆենիլպրոպիոնաթթվի ֆտորածանցյալի՝ NPAA-38-ի հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ 10 մգ/կգ դեղաչափով ուսումնասիրվող միացությունը 37.01%-ով (Նկար 3.1.6) կանխում է բորբոքումը, ինչը հիմնավորվում է աջ՝ բորբոքված և ձախ՝ ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության նվազումով մինչև  $65,6 \pm 5,5$  մգ ( $n=10$ ) ( $p < 0.0005$ ) միևնույն ստուգիչ խմբի պայմաններում (Նկար 3.1.5):

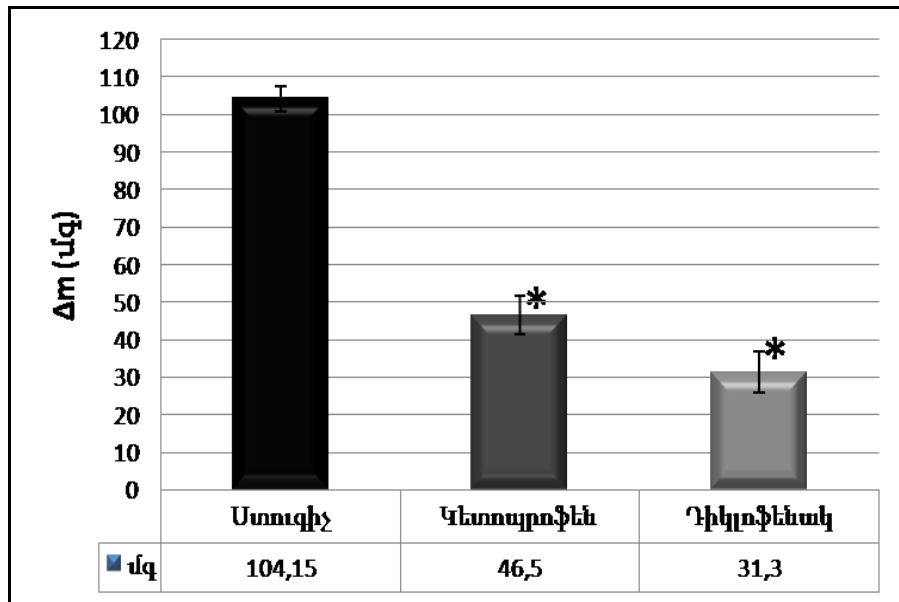
Ստացված արդյունքները վկայում են, որ NPAA-38-ի հակաբորբոքային ակտիվությունը գերազանցում է NPAA-36-ի համանման ազդեցությանը, ինչը ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է ֆտորի ատոմի առկայությամբ:





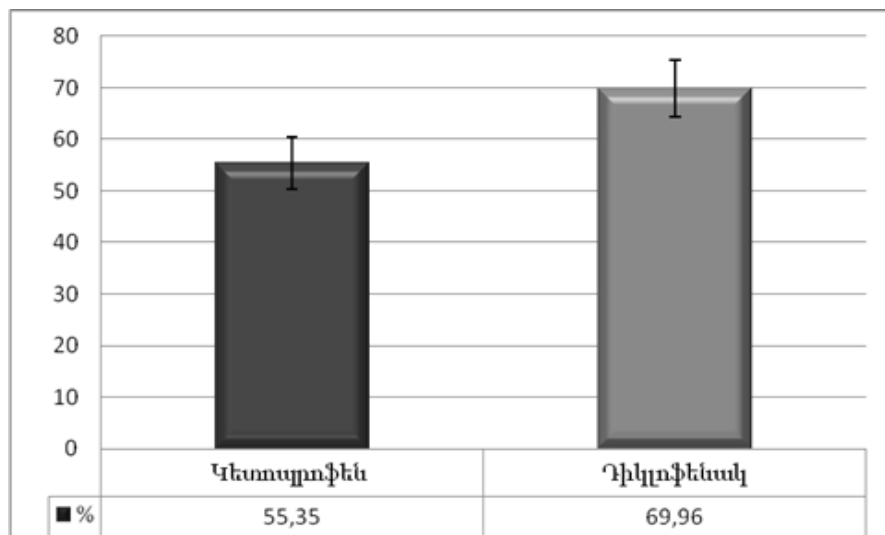
**Նկար 3.1.6.** NPAA-36-ի և NPAA-38-ի հակաբորբոքայի նազոէպիթելիալ բորբոքումը կանխելու ունակությունը %-ներով (M±SE)

Չետազոտված միացությունների հակաբորբոքային ակտիվության համեմատական ամբողջական վերլուծության նպատակով վերջիններիս ազդեցությունը համեմատվել է ՈՍՐԲԴ-երի շարքին պատկանող արիլ արոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող հայտնի դեղերի՝ կետոպրոֆենի և դիկլոֆենակի հետ: Կետոպրոֆենի հակաբորբոքային ակտիվության գնահատման արդյունքները վկայեցին, որ նշված թեստում այն 55.35%-ով է նվազեցրել բորբոքման գործընթացը (Նկար 3.1.8)՝ փոքրացնելով ականջների զանգվածների տարբերությունը մինչև  $46,5 \pm 5,02$  մգ ( $n=6$ ) ( $p < 0.0001$ ) (Նկար 3.1.7):



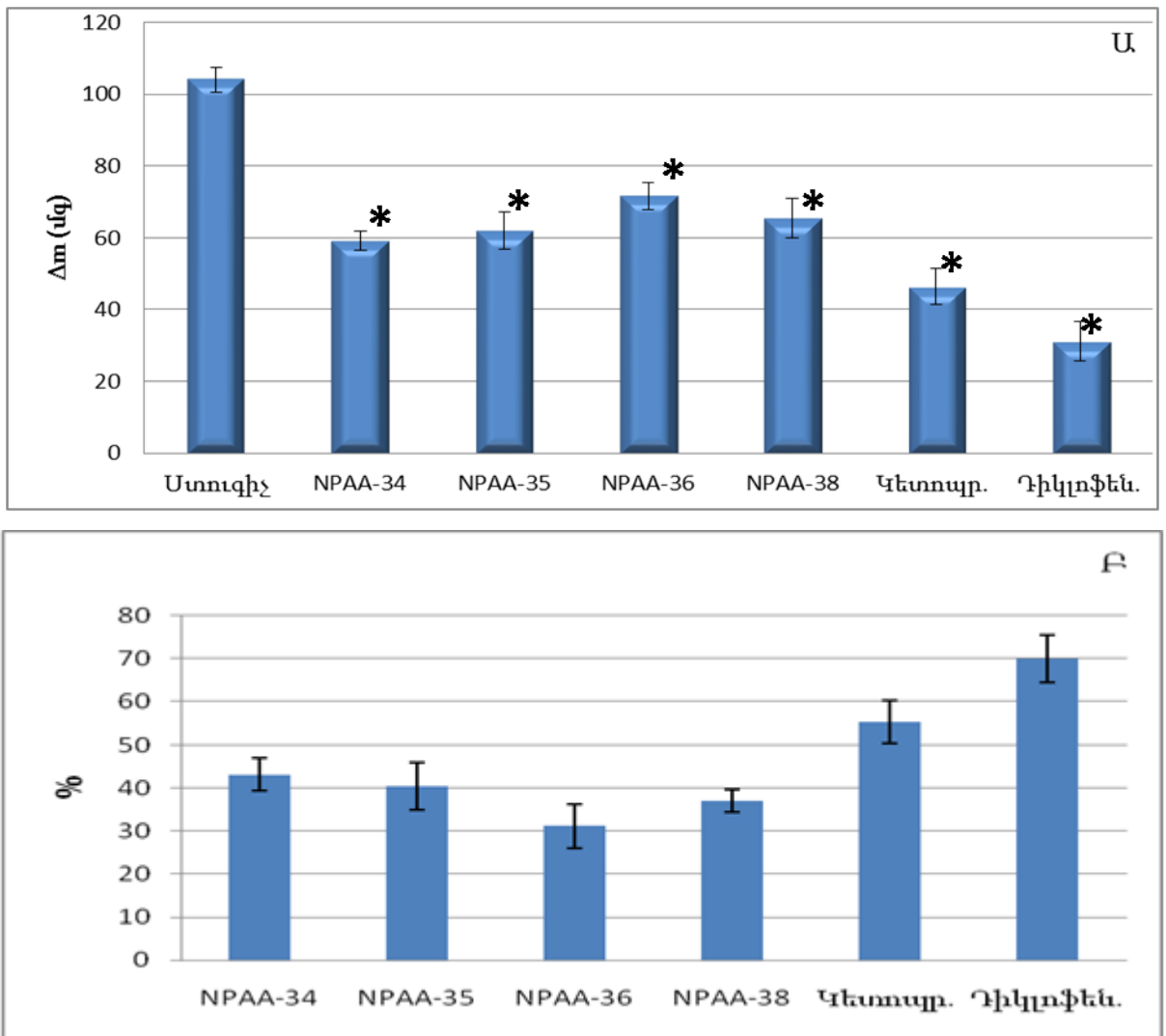
**Նկար 3.1.7.** Հետազոտվող միացու թյ ու նների հակաբորբոքայ ին ազդեցու թյ ու նը՝ բորբոքված և ինտակտ ակնջների զանգվածների տարբերու թյ ու նը,  $M \pm SE$ ,  $*-p < 0.0001$  ստու գի չ խմբի համեմատ

Դիլոֆենակը համարվել ով ավել ի ու ժեղ հակաբորբոքայ ին միջոց, ինչպես և ակնկալ վում էր՝ նշված թեստում ցուցաբերել է ավել ի բարձր ցուցանիշ՝ նվազեցնել ով ակնջների զանգվածների տարբերու թյ ու նը մինչև  $31,3 \pm 5,5$  մգ ( $p < 0.0001$ ) ( $n=7$ ) (Նկար 3.1.7), ինչը համապատասխանում է բորբոքումը 69.96%-ով կանխել ու դրա ու նակ ու թյ անը (Նկար 3.1.8):



**Նկար 3.1.8.** Կետոպրոֆենի և Դիլոֆենակի հակաբորբոքայ ին ազդեցու թյ ու նը՝ բորբոքումը կանխել ու ու նակ ու թյ ու նը %-ներով ( $M \pm SE$ )

Այս պիսով՝ ամփոփելով տվյալները, պարզ է դառնում, որ 2-արիլ արոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ NPAA-34-ը, NPAA-35-ը, NPAA-36-ը և NPAA-38-ը ցուցաբերում են հակաբորբոքային ակտիվություն, ընդ որում այդ ազդեցությունը համեմատելի է ՈՍՐԲԴ-երի շարքին պատկանող արիլ արոպիոնաթթվի հայտնի ածանցյալների համանման հատկության հետ (Նկար 3.1.9 Ա, Բ):

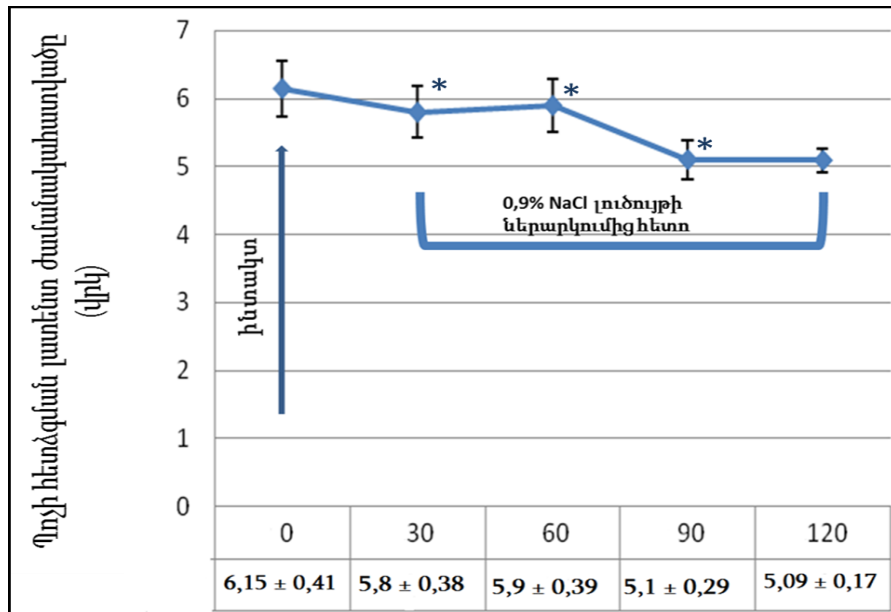


**Նկար 3.1.9.** Հետազոտվող միացությունների ամփոփ հակաբորբոքային ակտիվությունը մգ-ներով (Ա) և %-ներով (Բ) ( $M \pm SE$ ,  $*-p < 0.0005$ )

### 3.2. Արիլ արոսիոնաթթվի ածանցյալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հականոցիցեպտիվ ազդեցություն ուսումնասիրությունը

Հետազոտվող միացությունների բացահայտված հակաբորբոքային ակտիվությունը մատնանշեց դրանց հնարավոր ցավազրկող ազդեցության մասին, ինչը հիմք հանդիսացավ վերջիններիս հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրման համար: Հետազոտվող ամինաթթուների հականոցիցեպտիվ ակտիվության գնահատումը “tail-flick” թեստի մոդելում հաստատեց ակնկալվող արդյունքը. պարզվեց, որ դրանք օժտված են արտահայտված ցավազրկող ազդեցությամբ՝ գերազանցելով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող կետոպրոֆենի համանման ազդեցությանը մի քանի անգամ:

Այսպես, ստուգիչ խմբի առնետների նոցիցեպիայի մակարդակը գնահատելիս պարզվեց, որ առնետների պոչի հետձգման ժամանակահատվածը կիրառվող մոդելում 0,9% NaCl-ի ներարկման պայմաններում առանձնապես չի տարբերվում գրանցող ցուցանիշի մեկնարկային արժեքից (t0) ֆիզիոլոգիական լուծույթի ներարկումից 30, 60, 90, 120 րոպեանց: Պոչի հետձգման ժամանակի նկատվող նվազումը (5,69%, 4,06%, 17,07%, 17,28%՝ համապատասխան նշված ժամանակահատվածների, (n=8)) չի կրում վիճակագրորեն հավաստի բնույթ (Նկար 3.2.1):

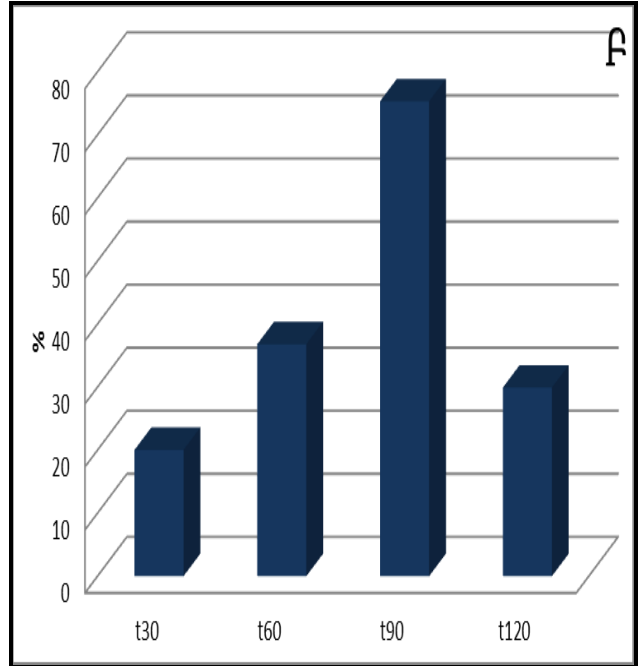
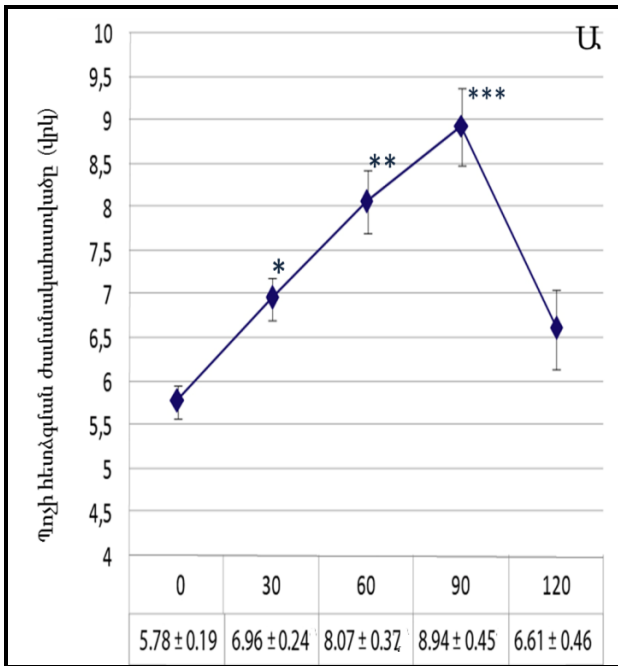


**Նկար 3.2.1.** Ստուգիչ խմբի առնետների պոչի հետնոճման

ժամանակահատվածը «tail-flick» թեստում ( $M \pm SE$ ,  $n=8$ ,  $*-p > 0.05$ )

Բացարձակ այլ պատկեր է նկատվում կենդանիներին ուսումնասիրվող միացությունների 10 մգ/կգ դեղաչափով լուծույթներ ներարկելուց հետո: Այսպես, NPAA-34-ի կիրառման դեպքում միացության ներմուծումից 30 րոպե անց պոչի հետնոճման ժամանակը գերազանցում է փորձի մեկնարկին գրանցված արժեքը 20.56%-ով: Թեստի վերարտադրումը 60 րոպե և 90 րոպե հետո վկայեց, որ պոչի հետնոճման ժամանակը NPAA-34-ի ազդեցությամբ մեծանում է համապատասխանաբար 39.68%-ով, և 54.88%-ով, որից հետո նկատվում է էֆեկտի թուլացում և 120-րդ րոպեին գրանցված արժեքը ընդամենը 14.48%-ով է գերազանցում ելակետային ցուցանիշը ( $n=9$ ) (Նկար 3.2.2 Ա):

Ստացված արդյունքների վերլուծությունը համեմատ ստուգիչ խմբում ստացված նույն ցուցանիշների հետ՝ թույլ տվեց արձանագրել, որ վերը նշված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ ներմուծման 30, 60, 90 և 120 րոպեներին գերազանցում է ստուգիչ խմբում նույն ժամանակահատվածներում գրանցված արժեքները 20%-ով, 36.72%-ով, 75.4%-ով և 29.9 %-ով համապատասխանաբար (Նկար 3.2.2 Բ):

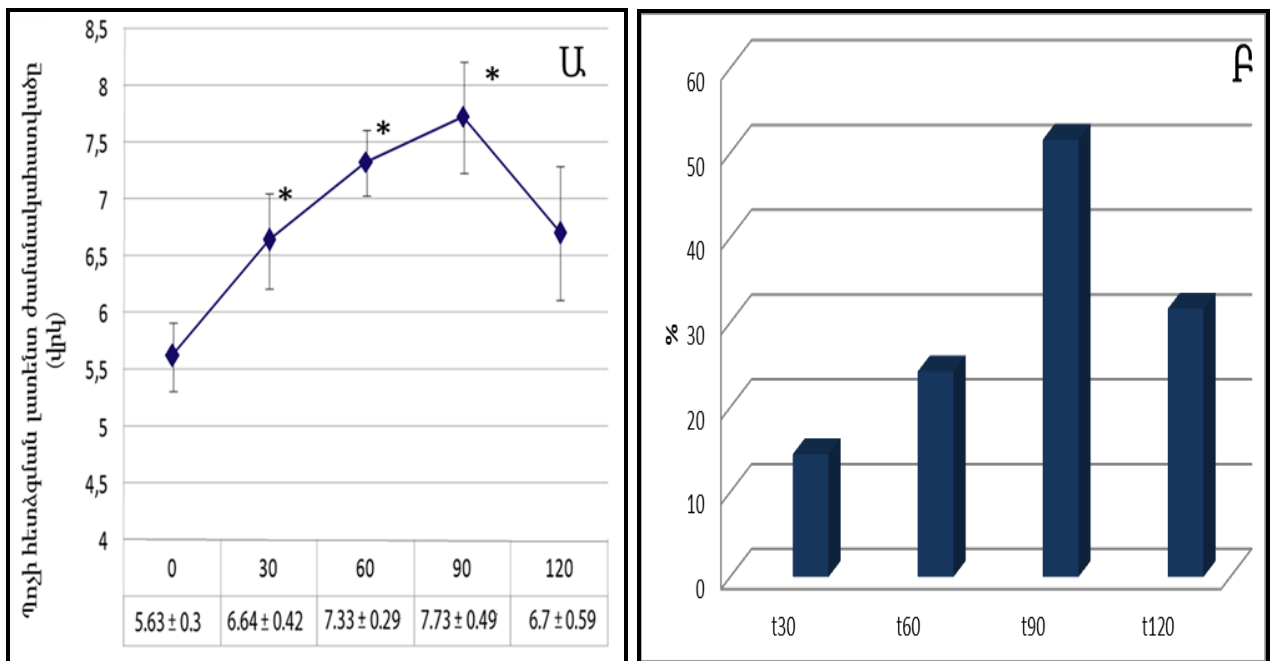


**Նկար 3.2.2.** NPAA-34-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը «tail-flick» թեստում՝ Ա-պոչի հետնոճգման ժամանակի փոփոխությունները (վրկ) ( $M \pm SE$ ,  $n=9$ , \*- $p < 0.05$ , \*\*- $p < 0.005$ , \*\*\*- $p < 0.000$ , ելքային ցուցանիշի համեմատ), F-հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ստուգիչ խմբի համեմատ (%)

Բերված փորձերի արդյունքները հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու NPAA-34-ի R-իզոմերի հանդիսացող NPAA-35-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը: Ինչպես և ակնկալվում էր, համաձայն գրականական տվյալների, ըստ որոնց ՈՍՀԴ-երին պատկանող արիպրոպիոնաթթվի շարքի միացությունների R-իզոմերների օրգանիզմում սովորաբար վերափոխվում են S-իզոմերի, NPAA-35-ը օժտված է նմանատիպ, սակայն ավելի թույլ արտահայտված հականոցիցեպտիվ ազդեցությամբ: Այսպես NPAA-35-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 30 և 60 րոպե անց պոչի հետնոճգման ժամանակը մեծացել է ելքային արժեքի համեմատ, 18%-ով և 30.22%-ով համապատասխանաբար: Հետազոտվող ամֆետաթուր և իր առավելագույն հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ցուցաբերում է ներարկման 90-րդ րոպեին, գերազանցելով սկզբնական արժեքը 37.33%-ով, որից հետո ակտիվությունը նվազում է և ներմուծման 120 րոպեին գերազանցում փորձի մեկնարկային ցուցանիշը 19.11%-ով ( $n=8$ ) (Նկար 3.2.3 Ա):

Վերոնշյալ միացության հականոցիցեպտիվ ակտիվության համեմատական վերլուծությունը, հիմնված ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշների վրա, ցույց տվեց, որ NPAA-35-ի ազդեցությամբ առնետների պոչի հետնոստի մամուկային զերազանցում է ստուգիչ խմբում 30, 60, 90 և 120 րոպեներին գրանցված արժեքները 14.44%-ով, 24.15%-ով, 51.47%-ով և 31.7%-ով համապատասխանաբար (Նկար 3.2.3 Բ):

Այսպիսով, 2-ամինո-3-(բենզիլամինո)պրոպիոնաթթվի S- և R-իզոմերների հականոցիցեպտիվ ազդեցության տարբերությունները իօգուտS-իզոմերի՝ թույլ են տալիս ենթադրելու, որ ազդեցության արտահայտվածության փոփոխության հնարավոր պատճառներից կարող է լինել է R-իզոմերի ոչ լիարժեք անցումը S-իզոմերի:



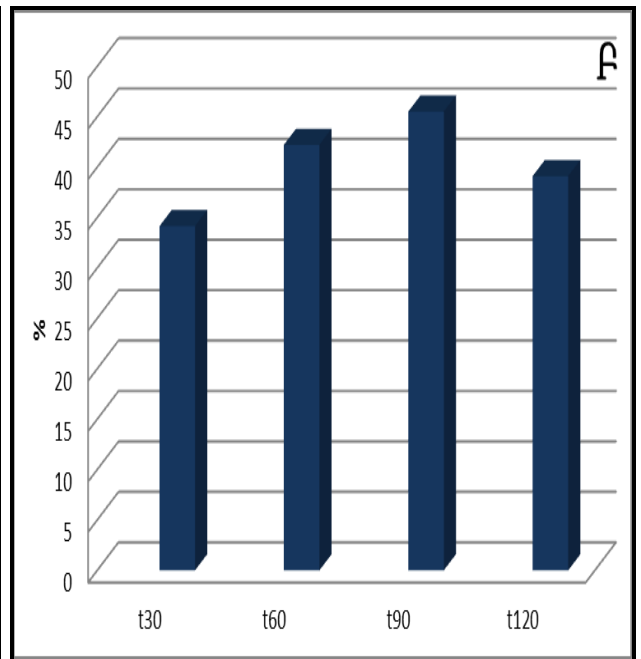
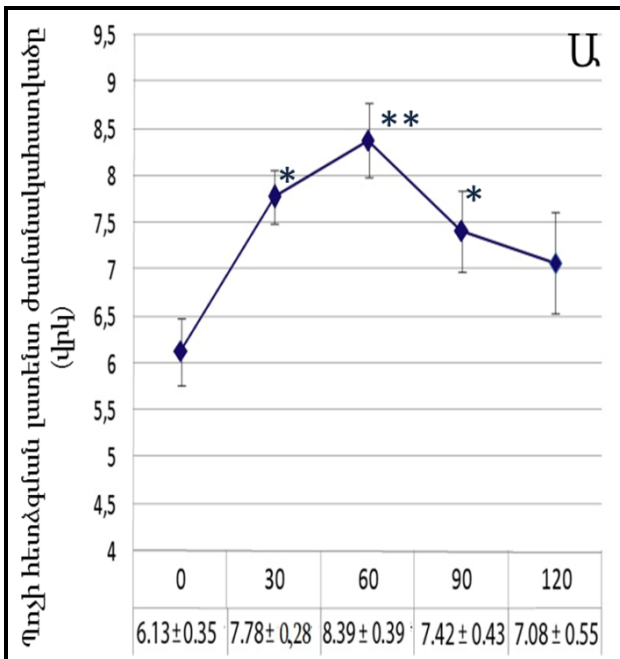
**Նկար 3.2.3.** NPAA-35 – ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը «tail-flick» թեստում՝ Ա- պոչի հետնոստի մամուկային փոփոխությունները (վրկ) ( $M \pm SE$ ,  $n=8$ ,  $*-p<0.005$  էլքային ցուցանիշի համեմատ), Բ-հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը %-ով ստուգիչ խմբի համեմատ

Կառույց-ակտիվություն և կապի ուսումնասիրումը ֆենիլպրոպիոնաթթվի ածանցյալների շարքում շարունակվեց NPAA-36-ի մոտ, որն իրենից ներկայացնում է 2-ամինո-2-մեթիլ-3-

Ֆենիլ պրոպիոնաթթու և տարբերվում է նախորդ միացություններից հիմնական շղթայում ամինոխմբի բացակայությամբ: Ինչպես վկայում են իրականացված փորձարկումների արդյունքները, այս միացությունը տարբերվում է բենզիլ ամինո պրոպիոնաթվի ածանցյալներից ոչ միայն հակաոնցիցեպտիվ ազդեցության քանակական բնութագրերով, այլ նաև էֆեկտի զարգացման արագությամբ: Այսպես, NPAA-36-ը 10 մգ/կգ դեղաչափով և/ո ներմուծման 30-րդ րոպեին մեծացնում է պոչի հետձգման ժամանակը 26.85%-ով ելքային արժեքի համեմատ՝ գերազանցելով բենզիլ ամինո պրոպիոնաթվի ուսումնասիրված ածանցյալների համանման ցուցանիշները: Միացության առավելագույն հակաոնցիցեպտիվ ազդեցությունը դրսևորվում է ներմուծումից 60 րոպե անց, երբ այն գերազանցում է մեկնարկային ցուցանիշը 36.78%-ով: Սկսած 90-րդ րոպեից գրանցվում է պոչի հետձգման ժամանակի նվազում, որը գերազանցում է ելքային արժեքը 20.98%-ով, իսկ 120-րդ րոպեին՝ 15.35%-ով (n=10) (Նկար 3.2.4Ա):

Այսպիսով, NPAA-36-ի հակաոնցիցեպտիվ ազդեցությունը թե՛ արտահայտվածությամբ, թե՛ հասունացման ժամանակահատվածով տարբերվում է NPAA-34 և NPAA-35 միացություններից, ինչը հիմնավորվում է նաև ստուգիչ խմբի համեմատ կատարված համեմատությամբ, որի տոկոսային արտահայտումը բերված է Նկար 3.2.4 Բ-ում: Ինչպես երևում է, NPAA-36-ի ազդեցությամբ 30, 60, 90, 120 րոպեների ստացված տվյալները գերազանցում են ստուգիչ խմբի արդյունքները 34.14%-ով, 42.2%-ով, 45.5%-ով և 39.1 %-ով համապատասխանաբար:





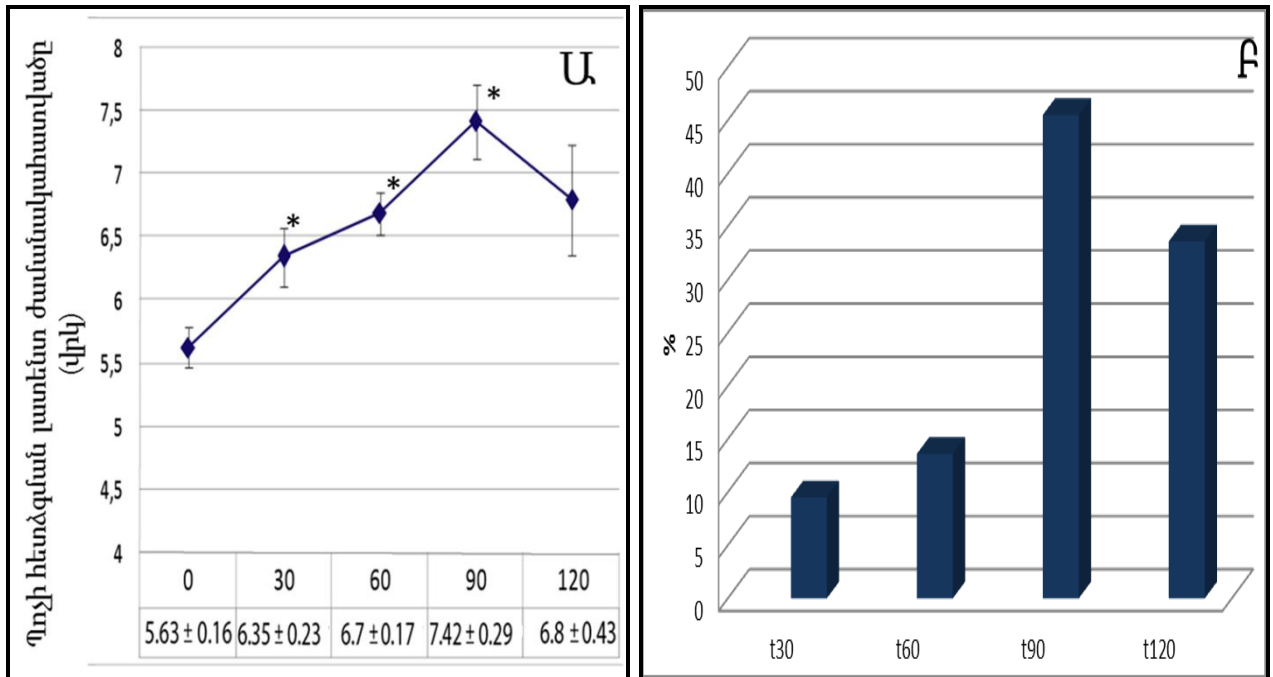
**Նկար 3.2.4.** NPAA-36 - ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը «tail-flick» թեստում՝

Ա- պոչի հետնոճգման ժամանակի փոփոխությունները (վրկ) ( $M \pm SE$ ,  $n=10$ ,  $*-p<0.01$ ,  $*-p<0.005$  էլքային ցուցանիշի համեմատ),  
 Բ- հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը %-ով ստուգիչ խմբի համեմատ

Ուսումնասիրվող շարքում հետազոտվող միազուն թյուններից հաջորդը հանդիսացավ ֆտորի ատոմ պարունակող NPAA-38-ը՝ S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր) ֆենիլ պրոպիոնաթթուն՝ հիմք ընդունելով գրականության մեջ հայտնի ֆտորի ատոմի առկայությանը ՈՍԲԴ-երի դեղաբանական ակտիվության ընդգծված բարձրացման փաստը (Ates M. et al., 2003):

Կատարված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ NPAA-38-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 30 րոպե անց պոչի հետնոճգման ժամանակը, համեմատ մեկնարկային ցուցանիշի, մեծանում է 12.89%-ով և շարունակում աճել՝ 60 րոպե անց կազմելով 19.11%, իսկ 90 րոպե անց՝ 31.78%: Այնուհետև գրանցվում է ազդեցության հետզհետե նվազում, և ներմուծումից 120 րոպե անց պոչի հետնոճգման ժամանակը գերազանցում է էլքային ցուցանիշը 20.89%-ով ( $n=8$ ) (Նկար 3.2.5 Ա): Չամեմատելով հետազոտվող միացության հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը բնութագրող ցուցանիշները ստուգիչ խմբի նույն

բնութագրերի հետ՝ հստակ երևում է, որ NPAA-38-ի ներարկումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց պոչի հետնոցման ժամանակը ստուգիչ խմբի համեմատ մեծանում է 9.5%, 13.6%, 45.34%, 33.6% համապատասխանաբար (Նկար 3.2.5 Բ):



**Նկար 3.2.5.** NPAA-38 - ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը «tail-flick» թեստում՝

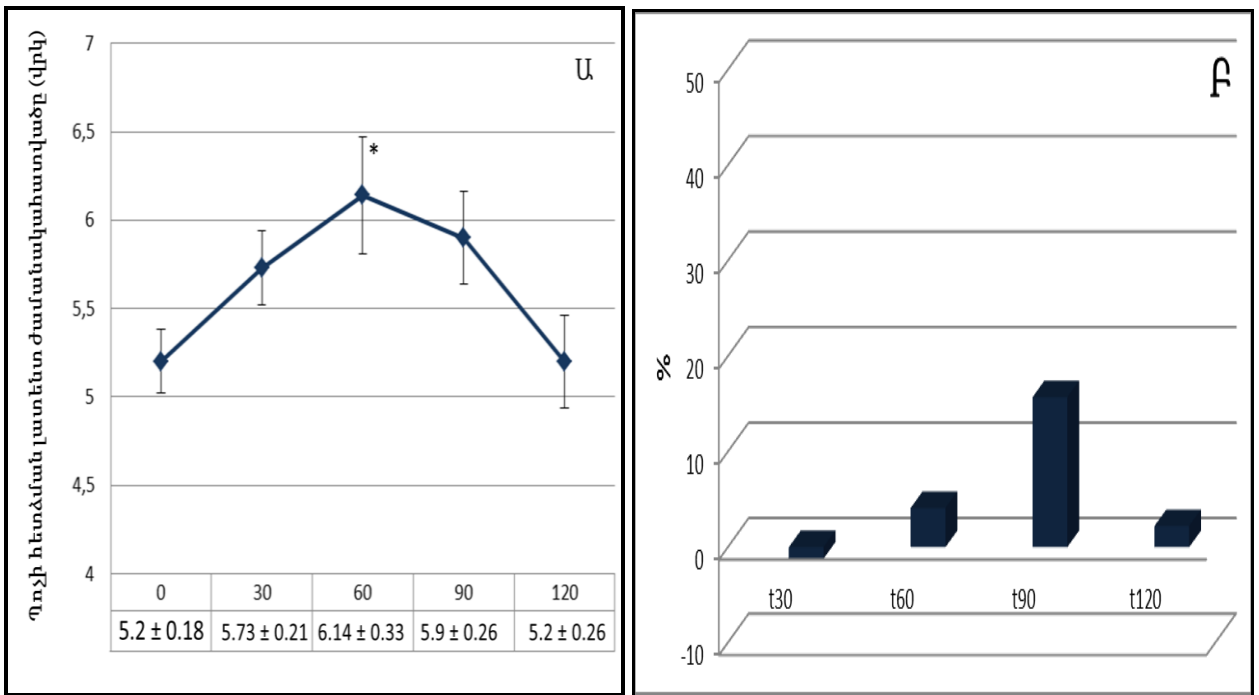
Ա- պոչի հետնոցման ժամանակի փոփոխությունները (վրկ) ( $M \pm SE$ ,  $n=8$ ,  $*-p<0.01$  ելքային ցուցանիշի համեմատ), Բ- հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը %-ով ստուգիչ խմբի համեմատ

Ինչպես երևում է ստացված արդյունքներից NPAA-38 միացության ներարկումից հետո 30 և 60 րոպեներին գրանցված ցուցանիշների համաձայն նոցիցեպտիվ արտահայման թուլացման հատկություններով զիջում է հետազոտված նախորդ բոլոր միացություններին: Սակայն բերվածը չի կարող հիմք հանդիսանալ պնդելու, որ NPAA-38-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը NPAA-34-ից, NPAA-35-ից և NPAA-36-ից ավելի թույլ է, քանի որ ազդեցության 90-րդ րոպեին նկատվում է էֆեկտի կտրուկ բարձրացում: Ազդեցության հասունացման նկարագրված բնույթը մեկնաբանելու համար կարելի է ենթադրել, որ ֆտորի ատոմի ներմուծումը ուսումնասիրվող կառուցվածքի մեջ բարձրացնում է միացության

լիպոֆիլ ությունը, ինչը գրականության մեջ նկարագրված է մի շարք մոլեկուլների նմանատիպ փոփոխության վերաբերյալ (Yamakawa N. et al., 2010):

Չետազոտված միացությունների հականոցիցեպտիվ ազդեցության վերաբերյալ ավելի ամբողջական եզրահանգման գալու համար հարկ եղավ համեմատել դրանց հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը 10 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆենի (Rodriguez-Silverio J. et al., 2005) նման էֆեկտի հետ՝ հիմք ընդունելով, որ վերջինս լինելով արիլպրոպիոնաթթվի ածանցյալ, հանդիսանում է ուսումնասիրվող նյութերի կառուցվածքային նմանակը:

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերը, կետոպրոֆենի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 30 րոպե անց պոչի հետձգման ժամանակը ելքային ցուցանիշի համեմատ մեծանում է 10.1%-ով, 60 րոպե անց՝ 18.03%-ով: 90 րոպե անց գրանցվել է էֆեկտի նվազում և պոչի հետձգման ժամանակը գերազանցել է մեկնարկային ցուցանիշը 13.5%-ով՝ հասնելով իր ելակետային մակարդակին ներմուծումից 120 րոպե անց (n=8) (Նկար 3.2.6 Ա): Կետոպրոֆենի բերված ցուցանիշների և ստուգիչ խմբի միևնույն արդյունքների համեմատական վերլուծությունը փաստեց, որ կետոպրոֆենի ներարկումից 30 րոպե անց գրանցված լատենտ ժամանակը գրեթե չի տարբերվում ստուգիչ ցուցանիշից (նվազում է 1.29%-ով): Կետոպրոֆենի ներարկումից 60, 90 և 120 րոպե հետո պոչի հետձգման արձանագրված ժամանակները տարբերվում էին ստուգիչ խմբի նույն բնութագրերից, գերազանցելով դրանց 4.03%-ով, 15.7%-ով և 2.2%-ով համապատասխանաբար (Նկար 3.2.6 Բ):



**Նկար 3.2.6.** Կետոպրոֆենի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը «tail-flick» թեստում՝ Ա-արչի հետձգման ժամանակի փոփոխությունները (վրկ) ( $M \pm SE$ ,  $n=8$ ,  $*-p < 0.05$  էլքային ցուցանիշի համեմատ), Բ-հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը %-ով ստուգիչ խմբի համեմատ

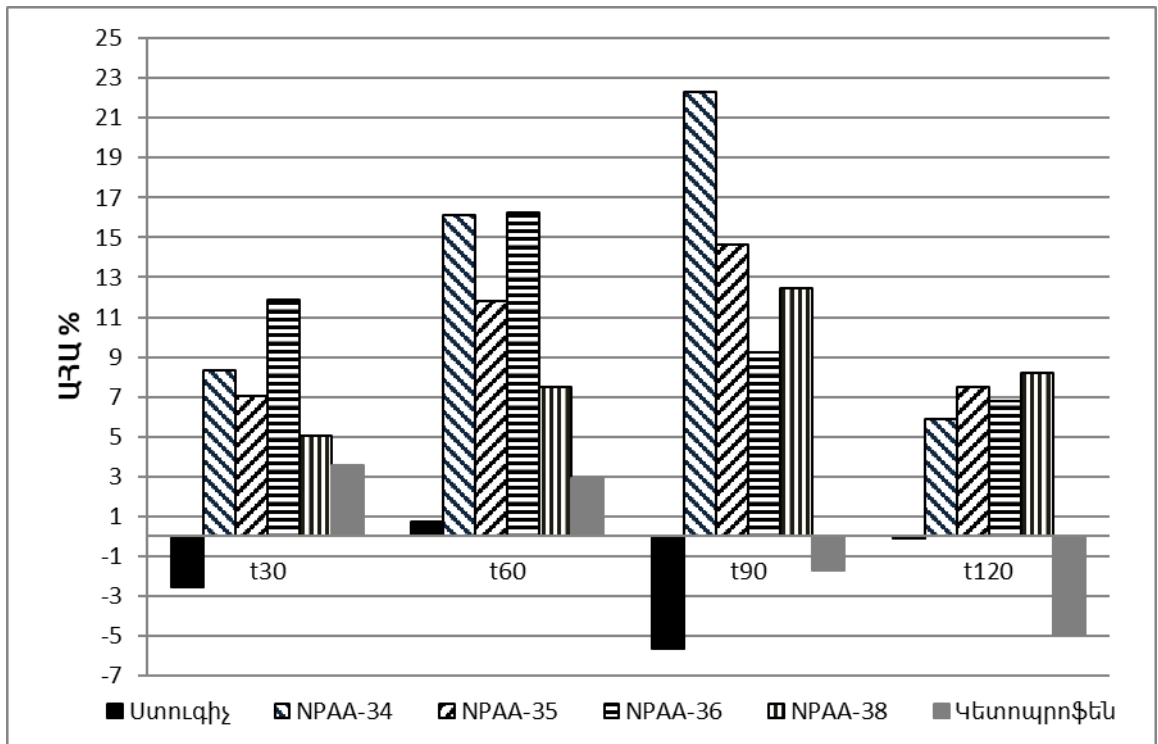
Հիմնվելով գրականության մեջ ընդունված մոտեցման վրա՝ միացությունների հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը և իարժեք գնահատելու համար՝ հաստատել փորձերում ստացված արդյունքները տկոսով արտահայտված նոցիցեպիայի առավելագույն հնարավոր արժեքի տկոսի /ԱՐԱ %/ հաշվարկով (Biroi M. et al., 2016)՝ իրականացվել է նաև նշված մեծության արտածումը հետազոտվող միացությունների համար:

ԱՐԱ տկոսի հաշվարկի արդյունքները հետազոտվող միացությունների 10 մգ/կգ դեղաչափի համար ցույց են տվել (Նկար 3.2.7), որ.

- NPAA-34-ի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց նոցիցեպիայի գործակիցը կազմում է 8.35%, 16.11%, 22.28%, 5.88%՝ համապատասխանաբար:
- NPAA-35-ի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց նոցիցեպիայի գործակիցը կազմում է 7.04%, 11.83%, 14.61%, 7.48%

համապատասխանաբար :

- NPAA-36-ի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց նոցիցեպիայի գործակիցը կազմում է 11.88%, 16.3%, 9.3%, 6.8% :
- NPAA-38-ի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց նոցիցեպիայի գործակիցը կազմում է 5.04%, 7.48%, 12.44%, 8.17%:
- Կետոպրոֆենի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե անց նոցիցեպիայի գործակիցը կազմում է 3.55%, 2.89%, -1.71%, -4.97%:



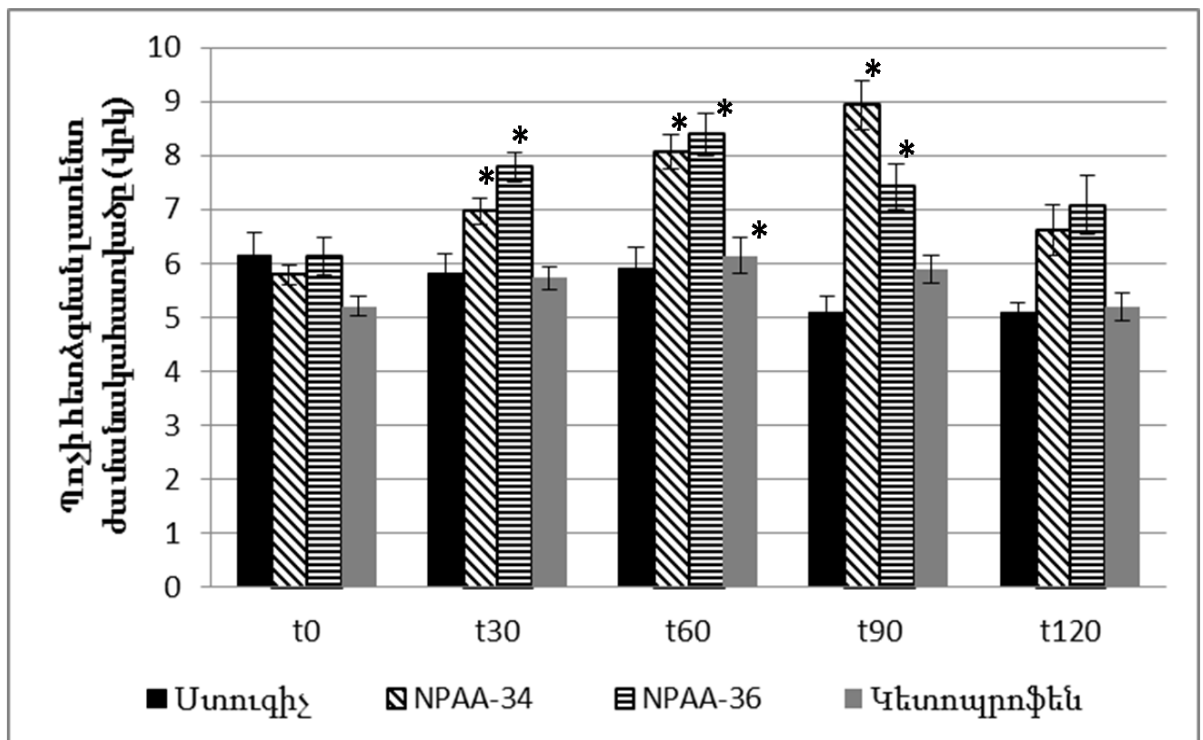
**Նկար 3.2.7.** NPAA-34, NPAA-35, NPAA-36, NPAA-38 միացու թյ ու ն ների և կետոպրոֆենի 10 մգ/կգ դեղաչափով ԱՅԱ տոկոսը

Այսպիսով, ամփոփելով ուսումնասիրված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հականոցիցեպտիվ հատկությունը բնութագրող փորձերի արդյունքները՝ կարելի է եզրահանգել, որ դրանք օժտված են ցավազրկող ազդեցությամբ: Ընդ որում, արձանագրված հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը իրականանում է ոչ միայն ծայրամասային, այլ նաև կենտրոնական մեխանիզմների մասնակցությամբ:

Համեմատելով կետոպրոֆենի և ոչ սպիտակուցային ուսումնասիրված ամինաթթուների հականոցիցեպտիվ

ակտիվությունները՝ գնահատված “tail-flick” թեստում՝ ակնհայտ է դառնում, որ հետազոտվող միացությունների ցավազրկող ազդեցությունը կետոպրոֆենի համեմատ արտահայտված է: Հավանաբար սապայմանավորված է կետոպրոֆենի ազդեցության առավել աստիճայրամասային մեխանիզմով (Dogrul A. et al., 2007): Ստացված տվյալները արժևորվում են նաև նրանով, որ կարող են անուղղակի ապացույց հանդիսանալ ուսումնասիրված ոչ սպիտակուցային միևնաթթուների ուղեղ-արյունային պատնեշ թափանցելու ունակության վերաբերյալ (Жамгарян А.Г., 2008):

Բացի այդ բացահայտվել է, որ բենզիլ ամինոպրոպիլաթի S- և R-էնանտիոմերները իրենց ցուցաբերած ազդեցություններով գերազանցում են նույն շարքի ֆտորածանցյալին: Ավելին, առավել ակտիվ է S-էնանտիոմեր հանդիսացող NPAA-34 միացությունը:



**Նկար 3.2.8.** NPAA-34-ի և NPAA-36-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցության համեմատական բնութագիրը կետոպրոֆենի և ստուգիչ խմբի հետ ( $M \pm SE$ ,  $*-p < 0.05$  էլքային ցուցանիշի համեմատ)

Բերված համեմատական վերլուծության արդյունքները հակաբորբոքային ազդեցությունը բնութագրող տվյալների հետ մեկ տեղման անշեցին, որ առավել ուշադրության են արժանի NPAA-34 և NPAA-36 միացությունները (Նկար 3.2.8), որոնց հետագա

ուսումնասիրումը շարունակվեց վերջիններիս ազդեցության բորբոքման մարկերների որոշման, ինչպես նաև դրանց կողմից ՈՍՐԲԴ-երին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների ուսումնասիրման ուղղությամբ:

### **3.3.Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությունը ցիտոկինների պարունակության վրա**

Նախկինում կատարված հետազոտությունների արդյունքների համաձայն (Zhamharyan A. G. et al., 2014) հեղինակները եզրակացրել են, որ հետազոտվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցության թիրախն է հանդիսանում ՑՕԳ ֆերմենտը, որով և պայմանավորված է դրանց հակաբորբոքային ակտիվությունը: Սակայն հակաբորբոքային դեղերի թիրախ կարող է հանդիսանալ ոչ միայն արախիդոնաթթվի մետաբոլիկ կասկադը՝ իր ֆերմենտներով ( $\text{CO}_2$ , ՑՕԳ, ԼՕԳ), այլ և լեյկոտրիենները և դրանց ընկալիչները: Իրոք, ՈՍՐԲԴ-երի որոշ ներկայացուցիչների համար ցույց է տրված դրանց՝ ցիտոկինների արտադրությանը փոփոխելու ազդեցությունը (Leyla –Lopez N. et al., 2016):

Վերը նշվածի հիման վրա NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուների ազդեցության այլ հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով ուսումնասիրվեց վերջիններիս բորբոքման մարկերների քանակական փոփոխությունները կանխելու ունակությունը:

Նշված նպատակով ուսումնասիրվել է հետազոտվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությունը ցիտոկինների ձերբազատման վրա՝ հիմք ընդունելով դրանց անհերքելի դերը բորբոքման գործընթացում և փորձարարական հայտնի մոտեցումը՝ հակաբորբոքային հատկությամբ օժտված միացությունների հնարավոր ազդեցության մեխանիզմների բացահայտման նպատակով վեր հանել վերջիններիս ցիտոկինների քանակը փոփոխելու ունակությունը: Ուսումնասիրության համար ընտրվել են IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  և INF- $\gamma$ ՝ հաշվի առնելով դրանց մասնակցությունը բորբոքման գործընթացում:

Ցիտոկինների էքսպրեսիան, որոնց մեծամասնությունը արտադրվում է ակտիվացված մակրոֆագերի և լիմֆոցիտների կողմից, կարգավորվում է NF-kB-ի և AP-1-ի մասնակցությամբ և

Խթանվում LPS-ի, ROS-ի, որոշ բակտերիալ էնդոտոքսինների ազդեցությամբ: IL-1 $\beta$ -ն և TNF- $\alpha$ -ն բորբոքման պրոցեսում ներգրաված երկու հիմնական ցիտոկիններն են: Դրանք էնդոթելյալ բջիջներում խթանում են ադիեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիան, որը մեծացնում է էլեկոցիտների կապումը և հավաքագրումը: Դրանք մասնակցում են նաև այլ ցիտոկինների (մասնավորապես IL-6, IL-8) և էլեկոզանոիդների արտադրության գործընթացում: TNF- $\alpha$ -ն խթանում է հյուսվածքային ֆիբրոբլաստների արտադրությունը, պրոլիֆերացիան և արտաբջջային մատրիքսի ձևավորումը: IL-6-ի քանակի աճը մատնանշում է բորբոքումը սուր ֆնոլյթից քրոնիկի տեղաշարժվելու ուղղությամբ՝ փոխելով էլեկոցիտների ինֆիլտրատում պրոլիմորֆոնուկլեար նեյտրոֆիլները՝ մոնոցիտ/մակրոֆագերի: IFN $\gamma$  կամ II տիպի ինտերֆերոնը հանդիսանում է ցիտոկին, որը կարևոր է վիրուսային, որոշ բակտերիալ և նախակենդանիներով հարուցված վարակների դեմ բնածին և հարմարողական իմունիտետի ձեռքբերման համար:

Իմունային համակարգում IFN $\gamma$ -ի կարևորությունը բխում է վիրուսի վերարտադրության ուղղակի արգելման ունակությունից, և որ ամենակարևորն է իր իմունոխթանիչ և իմունոկարգավորիչ ազդեցությունից: IL-10-ը համարվում է հակաբորբոքային ցիտոկին և նպաստում է նախաբորբոքային ազդակների վարկարգավորմանը:

Յետազոտվող ամինաթթուների ազդեցությունը ցիտոկինների մակարդակի վրա ուսումնասիրելու համար հիմք հանդիսացան նաև վերջին տարիներին տպագրված տվյալները (Maiuri A. et al., 2015), համաձայն որոնց նշված ցիտոկինները բացի բորբոքման գործընթացին միջամտելուց, վատթարացնում են նաև հակաբորբոքային դեղերով պայմանավորված միջարք կողմնակի ազդեցությունները: Այսպես, ապացուցվել է, որ ՈՍՐԲ-երի լյարդաթուլանային ազդեցությունը պոտենցվում է բորբոքային ցիտոկինների (հատկապես TNF- $\alpha$  և INF- $\gamma$ ) ազդեցությամբ: Ավելին, որոշ հեղինակներ ՈՍՐԲ-երի գաստրոտոքսիկ ազդեցությունը կապում են ինչպես դրանց ուղղակի գրգռիչ ազդեցությամբ ԱՍՐ-ի բջիջների վրա, այնպես էլ TNF- $\alpha$ -ի կոմպենսատոր կոլտակմամբ, որի արտադրությունը կարգավորվում է բացասական հետադարձ կապով P $\gamma$ E $_2$ -ի



ազդեցությամբ: ՈՍՀԲԴ-երը, պաշարելով 304 ֆերմենտը անուղղակի կերպով խթանում են TNF- $\alpha$ -ի արտադրությունը:

Հետազոտվող ամինաթթուների ազդեցությունը ցիտոկինների մակարդակի վրա ուսումնասիրելուց առաջ որոշվել է դրանց ցիտոտոքսիկությունը: Բջջապան ազդեցությունը գնահատվել է մոնոցիտների և PBMC-ների մակարդակի վրա: Ինչպես վկայում են Ջոսքայի ցիտոմետրիայից (flow cytometry) ստացված տվյալները հետազոտվող ամինաթթուները զուրկ են ցիտոտոքսիկ ազդեցությունից: Դրամասին է խոսում այն փաստը, որ ամբողջական արյունից լիմֆոցիտները ու մոնոցիտները անջատելուց և հաշվելուց հետո դրանց PI-ի հայտածումից ստացված թվային ցուցանիշները գրեթե չեն տարբերվում, երբ նույն գործընթացը իրականացվում է հետազոտվող ամինաթթուների ներկայությամբ (աղյուսակ 3.3.1).

**Աղյուսակ 3.3.1.**

**Ոչ սպիտակուլային ամինաթթուների ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը:**

**Տվյալները բերված են  $M \pm SE$  արժեքների ձևով (n=6):**

Խումբ	Խտություն ( $\mu$ M)	PBMC Ընդհանուր %	PBMC Մահացած %	Մոնոցիտներ Ընդհանուր %	Մոնոցիտներ Մահացած %
Ստուգիչ	0	89.8 $\pm$ 1.82	1.25 $\pm$ 0.17	13.92 $\pm$ 0.64	3.42 $\pm$ 0.51
NPAA-34	500	90.8 $\pm$ 0.99	1.12 $\pm$ 0.19**	13.58 $\pm$ 0.86	2.7 $\pm$ 0.49**
NPAA-36	500	90.8 $\pm$ 1.03	0.98 $\pm$ 0.13**	13.65 $\pm$ 0.92	2.56 $\pm$ 0.35**

**\*\* $-p > 0.05$ , ստուգիչ խմբի համեմատ**

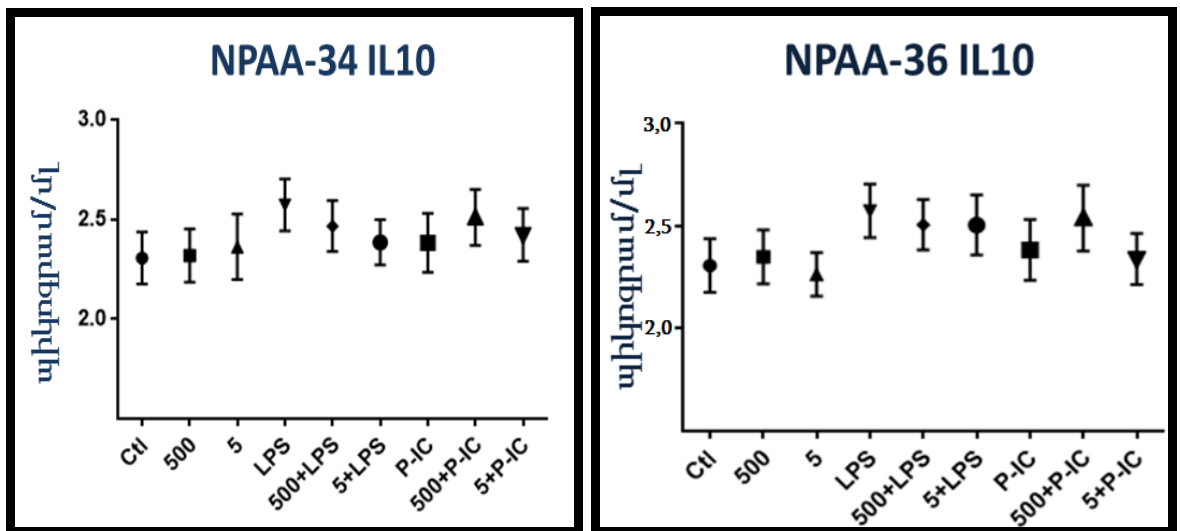
Այսպիսով կատարված հետազոտությունը ցույց տվեցին, որ ամինաթթուները զուրկ են ցիտոտոքսիկ ազդեցությունից, ինչը համահունչ է ժամհարյան Ա.Գ. և համահեղինակների կողմից ամինաթթուների ցիտոտոքսիկության որոշման MTT թեստով ստացված տվյալների հետ (Жамгарян А.Г. и соав., 2017):

Հաջորդիվ իրականացվել է հետազոտվող ամինաթթուների ազդեցությամբ առողջ կամավորների ծայրամասային արյան

մոնոնուկլեար բջիջներից (PBMC) ցիտոկինների էքսպրեսիայի և արտադրման գործընթացի ուսումնասիրությունը: PBMC-ներից ցիտոկինների՝ մասնավորապես IL-1 $\beta$ -ի, IL-6-ի, IL-10-ի, TNF- $\alpha$ -ի և INF- $\gamma$ -ի, էքսպրեսիան և արտադրումը խթանելու նպատակով օգտագործվել է երկու մակածիչ՝ LPS և Poly IC, որոնք հանդիսանում են բակտերիալ և վիրուսային տոքսինների համապատասխան արտադրումը:

Յետագոտություն արդյունքները վկայում են, որ թե LPS-ով և թե Poly IC –ով խթանված հակաբորբոքային IL-10-ի, նախաբորբոքային IL-6-ի և իմունոկարգավորիչ INF- $\gamma$ -ի արտադրությունը ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների առկայությամբ ինկուբացնելիս էական փոփոխություն չեն ենթարկվում (նկար 3.3.2, նկար 3.3.3):

Ներկայացված փաստի վերլուծություն հարցում ուշադրություն են արժանանում գրականության մեջ բերված տվյալները, համաձայն որոնց ՈՍՐԲԴ-երի 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալները ընկճում են IL-10-ի արտադրությունը, որը կարող է հանգեցնել իմուն համակարգի «հակաբորբոքային կոմպոնենտի» ընկճման և դրանով պայմանավորված հակաբորբոքային ազդեցության արտահայտման թուլացման (Mascagni P. et al, 2000):

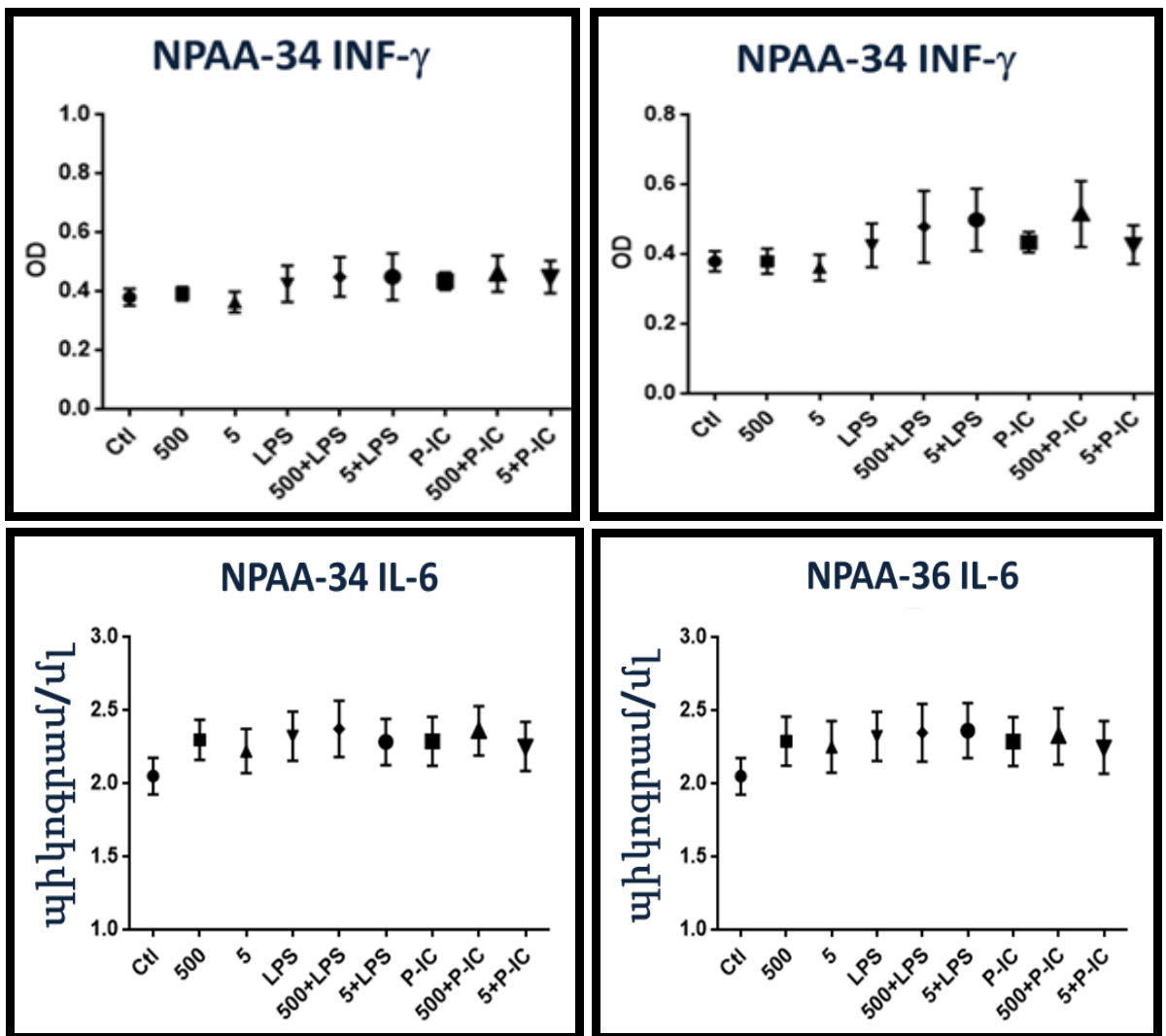


**Նկար 3.3.2.** NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուների ազդեցությունը IL-10-ի արտադրության վրա արտահայտված պիկոգրամ/մլ -ով ( $M \pm SE$ ,  $n=6$ )

Նշված փաստը վկայում է, որ NPAA-34-ի և NPAA-36-ի ազդեցության ներքին էյկին միջնորդված մեխանիզմը թեև բացակայում է, սակայն

այն փաստորեն չի խոչընդոտում ազդեցության հիմնական թիրախով պայմանավորված հակաբորբոքային ազդեցության արտահայտված ությանը:

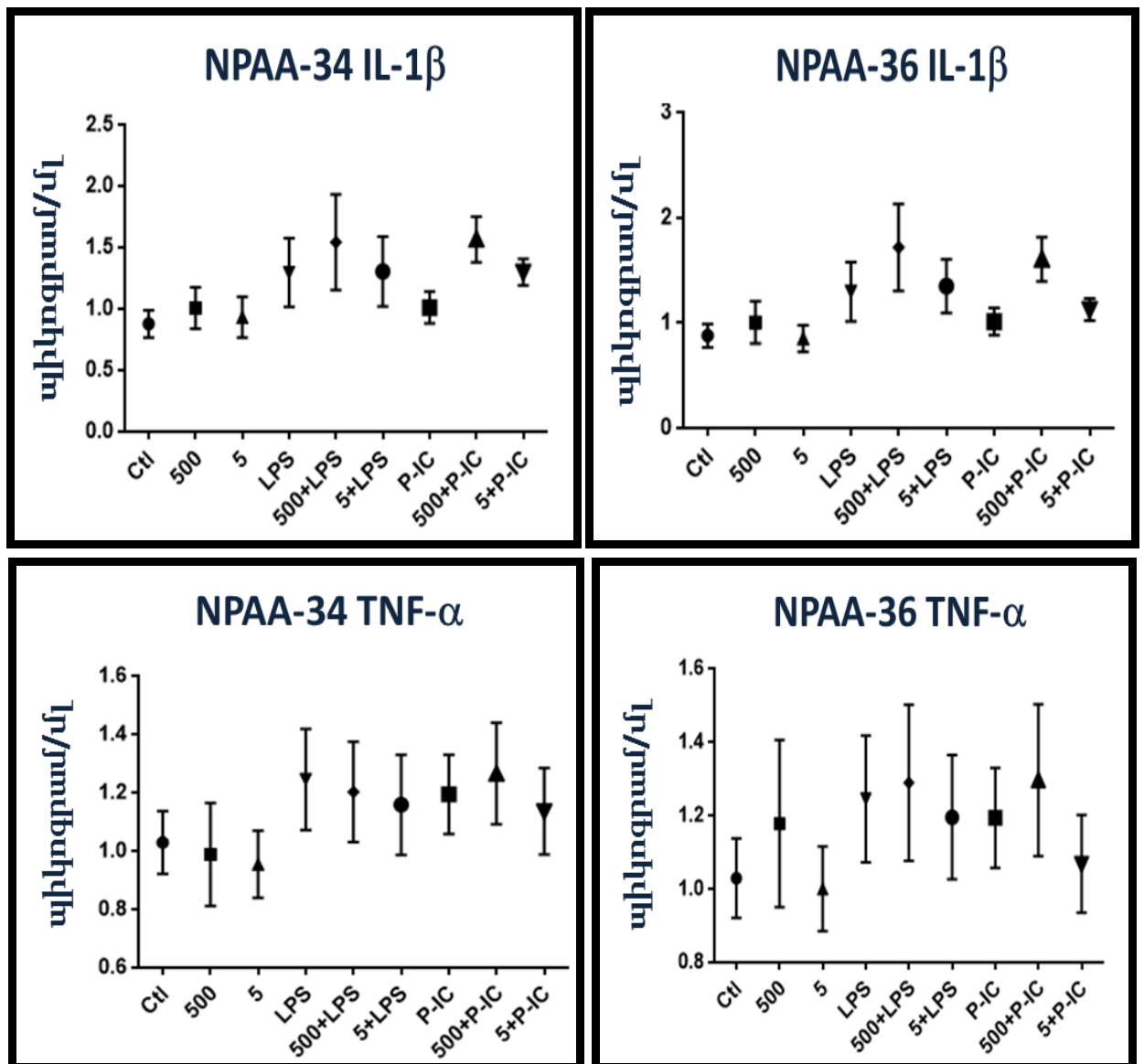
Պրոֆենների համար նկարագրված է մի շարք հետաքրքիր ֆենոմեն: Այս շարքի միացությունները ի տարբերություն այլ ՈՍՐԲ-երի, պրոստագլանդինների քանակի նվազեցման հետ մեկտեղ կոմպենսատոր բարձրացում են IL-1 $\beta$ -ի և TNF- $\alpha$ -ի արտադրությունը: Այս ցիտոկիններից հատկապես TNF- $\alpha$ -ի կուտակումով է բացատրվում ՈՍՐԲ-երին բնորոշ այնպիսի կողմնակի ազդեցություններ, ինչպիսիք են գաստրո- և հեպատոտոքսիկությունը:



**Նկար 3.3.3.** NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուների ազդեցությունը IL-6-ի և INF- $\gamma$ -ի արտադրության վրա արտահայտված պիկոգրամ/մլ -ով և OD-ով (M $\pm$ SE, n=6)

Հիմք ընդունելով նշվածը, հետազոտվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությամբ ուսումնասիրվեցին նաև TNF- $\alpha$ -ի և IL-1 $\beta$ -ի քանակական փոփոխությունները *in vitro* պայմաններում (նկար 3.3.4): Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ NPAA-34 և NPAA-36 ամինաթթուները չեն հանգեցնում TNF- $\alpha$ -ի քանակի աճին, ինչպես դա նկատվում է պրոֆենների շարքի ՈՍՐԲԴ-երի մոտ:

Ստացված փաստի և ուսումնասիրվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կառուցվածքային առանձնահատկությունների հիման վրա կարելի է ենթադրել, որ դրանցից ակնկալվող ՈՍՐԲԴ-երին բնորոշ ստամոքսի և լյարդի վրա կողմնակի ազդեցությունները կարտահայտվեն համեմատաբար ավելի թույլ:



**Նկար 3.3.4.** NPAA-34 և NPAA-36 ամփնաթթուների ազդեցությունը IL-1β-ի և TNF-α-ի արտադրության վրա, արտահայտված պիկոգրամ/մլ -ով ( $M \pm SE$ , n=6)

**3.4. Ոչ սպիտակուցային ամփնաթթուների ազդեցությունը մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) պարունակության վրա**

Չե տազոտվող ոչ սպիտակուցային ամփնաթթուների բացահայտված հակաբորբոքային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմների հայտնաբերման նպատակով ուսումնասիրվել է նաև դրանց ազդեցությունը մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) պարունակության վրա: ՄԴԱ-ի քանակական որոշման համար հիմք հանդիսացան գրականության մեջ հայտնի բորբոքման ընթացքում դրա կուտակման փաստը (Bilici D. et al., 2002), որն իրականանում է հետևյալ ճանապարհով: Այսպես, բորբոքման ժամանակ նկատվող արափոկոնաթթվից պրոստագլանդինների առաջացման խթանման հետ մեկտեղ հյուսվածքներում կուտակվում է նաև մալոնային դիալդեհիդը (Wang L.H. et al. 2001): Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ուսումնասիրվող միացությունների ազդեցության թիրախն է հանդիսանում ՑՕԳ ֆերմենտը, ենթադրվեց, որ դրա պաշարումը, բորբոքման միջարթ մեդիատորների սինթեզի ընկճման հետ մեկտեղ, կարող է բերել նաև ՄԴԱ-ի քանակի նվազեցմանը:

Իրականացված փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ բորբոքման քսիլոլային թեստում ստուգիչ խմբի առնետների ինտակտ և բորբոքված ականջների հյուսվածքներից ստացված նմուշների գոլնավորման ինտենսիվությունները ի պատասխան թիրոբարբիտուրաթթվի ավելացմանը խիստ տարբերվում են:

Կատարված հաշվարկները հաստատեցին, որ ստուգիչ խմբի առնետների ինտակտ և բորբոքված ականջների 1 գ հյուսվածքում ՄԴԱ-ի պարունակությունը կազմել է համապատասխանաբար  $0.48 \pm 0.05$  և  $1.12 \pm 0.13$  մկմոլ՝ տարբերվելով միմյանցից ավելի քան 2 անգամ (n=6) ( $0.64$  մկմոլ -ով) (աղյուսակ 3.4.1):

**Աղյուսակ 3.4.1**

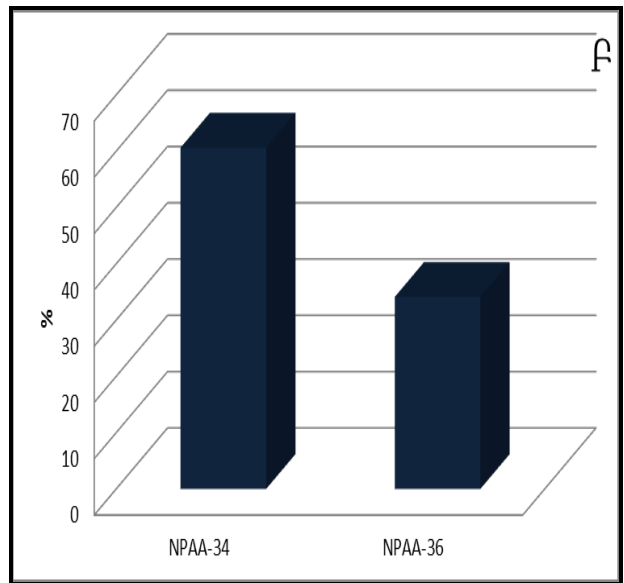
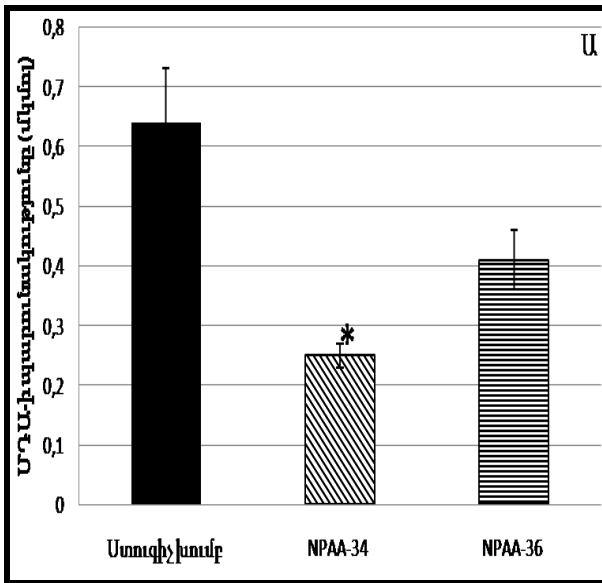
**ՄԴԱ-ի քանակական պարունակությունը ստուգիչ և փորձարարական խմբերում, արտահայտված մկմոլ-երով, M±SE, n=6:**

	Ինտակտ ականջ	Բորբոքված ականջ	Δ
Ստուգիչ խումբ	0.48 ± 0.05	1.12 ± 0.13	0.64±0.09
NPAA-34	0.68 ± 0.06	0.93 ± 0.05	0.25± 0.02*
NPAA-36	1.26 ± 0.08	1.68 ± 0.07	0.42± 0.05

**\*-p<0.01 ստուգիչ համեմատ**

Առնետներին NPAA-34-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներմուծման պարագայում նրանց ինտակտ և բորբոքված ականջների ՄԴԱ-ների պարունակության տարբերությունը, համեմատ ստուգիչ խմբի նույն բնութագրի հետ, նկատելիորեն նվազում է: Ինչպես երևում է Նկար 3.4.2Ա-ից, նշված միացությունն ներմուծման պայմաններում առնետների ինտակտ և բորբոքված ականջների 1 գրամ հատվածներում ՄԴԱ-ի պարունակությունը կազմել է համապատասխանաբար 0.68±0.06 մկմոլ և 0.93±0.05 մկմոլ՝ տարբերվելով միմյանցից 0.25 մկմոլ-ով (n=6) (p < 0.01) (աղյուսակ 3.4.1): Բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հետազոտվող ամինաթթուներն մեղմում է օքսիդատիվ սթրեսի զարգացումը բորբոքման օջախում՝ նվազեցնելով բորբոքված և ինտակտ ականջների հյուսվածքում ՄԴԱ-ի պարունակությունների տարբերությունը 60.6%-ով ստուգիչ խմբի համեմատ:

Հակաօքսիդանտային հատկությունները ուսումնասիրվել են նաև NPAA-36 միացության համար: Համաձայն կատարած փորձերի արդյունքների, երբ հետազոտվող միացության 10մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 30 րոպե անց իրականացվում է բորբոքման քսիլոլային թեստը, ապա ՄԴԱ-ի պարունակության ցուցանիշները առնետների ինտակտ և բորբոքված ականջների 1 գրամ հյուսվածքներում կազմում են համապատասխանաբար 1.26±0.08 մկմոլ և 1.68±0.07 մկմոլ, տարբերվելով միմյանցից 0.42 մկմոլ-ով (n=6) (p > 0.05) (աղյուսակ 3.4.1), ինչը զիջում է ստուգիչ խմբի նույն ցուցանիշը 34.1%-ով (Նկար 3.4.2Բ):



**Նկար 3.4.2.** ՄԴԱ-ի պարունակությունը առնետների ականջների հյուսվածքում՝ ( $M \pm SE$ ,  $n=6$ ,  $*-p < 0.01$  ստուգիչ խմբի համեմատ) արտահայտված մկմոլ-երով (Ա) և հետազոտվող միացությունների կողմից դրակուտակումը կանխելու ունակությունը %-ով (Բ)

Այսպիսով ուսումնասիրվող ամինաթթուների հակաօքսիդանտային հատկությունների ուսումնասիրումը թույլ տվեց փաստելու վերջիններիս օքսիդատիվ գործընթացները կանխելու ունակությունը: Միացությունների այս ազդեցությունը ամենայն հավանականությամբ կարելի է կապել վերջիններիս ՏՕԳ-ը պաշարելու հատկությամբ, քանի որ միջարք հեղինակներ ՈՍՅԲԴ-երի լիպիդային գերօքսիդացումը ընկճելու հատկությունը բացատրում են նաև վերջիններիս կողմից ՄԴԱ-ի քանակը նվազեցնելու փաստով (Fomenko I. et al., 2014):

### 3.5. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների խոցածին ակտիվություն ուսումնասիրությունը

Ցավի և բորբոքման կառավարման հարցում չափազանց կարևորված ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի զարգացման գործընթացի անխախտելի հիմնահարցերից է նոր կառուցված միջոցների հիմնական ազդեցության մեխանիզմից բխող խոցածին ունակության գնահատումը (McCarberg B. and Cryer B., 2015): Սովորաբար հենց խոց առաջացնելու արտահայտվածությամբ է որոշվում նոր

ստեղծված ՈՍՐԲԴ-ի հնարավոր կիրառման հեռանկարը և հետագա ճակատագիրը:

Վերը նշվածը կարևորեց ուսումնասիրված ամինաթթուների շարքում բացահայտված հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ ակտիվություններով մյուսներին գերազանցող NPAA-34-ի և NPAA-36-ի ադեստամոքսային համակարգի (ԱՍՀ) լորձաթաղանթի վրա ունեցած վնասող ազդեցությունը:

Իրականացված փորձերում խոց հարուցելու նպատակով միացությունների 50 մգ/կգ և 100 մգ/կգ լուծույթների ներմուծումը կատարվել է ատրավմատիկ զոնդի օգնությամբ մարսողական ճանապարհով՝ ելնելով այն հանգամանքից, որ ՈՍՐԲԴ-երի խոց առաջացնելու հատկությունը իրականանում է ինչպես թթվային բնույթի միացություններին բնորոշ տեղային գրգռիչ, այնպես էլ՝ ընդ որում հիմնականում, համակարգային ազդեցությամբ (ՑՕԳ ֆերմենտի պաշարման հետևանքով գաստրոպրոտեկտիվ պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճմամբ):

Ուսումնասիրվող միացությունների խոցածին ակտիվությունը գնահատելու համար կատարվել է ստամոքսի լորձաթաղանթում արյունազեղումների առկայության վիզուալ գնահատում, որի թվային արտածումը իրականացվել է վնասված լորձաթաղանթի (ներառյալ արյունազեղված հատվածները) մակերեսի հաշվարկով՝ Image J ծրագրի օգնությամբ (Park H. et al., 2013, Ren M. et al. 2003):

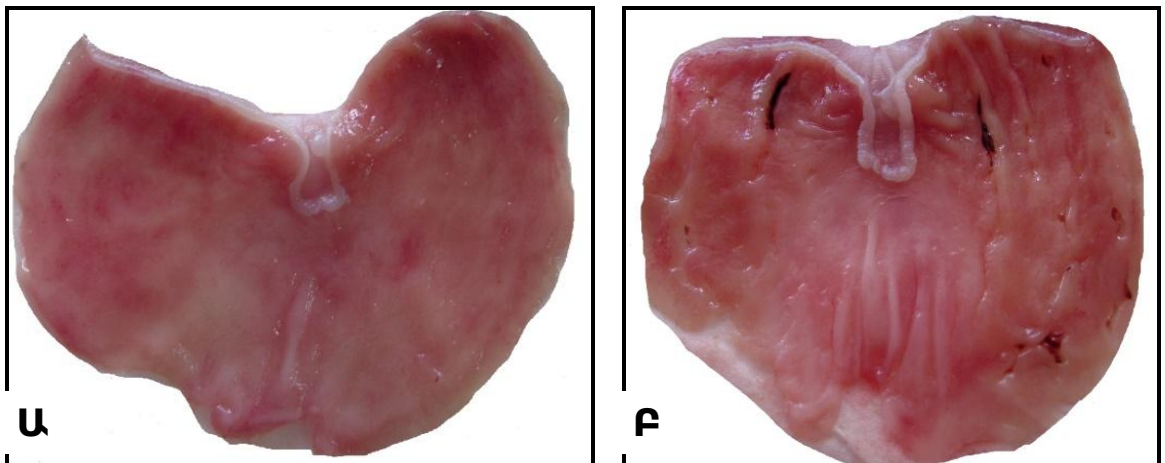
Նկար 3.5.1-ում բերված զննման ենթարկված ստամոքսների պատկերից ակնհայտ է, որ 0,5 մլ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ ստացած ստուգիչ խմբի առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթը չի ենթարկվել որևէ տեսանելի փոփոխության:

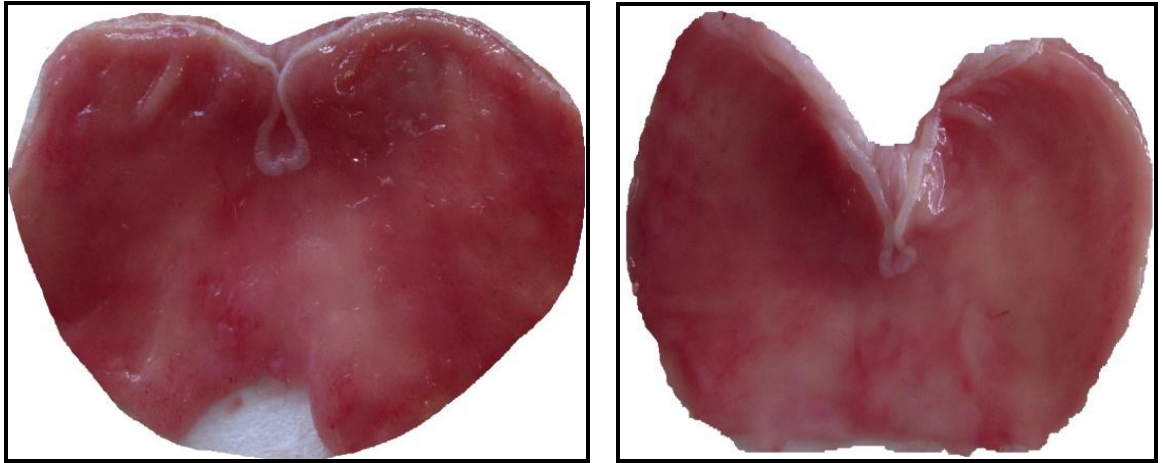
Բացարձակ այլ է պատկերը 50 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆենի ազդեցությանը ենթարկված առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթում, որը բնութագրվում է բազմաթիվ խոցանման գոյացություններով: Ինչպես վկայում են իրականացված հաշվարկի արդյունքները, ստամոքսի վնասված լորձաթաղանթի գումարային մակերեսը հասնում է մինչև  $15.22 \pm 0.7$  մմ<sup>2</sup> (n=8), որը կազմում է ընդհանուր մակերեսի ( $757.85 \pm 47.86$  մմ<sup>2</sup>) 2.01%-ը (Նկար 3.5.2):



NPAA-34-ի per os ճանապարհով երկու օր ներմուծման պայմաններում իրականացված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ 50 մգ/կգ դեղաչափով ուսումնասիրվող ամինաթթվի ազդեցության ենթարկված առնետներից 50% կենդանիների (n=4) ստամոքսի լորձաթաղանթը լիովին պահպանել է ամբողջականությունը՝ առանց որևէ տեսանելի տեղաշարժերի: Իսկ մյուս 50% կենդանիների ստամոքսի լորձաթաղանթում նկատվել է թեթև կարմրություն (Նկար 3.5.1): Ընդ որում կարմրած հատվածների գումարային մակերեսը ( $7.17 \pm 0.7$  մմ<sup>2</sup>) (n=4) չէր գերազանցում ստամոքսի լորձաթաղանթի ընդհանուր մակերեսի ( $644.52 \pm 42.9$  մմ<sup>2</sup>) 1.1%-ը (Նկար 3.5.2): Բերված ցուցանիշները վկայում են, որ NPAA-34-ը օժտված է անհամեմատ ավելի բարձր անվտանգությամբ քան կետոպրոֆենը, ինչը հավանաբար պայմանավորված է նաև նշված միացությունների թթվահիմնային հատկությունների տարբերությամբ:

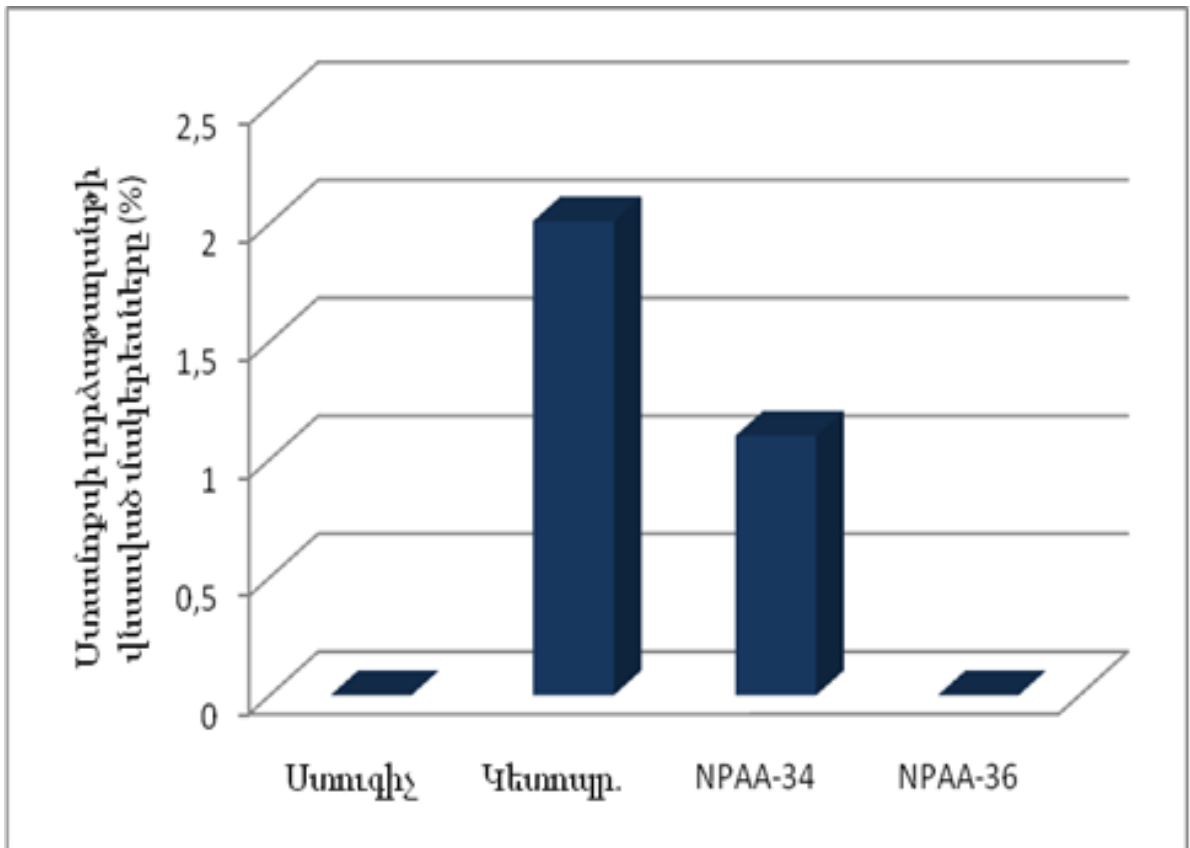
Ֆենիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ NPAA-36-ի խոցածին ազդեցության ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ դրա 50 մգ/կգ դեղաչափով ներմուծումը երկու օրերի ընթացքում փորձարկված և ոչ մի առնետի մոտ (n=8) չի առաջացնում կենդանիների ստամոքսի լորձաթաղանթի որևէ տեսանելի փոփոխություններ վիզուալ գննման ժամանակ (Նկար 3.5.1):





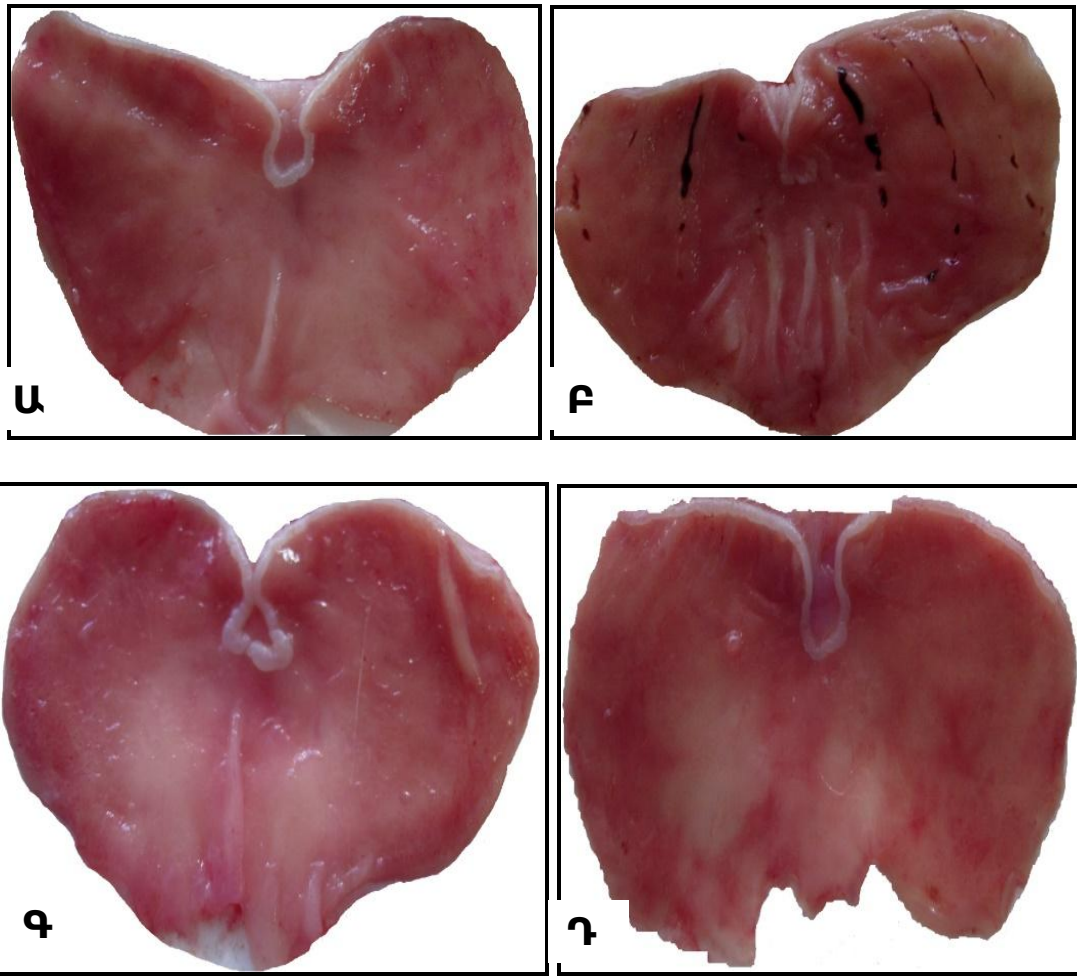
**Նկար 3.5.1.** 0,9% NaCl լուծույթ (Ա), 50 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆեն (Բ), NPAA-34 (Գ) և NPAA-36 (Դ) ստացած առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթը

Ուսումնասիրությունները շարունակվեցին հայտնաբերելու հետազոտվող միացությունների խոցածին ազդեցությունը նաև 100 մգ/կգ դեղաչափով: Իրականացված փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ նշված դեղաչափով կետոպրոֆենի ներմուծման ժամանակ ստամոքսի լորձաթաղանթի վնասված մակերեսը հասնում է մինչև  $17.6 \pm 1.4$  մմ<sup>2</sup> (n=8) (Նկար 3.5.3), ինչը կազմում է ընդհանուր մակերեսի ( $687.51 \pm 29.3$  մմ<sup>2</sup>) 2.56%-ը (Նկար 3.5.4):



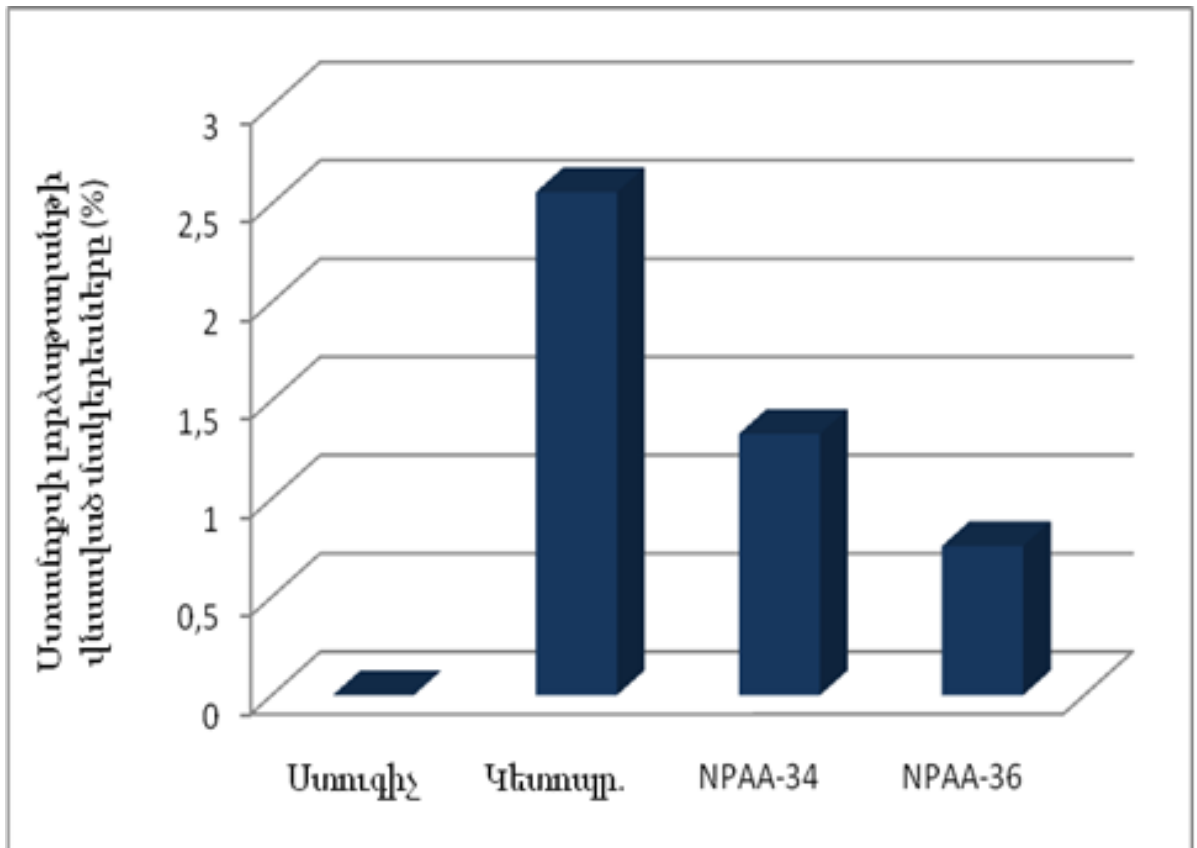
**Նկար 3.5.2.** 0,9% NaCl լուծույթ, 50 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆեն, NPAA-34 և NPAA-36 ստացած առնետների վնասված լորձաթաղանթի մակերեսները արտահայտված %-ով

Բենզիլամինոպրոպիոնաթթվի S-իզոմեր NPAA-34-ի 100 մգ/կգ դեղաչափերով per os ներմուծման ժամանակ գրեթե բոլոր առնետների ստամոքսերի լորձաթաղանթներում նկատվել է կարմրույթյուն (Նկար 3.5.3): Սակարող է պայմանավորված լինել հետազոտվող ամինաթթվի համակարգային ազդեցությամբ՝ ավելի բարձր դեղաչափով ընկճելով ստամոքսապաշտպան պրոստագլանդինների սինթեզը: Առավել արտահայտված արյունազեղված հատվածները կազմել են ընդհանուր մակերեսի 1.33%-ը (n=6) ( $780.02 \pm 64.3$  մմ<sup>2</sup>-ուց  $10.35 \pm 2.24$  մմ<sup>2</sup>) (Նկար 3.5.4): Հավանական է, որ այս միացության տեղային գրգռիչ ազդեցությունը համեմատած կետոպրոֆենի, ավելի քիչ է արտահայտված, ինչը բացատրվում է նրա ավելի թույլ թթվային հատկություններով:



**Նկար 3.5.3.** 0,9% NaCl լուծույթ (Ա), 100 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆեն (Բ), NPAA-34 (Գ) և NPAA-36 (Դ) ստացած առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթը

Պատկերն այլ է NPAA-36-ի 100 մգ/կգ դեղաչափով ներմուծման ժամանակ: Կատարված փորձերի արդյունքներից պարզ դարձավ, որ վերջինիս անգամ կրկնակի բարձր դեղաչափով ներմուծման պարագայում առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթի վնասումը մատնանշող բնութագրերը արտահայտվում են թույլ կարմրությամբ (Նկար 3.5.3): Գունափոխման ենթարկված հատվածների գումարային մակերեսի հաշվարկը ցույց տվեց, որ NPAA-36-ի նշված դեղաչափով ներմուծման պարագայում ընդհանուր ( $721.4 \pm 13.4$  մմ<sup>2</sup>) մակերեսի 0.78%-ն է ենթարկվում վնասման ( $5.6 \pm 0.76$  մմ<sup>2</sup>) (n=2) (Նկար 3.5.4):



**Նկար 3.5.4.** 0,9% NaCl լուծույթ, 100 մգ/կգ դեղաչափով կետայրոֆեն, NPAA-34 և NPAA-36 ստացած առնետների վնասված լորձաթաղանթի մակերեսները արտահայտված %-ով

Այսպիսով կատարված փորձերի արդյունքները հաստատեցին հետազոտության մեկնարկին ուրվագծված մոտեցումը՝ փորձարկել արիլարոպինաթթվի այնպիսի կառուցվածքային ածանցյալներ, որոնք ըստ իրենց կառուցվածքի ունակ կլինեն թուլացնելու այս շարքին պատկանող ՈՄԲԴ-երին բնորոշ ստամոքսի լորձաթաղանթը գրգռելու ունակությամբ, հիմնվելով դրանց հիմնային հատկությունների բարձրացման վրա: Եվ իրոք, NH խմբի ներմուծումը ուսումնասիրվող ամինաթթուների կառուցվածքի մեջ բերում է առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա ավելի թույլ արտահայտված անցանկալի ազդեցության՝ համեմատ կետայրոֆենի, որը նույն դեղաչափերով վնասում է ստամոքսի լորձաթաղանթը, վերջինս խոսում է գրականության մեջ նկարագրված դրահնարավոր խոցածին ազդեցության մասին (Dhakane V. et al., 2016):

### 3.6. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հակաազրեգանսային ազդեցությունը

Հետազոտված ամինաթթուներից առավել բարձր հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ հատկությունները ցուցաբերող NPAA-34 և NPAA-36 միացությունների ուսումնասիրությունը շարունակվեց նաև դրանց հակաազրեգանսային հատկությունների բացահայտման ուղղությամբ: Նման մոտեցման համար հիմք հանդիսացան ՈՍՀԲԴ-երի համար նկարագրված թրոմբոցիտների ազրեգացիան կանխելու ունակությունը, որը հիմնականում ածանցվում է դրանց ՅՕԳ արգելակչություն և հետևաբար նաև TxA<sub>2</sub>-ի քանակը իջեցնելու հատկությամբ (Varga Z et al., 2017): ՅՕԳ ֆերմենտի արգելակչների հակաազրեգանսային հատկությունները ուշագրավ դարձան երկու հիմնական նպատակներով: Այս ուղղությամբ կատարված հետազոտությունները նախ և առաջ հնարավորություն ընձեռնեցին նոր հակաազրեգանսների ստեղծման համար, ինչպիսին է ոսկե ստանդարտ հանդիսացող ասպիրինը, իսկ մյուս կողմից վերահսկել ՈՍՀԲԴ-երի դեղաչափը, իսկ երբեմն անգամ կանխել արտահայտված հակաազրեգանս հատկություններով օժտված և հետևաբար արյունահոսությունների վտանգ առաջացնող դեղերի կիրառումը:

Վերը նշվածը հաստատված է ուսումնասիրվող ամինաթթուների կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող կետոպրոֆենի վերաբերյալ կատարված հետազոտություններում: Այսպես, պարզաբանված է, որ 2.3 մգ/կգ դեղաչափով այն թեև օժտված է չափազանց բարձր հակաբորբոքային ազդեցությամբ, սակայն բարձր է նաև արյունահոսությունների ռիսկը երկարատև կիրառման պայմաններում (Hirose S. et al., 2017): Իսկ այսօր կիրառվող արեպարատի հաստատված դեղաչափի պայմաններում արյունահոսությունների վտանգը բավական ցածր է:

NPAA-34 և NPAA-36 միացությունների հակաազրեգանսային հատկությունները ուսումնասիրվել են ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ազրեգացիայի մոդելում:

Թրոմբոցիտների ազրեգացիան կանխող դեղերի թիրախները բազմաթիվ են և կլինիկայում կիրառվող դեղերը թրոմբոցիտների

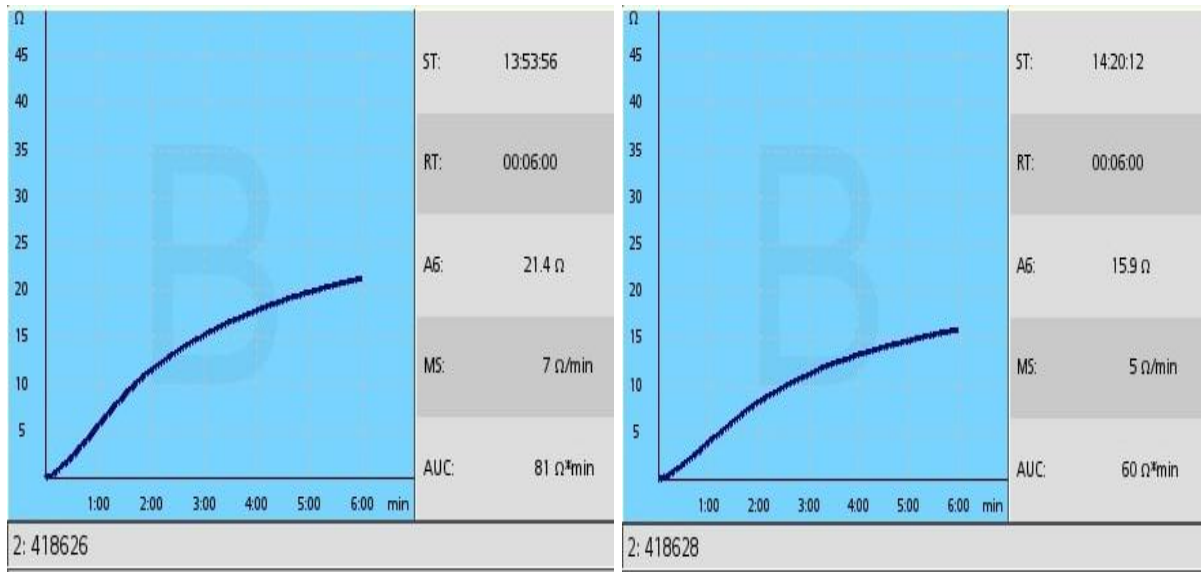
ազրեգացիան նվազեցնում են՝ հիմնականում ազդելով ցիկլ օքսիդենազի (Gurbel P. et al., 2016), ֆոսֆոդիէսթերազի (Katsanos K. et al., 2016), թրոմբոցիտների գլիկոպրոտեինային GPIIb/IIIa ընկալիչների (Centurión O.A., 2016), թրոմբոցիտների ADP ընկալիչների (Kim K. and Park K. 2019) վրա: Ընդ որում ապացուցված է թրոմբոցիտների վրա գտնվող ADP ընկալիչների դրոման և ՑՕԳ ֆերմենտի ակտիվացման և հետևաբար TxA<sub>2</sub>-ի քանակի շատացման փոխկապակցվածությունը (Sangukuhl K. et al., 2011): Յենց այս հանգամանքն էլ հիմք հանդիսացավ ADP-մակածված թրոմբոցիտների ազրեգացիայի մոդելի ընտրության համար, քանի որ հետազոտվող միացությունների ազդեցության թիրախն է հանդիսանում ՑՕԳ ֆերմենտը:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ազդեցությունը «ADP-tem» ազդանյութով մակածված թրոմբոցիտների ազրեգացիայի գործընթացի վրա գնահատվել է նշված գործընթացը բնութագրող բոլոր ցուցանիշների վերլուծությամբ, ներառյալ A6-ը (ամալիտուդը 6ր-ի ընթացքում ՕՐՄ-երով), MS-ը (ազրեգացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունն՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր) և AUC-ը (կորիտակ ընկած մակերեսն՝ արտահայտված ՕՐՄ\*ր):

Յետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ 0.04 մգ/մլ կոնցենտրացիայով NPAA-36-ի ազդեցությունը թրոմբոցիտների ազրեգացիայի վրա միանշանակ է, հետազոտվող արյան նմուշների մի մասի դեպքում է հետազոտվող միացությունը իջեցրել թրոմբոցիտների ազրեգացիան, իսկ մյուսի դեպքում՝ նկատելի փոփոխություններ չեն գրանցվել: Նշված հանգամանքը հիմք հանդիսացավ միացության ազդեցությունը թրոմբոցիտների ազրեգացիայի վրա վերլուծել՝ բաժանելով հետազոտված բոլոր նմուշների երկու առանձին խմբերի:

Ինչպես վկայում են վիճակագրական հաշվարկները 38.9% արյան նմուշներում գրանցվում է թրոմբոցիտների ազրեգացիայի գործընթացի թուլացում (Նկար 3.6.1), ինչի մասին է վկայում ազրեգացիայի ամալիտուդի իջեցումը 41.3%-ով, իսկ թրոմբոցիտների ազրեգացիայի արագությունը և ազրեգացիայի ենթարկված թրոմբոցիտների գումարային քանակը

համապատասխանաբար 32.5% և 37%` ADP-ով մակածված համապատասխան ելակետային արժեքների համեմատ (Աղյուսակ 3.6.2):



**Նկար 3.6.1.** NPAA-36-ի (0.04 մգ/մլ) ազդեցությունը ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ադեզացիան բնութագրող ցուցանիշների վրա: A6-ը (ամալիտուդը 6ր-ի ընթացքում ՕՐՄ-երով), MS-ը (ադեզացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունը՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր), AUC-ը (կորի տակ ընկած մակերեսը՝ արտահայտված ՕՐՄ\*ր)

**Աղյուսակ 3.6.2.**

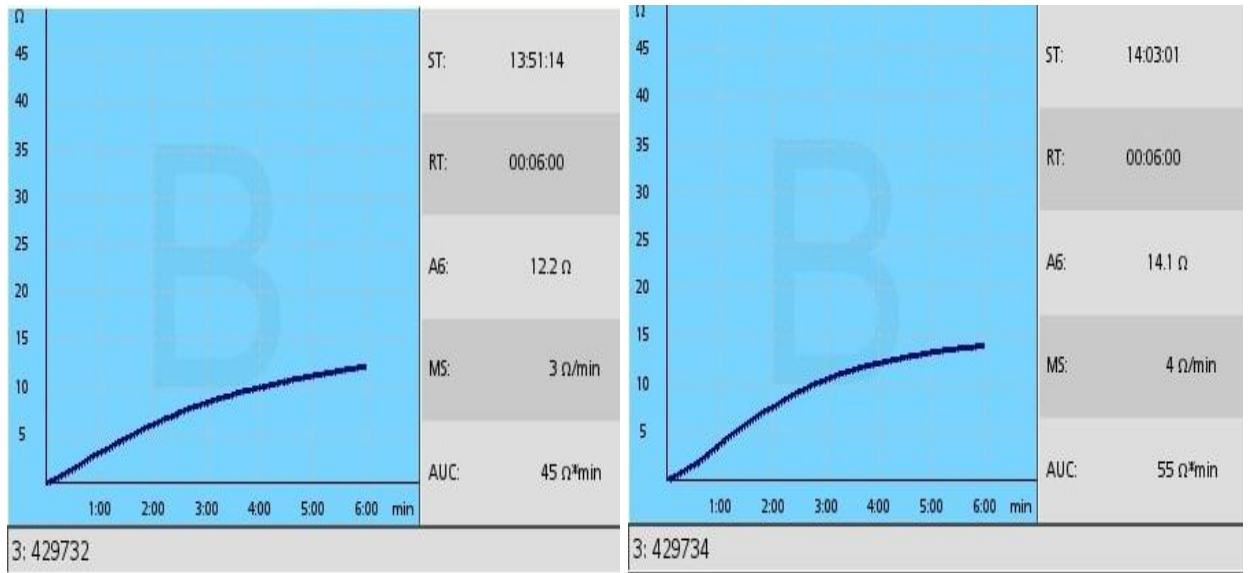
**NPAA-36-ի (0.04 մգ/մլ) ազդեցությունը ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ադեզացիայի վրա Տվյալները բերված են  $M \pm SE$  արժեքների ձևով:**

ADP-tem (n=7)	Ընդունված նորմայի սահման	ADP	NPAA-36
A6 (ամալիտուդը 6ր ընթացքում ՕՐՄ-երով)	12-29	18.97 ± 1.45	11.13 ± 2.75*
MS (ադեզացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունը՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր)	3-10	5.71 ± 0.56	3.86 ± 0.59*
AUC (կորի տակ ընկած մակերեսը՝ արտահայտված ՕՐՄ*ր)	40-112	70.8 ± 6.14	44.57 ± 8.78*

\*- $p < 0.05$ , ADP-ի համապատասխան ցուցանիշի համեմատ ( $M \pm SE$ , n=7)



Արյան նմուշների 61.1%-ի դեպքում թրոմբոցիտների ագրեգացիայի պատկերը առանձնակի փոփոխությունների չի ենթարկվել (Նկար 3.6.3), ինչի մասին են վկայում ագրեգացիայի ամպլիտուդը, թրոմբոցիտների, ագրեգացիայի արագությունը և ագրեգացիայի ենթարկված թրոմբոցիտների գումարային քանակը արտահայտող թվային ցուցանիշները՝ բերված աղյուսակ 3.6.4-ում:



**Նկար 3.6.3.** NPAA-36-ի (0.04 մգ/մլ) ագրեգությունն ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների վրա: A6-ը (ամպլիտուդը 6ր-ի ընթացքում ՕՐՄ-երով), MS-ը (ագրեգացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունն է՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր), AUC-ը (կորի տակ ընկած մակերեսն է՝ արտահայտված ՕՐՄ\*ր)

Կատարված ուսումնասիրության ոչ մի ատեսակ ուղղվածություն ունեցող արդյունքները մեկնաբանելու նպատակով ստացված տվյալները համադրել ենք գրականության մեջ նկարագրված նմանատիպ դիտարկումների հետ: Ինչպես պարզվում է (Երիցյան Է. Լ., 2017), միևնույն դեղի հանդեպ թրոմբոցիտների ցուցաբերած տարբեր պատասխանը հիմնականում պայմանավորված է եղել թրոմբոցիտների տարբեր պատասխանով ADP-ի նկատմամբ: Այսպես, երբ արյան նմուշի ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշները ի սկզբանե ավելի բարձր են, ինչը մատնանշում է ադենոզինային ընկալիչների ավելի բարձր զգայունության մասին, բարձր է նաև պատասխանը դեղի հանդեպ: Աղյուսակ 3.6.2 և 3.6.4-ում

բերված տվյալները հաստատում են վերոնշյալ մեկնաբանությունը: Փաստորեն մեր կողմից իրականացված փորձերում թրոմբոցիտների ագրեգացիայի նվազում է նկատվում այն խմբում, որտեղ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի մակարդակը, ի պատասխան ADP-ի եղել է ավելի բարձր:

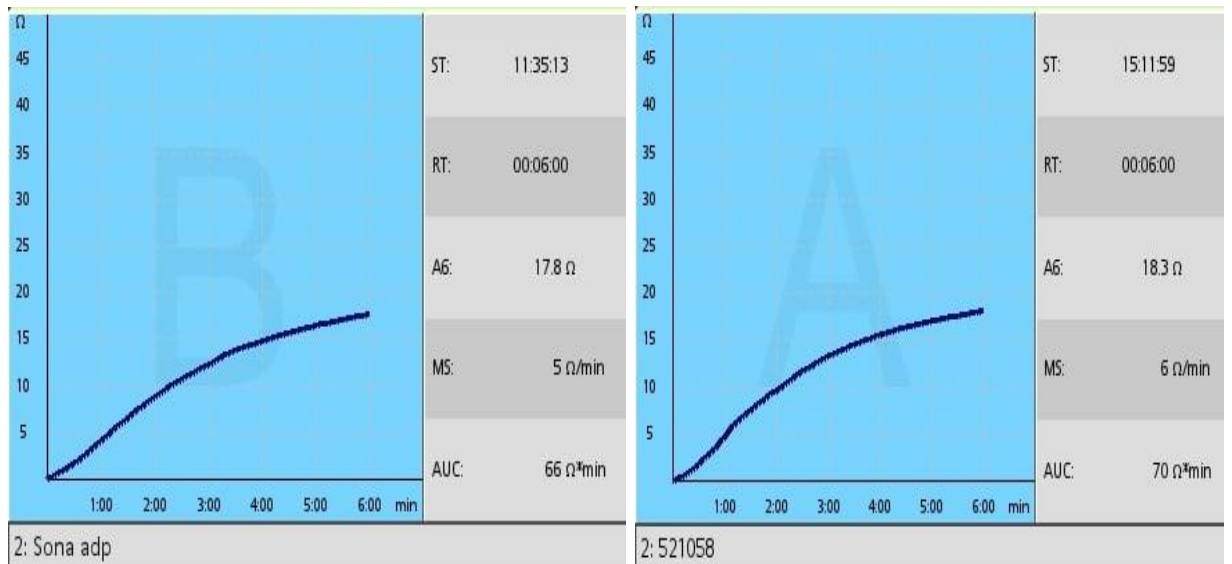
**Աղյուսակ 3.6.4.**

**NPAA-36-ի (0.04 մգ/մլ) ազդեցությունը ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիայի վրա Տվյալները բերված են  $M \pm SE$  արժեքների ձևով:**

ADP-tem (n=11)	Ընդունված նորմայի սահման	ADP	NPAA-36
A6 (ամալիտուդը 6րդ ընթացքում ՕՐՄ-երով)	12-29	16.6 ± 0.97	17.87 ± 0.67**
MS (ագրեգացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունն՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր)	3-10	5 ± 0.58	5.55 ± 0.31**
AUC (կորիտակ ընկած մակերեսն՝ արտահայտված ՕՐՄ*ր)	40-112	62.8 ± 4.11	67.5 ± 2.79**

**\*\* -  $p > 0.05$ , ADP-ի համապատասխան ցուցանիշի համեմատ ( $M \pm SE$ , n=11)**

Բենզիլ ամինոպրոպիոնաթթվի ավանցյալ NPAA-34-ի ազդեցությամբ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գործընթացի ուսումնասիրությունները վկայում են, որ այս ամինաթթուն չի ցուցաբերում հակաագրեգանտային ակտիվություն իրականացված փորձերից և ոչ մեկում (Նկար 3.6.5):



**Նկար 3.6.5.** NPAA-36-ի (0.04 մգ/մլ) ազդեցությունը ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների վրա: A6-ը (ամպլիտուդը 6ր-ի ընթացքում ՕՐՄ-երով), MS-ը (ագրեգացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունը է՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր), AUC-ը (կորի տակ ընկած մակերեսը է՝ արտահայտված ՕՐՄ\*ր)

Այսպես, ինչպես երևում է աղյուսակ 3.6.6-ից, վերջինիս 0.04 մգ/մլ կոնցենտրացիայով լուծույթի ավելացումը արյան նմուշների վրա in vitro պայմաններում չի առաջացնում հետազոտվող ցուցանիշների (A6, MS, AUC) փոփոխություններ:

**Աղյուսակ 3.6.6.**

**NPAA-34-ի (0.04 մգ/մլ) ազդեցությունն ADP-ով մակածված թրոմբոցիտների ադրեզացիայի վրա Տվյալները բերված են  $M \pm SE$  արժեքների ձևով:**

ADP-tem (n=7)	Ընդունված նորմայի սահման	ADP	NPAA-34
A6 (ամալիտուդը 6րդ նթացքում ՕՐՄ-երով)	12-29	17.7 ± 1.38	17.1 ± 1.38**
MS (ադրեզացման գրաֆիկի առավելագույն թեքությունն՝ արտահայտված ՕՐՄ/ր)	3-10	5.3 ± 0.56	5.0 ± 0.37**
AUC (կորիտակը նկատման երեսն՝ արտահայտված ՕՐՄ*ր)	40-112	66.9 ± 5.7	62.6 ± 5.87**

**\*\* -  $p > 0.05$ , ADP-ի համապատասխան ցուցանիշի համեմատ ( $M \pm SE$ , n=7)**

Այսպիսով, ամփոփելով ստացված տվյալները, կարելի է եզրակացնել, որ հետազոտվող ամինաթթուները էական ազդեցություն չեն թողնում թրոմբոցիտների ադրեզացիոն գործընթացի վրա, ինչը թույլ է տալիս դիտարկել այս միացությունները նոր, որպես կողմնակի ազդեցություն՝ արյունահոսությունների առաջացման թույլ հատկությամբ օժտված ոչ ստերոիդային հակաթրոբոքային միջոցների ստեղծման աղբյուր:



## ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հակաբորբոքային, ցավազրկող ակտիվությամբ օժտված նոր դեղամիջոցների ստեղծումը՝ հաշվի առնելով ցավով և բորբոքումով ուղեկցվող ախտաբանական գործընթացների բազմազանությունը և դրանց աճի միտումը, շարունակում է մնալ արդի բժշկության կարևոր խնդիրներից (Yang Y. Et al., 2013):

Չնայած ՈՍՀԲԴ-երի բազմազանությամբ՝ պայմանավորված վերջիններիս կիրառման չափազանց լայն ոլորտով, դրանց մեծամասնությունը օժտված են այնպիսի լուրջ կողմնակի ազդեցություններով, ինչպիսիք են երիկամներում, աղեստամոքսային և արյան համակարգերում զարգացող անցանկալի հետևանքները (Wong R. et al., 2019): Սակայն կողմնակի ազդեցություններից հնարավորինս զերծ նոր արդյունավետ ՈՍՀԲԴ-երի ստեղծման խնդիրը կայանում է նրանում, որ միացությունների անցանկալի ազդեցությունները պայմանավորված են դրանց հիմնական դեղաբանական ազդեցություն մեխանիզմով՝ ՑՕԳ ֆերմենտը ընկճելու ունակությամբ (Osafu N. et al., 2017): Սակայն վերջինիս արգելակումը աղեստամոքսային համակարգում բերում է գաստրոպրոտեկտիվ պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճման՝ խոցածին ազդեցության (Agotegaray M. et al., 2014): Հիմք ընդունելով վերջին տարիներին կատարված հետազոտությունները՝ արիլ պրոպիոնաթթվի շարքի լրացուցիչ NH խումբ պարունակող կամ NO ձերբազատող միացությունների վերաբերյալ, որոնց կողմնակի ազդեցությունները բարձր ակտիվության պայմաններում արտահայտված են ավելի մեղմ, ուսումնասիրվեցին արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, որպես նոր ՈՍՀԲԴ-երի ստեղծման հնարավոր աղբյուր: Նշված նպատակով ուսումնասիրվել են S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու (NPAA-34), R(-)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու (NPAA-35), S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-36), S(-)-2-ամինո-3-(4'-ֆտոր)

Ֆենիլ պրոպիոնաթթու (NPAA-38) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները՝ կառույց – ակտիվություն կապի բացահայտման առումով: Նման ընտրություն համար հիմք հանդիսացան նաև ժամհարյան Ա. Գ. և համահեղինակների կողմից ստացված տվյալները (Zhamharyan A. G. et al., 2014), համաձայն որոնց այս ամինաթթուները օժտված են ՑՕԳ արգելակելու հատկությամբ, ընդ որում նրանք ցուցաբերում են խնամակցություն թե՛ ՑՕԳ-1-ի, և թե՛ ՑՕԳ-2-ի հանդեպ:

Նպատակի իրականացման համար ուսումնասիրվել է այդ ամինաթթուների հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը, խոցածին և հակաազրեգանտ հատկությունները, ինչպես նաև բորբոքման մարկերների (ՄԴԱ, ցիտոկիններ) սինթեզի վրա ունեցած ազդեցությունը:

Ինչպես վկայում են կատարված հետազոտությունների արդյունքները, NPAA-34-ի 10 մգ/կգ դեղաչափերով լուծույթի ն/ո ներարկումից 30 րոպե անց բորբոքման քսիլոլային թեստը վերարտադրելիս այտուցի զարգացումը կանխվում է 43.14%-ով ստուգիչ խմբի համեմատ: NPAA-34-ի R-էնանտիոմերի (NPAA-35) նույն դեղաչափով ն/ո ներմուծման դեպքում ստուգիչ խմբի համեմատ բորբոքման գործընթացը կանխվում է 40.5%-ով: Գրականության վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ արիլ պրոպիոնաթթվի շարքի քիրալ ածխածնի ատոմ պարունակող ՈՍՅԲԴ-երի մոտ դեղաբանական ակտիվության համար հիմնականում պատասխանատու է S-էնանտիոմերը, իսկ R-էնանտիոմերը ցուցաբերում է իր ակտիվությունը օրգանիզմում համապատասխան ֆերմենտների ազդեցությամբ S-էնանտիոմերի վերափոխվելուց հետո: Այս ամենը թույլ է տալիս ենթադրելու, որ մեր հետազոտված ամինաթթուների պարագայում ևս տեղի է ունենում NPAA-35-ի վերափոխում ավելի ակտիվ S-էնանտիոմեր՝ NPAA-34-ի: Այնուամենայնիվ իզոմերների փոխադարձ վերափոխումը՝ ինչպես վկայում են իրականացված փորձի արդյունքները, չի ուղեկցվում դեղաբանական ակտիվության էական փոփոխությամբ, ինչը մատնանշում է, որ այս միացությունների ռացեմիկ խառնուրդը նույնպես կարող է կիրառվել:

2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների շարքի կառույց-ակտիվություն կապը բացահայտելու նպատակով ուսումնասիրվող ամինաթթուների հաջորդ գույգը հանդիսացավ S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթուն (NPAA-36) և S(-)-2-ամինո-3-(4-ֆտոր)ֆենիլ պրոպիոնաթթուն (NPAA-38), որոնք միմյանցից տարբերվում են մեթիլ խմբի և ֆտորի ատոմի առկայությամբ համապատասխանաբար: Ընտրությունը հիմնավորված էր նրանով, որ մեթիլ խմբի և ֆտորի ատոմի ներմուծումը մոլեկուլի կառուցվածք սովորաբար մեծացնում է դրանց դեղաբանական ակտիվությունը (Asano T. et al., 2019): NPAA-36-ի 10մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկումից 30 րոպե անց՝ աջ ականջը քսիլոլով մշակելուց և մեկ ժամ հետո աջ և ձախ ականջների զանգվածները գրանցելուց հետո պարզվել է, որ հետազոտվող ամինաթթուն կանխում է բորբոքման գործընթացը 31.1%-ով: Ինչ վերաբերում է NPAA-38-ին, ապա այն, ի համեմատի մեթիլ ածանցյալի ցուցաբերում է ավելի բարձր հակաբորբոքային ակտիվություն՝ կանխելով այտուցի զարգացումը 37.01%-ով՝ միևնույն ստուգիչ խմբի պայմաններում: Չավանաբար սա պայմանավորված է մոլեկուլում ֆտորի ատոմի առկայությամբ, որը բարձրացնում է միացության դեղաբանական ակտիվությունը:

Չափի առնելով այն հանգամանքը, որ հետազոտվող ամինաթթուները հանդիսանում են 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ՝ ուսումնասիրվել է նաև այս խմբի ՈՍՐԲԴ-ներ դիկլոֆենակի և կետոպրոֆենի հակաբորբոքային ակտիվությունը նույն թեստում: Չետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ նշված դեղերը կանխում են բորբոքման զարգացումը 69.96% և 55.35%-ով համապատասխանաբար:

Այսպիսով, ամփոփելով վերը նշվածը՝ կարելի է եզրակացնել, որ 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ NPAA-34-ը, NPAA-35-ը, NPAA-36-ը և NPAA-38-ը ցուցաբերում են հակաբորբոքային ակտիվություն, ընդ որում այդ ազդեցությունը համեմատելի է ՈՍՐԲԴ-երի շարքին



պատկանող 2-արիլ պրոպիոնաթթվի հայտնի ածանցյալների համանման հատկությունները:

Չետազոտվող ամինաթթուների հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ուսումնասիրվել է «tail-flick» թեստում, որի պայմաններում գնահատվել է հետազոտվող ամինաթթուների լուծույթների 10 մգ/կգ դեղաչափերի ազդեցությունը ն/ո ներմուծումից 30, 60, 90 և 120 րոպե հետո՝ ըստ կենդանիների պրոչի հետազոտման ժամանակի փոփոխությունների՝ 20 վրկ. չգերազանցող ժամանակահատվածում՝ հյուսվածքների այրվածքից խուսափելու համար: «tail-flick» թեստում ստացված արդյունքները փաստում են NPAA-34-ի, NPAA-35-ի, NPAA-36-ի, NPAA-38-ի արտահայտված հականոցիցեպտիվ ակտիվություն մասին:

Այսպես, եթե ստուգիչ խմբի առնետների նոցիցեպիայի մակարդակը գնահատելիս կենդանիների պրոչի հետազոտման ժամանակահատվածի նկատվող նվազումը բնութագրվում է -5.69%, -4.06%, -17.07%, -17.26% ցուցանիշներով, ապա կենդանիներին ուսումնասիրվող միացությունների 10 մգ/կգ դեղաչափով լուծույթներ ներարկելուց հետո գրանցվում է նշված ցուցանիշների ավելի բարձր արժեքներ: NPAA-34-ի կիրառման դեպքում պրոչի հետազոտման ժամանակահատվածը մեծանում է՝ հասնելով իր առավելագույն արժեքին ներարկումից 90 րոպե անց, գերազանցելով իր ելակետային արժեքը 54.88%-ով, որից հետո նկատվում է ազդեցության թուլացում, սակայն սակայն գերազանցում է ելակետային ցուցանիշը:

NPAA-35-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծուման ժամանակ ևս նկատվում է լատենտ ժամանակի մեծացում՝ ցուցաբերելով առավելագույն հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ներարկման 90-րոպեին՝ գերազանցելով սկզբնական արժեքը 37.33%-ով: Այս փաստը ինչպես և հակաբորբոքային ազդեցության ուսումնասիրության դեպքում ապացուցում է օրգանիզմում էնանտիոմերների միմյանց վերափոխվելու հանգամանքը:

NPAA-38-ը նույնպես ցուցաբերում է իր առավելագույն

հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ներարկման 90 րոպեին՝ գերազանցելով սկզբնական ցուցանիշը 31.78%-ով:

NPAA-36-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից արդեն իսկ 30-րդ րոպեից սկսած գրանցվում է պոչի հետձգման ժամանակի մեծացում, որը հասնում է իր առավելագույն արժեքին ներմուծումից 60 րոպե անց՝ գերազանցելով մեկնարկային ցուցանիշը 36.78%-ով: Փաստորեն ուսումնասիրվող ամինաթթու և ցուցաբերում է ավելի արագ ցավազրկող ազդեցություն՝ համեմատաբար սառնաբերի մյուս ներկայացուցիչների:

Ուսումնասիրվող ամինաթթուների կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող կետոպրոֆենի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը գնահատելու նպատակով իրականացված փորձերը վկայում են, որ պրեպարատի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման պարագայում չի նկատվում արտահայտված հականոցիցեպտիվ ազդեցություն, որը ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է կետոպրոֆենի առավել ասեսձայրամասային ազդեցության մեխանիզմներով (Dogru A. et al., 2007):

Այսպիսով, բացահայտվեց, որ հետազոտված ամինաթթուներն օժտված են հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ հատկություններով: Ընդ որում դրանց դեղաբանական ակտիվության համեմատումը վկայում է, որ ազդեցության արտահայտվածությամբ առավել մեծ ուշադրության են արժանանում NPAA-34 և NPAA-36 միացությունները: Ուստի հետագա ուսումնասիրության համար (ներառյալ հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմների, ինչպես նաև հնարավոր խոցածին և արյունահոսություն առաջացնելու հատկությունների ուսումնասիրումը) ընտրվեցին նշված ամինաթթուները:

Հակաբորբոքային հնարավոր մեխանիզմների հայտնաբերման նպատակով իրականացված փորձերում ուսումնասիրվել է NPAA-34-ի և NPAA-36-ի ազդեցությունը բորբոքման գործընթացի մարկերներ հանդիսացող մալոնային դիալդեհիդի և ցիտոկինների պարունակության վրա:

Մինչ ցիտոկինների մակարդակը ուսումնասիրվող ամինաթթուների ազդեցությամբ հետազոտելը որոշվել է վերջիններիս ցիտոտոքսիկոթյունը: Համաձայն հոսքային ցիտոմետրիայի (flow cytometry) տվյալների NPAA-34-ը և NPAA-36-ը գուրկ են ցիտոտոքսիկ ազդեցություներից անգամ 500  $\mu$ m խտությամբ:

Բորբոքման գործընթացին մասնակցող ցիտոկինների ձերբագրման վրա հետազոտվող ամինաթթուների ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքները վկայում են, որ այս միացությունները *in vitro* պայմաններում առանձնապես չեն ազդում LPS-ով և Poly IC-ով խթանված նախաբորբոքային IL-6-ի, հակաբորբոքային IL-10-ի, իմունոկարգավորիչ INF- $\gamma$ -ի էքսպրեսիայի և արտադրման վրա: Ստացված փաստը թույլ է տալիս ենթադրել, որ ի տարբերություն 2-արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող ՈՍՀԲԴ-երի, որոնց հակաբորբոքային IL-10-ի արտադրությունը իջեցնելու ունակությանը հանգեցնում է նշված միացությունների հակաբորբոքային ազդեցության արտահայտվածության նվազման (Mascagni P. et al, 2000), ուսումնասիրվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների մոտ քաջակայում է հակաբորբոքային ազդեցության «ցիտոկինային քողարկումը»: Ավելին, պրոֆեզորների շարքի ՈՍՀԲԴ-երի համար նկարագրված TNF- $\alpha$ -ի սինթեզը կոմպենսատոր խթանելու ունակություները, որը մեծացնում է ՈՍՀԲԴ-երի գաստրո- և հեպատոտոքսիկոթյունը, ուսումնասիրվող միացությունների մոտ կլինեն ավելի թույլ արտահայտված՝ համեմատ իրենց կառուցվածքային հայտնի նմանակների (Maiuri A. et al., 2015):

Հակաբորբոքային ակտիվության հնարավոր մեխանիզմների քաջահայտման հաջորդ թիրախը մալոնային դիալդեհիդի քանակության որոշումն էր առնետների ականջների հյուսվածքում: ՄԴԱ-ի քանական որոշումը քսիլոլով բորբոքված ականջների հյուսվածքում ցույց տվեց, որ ստուգիչ խմբի առնետների բորբոքված և ինտակտ ականջներից ստացված հոմոգենատներում ՄԴԱ-ի պարունակություները տարբերվում է և այդ տարբերություները

կազմում է 0.64 մկմոլ 1 գ հյուսվածքի հաշվարկով: Առնետներին 10 մգ/կգ դեղաչափով NPAA-34-ի ներարկման պայմաններում նշված տարբերությունը նվազել է 60.6%-ով ստուգիչ խմբի համեմատ: Նույն ցուցանիշը համարժեք դեղաչափով NPAA-36-ի համար կազմել է 34.1%: Փաստորեն NPAA-34-ը, որն իր հակաբորբոքային ազդեցությամբ գերազանցում է NPAA-36-ին, ավելի արտահայտված է կանխումբորբոքման օջախում ՄԴԱ-ի կուտակումը: Ստացված տվյալները մասնանշում են, որ ուսումնասիրվող ամինաթթուների հակաբորբոքային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից է վերջիններիս օքսիդատիվ գործընթացները կանխելու ունակությունը: Յետաբորբոք է, որ հակաբորբոքային ազդեցության նման մեխանիզմ գրականության մեջ նկարագրված է նաև արիլ պրոպիոնաթթվի այլ ածանցյալների համար. մասնավորապես նապրոքսենի համար ևս բնութագրական է ՄԴԱ-ի քանակը նվազեցնելու հատկությունը (Fomenko I. et al., 2014):

Յիմք ընդունելով հայտնի փաստումը ՈՍՀԲԴ-երի հակաբորբոքային ազդեցության արտահայտվածության և դրանց կողմից ցուցաբերվող ստամոքսի լորձաթաղանթի ազդեցության գործոնները ուժեղացնելու հատկության միջև կապի վերաբերյալ, հետազոտությունները շարունակվեցին ուսումնասիրվող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հնարավոր խոցածին ազդեցության բացահայտմամբ:

NPAA-34-ի և NPAA-36-ի ստամոքսի լորձաթաղանթը գրգռելու ունակության գնահատումը վերջիններիս 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափով per os ներմուծման պայմաններում ցույց տվեց, որ ուսումնասիրվող միացությունները չեն հանգեցնում ստամոքսի լորձաթաղանթի տեսանելի տեղաշարժերի: Նշված հատկությունը արիլ պրոպիոնաթթվի այլ ածանցյալների հետ համեմատելիս պարզվեց, որ 50 մգ/կգ դեղաչափով կետոպրոֆեն ստացած առնետների ստամոքսի լորձաթաղանթի գումարային վնասված մակերեսները դեղի երկօրյա կիրառումից հետո կազմում է ընդհանուր մակերեսի 2.01%-ը, իսկ 100 մգ/կգ դեղաչափի համար այդ նույն ցուցանիշը

կազմում է 2.56%: Նույն պայմաններում հետազոտված ամինաթթուների կիրառումը չի ուղեկցվում լորձաթաղանթի ամբողջականության խախտումով և միայն բարձր՝ 100 մգ/կգ դեղաչափի պայմաններում, այն էլ ոչ բոլոր կենդանիների մոտ նկատվում է լորձաթաղանթի որոշ կարմրություն: Փաստորեն մեկնարկային դիրքորոշումը՝ արհիլ պրոպիոնաթթվի կառուցվածքում հավելյալ NH խմբի ներմուծմամբ հասնել ԱՍՀ-ի լորձաթաղանթը գրգռելու նվազ ազդեցության՝ մոլեկուլի թթվային հատկությունների և տեղային գրգռիչ ազդեցության նվազեցման շնորհիվ, կարելի է համարել արդարացի:

Ոչ պակաս կարևորություն ունեցող վտանգ է ներկայացնում ՈՍՀԲԴ-երի երկարատև կիրառման հետևանքով հրահրված արյունահոսությունները, ինչը թելադրեց ուսումնասիրելու NPAA-34-ի և NPAA-36-ի հակաազրեգանսային ազդեցությունը, որը գնահատվեց ADP մակածված թրոմբոցիտների ազրեգացիայի մոդելում: *In vitro* իրականացված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ 0.04 մգ/մլ կոնցենտրացիայով NPAA-34 ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն չունի որևէ էական ազդեցություն և ADP մակածված թրոմբոցիտների ազրեգացիայի գործընթացի վրա: Նշված գործընթացի վրա \$ենիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող NPAA-36-ի ազդեցության հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ 0.04 մգ/մլ կոնցենտրացիայով ուսումնասիրվող ամինաթթվի ազդեցությունը թրոմբոցիտների ազրեգացիայի վրա միանշանակ չէ: Հետազոտվող արյան նմուշների 38.9%-ի մոտ ուսումնասիրվող միացությունը իջեցրել է թրոմբոցիտների ազրեգացիան, իսկ մյուս 61.1%-ի դեպքում՝ նկատելի փոփոխություններ չեն գրանցվել: Ստացված արդյունքները թույլ տվեցին ենթադրելու, որ NPAA-36-ի ազդեցությունը կախված է թրոմբոցիտների ազրեգացիան բնութագրող մեծությունների էլակետային արժեքից: Այսպես, երբ ամբողջական արյան ազրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների արժեքները գտնվում են սահմանված նորմայի «ցածր» տիրույթում, ապա NPAA-36-ն

առանձնապես չի փոխում թրոմբոցիտների ADP-ով իրականացած ագրեգացիան: Նույն պայմաններում բարձր ագրեգացիոն ունակությամբ արյան հետ ինկուբացնելիս, հետազոտվող միացությունը ընկճում է այդ գործընթացը, ինչի մասին են վկայում ագրեգացիան բնութագրող ցուցանիշների նվազեցումը (A6-41.3%-ով, MS-32.5%-ով և AUC-37%-ով):

Այսպիսով, ամփոփելով ստացված տվյալները, կարելի է եզրակացնել, որ հետազոտվող ամինաթթուները չունեն էական ազդեցություն թրոմբոցիտների ագրեգացիոն գործընթացի վրա, ինչը թույլ է տալիս դիտարկել այս միացությունները որպես նոր, արյունահոսությունների առաջացման թույլ հատկությամբ օժտված ՈՍՅԲԴ-երի ստեղծման աղբյուր:

## ԵՃՐԱԿԱՑՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների շարքում բացահայտվել են հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ ազդեցությամբ նոր սինթեզված արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ, որոնցից առավել բարձր ակտիվությամբ են օժտված S(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթուն և S(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-ֆենիլ պրոպիոնաթթուն (NPAA-34 և NPAA-36):
2. Բացահայտվել են ուսումնասիրված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հակաօքսիդանտային հատկությունները, ինչի մասին են վկայում վերջիններիս բորբոքային օջախում մալոնային դիալդեհիդի կուտակումը կանխելու ունակությունը:
3. Համաձայն հոսքային ցիտոմետրիայի տվյալների ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները զուրկ են ցիտոտոքսիկությունից և ի տարբերություն կետոպրոֆենի չեն խթանում բորբոքման մարկերներ հանդիսացող և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի կողմնակի ազդեցությունները հրահրող ցիտոկինների (հատկապես IL-6, TNF $\alpha$ ) ձեռքբառումը:
4. Խոցածին ազդեցության ուսումնասիրումը վկայում է, որ ի տարբերություն կառուցվածքային նմանակ կետոպրոֆենի, հետազոտված ամինաթթուների կիրառումը գրեթե չի ուղեկցվում ստամոքսի լորձաթաղանթի վրագրգռիչ ազդեցությամբ:
5. In vitro պայմաններում հետազոտված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները չեն կանխում ADP-մակածած թրոմբոցիտների ագրեգացիան, ինչը փոքրացնում է ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերին բնորոշ ակնկալվող արյունահոսության ունենների հավանականությունը:
6. Հակաբորբոքային և ցավազրկող հատկությամբ, սակավ կողմնակի ազդեցություններով ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային նոր դեղերի ստեղծման համար խոստումնալից ուղի կարող է հանդիսանալ արիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող ոչ

սպիտակուցային ամինաթթուների կառույցում հավելյալ ամինախմբի առկայությունը:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Երիցյան Է.Լ. «Պրոլինով հարուստ պրլիպեպտիդ-1-ի (prp-1) ազդեցության ուսումնասիրումն ուղեղի իշեմիկ խանգարումների դեպքում» թեկնածուական աստիճանի հայ ցման ստենախոսություն. // Երևան, 2017, էջ 75:
2. Владимиров Ю., Арчаков А., Франк Г.М. (ред.) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. // М. Наука. 1972. - стр.252.
3. Жамгарян А.Г., “Получение лекарственных форм семян Лоха Узколистого и исследование их антиноцицептивной и противовоспалительной активностей” диссертация на соискание ученой степени кандидата наук. // Ереван, 2008, с. 81.
4. Жамгарян А.Г., Павлова С. И., Погосян С. Б., Гелчарян А. В., Хачатурян А.В., Баласанян М.Г. Фармакологическая активность и токсичность (S)-β-[4-АЛЛИЛ - 3- ПРОПИЛ-5-ТИОКСО – 1,2,4 – ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]-α-АЛАНИНА. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. – т. 80. №.12. – с. 31-44.
5. Сагиян А., Симонян А., Акопян К., Товмасын А., Геолчанян А. и Кочикянв Т. Асимметрический синтез гетероциклически замещенных α-аминокислот (s)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3 или 4-ил)-5- тиоксо-1,2,4- триазол-1-ил]-α-аланино. // Национальная академия наук республики армения. 2009.– т.62. №.3-4, с.362-368.
6. Adan A., Alizada G., Kiraz Y., Baran Y. and Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications // Crit Rev Biotechnol. 2017.– Vol. 37. №.2.– P.163–176.
7. Agotegaray M., Gumilar F., Boeris M., Toso R. and Minetti A. Enhanced Analgesic Properties and Reduced Ulcerogenic Effect of a Mononuclear Copper (II) Complex with Fenoprofen in Comparison to the Parent Drug: Promising Insights in the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases. // BioMed Research International. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/505987>.
8. Aisa M., Datti A., Orlacchio A., Carlo Di Renzo G. COX inhibitors and bone: A safer impact on osteoblasts by NO-releasing NSAIDs. // Lfs.2018. doi:10.1016/-j.lfs.2018.07.011.



9. Akhter M., Husain A., Azad B., Ajmal M. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. – Vol. 44. – P. 2372–2378.
10. Al-Shidhani A., Al-Rawahi N., Al-Rawahi A. and Murthi S. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Use in Primary Health Care Centers in A'Seeb, Muscat: A Clinical Audit. // *Oman Medical Journal* .2015. - Vol. 30. №. 5. – P. 366–371.
11. Al-Turki D. A. , Abou-Zeid L. A., Shehata I. A. and Al-Omar M. A. Therapeutic and Toxic Effects of New NSAIDs and Related Compounds: A Review and Prospective Study. // *International Journal of Pharmacology*. 2010. – Vol. 6. N.6. – P. 813-825.
12. Amin A., Chowdhury A., Mahbub K., Sattar M., Shahriar M., Kuddus R. and Rashid A. Anti-inflammatory and Analgesic Activities of *Asteracantha longifolia* Nees. // *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2012. - Vol. 15. №2. P.- 171-176.
13. Amir M. and Kumar S. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives. // *Acta Pharmaceutica*. 2007. – Vol. 57. – P. 31–45.
14. Amir M., Kumar H., Javed S.A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2008. - Vol. 43. - P. 2056 - 2066.
15. Arifah Abdul K., Landoni M. F., Frean S. P., Lees P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in sheep. // *American Journal of Veterinary Research*. 2001. - Vol. 62. N. 1. - P. 77 – 86.
16. Asano T., Hattori T., Tanaka K., Yamakawa N., Suemasu S., Aida Sh., Kataoka M., Mizushima T. and Takenaga M., Antinociception by fluoro-loxoprofen, a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug with less ulcerogenic effects, in rat models of inflammatory pain. // *European Journal of Pharmacology*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.008>.
17. Ashraf Z., Alamgeer, Kanwal M., Hassan Mubashir, Abdullah Sahar, Waheed Mamuna, Ahsan H aseeb, KimJa Song. Flurbiprofen–antioxidant mutual prodrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, pharmacological investigation, and computational molecular modelling. // *Drug Design, Development and Therapy*. 2016. – Vol. 10. – P. 2401–2419.

18. Asirvatham S., Dhokchawle B. V., Tauro S. J. Quantitative structure activity relationships studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. // *Arabian Journal of Chemistry*. 2016. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabj.2016.03.002>.
19. Ates M., Hamza M., Seidel K., Kotalla E., Ledent C. and Guhring H. Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. // *European Journal of Neuroscience*. 2003. - Vol. 17. – P. 597–604.
20. Atsufumi K. Prostaglandin E2 and Pain—An Update. // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. – Vol. 34. №.8. – P. 1170—1173.
21. Bagad A. S., Joseph J. A., Bhaskaran N., and Agarwal A. Comparative evaluation of anti-Inflammatory activity of curcuminoids, turmerones, and aqueous extract of *Curcuma longa*. // *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/805756>.
22. Bando T., Fujita S., Nagano N., Yoshikawa S., Yamanishi Y., Minami M., Karasuyama H. Differential usage of COX-1 and COX-2 in prostaglandin production by mast cells and basophils. // *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2017. – Vol. 10. – P.82–87.
23. Bannwarth B. Gastrointestinal safety of paracetamol: is there any cause for concern? // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2004. - Vol. 3. N. 4. – P. 269-272.
24. Bansal A., Khar R., Dubey R., Sharma A. Activity Profile of Glycolamide Ester Prodrugs of Ibuprofen. // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. - 2001. - Vol. 27, N.1. -P. 63–70.
25. Barbey S., Goossens L., Taverne Th., Cornet J., Choessel V., Rouaud C., Gimeno G., Yannic-Arnoult S., Michaux C., Charlier C., Houssin R., Henichart J. Synthesis and Activity of a New Methoxytetrahydropyran Derivative as Dual Cyclooxygenase-2/5-Lipoxygenase Inhibitor. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2002. – Vol. 12. – P.779–782.
26. Baumgartner H. K., Starodub O. T., Joehl J. S., Tackett L., Montrose M. H. Cyclooxygenase 1 is required for pH control at the mouse gastric surface. // *Gut*. - 2004. Vol. 53. - P. 1751–1757.
27. Bell A. E. “Uncommon” amino acids in plants. // *FEBS LETTERS*. 1976. - Vol. 64. N. 1. – P. 29 – 35.

28. Bell A. E. Nonprotein Amino Acids of Plants: Significance in Medicine, Nutrition, and Agriculture. // *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2003. – Vol. 51. - P. 2854-2865.
29. Bernal V., Erto A., Giraldo L. and Moreno-Piraján J. C. Effect of Solution pH on the Adsorption of Paracetamol on Chemically Modified Activated Carbons. // *Molecules*. 2017. – Vol. 22. N. 7. – P. 1 – 14.
30. Bevilacqua M. Effects of oxaprozin and of other 2-arylpropionic acid derivatives on nuclear factor Kb (NF-kB) activation. // *Inflammopharmacology*. 2002. - Vol. 10. №.3. P. 173–183.
31. Bias P., Buchner A., Klessner B., and Laufer S. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, Licofelone, is similar to placebo and superior to Naproxen therapy in healthy volunteers: Results from a randomised, controlled trial. // *American Journal of Gastroenterology*. 2004. – P. 611-618.
32. Bilici D., Akpınar E. and Kiziltunç A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. // *Pharmacological Research*. 2002. - Vol. 46. №. 2. – P. 133-139.
33. Birol M., Kocamanoğlu I., Bozkurt A., Bilge S., Çetinoğlu E. Evaluation of Postoperative Anti-nociceptive Efficacy of Intrathecal Dexketoprofen in Rats. // *Balkan Med J*. 2016. – Vol. 33. – P. 245-251.
34. Bishay P., Schmidt H., Marian C., Haussler A., Wijnvoord N., Ziebell S., Metzner J., Koch M., Myrczek T., Bechmann I., Kuner R., Costigan M., Dehghani F., Geisslinger G., Tegeder I. R-Flurbiprofen Reduces Neuropathic Pain in Rodents by Restoring Endogenous Cannabinoids. // *PLOS ONE*. 2010. – Vol. 5. N. 5. e10628.
35. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K. and Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. // *Gastroenterology*. 2018. – Vol.154. – P. 500–514.
36. Blanca-Lopez N., Perez-Alzate D., Andreu I., Dona I., Agundez J. A., Garcia-Martin E., Salas M., Miranda M. A., Torres M. J., Cornejo-Garcia J. A., Blanca M., Canto G. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. // *Allergy*. 2016. – Vol. 71. P. 1048–1056.
37. Blobaum A. L. and Marnett L. J. Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. // *Journal of medical chemistry*. 2007. - Vol. 50. N. 7. – P. 1426 – 1441.

38. Borne R., Levi M., Wilson N., in Foye's Principles of Medicinal Chemistry (Eds.: T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito), 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013, chapter 31.
39. Broc Glover W., Mash C. D., Murch J. S. The natural non-protein amino acid *N*- $\beta$ -methylamino-*L*-alanine (BMAA) is incorporated into protein during synthesis. // *Amino Acids*. 2014. – Vol. 46. – P. 2553–2559.
40. Bruin de N., Ferreirós N., Schmidt M., Hofmann M., Angioni C., Geisslinger G., Parnham M. J. Mutual inversion of flurbiprofen enantiomers in various rat and mouse strains. // *Chirality*. 2018. – Vol. 30. - P. 632–641.
41. Butz J., Weingarten T., Cavalcante A., Bancos I., Young W., McKenzie T., Schroeder D., Martin D., Sprung J. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. // *International Journal of Surgery*. 2017. – Vol. 46. – P. 1-6.
42. Cartwright J., Lucas C. and Rossi A. Inflammation Resolution and the Induction of Granulocyte Apoptosis by Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Drugs. // *Frontiers in Pharmacology*. 2019. – Vol. 10. – P. 1-18.
43. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M. and Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). // *Drug Safety* 2012. - Vol. 35. N.12. – P. 1127-1146.
44. Cavalcanti Juciane L., Lanchote Cardoso V. L., Pereira Marques M. P., Valadares de Moraes N., Lepera Jose S. Analysis of ibuprofen enantiomers in rat plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. // *Journal of Separation Science*. 2014. – Vol. 37. – P. 944–949.
45. Centurión O. Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in the Therapeutic Management of Acute Coronary Syndromes in the Stent Era. // *J Cardiol Curr Res*. 2016. Vol.5. №5. – P. 1-14.
46. Charlier C., Michaux C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2003. Vol. 38. - P. 645-659.
47. Chen Z., Zhang W., Wang L., Fan H., Wan Q., Wu X., Tang X., and Tang J. Z. Enantioseparation of Racemic Flurbiprofen by Aqueous Two-Phase Extraction With

- Binary Chiral Selectors of L-dioctyl Tartrate and L-tryptophan. // CHIRALITY. 2015. – Vol. 27. – P. 650–657.
48. Chiaraviglio L. and Kirby J. Evaluation of Impermeant, DNA-Binding Dye Fluorescence as a Real-Time Readout of Eukaryotic Cell Toxicity in a High Throughput Screening Format. // ASSAY and Drug Development Technologies. 2014. – Vol.12. №.4. – P. 219-228.
  49. Cicero A., Derosa G., Gaddi A. Combined Lipoxygenase/Cyclooxygenase Inhibition in the Elderly. The Example of Licofelone. // Drugs Aging. – 2005. Vol. 22. N.5. - P. 393-403.
  50. Costa D., Moutinho L., Fontes C. L., and Fernandes E. Antioxidant Activity and Inhibition of Human Neutrophil Oxidative Burst Mediated by Arylpropionic Acid Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2006. – Vol. 29. N. 8. P. 1659—1670.
  51. Crowley L., Chojnowski G. and Waterhouse N. Measuring the DNA Content of Cells in Apoptosis and at Different Cell-Cycle Stages by Propidium Iodide Staining and Flow Cytometry. // Cold Spring Harb Protoc. 2016. doi:10.1101/pdb.prot087247.
  52. Crowley L., Scott A., Marfell B., Boughaba J., Chojnowski G. and Waterhouse N. Measuring Cell Death by Propidium Iodide Uptake and Flow Cytometry. // Cold Spring Harb Protoc. 2016. doi:10.1101/pdb.prot087163.
  53. D'amour F. and Smith D. A method for determining loss of pain sensation. // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1941. – Vol. 72. – P. 74-78.
  54. Datar P., Shendge T. Design, Synthesis and Stability Studies of Mutual Prodrugs of NSAID's. // Chem Inform. - 2015. Vol. 1. N.1:1. – P. 1 – 8.
  55. Debabrata M. Selective cyclooxygenase – 2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular effects. // Biochemical Pharmacology. – 2002. - Vol. 63. – P. 817-821.
  56. Del Bubba M., Checchini L., Ciofi L., Furlanetto S. and Lepri L. Direct resolution and quantitative analysis of flurbiprofen enantiomers using microcrystalline cellulose triacetate plates: applications to the enantiomeric purity control and optical isomer determination in widely consumed drugs. // Biomedical Chromatography. 2014. – Vol. 28. – P. 127–134.
  57. Demir S., Yilmaz M., Koseoglu M., Akalin N., Aslan D., Aydin A. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. // The Turkish Journal of Gastroenterology – 2003. – Vol. 14. N. 1. – P. 39-43.

58. Denkins Y., Kempf D., Ferniz M., Nileshwar S. and Marchetti D. Role of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on cyclooxygenase-2 metabolism in brain-metastatic melanoma. // *Journal of Lipid Research*. 2005. – Vol. 46. – P.1278-1284.
59. Dhakane D., Thakare N., Dongare B., Bhale S., Mule B., Bandgar P. and Chavan V. Preparation and Pharmacological Evaluation of Novel Orally Active Ester Prodrugs of Ketoprofen with Non-Ulcerogenic Property. // *Chem Biol Drug Des*. 2016. – Vol.87. – P. 878–884.
60. Dhal R. and Kreitzman D. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease. // *American Academy of Neurology*. 2016. – Vol. 86. – P. 13-24.
61. Dhall H., Sikka P., Kumar A. and Mishra A. K. Recent Advancements and Biological Activities of Aryl Propionic Acid Derivatives: A Review. // *Oriental Journal of Chemistry*. 2016. - Vol. 32. N. 4. - P. 1831-1838.
62. Díaz - González F. and Sánchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. // *European Journal of Immunology*. - 2015. – Vol. 45. N. 3. – P. 679–686.
63. Dinesh M. and Rakesh S. Improvement of GI tolerance of NSAIDs using oral prodrug approach. // *Der Pharmacia Lettre*. - 2010. – Vol. 2. N. 2. – P. 300 - 309.
64. Dogrul A., Gulmez S., Deveci M., Gul H., Ossipov M., Porreca F., Tulunay F. The Local Antinociceptive Actions of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Mouse Radiant Heat Tail-Flick Test. // *International Anesthesia Research Society*. 2007. - Vol. 104. №. 4. – P. 927-935.
65. Duggan K. C., Hermanson D. J., Musee J., Prusakiewicz J. J., Scheib J.L., Carter B. D., Banerjee S., Oates J. A., and Marnett L. J. (R)-Profens Are Substrate-Selective Inhibitors of Endocannabinoid Oxygenation by COX-2. // *Nature Chemical Biology*. 2011. – Vol. 7. N. 11. – P. 803–809.
66. Eccleston C., Cooper T. E., Fisher E., Anderson B., Wilkinson N.M.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Issue 8. Art. No.: CD012537. DOI: 10.1002/14651858.CD012537.pub2.
67. Eissa S. I., Farrag A. M., Galeel A. A. A. Non-carboxylic Analogues of Aryl Propionic Acid: Synthesis, Anti-inflammatory, Analgesic, Antipyretic and Ulcerogenic Potential. // *Drug Research*. 2014. – Vol. 64. – P. 485–492.
68. Escuder-Gilabert L., Martin-Biosca Y., Perez-Baeza M., Sagrado S., Medina-Hernandez M. Direct chromatographic study of the enantioselective biodegradation

- of ibuprofen and ketoprofen by an activated sludge. // *Journal of Chromatography A*. 2018. DOI.org/10.1016/j.chroma.2018.07.034.
69. Evans A. M. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. // *Clinical Rheumatology*. 2001. Vol. 1. – P. 9-14.
  70. Fipke M. and Vidal R. Non-proteinogenic amino acids potential use as allelochemicals. // *Revista Brasileira de Herbicidas*. 2016. – Vol.15. №.1- P.256-262.
  71. Fomenko I., Bondarchuk T., Emelyanenko V., Denysenko N., Sklyarov P., Ilkiv I., Lesyk R., Sklyarov A. Changes of nitric oxide system and lipid peroxidation parameters in the digestive system of rats under conditions of acute stress, and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. // *Curr. Issues Pharm. Med. Sci*. 2014. - Vol. 28. №.1. – P. 37-41.
  72. Friel C. J., Lu M. C., in Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (Eds.:J. M. Beale, J. H. Block), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011, chapter 24.
  73. Gencer Karaca H., Cevik Acar U., Cavusoglu Kaya B., SaglikNurpelin B., Levent S., Atli O., Ilgin S., Ozkay Y. and KaplancikliAsim Z. Design, synthesis, and evaluation of novel 2- phenylpropionic acid derivatives as dual COX inhibitory-antibacterial agents. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017. – Vol. 32. N.1. – P.732-745.
  74. Głowka Franciszek K. and Karazniewicz M. High performance capillary electrophoresis for determination of the enantiomers of 2-arylpropionic acid derivatives in human serum Pharmacokinetic studies of ketoprofen enantiomers following administration of standard and sustained release tablets. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. - Vol. 35. – P. 807–816.
  75. Gülcan O. H., Ünlü S., Dimoglo A., Sahin Y., Esiringu I., Erçetin T., Öz D., and Sahin F. M. Marginally Designed New Profen Analogues Have the Potential to Inhibit Cyclooxygenase Enzymes. // *Arch. Pharm. Chemistry in Life Sciences*. 2015. – Vol.348. – P. 55–61.
  76. Gurbel P., Myat A., Kubica J. and Tantry U. State of the art: Oral antiplatelet therapy. // *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*. 2016. – Vol.5. – P. 1–10.
  77. Haas T., Spiellman N., Maush J., Speer O., Schmutz M. and Weiss M. Reproducibility of thrombelastometry (ROTEM®): Point-of-care versus hospital

- laboratory performance. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2012. - Vol. 72. – P. 313–317.
78. Harirforoosh S., Asghar W., and Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. – Vol. 16. N. 5. – P. 821 – 847.
79. Harizi H. Epigenetic Regulations of Inflammatory Cyclooxygenase-Derived Prostanoids: Molecular Basis and Pathophysiological Consequences. // Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*. 2015. 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/841097>.
80. Hazarika I. and Selvam P. Cyclooxygenase 3 Inhibition: A Probable Mechanism of Acetaminophen in Human: A Review. // *Research & Reviews: A Journal of Pharmaceutical Science*. 2015. – Vol.6. №.3. – P. 23-29.
81. Hendrickson L. T., Crecy-Lagard de V., and Schimmel P. Incorporation of non-natural amino acids into proteins. // *Annual Review of Biochemistry*. 2004. – Vol. 73. – P. 147–176.
82. Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T., Yoda Y., Morita E., Murano M., Tokioka S., Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. // *Journal of Gastroenterology*. 2009. – Vol. 44. – P. 879–888.
83. Hirose S., Matsuura K., Kato-Hayashi H., Suzuki A., Ohata K., Kobayashi R., Ibuka T., Araki H., Shimizu M. and Itoh Y. Gastrointestinal bleeding associated with chronic excessive use overdosing with topical ketoprofen patch in elderly patient. // *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2017, <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1390602>.
84. Ho Yuen K., Gwee Ann K., Cheng Kuang Y., Yoon Hon K., Hee Tak H., Omar Razakjr A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. // *Journal of Pain Research*. 2018. - Vol.11. – P.1937–1948.
85. Hoque I., Chatterjee A., Bhattacharya S., Biswas R., Auddy S., Mondal K. A Review on different types of the Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). // *International Journal of Advanced Multidisciplinary Research*. 2016. – Vol. 3. N. 9. – P. 41-51.
86. Huang L., Mackenzie G., Ouyang N., Sun Y., Xie G., Johnson F., Komninou D. and Rigas B. // The novel phosphor - nonsteroidal anti-inflammatory



- drugs, OXT-328, MDC-22 and MDC-917, inhibit adjuvant-induced arthritis in rats. // *British Journal of Pharmacology*. 2011. – Vol. 162. – P. 1521–1533.
87. Huang L., Mackenzie G., Sun Y., Ouyang N., Xie G., Vrankova K., Komninou D., and Rigas B. Chemotherapeutic Properties of Phospho-Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs, a New Class of Anticancer Compounds. // *Cancer Research*. 2011. - Vol. 71. N. 24. – P. 7617 – 7627.
88. Huang T., Jander G., Vos de M. Non-protein amino acids in plant defense against insect herbivores: Representative cases and opportunities for further functional analysis. // *Phytochemistry*. 2011. – Vol. 72. – P. 1531–1537.
89. Ihara A., Wada K., Yoneda M., Fujisawa N., Takahashi H., and Atsushi N. Blockade of Leukotriene B4 Signaling Pathway Induces Apoptosis and Suppresses Cell Proliferation in Colon Cancer. // *Journal of Pharmacological Sciences*. 2007. – Vol. 103. – P. 24 – 32.
90. Jackman B., Moore J., Barton M. and Morris D. Comparison of the Effects of Ketoprofen and Flunixin Meglumine on the in vitro Response of Equine Peripheral Blood Monocytes to Bacterial Endotoxin. // *Can J Vet Res*. 1994. – Vol. 58. – P. 138-143.
91. Jaén R., Prieto P., Casado M., Martín-Sanz P., Boscá L. Post-translational modifications of prostaglandinendoperoxide synthase 2 in colorectal cancer: An update. // *World J Gastroenterol*. 2018. – Vol. 24. №.48. – P. 5454-5461.
92. Jiang X., Zhu L., Yu B., Su Q., Xu J., Yu W. Analyses of simulated moving bed with internal temperaturegradients for binary separation of ketoprofen enantiomers usingmulti-objective optimization: Linear equilibria. // *Journal of Chromatography A*. 2018. – Vol. 1531. – P. 131–142.
93. Julémont F., Dogné J., Pirotte B. and Leval de Xavier. Recent Development in the Field of Dual COX / 5-LOX Inhibitors. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. - 2004. - Vol. 4. N. 6. – P. 633-638.
94. Jüni P., Dieppe P. Older people should NOT be prescribed 'coxibs'in place of conventional NSAIDs. // *Age and Ageing*. 2004. Vol. 33 N. 2. – P. 100-104.
95. Kariuki N., Kanui I., Yenesew A., Mbugua M., Patel B. Antinocieptive activity of the root extracts of *Rhus natalensis* Kraus and *Senna singueana*. // *Phytopharmacology*. 2012. – Vol. 2. №.2. – P. 312-317.
96. Kashfi K. Development of NOSH-NSAIDs: a new class of anti-inflammatory pharmaceuticals for the treatment of cancer. // *Inflammation*. 2017. – P. 24-29.

97. Katariya D., and Joshi A. A Review on Systematic Study of Aryl Propionic Acid and Derivatives. // Journal of Pure and Applied Science & Technology. 2016. - Vol. 6. N. 2. – P. 20-28.
98. Katsanos K., Spiliopoulos S., Saha P., Diamantopoulos A., Karunanithy N., Krokidis M., Modarai B. and Karnabatidis D. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. //PLOS ONE. 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0135692.
99. Keeble J.E. and Moore P.K. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. // British Journal of Pharmacology. 2002. – Vol. 137. – P. 295 – 310.
100. Khramtsova E., Sosnovsky D., Ageeva A., Nuin E., Marin M., Purtov P., Borisevich S., Khursan S., Roth H., Miranda M., Plyusnin V. and Leshina T. Impact of Chirality on the Photoinduced Charge Transfer in Linked Systems Containing Naproxen Enantiomers. Phys. Chem. Chem. Phys., 2016, DOI: 10.1039/C5CP07305G.
101. Kim K. and Park K. A Review of Antiplatelet Activity of Traditional Medicinal Herbs on Integrative Medicine Studies. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019. Article ID 7125162, 18 pages. <https://doi.org/10.1155/2019-7125162>.
102. Kirkby N., Chan M., Zaiss A., Garcia-Vaz E., Jiao J., Berglund L., Verdu E., Ahmetaj-Shala B., Wallace J., Herschman H., Gomez M. and Mitchell J. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- $\kappa$ B and NFAT transcriptional pathways. // PNAS. 2016. – Vol.113. №2. – P. 434 - 439.
103. Knights M. Kathleen, Mangoni A. Arduino and Miners O. John. Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. // Expert Review of Clinical Pharmacology. 2010. – Vol. 3. N. 6. – P. 769–776.
104. Knych Heather K., Arthur R. M., Steinmetz S., McKemie D. S. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers following intravenous and oral administration to exercised Thoroughbred horses. // The Veterinary Journal. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.tvjl.2015.09.018>.
105. Kowalski M. and Makowska J. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? // Allergy Asthma Immunol Res. 2015. Vol.7. №4. – P.312-320.

106. Kumru H., Benito-Penalva J., Kofler M., Vidal J. Analgesic effect of intrathecal baclofen bolus on neuropathic pain in spinal cord injury patients. // *Brain Research Bulletin*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.05.013>.
107. Kuo Y., Ikegami F., Lambein F. Neuroactive and other free amino acids in seed and young plants of *Panax ginseng*. // *Phytochemistry*. 2003. – Vol. 62. – P. 1087–1091.
108. Lammers I., Lhiaubet-Vallet V., Consuelo J. M., Ariese F., Jimenez M., Miranda M. A. and Cees G. Stereoselective Binding of Flurbiprofen Enantiomers and their Methyl Esters to Human Serum Albumin Studied by Time-Resolved Phosphorescence. // *Chirality*. 2012. DOI: 10.1002/chir.22080.
109. Landoni M.F. and Soraci A. Pharmacology of Chiral Compounds: 2-Arylpropionic Acid Derivatives. // *Current Drug Metabolism*. 2001. – Vol. 2. – P. 37-51.
110. Leyva-López N., Gutierrez-Grijalva E., Ambriz-Perez D. and Heredia J. Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. – Vol. 17. №.921. – P. 1 – 15.
111. Li P., Oh Da Y., Bandyopadhyay G., Lagakos W. S., Talukdar S., Osborn O., Johnson A., Chung H., Maris M., Ofrecio J. M., Taguchi S., Lu M., and Olefsky J. M. LTB4 causes macrophage-mediated inflammation and directly induces insulin resistance in obesity. // *Nature Medicine*. 2015. - Vol. 21. N. 3. – P. 239–247.
112. Liu Y., Sun H., Hu M., Zhang Y., Chen S., Tighe S., Zhu Y. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Carcinogenesis. // *Clinical Colorectal Cancer*. 2016. doi: 10.1016/j.clcc.2016.09.012.
113. Lopez-Munoz F. J., Vara Gama N., Soria-Arteche O., Hurtado y de la Pena M., Dominguez-Ramirez A. M. and Medina Lopez J. R. HPLC Method with Solid-Phase Extraction for Determination of (R)- and (S)-Ketoprofen in Plasma without Caffeine Interference: Application to Pharmacokinetic Studies in Rats. // *Journal of Chromatographic Science*. 2013. – P. 1–7. DOI:10.1093/chromsci/bmt178.
114. Lorier M., Magallanes L., Ibarra M., Guevara N., Vazquez M., Fagiolino P. Stereoselective Pharmacokinetics of Ketoprofen After Oral Administration of Modified-Release Formulations in Caucasian Healthy Subjects. // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2015. DOI 10.1007/s13318-015-0313-2.
115. Maiuri A., Breier A., Gora L., Parkins R., Ganey P. and Roth R. Cytotoxic Synergy Between Cytokines and NSAIDs Associated with Idiosyncratic Hepatotoxicity Is Driven by Mitogen-Activated Protein Kinases. // *TOXICOLOGICAL SCIENCES*. 2015. – Vol. 146. №.2. – P. 265–280.

116. Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Reboul P., Pelletier J-P. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003. – Vol. 62. – P. 501–509.
117. Mascagni P., Sabbatini V., Biordi L., Martinotti S., Allegretti M., Marullo A., Caselli G., Bertini R. R- and S-isomers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially regulate cytokine production. // *Eur Cytokine Netw*. 2000. – Vol. 11. №.2. – P. 185-192.
118. McCarberg B. and Byron C. Evolving Therapeutic Strategies to Improve Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Safety. // *American Journal of Therapeutics*. 2015. – Vol.22. – P. 167–178.
119. Melkumyan M.A., Avetisyan N.S., Oganezova G.G., Chitchyan M.B., Hovhannisyan A. M., Hovhannisyan N. A. Novel synthetic amino acids and peptides as bacterial growth inhibitors. // *Chemistry and Biology*. 2014. – N. 3. – P. 35–39.
120. Mikaili P., Nezhady M., Shayegh J., Asghari H. Study of antinociceptive effect of thymus vulgaris and foeniculum vulgare essential oil in mouse. // *international journal of academic research*. 2010. - Vol. 2. №. 6. – P. 374-376.
121. Mohale D.S., Tripathi A.S., Wahane J.B., Chandewar A.V. A Pharmacological Review on Cyclooxygenase Enzyme. // *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014. - Vol. 1. N.1. – P. 46 – 58.
122. Moreau M., Daminet S., Martel-Pelletier J., Fernandes J., Pelletier J.-P. Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofelone over rofecoxib, aCOX-2 selective inhibitor, in dogs. // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2005. - Vol. 28. - P. 81–86.
123. Mota Reginato M., Rosa Paiva D., Ronil Sensato F., Pequeno Monteiro H., Cardoso Amorim R. Conformational study of the electronic interactions and nitric oxide release potential of new S nitrosothiols esters derivatives of ibuprofen, naproxen and phenyl acids substituted (SNO-ESTERS): Synthesis, infrared spectroscopy analysis and theoretical calculations. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019. – Vol. 207. – P. 132–142.
124. Mutoh M., Takahashi M. and Wakabayashi K. Roles of Prostanoids in Colon Carcinogenesis and their Potential Targeting for Cancer Chemoprevention. // *Current Pharmaceutical Design*. 2006. - Vol. 12. – P. 2375-2382.

125. Nazeruddin G. M., Osman Hassan A., Shaikh Y. I. and Suryawanshi S. B. QSAR/QSPR: Designing of new non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) considering ibuprofen as a lead compound followed by their synthesis and evaluation. // *Der Pharmacia Lettre*. 2014. – Vol. 6. N. 6. – P. 135-141.
126. Nørregaard R., Kwon T., Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. // *Kidney Res Clin Pract*. 2015. – Vol. 34. – P.194-200.
127. Ochoa D., Prieto-Perez R., Roman M., Talegon M., Rivas A., Galicia I., Abad-Santos F. and Cabaleiro T. Effect of gender and *CYP2C9* and *CYP2C8* polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers. // *Pharmacogenomics*. 2015. – Vol. 16. N. 9. – P. 939–948.
128. Oniga S., Pacureanu L., Stoica C., Palage M., Craciun A., Rusu L., Crisan E. and Araniciu C. COX Inhibition Profile and Molecular Docking Studies of Some 2-(Trimethoxyphenyl)-Thiazoles. // *Molecules*. 2017. – Vol.22. – P. 1 – 15.
129. Orlando B. and Malkowski M. Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. // *Acta Cryst*. 2016. – Vol. 72. P. 772–776.
130. Osafo N., Agyare C., Obiri D. and Antwi A. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. // Chapter 2. 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/68090>.
131. Pannunzio A. and Coluccia M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. // *Pharmaceuticals*. 2018. – Vol.11. №.101. – P. 1 – 20.
132. Parente L. and Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. // *Biochemical pharmacology*. 2003. – Vol. 65. – P. 153 – 159.
133. Park H., Machado A., Cooperrider J., Truong-Furmaga H., Johnson M., Krishna V., Chen Z., Gale J. Semi-automated method for estimating lesion volumes. // *Journal of Neuroscience Methods*. 2013. Vol. 213. – P.76–83.
134. Parmeshwari H. K. K., Krishna Kewal C., Rajani G., and Mange Y. Ra. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Dual-Acting Aminoalcohol Ester Derivatives of Flurbiprofen and 2-[1,1'-Biphenyl-4-yl] acetic Acid: A Potential Approach to Reduce Local Gastrointestinal Toxicity. // *CHEMISTRY & BIODIVERSITY*. 2006. – Vol. 3. - P. 1238 – 1248.
135. Parmeshwari H.K., Kewal C.K., Rajani G. and Mange R.Y. Combining Anticholinergic and Anti-inflammatory Activities into a Single Moiety: A Novel Approach to Reduce

- Gastrointestinal Toxicity of Ibuprofen and Ketoprofen. // *Chemical Biology and Drug Design*. 2007. – Vol. 70. – P. 450–455.
136. Parmeshwari H.K., Kewal C.K., Rajani G. and Mange R.Y. Substituted aminoalcohol ester analogs of indomethacin with reduced toxic effects. // *Medical Chemistry Research*. 2007. – Vol. 16. – P. 101–111.
137. Patrignani P. and Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. DOI.org/10.1016/j.bbali.2014.09.016.
138. Perdih A. and Dolenc Sollner M. Recent Advances in the Synthesis of Unnatural  $\alpha$ -Amino Acids. // *Current Organic Chemistry*. 2007. – Vol. 11. – P. 801-832.
139. Perkovic I., Rajic D., ZORC B. A convenient synthesis of new NSAID esters containing amino acid, urea and amide moieties. // *Acta Pharmaceutica*. 2013. – Vol. 63. – P. 409–418.
140. Petricevic M., Konosic S., Biocina B., Dirkmann D., White A., Mihaljevic M.Z., Ivancan V., Konosic L., Svetina L., Görlinger K. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM(®) platelet and Multiplate(®) impedance aggregometry. // *Anaesthesia*. 2016. - Vol. 71. № 6. - P. 636-647.
141. Ping J., He Z., Liu J., Xie X. Smartphone-based colorimetric chiral recognition of ibuprofen using aptamers - capped gold nanoparticles. // *Electrophoresis*. 2017. – Vol. 0. – P. 1–10.
142. Qandil A. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2012. - Vol. 13. - P. 17244-17274.
143. Ravelo-Calzado Y., Molina-Cuevas V., Jiménez-Despaine S., Pérez-Guerra Y., Oyarzábal-Yera A., Carbajal-Quintana D. and Mas-Ferreiro R. Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear of mice. // *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2011. - Vol. 42, №. 1. – P. 13-16.
144. Ren M., Senatorov V., Chen R. and Chuang D. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. // *PNAS*. 2003. – Vol.100. №.10. – P. 6210-6215.
145. Rigas B. and Tsioulis G. The Evolving Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Colon Cancer Prevention: A Cause for Optimism. // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2015. – Vol. 353. – P.2–8.

146. Rodgers K. J. Non-protein amino acids and neurodegeneration: The enemy within. // *Experimental Neurology*. 2014. – Vol. 253. – P. 192–196.
147. Rodgers K. J. and Shiozawa N. Misincorporation of amino acid analogues into proteins by biosynthesis. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2008. – Vol. 40. – P. 1452–1466.
148. Rodriguez-Silverio J., Aguilar-Carrasco J., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R., and Flores-Murrieta F. Antinociceptive and Antiinflammatory Effects of Ketoprofen Are Potentiated by a Vitamin B Mixture in the Rat. // *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH*. 2005. – Vol. 64. – P. 66–70.
149. Rossi G., Matulonis J., Richelson E., Barbut D., and Pasternak G. Systemically and Topically Active Antinociceptive Neurotensin Compounds. // *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*. 2010. - Vol. 334. No. 3. – P.1075-1079.
150. Rubenstein E. Biological effects of and clinical disorders caused by nonprotein amino acids. // *Medicine*. 2000. – Vol. 79. N. 2. –P. 80 - 89.
151. Sadeghi H., Zarezade V., Sadeghi H., Akbartabar T., Barmak Mehrzad J., Azizi A., Ghavamizadeh M., Mostafazadeh M. Anti-inflammatory Activity of *Stachys Ptilifera* Benth. // *Iran Red Crescent Med J*. 2014. – Vol. 16. № 9. – P. 1-8.
152. Saghiyan A. S., Geolchanyan A. V., Djamgaryan S. M., Vardapetyan S. M., Tararov V. L, Kuzmina N. A., Ikonnikov N. S., Belokon Yu. N., and North M. Asymmetric synthesis of S-alkyl-substituted (R)-cysteines via a chiral Ni II complex of the Schiff's base of dehydroalanine with (S)-2-N-(N-benzylpropyl)aminobenzophenone. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2000. - Vol. 49.-P. 1460-1463.
153. Saghiyan A. S., Geolchanyan A. V., Petrosyan S. G., Ghochikyan T. V., Haroutunyan V. S., Avetisyan A. A., Belokon Yu. N., and Fisher K. Asymmetric synthesis of  $\beta$ -heterocycle substituted L- $\alpha$ -amino acids. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2004. – Vol.15. - P.-705–711.
154. Saghyan A. S. and Langer P. Asymmetric Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids. // First Edition. Published 2016 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
155. Saghyan A., Mkrtychyan G., Dadayan A., Petrosyan S., Geolchanyan A., Simonyan H., Mkrtychyan A., Mkrtychyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V., Langer P. Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched (S)- $\alpha$ -aminopropionic acids containing heterocyclic side chains. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2013. – Vol. 24. – P. 229–232.

156. Saghyan A., Simonyan H., Stepanyan L., Ghazaryan S., Geolchanyann A., Manasyan L., Ghochikyan V., Ghochikyan T., Hovhannisyan N., Gevorgyan A., Iaroshenko V., Langer P. Asymmetric synthesis of new  $\beta$ -heterocyclic (S)- $\alpha$ -aminopropionic acids. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012. – Vol. 23. – P. 891–897.
157. Sangkuhl K., Shuldiner Alan R., KleinTeri E., and Altman Russ B. Platelet aggregation pathway // *Pharmacogenet Genomics*. 2011. – Vol.21. №.8. – P. 516–521.
158. Sardella R., Lisanti A., Carotti A., Blasi P., Lindner W., Natalini B. Ketoprofen enantioseparation with a Cinchona alkaloid based stationary phase: Enantiorecognition mechanism and release studies. // *Journal of Separation Science*. 2014. – Vol. 37. – P. 2696–2703.
159. Satoh T. and Hosokawa M. THE MAMMALIAN CARBOXYLESTERASES: From Molecules to Functions. // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1998. – Vol. 38. - P. 257–288.
160. Schenk S.U., Lambein F. and Werner D. Broad antifungal activity of p-isoxazolinonyl-alanine, a non-protein amino acid from roots of pea (*Pisum sativum* L.) seedlings. // *Biology and Fertility of Soil*. 1991. – Vol. 11. - P. 203-209.
161. Shaaya O., Magora A., Sheskin T., Kumar N. and Domb A. Anhydride Prodrugs for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. // *Pharmaceutical Research*. 2003.- Vol. 20. №. 2. – P. 205-211.
162. Shah K., Gupta J., Chauhan N., Upmanyu N., Shrivastava S. and Mishra P. Prodrugs of NSAIDs: A Review. // *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2017. – Vol. 11. – P.146-195.
163. Shang X., Wang J., Li M., Miao X., Pan H., Yang Y., Wang Y. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Phlomis umbrosa* Turcz extract. // *Fitoterapia*.2011. – Vol. 82. – P. - 716–721.
164. Sharma Ch. V. and Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014. - Vol. 14. N. 4. – P. 153 – 158.
165. Sherif Y. and Gouda M. Quantitative structure structure-activity relationship (QSAR) for 2-amino-5-selenothiazole derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. // *Der Pharma Chemica*. 2014. – Vol.6. №.2. – P.1-6.
166. Shetty R., Sreekar H., Lamba Sh. and Gupta Ashish K. A novel and accurate technique of photographic wound measurement. // *Indian J Plast Surg*. 2012. – Vol. 45. №.2. – P. 425–429.



167. Shi D., Jin Y., Tang Y., Hu H., Xu S., Yu L., Jiang H, Zeng S. Stereoselective binding of mexiletine and ketoprofen enantiomers with human serum albumin domains. // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012. – Vol. 33. – P. 710–716.
168. Siydmiak J., Siydmiak T., Tarczykowska A., Czirson K., Duleba J., Marszatt M. P. Metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid derivatives (profens). // *Medical Research Journal*. 2017. - Vol. 2. N. 1. – P. 1–5.
169. Smet E., Staelens L., Vander H., Baeyens W., Aboul-Enein Hassan Y., Van der Weken Guido, and Garcia-Campana A. Optimization of the Chiral Separation of Some 2-Arylpropionic Acids on an Avidin Column by Modeling a Combined Response. // *CHIRALITY*. 2001. – Vol. 13. – P. 556–567.
170. Song Y., Chai T., Yin Z., Zhang X., Zhang W., Qian Y., Qiu J. Stereoselective effects of ibuprofen in adult zebrafish (*Danio rerio*) using UPLC-TOF/MS-based metabolomics. // *Environmental Pollution*. 2018. – Vol. 241. – P. 730 – 739.
171. Soumaoro Labile T., Iida S., Uetake H., Ishiguro M., Takagi Y., Higuchi T., Yasuno M., Enomoto M., Sugihara K. Expression of 5-Lipoxygenase in human colorectal cancer. // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. – Vol. 12. N. 39. – P. 6355-6360.
172. Staszek P., Weston L. A., Ciacka K., Krasuska U., Gniazdowska A. L-Canavanine: How does a simple non-protein amino acid inhibit cellular function in a diverse living system? // *Phytochemistry Reviews*. 2017. – Vol. 16. – P. 1269–1282.
173. Sun Y., Takaba K., Kido H., Nakashima N. M., Nakashima K. Simultaneous determination of arylpropionic acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pharmaceutical formulations and human plasma by HPLC with UV detection. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003. – Vol. 30. – P. 1611 - 1619.
174. Suthar Sh., Sharma M. Recent Developments in Chimeric NSAIDs as Anticancer Agents: Teaching an Old Dog a New Trick. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2016. – Vol.16. №. 15. – P.1201-1218.
175. Swierstra J., Kapoerchan V., Knijnenburg A., Belkum A. and Overhand M. Structure, toxicity and antibiotic activity of gramicidin S and derivatives. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016. – Vol.35. – P.763–769.
176. Takeuchi K., Tanaka A., Kato S., Amagase K., Hiroshi S. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. // *Clinica Chimica Acta*. 2010. – Vol. 411. – P. 459–466.

177. Tamrat Y., Nedi T., Assefa S., Teklehaymanot T. and Shibeshi W. Anti-inflammatory and analgesic activities of solvent fractions of the leaves of *Moringa stenopetala* Bak. (Moringaceae) in mice models. // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017. – Vol. 17. №.473. – P. 1-10.
178. Tavolari S., Bonafe M., Marini M., Ferreri C., Bartolini G., Brighenti E., Manara S., Tomasi V., Laufer S. and Guarnieri T. Licofelone, a dual COX/5-LOX inhibitor, induces apoptosis in HCA-7 colon cancer cells through the mitochondrial pathway independently from its ability to affect the arachidonic acid cascade. // *Carcinogenesis*. – 2008. Vol. 29. N.2. – P. 371–380.
179. Theusinger O. , Schroder C., Eismon J., Emmert M., Seifert B., Spahn D., and Baulig W. The Influence of Laboratory Coagulation Tests and Clotting Factor Levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM®) During Major Surgery with Hemorrhage. // *International Anesthesia Research Society*. 2013. - Vol. 117. N. 2. – P. 314-321.
180. Theusinger O.M., Nürnberg J., Asmis L.M., Seifert B., Spahn D.R. Rotation thromboelastometry (ROTEM) stability and reproducibility over time. // *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 2010. - Vol. 37. № 3. - P. 677-683.
181. Tous S., Fathy M., Fetih G. and Gad Sheryhan F. Preparation and Evaluation of Ketoprofen-loaded Calcium alginate beads. // *International Journal of PharmTech Research*. 2014. - Vol.6. №.3. – P. 1100-1112.
182. Tovar-Gudiño E., Guevara-Salazar J., Bahena-Herrera J., Trujillo-Ferrara J., Campos Z., Razo-Hernández R., Santiago Á., Pastor N. and Fernández-Zertuche M. Novel-Substituted Heterocyclic GABA Analogues. Enzymatic Activity against the GABA-AT Enzyme from *Pseudomonas fluorescens* and In Silico Molecular Modeling. // *Molecules*. 2018. – Vol. 23. – P. 1-26.
183. Ullah N., Huang Z., Sanaee F., Rodriguez- Dimitrescu A., Aldawsari F., Jamali F., Bhardwaj A., Islam UI N. and Velázquez-Martínez Carlos A. NSAIDs do not require the presence of a carboxylic acid to exert their anti-inflammatory effect – why do we keep using it? // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2015. Article DOI: 10.3109/14756366.2015.1088840.
184. Varga Z., Sabzwari S., Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs: An Under-RecognizedPublic Health Issue. // *Cureus*. 2017. – Vol.9. №.4. P. 1-12.
185. Vitale P., Panella A., Scilimati A., and Perrone M. COX-1 Inhibitors: Beyond Structure Toward Therapy. // *Medicinal Research Reviews*. 2016. - Vol. 36. N. 4. – P. 641–671.

186. Wang L., Tsai A. and Hsu P. Substrate Binding Is the Rate-limiting Step in Thromboxane Synthase Catalysis. // *The journal of biological chemistry*. 2001. - Vol. 276.№.18. – P.14737–14743.
187. Wang Z., Zhao P., Zhu B., Jiang Z., Guo X. Magnetic solid-phase extraction based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/graphene nanocomposites for enantioselective determination of representative profens in the environmental water samples and molecular docking study on adsorption mechanism of grapheme. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Accepted Manuscript. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.04.023>.
188. Whittle Brendan J. R. Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. // *Inflammopharmacology*. 2003. - Vol. 11. N. 4–6. - P. 415–422.
189. Wong C., Cheng K., Papayannis I., Mattheolabakis G., Huang L., Xie G., Ouyang N., Rigas B. Phospho-NSAIDs have enhanced efficacy in mice lacking plasma carboxylesterase: Implications for their clinical pharmacology. // *Pharmaceutical Research*. – 2015. Vol. 32. N.5. - P. 1663–1675.
190. Wong R. Disease-Modifying Effects of Long-Term and Continuous Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Spondyloarthritis. // *Advances in Pharmacological Sciences*. 2019. Article ID 5324170, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/5324170>.
191. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. // *Aging and Disease*. 2018. - Vol. 9. N. 1. – P. 143-150.
192. Xin J., Sun L., Chen S., Wang Y., and Xia C. Synthesis of L-Ascorbyl Flurbiprofenate by Lipase-Catalyzed Esterification and Transesterification Reactions. // *BioMed Research International*. 2017. Article ID 5751262, 6 pages, DOI. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5751262>.
193. Yamakawa N., Suemasu Sh., Matoyama M., Kimoto A., Takeda M., Tanaka K., Ishihara T., Katsu T., Okamoto Y., Otsuka M. and Mizushima T. Properties and Synthesis of 2-{2-Fluoro (or Bromo)-4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl}propanoic Acid: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs with Low Membrane Permeabilizing and Gastric Lesion-Producing Activities. // *J. Med. Chem*. 2010. – Vol. 53. – P.7879–7882.
194. Yang Y., Jun Lee G., Hyo Yoon D., Yu T., Oh J., Jeong D., Lee J., Kim S., Kim T., Cho J. ERK1- and TBK1-target ed anti-inflammatory activity of an ethanol extract of

- Dryopteris crassirhizoma*. // Journal of Ethnopharmacology. 2013. – Vol. 145. – P.499–508.
195. Yokoo T., Takata R., Yan J., Matsumoto F., Teraishi M., Okumoto Y., Jander G0 and Mori N. Identification of  $\beta$ -phenylalanine as a non-protein amino acid in cultivated rice, *Oryza sativa*. // Communicative and Integrative Biology. 2015. – Vol. 8. N.5. – P. 1086045 - 1 – 1086045 -5.
196. Young S., Fabio K., Guillon C., Mohanta P., Halton T. A., Heck D. E., Flowers R. A., Laskin J. D., Heindel N. D. Peripheral site acetylcholinesterase inhibitors targeting both inflammation and cholinergic dysfunction. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. Vol. 20. – P. 2987–2990.
197. Young Sherri C., Fabio Karine M., Huang Mou-Tuan, Saxena J., Harman Meredith P., Guillon Christophe D., Vetrano A.M., Heck D. E., Flowers R. A. II, Heindel Ned D. and Laskin Jeffrey D. Investigation of anticholinergic and non-steroidal anti-inflammatory prodrugs which reduce chemically induced skin inflammation. // Journal of applied toxicology. 2012. – Vol. 32. – P. 135–141.
198. Zaman S., Hussain M., Nye R., Mehta V., Mamun K., Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: AlarmBells are Ringing. // Cureus. 2017. – Vol.9. №.6. – P. 1-9.
199. Zarghi A., Ghodsi R., Azizi E., Daraie B., Hedayati M., Dadrass O.G. Synthesis and biological evaluation of new 4-carboxyl quinoline derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17.- P. 5312–5317.
200. Zhamharyan A., Balasanyan M., Zhamharyan L. Materials of 3<sup>rd</sup> interanational conference on medical chemistry and CADD. // USA.2014. – Vol.4. №.12. – P. 31-33.