

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՄԱՆՋԻԿՅԱՆ ԱՆՆԱ ՊԵՏՐՈՍԻ

ԾԻԹՐՈՆ ՊԱՐՏԵԶԱՅԻՆԻ ՏԵՐԵՎՆԵՐԻ ԵԹԵՐԱՅՈՒՂԻՑ ՍՏԱՑՎԱԾ ԴԵՂԱՁԵՎԵՐԻ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

ԺԵ.00.01 դեղագիտություն մասնագիտությամբ
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսություն

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

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ	4
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	9
1.1. Բույսերը որպես հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի աղբյուր	9
1.2. Հակամանրէային ակտիվությամբ օժտված բուսական ծագման բուժամիջոցներ	23
1.3. Ծիթրոն պարտեզայինը (<i>Satureja hortensis</i> L.) տարբեր ախտաբանական գործընթացների ֆիտոթերապիայում	31
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	38
2.1. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների մանրադիտակային հետազոտությունը	39
2.2. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևներից եթերայուղի ստացման եղանակը...	39
2.3. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրության ուսումնասիրումը գազային քրոմատագրում մաս- սպեկտրաչափական (ԳՔ-ՄՍ) եղանակով	41
2.4. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրումը ..	43
2.5. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրումը.....	45
2.6. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրումը <i>in vitro</i>	46
2.7. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության ուսումնասիրումը.....	48

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ	51
3.1. Ծիթրոն պարտեզայինի բուսական հումքի մանրադիտակային բնութագիրը	51
3.2. Ծիթրոն պարտեզայինի դեղահումքից ստացված եթերայուղի քիմիական բաղադրության վերլուծությունը	53
3.3. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվությունը	57
3.4. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը	65
3.5. Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը <i>in vitro</i>	69
3.6. Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի վերքամոքիչ ազդեցությունը	75
 ԱՄՓՈՓՈՒՄ	82
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	90
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	91

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ԱՀԿ	առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
ԿՆՀ	կենտրոնական նյարդային համակարգ
ԻԼ	ինտերլեյկին
ՈԻՄԳ- α	ոռուցքի մեռուկացման գործոն- α
ՈՍՀԲԴ	ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր
ԹԱԳ	թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գործոն
ԹԱՁ	թթվածնի ակտիվ ձևեր
ՑՕԳ	ցիկլօքսիգենազ
ԼՕԳ	լիպօքսիգենազ
ՍՕԴ	սուպերօքսիդիսմուտազ
ՀՊԷՏ	հիդրոպերօքսիէյկոզատետրաենոյաթթու
ՏԱԳ- β	տրանսֆորմացնող աճի գործոն- β
ՊԳ E_2	պրոստագլանդին E_2
ՄԻԱՎ	մարդու իմունային անբավարարության վիրուս
ՄԽ	մնացորդային խոնավություն
ԳՔ-ՄՍ	գազային քրոմատագրում մաս-սպեկտրաչափություն
ԴՄՍՕ	դիմեթիլսուլֆօքսիդ
ն/n	ներորովայնային
iNOS	inducible nitric oxide synthase
DMAPP	dimethylallyl pyrophosphate
IPP	Isopentenyl pyrophosphate
PGs	prostaglandines
LTs	leukotriens
IFN- γ	interferon- γ
ATCC	american type culture collection
GC-MS	gas chromatography mass-spectroscopy
HP-FFAP	hewlet-packard free fatty acid phase
DMSO	dimethyl sulfoxide
CFU	colony forming unit

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը: Դեղերի հայտնաբերումը և զարգացումը դեղաբուսական հումքից շարունակում է մնալ ժամանակակից դեղագիտության արդարացված ուղղություններից (Atanasov A.G. et al., 2015): Դրա հստակ ապացույցն ԱՀԿ-ի տվյալներն են (Mills S. et al., 2008), համաձայն որոնց՝ դեղերի շուկայում յուրաքանչյուր երրորդ բուժիչ պատրաստուկն ունի բուսական ծագում, իսկ եվրոպական որոշ երկրներում և ԱՄՆ-ում բուսական ծագում ունեցող միջոցները կազմում են կիրառական բժշկության մեջ օգտագործվող ընդհանուր դեղերի մոտավորապես 40%-ը (Newman D.J. and Cragg G.M., 2007): Ավելին, սիրտ-անոթային հիվանդությունների բուժման համար նախատեսված դեղերի մոտ 90%-ն ունեն բուսական ծագում: Ուստի նոր արդյունավետ դեղերի ստեղծման համար հայրենական դեղաբուսական ռեսուրսների ուսումնասիրումը և դրանց ռացիոնալ կիրառումը չափազանց արդիական է:

Տարբեր հիվանդությունների բուժման ժամանակ բույսերի արդյունավետությունը պայմանավորված է նրանց հարուստ երկրորդային մետաբոլիտներով, որոնք օժտված են դեղաբանական ակտիվության բավական լայն սպեկտրով (Sher A., 2009): Բացի այդ, բույսերում կենսաբանական ակտիվ նյութերը ներկայացված են միաժամանակ մի քանի միացությունների և անգամ իզոմերների ձևով, ինչը կարևորում է վերջիններիս կիրառումը պոլիվալենտ ախտաճնությանը բնութագրվող շեղումների շտկման համար: Այս առումով ուշագրավ է բույսերի կիրառումը՝ որպես հակաբորբոքային ազդեցությամբ օժտված պատրաստուկների ստեղծման աղբյուր՝ բորբոքմանն ուղեկցող գործընթացների համուղղման նպատակով (Csermely P. et al., 2005): Հակաբորբոքային ազդեցությամբ դեղերի հայտնաբերման նպատակով բույսերի հանդեպ ուշադրությունը վերջին տարիներին մեծացել է, քանի որ այս խմբի սինթետիկ դեղերն օժտված են բավական լուրջ և մեծաքանակ կողմնակի ազդեցություններով: Իհարկե, դեղաբույսերն էլ զերծ չեն անցանկալի հատկություններից, սակայն դրանք համեմատելի չեն սինթետիկ հակաբորբոքային դեղերի կողմից ցուցաբերած այնպիսի լուրջ շեղումների հետ, ինչպիսիք են խոցագոյացումը, արյունահոսությունը, նեֆրոպաթիան և այլն (Igbe I. and Inarumen G.O., 2013): Բուսական ծագման հակաբորբոքային ազդեցությամբ պատրաստուկների փնտրտուքը հիմնավորվում է բույսերի

հակաբորբոքային ազդեցությամբ օժտված ֆլավոնոիդների, ֆենոլների, պոլիֆենոլների, ստերոլների հարուստ կազմով:

Բույսերի հարուստ քիմիական բաղադրությունը, ներառյալ այնպիսի տերպենոիդների և ֆենոլների, ինչպիսիք են α և β ամիրինները, բորնեոլը, գերանիոլը, կարվակրոլը, մենթոլը, լինալոլը, α և β պինենները, թիմոլը, ցինեոլը, էվգենոլը, գամմա տերպինենը (Teixeira B. et al., 2013), վերջիններիս դարձնում են առավել ուշագրավ նաև նշված միացությունների հակաբակտերիալ և հակասնկային ազդեցությունների շնորհիվ: Ինչպես հայտնի է, բակտերիաների՝ դեղերի նկատմամբ կայուն շտամների շատացումը և հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության իջեցումը մեծացնում է անբուժելի բակտերիալ ինֆեկցիաների թիվը և շարունակում է մնալ ժամանակակից քիմիոթերապիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը՝ անհրաժեշտություն դարձնելով այդ հիվանդությունների դեմ պայքարի համար նոր միջոցների փնտրտուքը (Obeidat M. et al., 2012): Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցված է, որ բուսական ծագման հակամանրէային միջոցներն ունեն տարբեր ինֆեկցիոն հիվանդություններ բուժելու հսկայական թերապևտիկ հնարավորություն և հանդիսանում են հակամանրէային համալիր թերապիայի կարևոր աղբյուր (Jovanka L. et al., 2011):

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ ուսումնասիրվել է Հայաստանում մշակվող խուլեղինջազգիների ընտանիքի ծիրորն պարտեզայինի հակաբորբոքային, հակա-նոցիցեպտիվ և հակամանրէային հատկությունները:

Մեր ընտրությունը կանգ առավ ծիրորն պարտեզայինի վրա, քանի որ խուլեղինջազգիների ընտանիքի բույսերը շատ կարևոր աղբյուր են հանդիսանում եթերայուղերի համար և պարունակում են հակաբորբոքային և հակամանրէային ակտիվությամբ օժտված մի շարք միացություններ (Dunkic V. et al., 2010): Բացի այդ, ինչպես հայտնի է, ՀՀ աշխարհագրական դիրքը, ինչպես նաև բնակլիմայական պայմանները բարենպաստ են դեղաբույսերի աճեցման և մշակման տեսակետից այն առումով, որ բարձր լեռնային գոտիները, տաք և արևոտ եղանակը նպաստում են բույսերում կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի մեծ քանակության կուտակմանը: Հայաստանում ծիրորնի տարբեր ենթատեսակներից (Bezic N. et al., 2005) հատկապես

հանդիպում է ծիրոն պարտեզայինը: Չնայած այս բույսին նվիրված մեծ թվով հետազոտություններին՝ բացակայում են ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված պատրաստի դեղաձևերը և դրանց կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունները: Այս ամենը հիմք հանդիսացավ Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրության ուսումնասիրման, դրա հիման վրա դեղաձևեր ստանալու և վերջիններիս դեղաբանական ակտիվություններն ուսումնասիրելու համար:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները: Հետազոտության նպատակն է Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղից ստացված դեղաձևերի դեղաբանական ակտիվության հետազոտումը:

Հետազոտության նպատակի իրականացման համար կատարվել է Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի.

- բուսական հումքի ֆիտոքիմիական վերլուծություն,
- տերևներից եթերայուղի ստացում և դրա քիմիական բաղադրության ուսումնասիրում,
- եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրում,
- ստացված եթերայուղի հականոցիցեպոլի ակտիվության ուսումնասիրում,
- եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրում,
- տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության ուսումնասիրում:

Գիտական նորույթը: Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրության առանձնահատկությունների ուսումնասիրումը պարզաբանեց, որ դրա մեջ հայտնաբերված արոմատիկ մոնո-տերպեններից առավել բարձր տոկոսային պարունակություն ունեն կարվակրոլը (42.3%) և գամմա-տերպինենը (32%):

Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի դեղաբանական ակտիվության ուսումնասիրումը հանգեցրեց վերջինիս հականոցիցեպոլի և հակաբորբոքային ակտիվության բացահայտմանը: Ուսումնասիրվող բույսի եթերայուղն

օժտված է նաև արտահայտված հակաբակտերիալ, հակասնկային ակտիվությամբ, որն արտահայտվում է *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* մանրէային շտամների աճի ընկճմամբ:

Մշակվել է ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա քսուքի ստացման տեխնոլոգիական սխեման և բացահայտվել վերջինիս վերքամոքիչ հատկությունը, որն արտահայտվում է ջերմային այրվածքի փորձարարական մոդելում առաջացած վերքի մակերեսի փոքրացմամբ, ինչպես նաև վերքի մակերեսին բնորոշ *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* պաթոգեն մանրէների աճի ընկճումով և վերքային մակերեսի pH-ի բարձրացման կանխումով:

Գիտագործնական նշանակությունը: Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղում արոմատիկ մոնոտերպենների շոշափելի քանակությունների հայտնաբերումը կարող է հիմք հանդիսանալ բուսական հումքը կիրառելու որպես տերպենոիդների ստացման աղբյուր:

Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ, հակամանրէային հատկությունները հեռանկարներ են բացում դրանից ստացված դեղաձևերը ներառել ցավով, բորբոքմամբ և վարակներով ուղեկցվող ախտաբանական գործընթացների բուժման սխեմաներում:

Ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային և վերքամոքիչ հատկությունները կարող են հիմք հանդիսանալ առաջարկելու նշված դեղաձևը՝ որպես այրվածքային վերքերի բուժման արդյունավետ միջոց:

ԳԼՈՒԽ 1

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

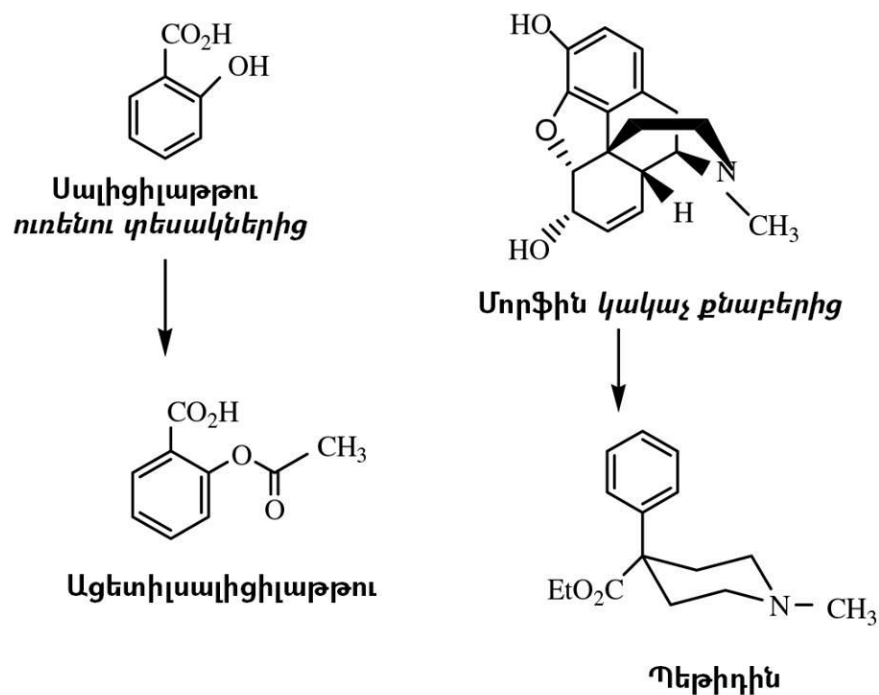
1.1. Բույսերը որպես հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի աղբյուր

Բուսական հումքը՝ որպես օրիգինալ կառուցվածքների հայտնաբերման կարևոր և անսպառ պոտենցիալով աղբյուր, շարունակում է մնալ նոր դեղերի ստեղծման և զարգացման չափազանց կարևոր ուղի (Khasawneh M.A. et al., 2011): Եվ պատահական չէ, որ աշխարհի բնակչության 80%-ը տարբեր հիվանդությունների բուժման նպատակով կիրառում է դեղաբույսեր և բուսական ծագման դեղեր (Gurib-Fakim A., 2006; Rout S.P. et al., 2009), որոնց կիրառման արդյունավետությունն ապացուցվել է կլինիկայում (Fabricant D.S. and Farnsworth N.R., 2001; Oksman-Caldentey K.-M. and Inze D., 2004):

Դեղաբույսերը հատկապես կարևորվում են պոլիվալենտ ախտաճնության հիվանդությունների էթիոտրոպ և սիմպտոմատիկ բուժման համար, քանի որ բազմազան կենսաբանական ակտիվ միացությունների առկայության շնորհիվ միաժամանակ կարող են ազդել մի քանի թիրախների վրա: Դրանց թվին են պատկանում բորբոքամար և ցավով ուղեկցվող հիվանդությունները (Adedapo A.A. et al., 2008): Այս առումով, դեղաբույսերից ստացված հանուկները, պարունակելով ակտիվ միացությունների կոմպլեքս, պոտենցիալ աղբյուր են հանդիսանում հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի ստեղծման համար: Հակաբորբոքային և ցավազրկող ակտիվությամբ օժտված միացությունների նախահայր հանդիսացող սալիցիլաթթուն և մորֆինն ունեն բուսական ծագում և հիմք են հանդիսացել հետագայում նոր ածանցյալների (օրինակ՝ ացետիլսալիցիլաթթվի, պեթիդինի և այլն) ստեղծման համար (Rainsford K.D., 2007) (նկար 1), ինչպես նաև խթան են հանդիսացել մի ամբողջ բնագավառի զարգացման համար:

Հակաբորբոքային և ցավազրկող ազդեցությամբ օժտված դեղերի փնտրտուքը չի սպառել իրեն և շարունակում է մնալ չափազանց կարևոր առողջապահական խնդիր, քանի որ բորբոքային գործընթացով են ուղեկցվում բազմաթիվ հիվանդություններ, ինչպիսիք են ռևմատոիդ արթրիտը, օստեոարթրիտը, քաղցկեղների տարբեր

տեսակները և ԿՆՀ-ի մի շարք հիվանդությունները (Rao P.P.N. et al., 2010): Տարբեր պաթոլոգիական վիճակներ, ինչպիսիք են բազմակի վնասվածքները, սուր, իշեմիկ ռեպերֆուզիոն վնասվածքը, աթերոսկլերոտիկ բնույթի տարբեր պաթոլոգիաներ, սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումները և քաղցկեղը նպաստում են համակարգային կամ տեղային բորբոքային գործընթացների զարգացմանը (Lee D.C.W. et al., 2011; Zhang D. et al., 2011), որոնց դեղաբանական շտկումը պահանջում է խորը ուսումնասիրություններ դեղերի նոր աղբյուրների բացահայտման ասպարեզում:

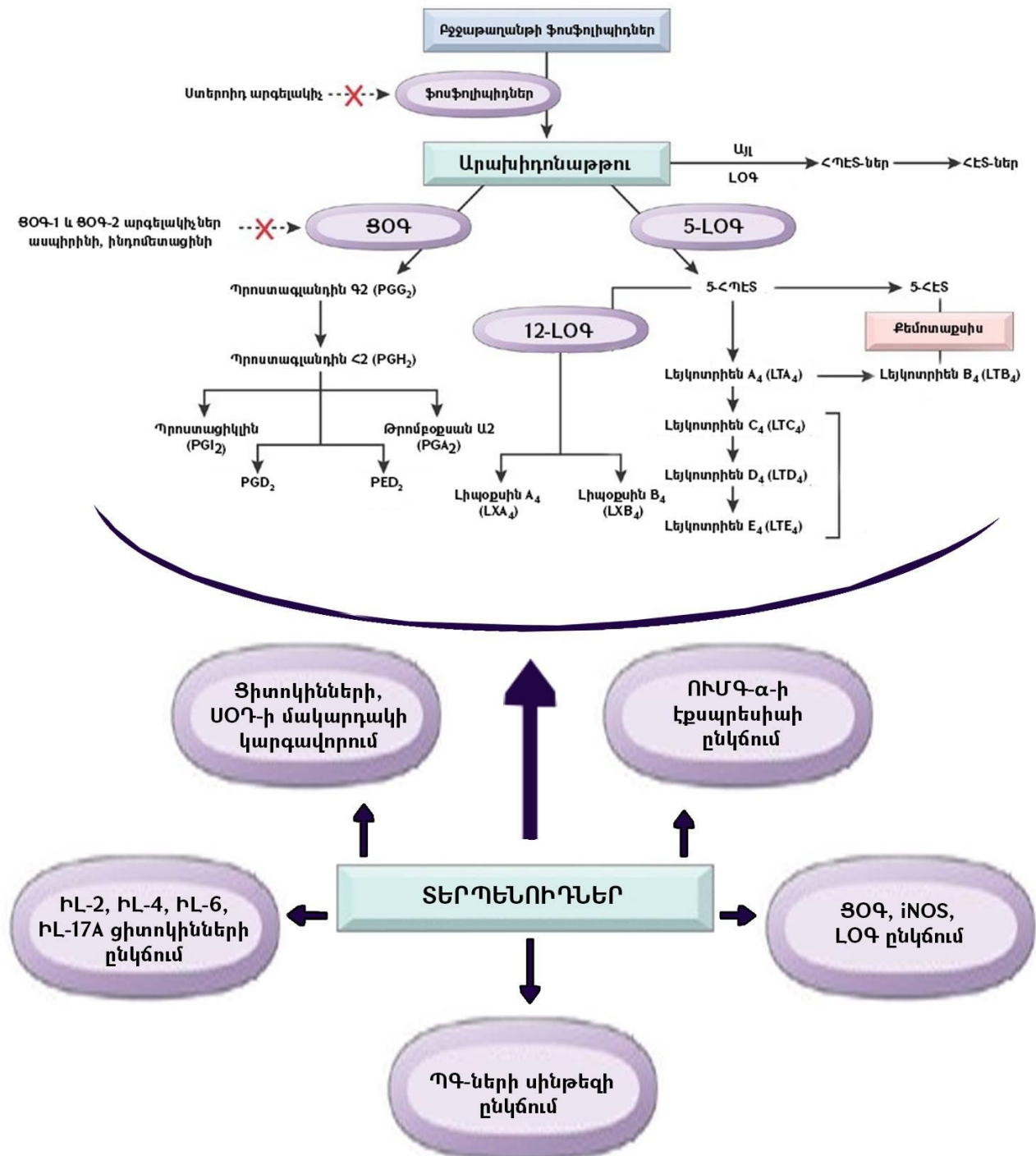


Նկար 1. Ացետիլսալիցիլաթթվի և պերիդինի բուսական աղբյուրները

Ժամանակակից հակաբորբոքային և ցավազրկող դեղերի դիզայնը, այդ թվում և բուսական ծագում ունեցող միջոցների արդյունավետության հիմնավորումն իրականացվեց՝ շնորհիվ բորբոքման գործընթացի նուրբ մոլեկուլային մեխանիզմների բացահայտման և դրա հիման վրա նոր դեղաբանական թիրախների հայտնաբերման:

Բորբոքումը, հանդիսանալով բարդ ախտաֆիզիոլոգիական գործընթաց, որն արտահայտում է օրգանիզմի պատասխանը տարբեր վնասակար ազդակների նկատմամբ, ինչպիսիք են ախտածին միկրոօրգանիզմները, թունավոր քիմիական նյութերը, վնասված բջիջները և այլն (Goyal S. et al., 2011; Bhanu N. et al., 2014), միջնորդավորվում է լեյկոցիտների, մակրոֆագերի, պարարտ բջիջների, թրոմբոցիտ-

ների և լիմֆոցիտների կողմից արտադրվող բորբոքման մարկեր հանդիսացող տարբեր ազդանշանային մոլեկուլներով (da Silveira e Sá R. de C. et al., 2013; Vetrivelan S. et al., 2013):



Նկար 2. Բորբոքման միջնորդանյութերը և տերպենոիդների հակաբորբոքային ազդեցության հնարավոր թիրախները

Այդ միջնորդանյութերը ներառում են ամիններ, ինչպիսիք են հիստամինը և 5-հիդրօքսիտրիպտամինը, բրադիկինինը, ինտերլեյկին-1-ը (ԻԼ-1), պրոստագլանդինները (PGs) և լեյկոտրիենները (LTs): Նախաբորբոքային ցիտոկինների ձերբազատմանը, ինչպիսիք են ուռուցքի մեռուկացման գործոն- α -ն (ՈւՄԳ- α), ինտերլեյկին-1 β -ն (ԻԼ-1 β), ինտերլեյկին-12-ը (ԻԼ-12), γ -ինտերֆերոնը (IFN- γ) և ԻԼ-6-ը, այնուհետև հաջորդում են հակաբորբոքային ցիտոկինները՝ ՏԱԳ- β -ն, ինտերլեյկին-4-ը (ԻԼ-4) և ինտերլեյկին-10-ը (ԻԼ-10)՝ կարգավորելով բորբոքման ինտենսիվությունը նախա և հակաբորբոքային ցիտոկինների ձերբազատման հավասարակշռության միջոցով (Souto A.L. et al., 2011; Mao Y.-W. et al., 2011):

Մեծ քանակությամբ բորբոքման միջնորդանյութեր՝ կինիններ, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի գործոն (ԹԱԳ), պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիեններ, ամիններ, պուրիններ, ցիտոկիններ և ադիպոցիտների մոլեկուլներ, փոխազդելով համապատասխան թիրախների հետ, մակածում են լեյկոցիտներից այլ միջնորդանյութերի ձերբազատումը և նեյտրոֆիլների հարձակումը բորբոքման հատվածում: Ակտիվանում են նաև թթվածնի ակտիվ ձևերը (ԹԱՁ) (Bellik Y. et al., 2013; Debnath T. et al., 2013) (նկար 2):

Արախիդոնաթթվի օքսիդատիվ մետաբոլիզմը բերում է պրոստագլանդինների և լեյկոտրիենների սինթեզին: Ցիկլօօքսիգենազը կատալիզում է արախիդոնաթթվից պրոստագլանդինների և թրոմբօքսանի սինթեզը համապատասխան ՑՕԳ-1, ՑՕԳ-2 և ՑՕԳ-3 իզոֆերմենտների մասնակցությամբ, ընդ որում, բորբոքային ազդանշանները բարձրացնում են նաև նշված ֆերմենտների էքսպրեսիան բորբոքային բջիջներում, մասնավորապես՝ մոնոցիտներում, մակրոֆագերում, էնդոթելիալ բջիջներում և ֆիբրոբլաստներում:

Բերված մեխանիզմների բացահայտումը վկայում է, որ հակաբորբոքային դեղերի ստեղծման համար կարևոր թիրախ է հանդիսանում ՑՕԳ ֆերմենտը, ինչը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու որպես խոստումնալից պոտենցիալ հակաբորբոքային դեղամիջոց այն միացությունների շարքում, որոնք օժտված են ՑՕԳ-երի ակտիվությունը արգելակելու և պրոստագլանդինների սինթեզն ընկճելու ունակությամբ: Հետևաբար, հակաբորբոքային և ցավազրկող ազդեցության դեղաբանական միջամտության ուղիներն են ֆոսֆոլիպազ A_2 -ի, ՑՕԳ-ի, ԼՕԳ-ի արգելակումը, ինչպես

նաև արոստագլանդինային և լեյկոտրիենային ընկալիչների պաշարումը (Fernandez M.A. et al., 2001):

Վերը նշված մոտեցման համապատասխան՝ ստեղծվեցին ներկայումս բորբոքային խանգարումների բուժման հիմնական միջոցները՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը (ՈՍՀԲԴ) և գլյուկոկորտիկորդները (Fürst R. and Zündorf I., 2014): Չնայած նշված խմբի դեղամիջոցների անգնահատելի բարձր արդյունավետության՝ դրանց թե՛ կլինիկական փորձարկումները, թե՛ երկարատև տարիների կիրառումը ցույց տվեցին, որ վերջիններիս կողմից հայտնաբերված կողմնակի ազդեցությունների նժարը (պեպտիկ խոց, երիկամային դիսֆունկցիա, արյան համակարգի վրա ունեցած ազդեցություն, բրոնխոսպազմ, սրտանոթային խնդիրներ) գրեթե չի զիջում նրանց բուժիչ հատկություններին (Shylaja H. et al., 2008):

Բերված փաստերը հիմք հանդիսացան զարգացնելու հակաբորբոքային դեղերի փնտրտուքը, որոնք օժտված կլինեն ավելի քիչ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններով (Ugla M.N.M.A., 2011; Sadeghi H. et al., 2014): Քանի որ նշված նպատակի համար դեղերի ստեղծման բնագավառում ընդունված ուղի է հանդիսանում բուսական հումքի ուսումնասիրությունը, որպես համեմատաբար անվնաս, քիչ կողմնակի ազդեցություններով դեղերի ստեղծման աղբյուր, այդ իսկ պատճառով բազմաթիվ ուսումնասիրություններ կան՝ նվիրված նոր հակաբորբոքային դեղերի ստեղծման վերաբերյալ դեղաբուսական հումքի հիման վրա: Նախ, բույսերի երկրորդային մետաբոլիտները ցուցաբերում են քիմիական, ֆիզիկական և կենսաբանական ակտիվությունների լայն սպեկտր (Aiyegoro O.A. and Okoh A.I., 2009): Բացի այդ, հակաբորբոքային ակտիվությամբ օժտված դեղերի համար այս ճանապարհը հատկապես կարևորվում է, քանի որ այս խմբի նախահայր հանդիսացող ացետիլսալիցիլաթթուն, ինչպես նշվեց վերը, ստեղծվել է բուսական ծագում ունեցող սալիցիլաթթվի հիման վրա: Եվ վերջապես, ֆիտոբաղադրիչների վրա հիմնված հակաբորբոքային դեղերը, բացի կողմնակի երևույթների սակավությունից, ավելի մատչելի և հասանելի են օգտագործողների համար (Agbaje E.O. and Fageyinbo M.S., 2012):

Դեղաբույսերի հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ ակտիվությունները, ինչպես վկայում են կատարված հետազոտությունները, պայմանավորված են նրանցում առկա հարուստ երկրորդային մետաբոլիտներով, ինչպիսիք են տերպենները, ֆլավոնոիդները, պոլիֆենոլները, պոլիսախարիդները, ստերոլները և այլն (Handral H.K. et al., 2012; Quintans-Júnior L. et al., 2013; Mohammed M.S. et al., 2014; Pushpangadan P. et al., 2015):

Հականոցիցեպտիվ և հակաբորբոքային ակտիվությամբ են օժտված բազմաթիվ դեղաբույսեր, և շատերը կիրառվում են ոչ միայն ժողովրդական բժշկության մեջ, այլ նաև ներառված են մի շարք օֆիցինալ դեղերի բաղադրության մեջ:

Հատկապես կարևորվում են նշված ակտիվությամբ միացություններ պարունակող բույսերի եթերայուղերը, որոնք, որպես հակաբորբոքային միջոցների աղբյուր, ուշադրության են արժանանում՝ շնորհիվ իրենց հարուստ տերպենոիդների պարունակության:

Կատարված հետազոտությունները, որոնք նվիրված են տերպենոիդների հակաբորբոքային մեխանիզմների բացահայտմանը, ապացուցեցին վերջիններիս ազդեցության մոլեկուլյար մեխանիզմները (Pushpangadan P. et al., 2015):

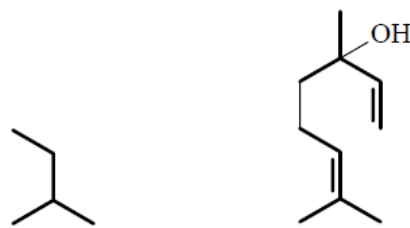
Տերպենոիդների հայկաբորբոքային ազդեցությունն իրականացվում է ոչ մեկ թիրախի մասնակցությամբ (Mohammed M.S. et al., 2014): Բույսերի այս բաղադրամասերը նպաստում են բորբոքման օջախում ազատ ռադիկալների և գերօքսիդացման արգասիքների չեզոքացմանը, ընկճում են բորբոքման ընթացքում ակտիվացված ֆերմենտների՝ լիպօքսիգենազի, ցիկլօքսիգենազի և iNO-սինթազի (iNOS) ակտիվությունները՝ նվազեցնելով պրոստագլանդինների, էյկոտրիենների և ազոտի օքսիդի քանակական պարունակությունը (Gomes A. et al., 2008):

Բացահայտված է նաև, որ տերպենոիդների հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմների իրականացման համար կարևորվում է նրանց ԻԼ-2-ի, ԻԼ-4-ի, ԻԼ-6-ի, ԻԼ-17A-ի և այլ ցիտոկինների, ինչպես նաև ուռուցքի մեռուկացման գործոն- α -ի էքսպրեսիան ընկճելու ունակությունը (նկար 2):

Եթերայուղերը ցնդող, բնական բարդ միացություններ են, բնութագրվում են սուր հոտով, առաջանում են բնորոշ հոտով օժտված բույսերում և պարունակում են մի շարք

երկրորդային մետաբոլիտներ: Դրանք հիմնականում անջատվում են բուսական հումքից (փայտացած մասերից բացի) թորման եղանակով: Առավել մեծ պարունակությամբ են բնութագրվում իզոպրենի կառուցվածքին հարող միացությունները, որոնք $C_{10}H_{16}$ ընդհանուր քիմիական բանաձև ունեցող տերպեններ են: Դրանք պատասխանատու են արոմատիկ դեղաբույսերի բուրավետության, ինչպես նաև դեղաբանական ակտիվությունների համար:

Տերպենների մեծամասնությունը ստացվում են հինգ ածխածնի ատոմ պարունակող իզոպրենի ճյուղավորված միավորների կոնդենսացումից: Ըստ նշված միավորների թվի առկայության ածխածնային կմախքում՝ տերպենները դասակարգվում են դի, տրի, տետրա (C_{20} , C_{30} , C_{40}), ինչպես նաև հեմի (C_5) և սեսկվիտերպենների (C_{15}): Օրինակ, 2 իզոպրենի միավորներից բաղկացած տերպեն է հանդիսանում լինալոլը (de Sousa D.P., 2011) (նկար 3):



C_5 իզոպրենի միավոր լինալոլ

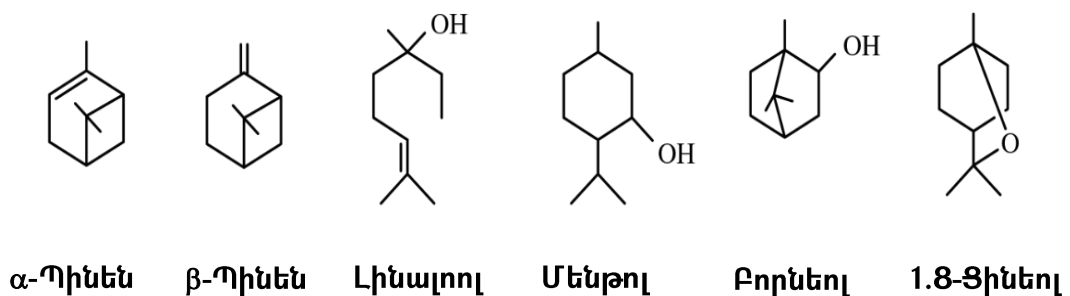
Նկար 3. Իզոպրենի միավորի և լինալոլի քիմիական կառուցվածքները

Եթերայուղերը հանդիսանում են առավելապես տերպենների տարբեր խառնուրդներ, որտեղ գերակշռում են մոնոտերպենների (C_{10}) և սեսկվիտերպենների (C_{15}) պարունակությունները: Դիտերպենները (C_{20}) ևս կարևորվում են, սակայն բնութագրվում են քանակական ավելի ցածր պարունակությամբ: Եթերայուղերում կարևորվում են նաև ցածրամոլեկուլային ալիֆատիկ ածխաջրերը (գծային, ճյուղավորված, հագեցած և չհագեցած), թթուները, սպիրտները, ալդեհիդները, ակրիլային էսթերները, լակտոնները, ինչպես նաև ազոտ և ծծումբ պարունակող միացությունները, կումարինները և ֆենիլպրոպանոիդների հոմոլոգները (Dunkic V. et al., 2010): Թթվածնի ատոմ պարունակող տերպեններից՝ տերպենոիդներից, բույսերում

կարևորվում են մենթոլը և կամֆորան (մոնոտերպենոիդներ), ֆարնեզոլը և արտեմիզինը (սեսկվիտերպենոիդներ) (Mohammed M.S. et al., 2014) (նկար 3):

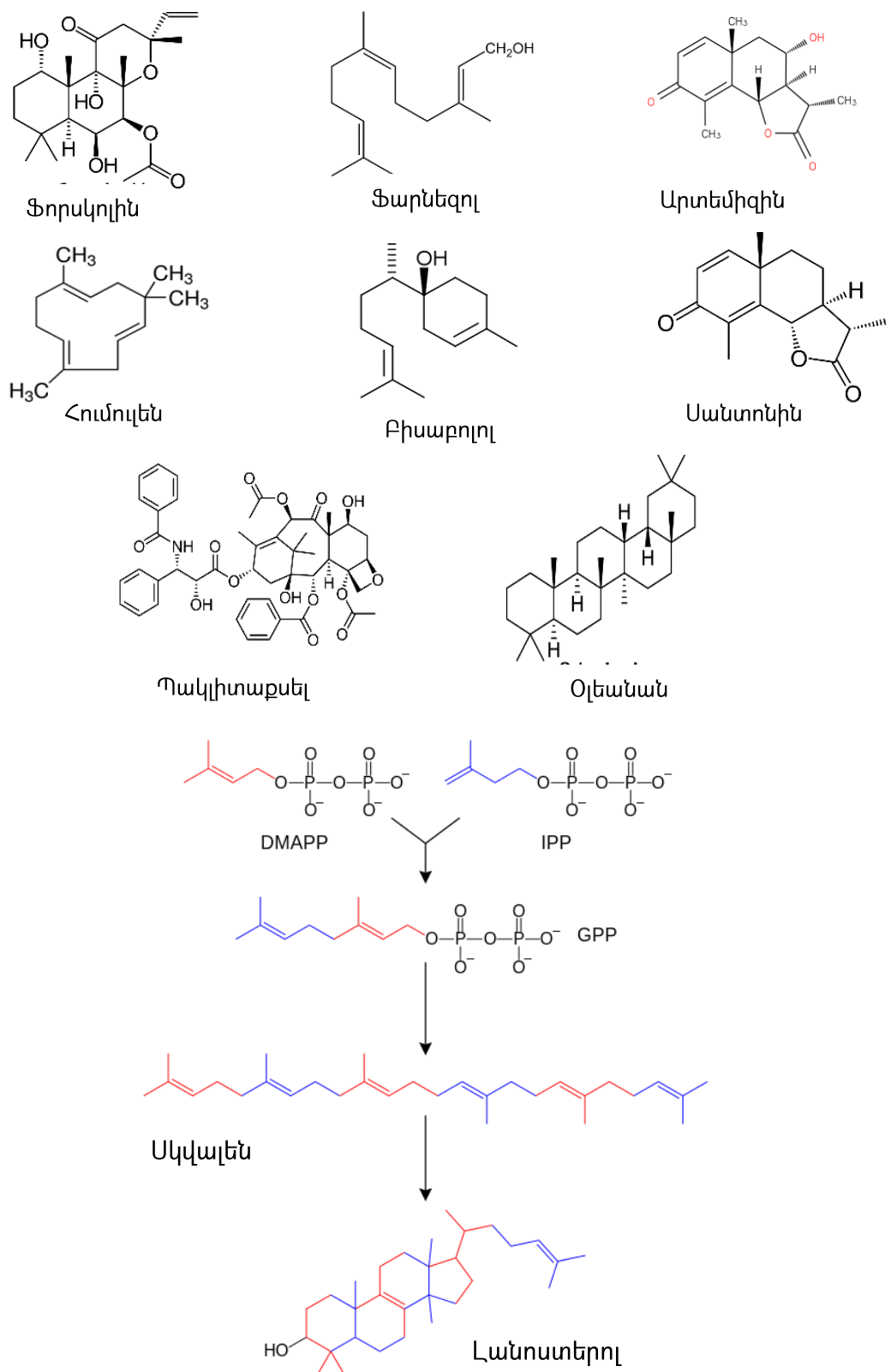
Մոնոտերպենները տերպենների շարքի ամենապարզ բաղադրամասերն են և հանդիսանում են C_{10} միացություններ, առաջանում են երկու իզոպրենային միավորների գլուխ-պոչ շղթայակցման հետևանքով: Դրանք սովորաբար հայտնաբերվում են եթերայուղերում: Այս խմբում են նաև իրիդոիդները և պիրեթրինները:

Ստորև բերված են մոնոտերպենների օրինակներ, որոնք սովորաբար հայտնաբերվում են եթերայուղերում (նկար 4):



Նկար 4. Եթերայուղերում հայտնաբերվող մոնոտերպենների կառուցվածքները

Սեսկվիտերպենները նույնպես շատ բույսերի եթերայուղերի բաղադրամասեր են, օրինակ՝ բիսաբոլոլը, հումուլենը և կարիոֆիլենը: Սեսկվիտերպենային լակտոնները հայտնի են որպես բույսին դառը հատկություններ հաղորդող բաղադրամասեր: Դրանք բնորոշ են աստղաձաղկավորների (Asteraceae) ընտանիքի բույսերին: Այս միացություններն օժտված են ակտիվությունների լայն տիրույթով α -մեթիլեն- γ -լակտոնի մնացորդի և էպօքսիդների շնորհիվ: Դրանց ցուցաբերում են հակաբակտերիալ, հակասնկային, հակահելմինթային, հակամալարիային ակտիվություն (Upadhyay A. et al., 2014): Որպես օրինակ կարող է ծառայել սանտոնինը, որը հաջողությամբ օգտագործվում է որպես հակահելմինթային և հակամալարիային միջոց (նկար 5):



Նկար 5. Եթերայուղերի բաղադրության մեջ մտնող տերպենների կառուցվածքները

Դիպերպենները քսան ածխածնային (C_{20}) շղթա պարունակող միացությունների մեծ խումբ են, որոնք առաջանում են 2E-, 6E-, 10E- գերանիլգերանիլ պիրոֆոսֆատի մետաբոլիզմի արդյունքում (նկար 5): Այս միացությունները, բացի հակաբորբոքային ակտիվությունից, օժտված են բուժիչ հետաքրքրություն ներկայացնող այլ ազդեցություններով: Օրինակ, տաքսոլ (պակլիտաքսել) և դրա ածանցյալներն աչքի են ընկնում իրենց հակաքաղցկեղային ակտիվությամբ (Wang J. et al., 2005), իսկ ֆորսկոլինն ունի հակագերմնաձուլային ազդեցություն (Tirapelli C.R. et al., 2010):

Տրիպերպենները ածխածնի երեսուն ատոմ պարունակող (C_{30}) միացություններ են, որոնք առաջանում են սկվալենի ցիկլիզացիայի հետևանքով: Հիմնական կմախքն առաջանում է 3S-2,3-էպօքսի, 2,3-սկվալենի ցիկլիզացիայի արդյունքում: Օլեանանը պենտացիկլիկ տրիտերպենների և ստերոիդ տեստոստերոնի օրինակ է: Տետրացիկլիկ տերպենները և ստերոիդներն ունեն նման կառուցվածքներ, սակայն տարբեր կենսասինթետիկ ուղիներ (նկար 5):

Ստերոիդները պարունակում են երեք 6-անդամանի և մեկ 5-անդամանի օղակների համակարգ, որոնք օժտված են կենսաբանական ակտիվությունների լայն սպեկտրով: Շատ բնական ստերոիդներ զանազան սինթետիկ և կիսասինթետիկ ստերոիդային միացությունների հետ միասին կիրառվում են բժշկության մեջ: Այս շարքի միացություններից հատկապես կարևորվում են ստերոիդային սապոնինները, կարդիոակտիվ գլիկոզիդները, կորտիկոստերոիդային հորմոնները և սեռական հորմոնները: Այս խմբի միացությունների կարևոր աղբյուր հանդիսացող մարդարմատի (*Panax ginseng*) և մատուտակ հարթի (*Glycyrrhiza glabra*) դեղապատրաստուկների արդյունավետությունը տարբեր հիվանդությունների համար ապացուցված է անգամ մոնոթերապիայում՝ առանց այլ սինթետիկ միջոցների կիրառման (Gurib-Fakim A., 2006):

Եթերայուղերի աղբյուրները

Եթերայուղերի ստացման համար աղբյուր են հանդիսանում շուրջ 2000 բուսատեսակ մոտ 60 տարբեր բուսական ընտանիքներից, սակայն միայն մոտ 100 տեսակն է ծառայում որպես տնտեսապես կարևոր աղբյուր արտադրության համար: Եթերայուղերի կարևոր աղբյուր հանդիսացող արոմատիկ բույսերի մեծ մասը

պատկանում են խուլեղինջազգիների (*Lamiaceae*), հովանոցավորների (*Umbelliferae*) և բարդաձաղկավորների (*Compositae*) ընտանիքներին (Hussain A.I. et al., 2008):

Եթերայուղերն անջատվում են բույսի տարբեր մասերից, ինչպիսիք են տերևները (ռեհան, պաչուլի, մայրի), պտուղները (արքայանարինջ, հոռոմ-սամիթ), արմատները (կոճապղպեղ), խոտը (ցիտրոնեղ), սերմերը (քիմիոն), ծաղիկները (վարդ, հասմիկ) և այլն (Hussain A.I. et al., 2008; Bassolé I.H.N. and Juliani H.R., 2012; Shaik G. et al., 2014):

Եթերայուղերի բաղադրությունը և ելքը կախված է երբեմն միմյանց հետ փոխկապակցված բազմաթիվ գործոններից, որոնք են սեզոնային տատանումները, աշխարհագրական ծագումը, գենետիկական փոփոխությունները, աճման փուլերը, ինչպես նաև հումքի չորացման և պահպանման պայմանները (Oussalah M. et al., 2007):

խուլեղինջազգիներ (Lamiaceae) ընտանիքի եթերայուղեր

Խուլեղինջազգիներ (*Lamiaceae*) ընտանիքի բույսերն աչքի են ընկնում ոչ միայն իրենց հարուստ եթերայուղային բաղադրությամբ, այլև մի շարք կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրամասերի առկայությամբ (Koschier E.H. and Sedy K.A., 2003):

Բույսերի խուլեղինջազգիներ (*Lamiaceae*, syn. *Labiatae*) ընտանիքը կազմված է ավելի քան 252 ցեղերից և 7000 տեսակներից (Zarshenas M.M. and Krenn L., 2015): Դրանցից շատերը թփեր են, շատ քչերն են ծառեր: Խուլեղինջազգիներ ընտանիքը հայտնի է բուժիչ հատկություններով օժտված միացություններ պարունակող հարուստ տեսակներով (Ali M.Sh. et al., 2000): Խուլեղինջազգիներ բույսերը հիմնականում արոմատիկ են, ներառում են մի շարք լայնորեն օգտագործվող բույսեր, ինչպիսիք են եղեսպակը, ուրցը, հազրեվարդը, խնկածաղիկը, ռեհանը, նարդոսը, ծիթրոնը, պերիլլան և այլն (Wink M., 2003; Hussain A.I. et al., 2008):

Եթերայուղերն ունենալով հարուստ և բարդ քիմիական բաղադրություն և յուրահատուկ ֆիզիկոքիմիական բնութագրեր՝ ցուցաբերում են բազմազան կենսաբանական ակտիվություններ: Այս առումով բազմաթիվ բույսերից, որոնք օգտագործվում են որպես հակաբորբոքային միջոցներ տարբեր դեղաձևերով, ուշագրավ է երիցուկի եթերայուղը, որը կիրառվում է որպես հակաբորբոքային, ինչպես նաև որպես մաշկաբորբերը մեղմացնող միջոց (Singh O. et al., 2011):

Եթերայուղերի հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմը բացատրվում է ոչ միայն դրանց հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Բացահայտված է, որ նշված դեղաբանական ազդեցությունն իրականացվում է ազդանշանային ցիտոկինների և նախաբորբոքային գեների էքսպրեսիայի մասնակցությամբ (Mao Y.-W. et al., 2011): Կախված եթերայուղերի քիմիական բաղադրությունից՝ կարող են ազդել արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի կամ ցիտոկինների առաջացման վրա (Miguel M.G., 2010):

Այսպես, կարվակրոլը (5-իզոպրոպիլ-2-մեթիլֆենոլ), որը խուլեդինջազգիների ընտանիքի բույսերի եթերայուղերում հանդիպող ֆենոլային մոնոտերպեն է, ցուցաբերում է հակաբորբոքային ակտիվություն՝ ընկճելով ՅՕԳ-2 իզոֆերմենտի գենային էքսպրեսիան, իջեցնելով տեղային կարևոր բորբոքային միջնորդանյութեր ԻԼ-1 β -ի և ՊԳ E₂-ի պարունակությունը և խթանելով հակաբորբոքային ԻԼ-10-ի ազդեցությունը (Lima M. da S. et al., 2013):

Հակաբորբոքային ակտիվությամբ է օժտված տարբեր, այդ թվում, նիվենու ցեղին պատկանող բույսերի եթերայուղերում հանդիպող մոնոտերպեն՝ γ -տերպինենը, որի ազդեցության մեխանիզմներից կարևորվում է ԻԼ-1 β -ն և ՈւՄԳ- α -ն, ինչպես նաև նեյտրոֆիլների միգրացիան ընկճելու ունակությունը (de Oliveira Ramalho Th.R. et al., 2015):

Դեղաբույսերից անջատված մոնոտերպենները հայտնի են որպես ռեդօքս ակտիվ մոլեկուլներ, ունակ են չեզոքացնել թթվածնի ակտիվ ձևերը, ինչպիսիք են հիդրօքսիլ ռադիկալները և ազոտի օքսիդը՝ կանխելով օքսիդացման գործընթացները, ազդելով ցավի և բորբոքման վրա: Այդպիսի մոնոտերպեններից են (+)-կամֆենը, պ-ցիմենը և գերանիլ ացետատը, որոնք ընկճում են պրոստագլանդինների սինթեզը՝ այդպիսով ցուցաբերելով հակաբորբոքային և ցավազրկող ակտիվություններ (Bahmani M. et al., 2014):

Խուլեդինջազգիներ ընտանիքի բույսերի եթերայուղերում պարունակվող կենսաբանական ակտիվ միացությունների ազդեցության բացահայտված մեխանիզմները հիմնավորեցին դրանց արդարացված կիրառումը տարբեր հիվանդությունների բուժման համար, ինչպիսիք են ստամոքս-աղիքային, լյարդի, լեղուղիների, նյարդային համակարգի խանգարումները, բրոնխիտը և այլն (Burt S., 2004):

Հակաբորբոքային ակտիվությամբ օժտված եթերայուղերի կարևոր աղբյուր են հանդիսանում դեղատու եղեսպակը, ուրցը, նարդոսը, նիվենին, երիցուկը և այլն:

Եղեսպակը (*Salvia*) ավելի քան 900 տեսակներով խուլեղինջազգիների ընտանիքին պատկանող ամենամեծ ցեղն է: Եղեսպակ դեղատուի (*Salvia officinalis* L.) հակաբորբոքային ակտիվությունը պայմանավորված է դրա հիմնական բաղադրամասերով՝ մոնոտերպենային կետոններ՝ α -, β -տույոն, ինչպես նաև այլ տերպենոիդներ՝ կամֆորա, 1,8-ցինեոլ, հումուլեն, բորնեոլ ագետատ, լիմոնեն, կարիոֆիլեն: Ինչպես վկայում են կատարված հետազոտությունները, հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմներում կարևորվում է տույոնի ունակությունը՝ նվազեցնելու նախաբորբոքային ցիտոկինների առաջացումը, ինչպիսիք են ՈւՄԳ- α , ԻԼ-1 β , ԻԼ-6: (Saeidnia S. et al., 2009; Nogueira de Melo G.A. et al., 2012):

Ուրց (*Thymus*) ցեղը պարունակում է շուրջ 350 տեսակ, անուշաբույր խոտաբույսեր են և ենթաթփեր (Maksimovic Z. et al., 2008): Բուժիչ նպատակներով առավել կիրառելի տեսակը ուրց սովորականն (*Thymus vulgaris* L.) է, որի եթերայուղը մեծ քանակով պարունակում է թթվածնով հարուստ մոնոտերպեններ, ինչպես նաև մոնոտերպենային և սեսկվիտերպենային ածխաջրեր: Եթերայուղի գերակշռող (51.34%) բաղադրամասը թիմոլն է: Եթերայուղում պարունակվող մոնոտերպենների շնորհիվ վերջինս ցուցաբերում է հակաօքսիդանտային, հակաբորբոքային, կծկանքալույծ, հակահազային և հակամանրէային ազդեցություն (Hosseinzadeh S. et al., 2015):

Նարդոս անգլիական (*Lavandula angustifolia* L.) տեսակը որպես եթերայուղ կամ չոր հումք լայնորեն կիրառվում է բուժիչ նպատակներով բազմաթիվ հիվանդությունների ժամանակ և հատկապես՝ աղեստամոքսային տրակտի, նյարդային, ռևմատիկ բնույթի խանգարումների դեպքում: Նշված բույսից ստացված եթերայուղն ունի նաև հարթ մկանների տոնուսը իջեցնելու հատկություն, օժտված է հակասնկային, հակաբակտերիալ, հակադեպրեսանտային, հանգստացնող ազդեցությամբ և արդյունավետ է միջատների խայթոցների և այրվածքների դեպքում (Hajhashemi V. et al., 2003): Այս բույսից ստացված որոշ դեղեր ընդգրկված են մի շարք երկրների ֆարմակոպեաներում:

Առնետների շրջանում կատարված հետազոտություններում ապացուցվել է բույսի եթերայուղի հակաբորբոքային և հականոցիցեպտիվ հատկությունները: Ընդ որում, տրամադրվի հետ կատարված համեմատությունը պարզաբանել է, որ նարդոսի եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը համեմատելի է տրամադրվի էֆեկտների հետ (da Silva G.L. et al., 2015):

Նիվենին (*Eucalyptus*) պատկանում է բույսերի մրթենազգիներ ընտանիքին (Myrtaceae) և ունի շուրջ 800 տեսակ: Այն օգտագործվել է ժողովրդական բժշկության մեջ որպես հակաբորբոքային, ցավազրկող դեղամիջոց շնչառական համակարգի վարակների դեպքում:

Նիվենու եթերայուղը պարունակում է էվկալիպտոլ (1,8-ցինեոլ), α -պինեն և ցինեոլ և օժտված է հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Մկների մոտ այտուցի առաջացման, բորբոքման և ցավի հանդեպ զգայունության տաք թիթեղի մոդելներում եթերայուղը ցուցաբերում է ոչ միայն հակաբորբոքային, այլև ցավազրկող ազդեցություն: Նշված ազդեցությունները պայմանավորված են ցինեոլի ϵ -լիմֆոցիտներից $IL-1\beta$ և $IL-6$ - α ցիտոկինների, ինչպես նաև լեյկոտրիեն B_4 , թրոմբօքսան B_2 և $PG E_2$ բորբոքման միջնորդանյութերի ձերբազատման ընկճման ունակությամբ (Silva J. et al., 2003; Jun Y.S. et al., 2013):

Դեղաբու երիցուկ (*Matricaria chamomilla* L.) աստղածաղկավորների (Asteraceae) ընտանիքի հայտնի բույս է: Ներքին օգտագործման ձևով կիրառվում է ստամոքսի ցավի, մարսողության խանգարումների, փորլուծության, սրտխառնոցի, ավելի հազվադեպ միզուղիների բորբոքման, ցավոտ դաշտանային շրջանի ժամանակ: Որպես արտաքին օգտագործման միջոց կարող է կիրառվել վերքերի, մաշկի ախտահարումների, բերանի խոռոչի, կոկորդի և աչքի բորբոքման դեպքում: Նշված ազդեցությունները պայմանավորված են դրանում առկա ամենակարևոր բաղադրամասերով՝ սեսկվիտերպեններով, ֆլավոնոիդներով, կումարիններով և պոլիացետիլեններով: Երիցուկի ծաղիկների եթերայուղը հիմնականում պարունակում է սեսկվիտերպենային ածանցյալներ (75–90%) և քիչ քանակությամբ մոնոտերպեններ, մինչև 20% պոլիեններ: Եթերայուղի հիմնական բաղադրամասերն են β -ֆարնեզենը (4.9–8.1%), տերպենային սպիրտ ֆարնեզոլը, քամազուլենը (2.3–10.9%), α -բիսաբոլոլը (4.8–11.3%) և α -բիսաբոլոլ

օքսիդներ A, B (12.2–30.9%), որոնք պայմանավորում են դրանց հակաբորբոքային, հականեխիչ և կծկանքալույծ ակտիվությունները (Singh O. et al., 2011):

1.2 Հակամանրէային ակտիվությամբ օժտված բուսական ծագման բուժամիջոցներ

Բույսերի ուսումնասիրումը որպես նոր հակամանրէային դեղերի ստեղծման աղբյուր ներկայումս ձեռք է բերել չափազանց մեծ կարևորություն: Սա հիմնավորվում է մի կողմից վարակիչ հիվանդությունների հետևանքով զարգացող բազմաթիվ բարդություններով, որոնք այսօր շարունակում են հանդիսանալ աշխարհում մարդկանց մահացության և անկարողության կարևոր պատճառներից: Ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների՝ աշխարհում ինֆեկցիոն հիվանդություններից յուրաքանչյուր օր մահանում է շուրջ 50000 մարդ (Chanda S. and Rakholiya K., 2011): Մյուս կողմից՝ չնայած ներկայիս վարակիչ հիվանդությունների զարգացման պատճառ հանդիսացող մանրէային տարբեր ախտածին օրգանիզմների դեմ ընկճող ակտիվություն ցուցաբերող շատ հակաբիոտիկների (Pandey A.K. and Kumar Sh., 2013), դժվար բուժվող հիվանդությունների պաթոգեն միկրոօրգանիզմները, ինչպես նաև վարակիչ հիվանդությունների բուժման ժամանակ օգտագործվող հակաբիոտիկների ոչ պատշաճ կիրառումը հանգեցնում է առողջապահական համաշխարհային լուրջ խնդիր հանդիսացող հակաբիոտիկների նկատմամբ միկրոօրգանիզմների կայունության զարգացմանը (Westh H. et al., 2004; Skocibusic M. and Bezic N., 2004; Radji M. et al., 2013):

Վերջին տարիներին կլինիկական առումով կարևոր նշանակություն ունեցող բակտերիաները բնութագրվում են ոչ միայն մեկ դեղի, այլև բազմակի հակաբիոտիկների հանդեպ կայունությամբ, ինչը հիմնականում պայմանավորված է նախորդ տասնամյակների՝ հակաբիոտիկների անխնա օգտագործմամբ և չարաշահմամբ: Եվ ինչ խոսք, ներկայումս կիրառվող հակաբիոտիկները կարող են արդյունավետ չլինել հետագայում (Chanda S. and Rakholiya K., 2011):

Այսպիսով, հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության զարգացման արագությունը գերազանցում է նոր հակամանրէային միջոցների ստեղծմանն ու զարգացմանը (Peter M.P.J., 2012):

Այս խնդրին զուգահեռ հակաբիոտիկները հաճախ դրսևորում են մի շարք կողմնակի երևույթներ, ինչպիսիք են գերզգայունությունը հակամանրէային դեղի հանդեպ, իմուն համակարգի ընկճումը և ալերգիկ ռեակցիաների զարգացումը:

Վերը նշվածը ակնհայտ հիմնավորում է տարբեր քիմիական կառուցվածքներին պատկանող ավելի արդյունավետ նոր հակամանրէային միջոցների փնտրտուքի և հայտնաբերման անհապաղ անհրաժեշտությունը: Նշված մոտեցման համաձայն որոնումներն իրականացվում են տարբեր ուղիներով, որոնցից ներկայումս գերակա է համարվում նաև բույսերի մի շարք ընտանիքների ուսումնասիրությունը՝ որպես հակամանրէային դեղերի ստեղծման բնական նոր աղբյուր (Parekh J. and Chanda S., 2007; Nasir B. et al., 2015):

Դեղաբույսերի դեղաբանության վերաբերյալ կատարված բազմաթիվ ուսումնասիրություններ վկայում են, որ բուսական ծագման միացությունները ցուցաբերում են բավական բարձր հակամանրէային ակտիվություն և կարող են կիրառվել վարակիչ հիվանդությունների բուժման համար, հատկապես դեղերի նկատմամբ կայուն միկրոօրգանիզմների դեպքում՝ բարձրացնելով արդեն կիրառվող հակամանրէային դեղերի ազդեցությունները, արդյունքը կլինի այն, որ կնվազեն ծախսերը, և կբարելավվի բուժման որակը (Silva N.C.C. and Fernandes Júnior A., 2010; Dash B.K., et al., 2011; Veeresham C., 2012):

Բույսերի օգտագործումը, որպես նոր հակամանրէային դեղերի ստեղծման աղբյուր, արժևորվում է մի շարք առավելություններով (Wendakoon Ch. et al., 2012):

Բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքում բույսերի հանուկներում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք հանդիսանում են արդյունավետ հակամանրէային միջոցներ (Basile A. et al., 2000; Afolayan A.J., 2003): Ավելին, միաժամանակ մի քանի նոր միացությունների առկայությունն ապահովում է դրանց հակամանրէային բազմաթիրախային ազդեցությունները (Furuya E.Y. and Lowy F.D., 2006; Tenover F.C., 2006):

Ի տարբերություն սինթետիկ դեղերի՝ բուսական ծագման հակամանրէային միջոցներն օժտված են ավելի քիչ կողմնակի ազդեցություններով, միաժամանակ ցուցաբերում են բարձր հակամանրէային ակտիվություն և լայն հնարավորություններ՝ բուժելու շատ վարակիչ հիվանդություններ (Jaysingrao J.S. and Sunil Ch.N., 2013): Այս առումով դեղաբուսական հումքի դերը կարևորվում է նրանով, որ վերջիններս կարող են հանդիսանալ որպես սինթետիկ զուգակցումներ՝ արդեն հայտնի հակամանրէային դեղերի համար: Ինչպես հայտնի է, հաճախ մեկ հակաբիոտիկի օգտագործումը չի ապահովում ցանկալի արդյունավետ ընկճող ազդեցություն, և, որպեսզի սա հաղթահարվի, հաճախ գործում է դրանց սինթետիկ ազդեցությունը՝ դեղերի զուգակցումը, որը գերազանցում է առանձին դեղերի ազդեցությանը (Upadhyay A. et al., 2014): Սինթետիկ ազդեցությունը կարող է առաջանալ որոշակի կոմպլեքսագոյացման արդյունքում, որն ավելի բարձր արդյունավետություն է ցուցաբերում մանրէների մասնավոր տեսակների նկատմամբ՝ հանգեցնելով բջջապատի սինթեզի խափանմանը և դրանց լիզիսին: Հակամանրէային ազդեցություն ցուցաբերող հանուկների սինթետիկ ազդեցությունները հակաբիոտիկների հետ ցույց է տրված մի շարք փորձարկումներում, որոնք վկայում են, որ կիրառված բուսական ծագման միջոցները կարող են ապահովել արդյունավետ բուժում դեղերի նկատմամբ կայուն բակտերիաների հանդեպ (Wendakoon Ch. et al., 2012):

Ֆիտոպատրաստուկներն ուշագրավ են նաև այն առումով, որ կախված առկա բաղադրամասերից, տարբեր ազդեցության մեխանիզմների մասնակցությամբ ունակ են հաղթահարելու մանրէային կայունությունը (Silva N.C.C. and Fernandes Júnior A., 2010):

Բուսական ծագում ունեցող հակամանրէային միջոցների զարգացումը հեռանկարային է նաև այն առումով, որ ֆիտոպատրաստուկների ստեղծումը և զարգացումը տնտեսապես անհամեմատ ավելի շահավետ է և համարվում է դեղագործական շուկայի ռացիոնալ փոփոխությունների համար շատ կարևոր աղբյուր (Ciocan I.D. and Ion I. Băra, 2007; Joshi B. et al., 2011): Ուստի, ֆիտոդեղամիջոցների զինանոցի համալրման հարցում մեծ ուշադրություն է հատկացվում վերջիններիս դերին, որպես հանրային առողջապահության խնդիրներում ներկայացված վարակիչ հիվանդությունների բուժման կարևոր ուղի (Iwu M.M. et al., 1999): Այս առումով

հետազոտողների ուշադրությանն են արժանացել հատկապես բույսերի եթերայուղերը, որոնց առանձին քիմիական բաղադրամասերը ցուցաբերում են բարձր հակամանրէային ակտիվություն:

Եթերայուղերի հակամանրէային ազդեցության մեխանիզմները

Բույսերի եթերայուղերը, օժտված լինելով կենսաբանորեն ակտիվ շատ միացությունների հարուստ բաղադրությամբ, ցուցաբերում են բարձր ակտիվություն ախտածինների բազմության հանդեպ՝ ներառյալ բակտերիաները, սնկերը և վիրուսները (Savoia D., 2012): Բացի այդ, կան ապացույցներ, որ դրանք արդյունավետ սպանում են բակտերիաները՝ առանց նպաստելու կայունության զարգացմանը: Վերջապես, շատ եթերայուղեր, որոնք համեմատաբար հեշտ են անջատվում, ունեն ցածր թունայնություն և արագ քայքայվում են ջրում՝ առաջացնելով բջջի կողմից հեշտ յուրացվող և ներբջջային միջավայրին համեմատաբար հարազատ կառուցվածքներ (Kavanaugh N.L. and Ribbeck K., 2012):

Եթերայուղերի հակամանրէային ազդեցության մեխանիզմները տարբեր են: Դրանց հակամանրէային ազդեցության բնորոշ մեխանիզմներին է պատկանում առաջին հերթին բջջապատը և բջջաթաղանթը վնասելու ունակությունը, ինչը հանգեցնում է բջջի քայքայմանը, բջջի պարունակության արտահոսքին և պրոտոնային հոսքի ընկճմանը: Սրա բացատրության հիմքում ընկած է այն փաստը, որ եթերայուղերը, շնորհիվ իրենց բաղադրամասերի կարճ ածխածնային շղթաների և հիդրոֆոբության, հեշտությամբ փոխազդում են բջջաթաղանթի ֆոսֆոլիպիդների հետ: Տերպենները և դրանց ածանցյալները խախտում են միկրոօրգանիզմների բջջաթաղանթի լիպիդային շերտի ամբողջականությունը և ցուցաբերում են մանրէասպան ազդեցություն (Devi K.P. et al., 2010; Bassole I.H.N. and Juliani H.R., 2010; Singh O. et al., 2011):

Եթերայուղերի բաղադրության մեջ մտնող մետաբոլիտներն ունակ են անցնելու բջջաթաղանթը՝ կապվելով հատուկ սպիտակուցների հետ՝ արգելակելով վերջիններիս ֆունկցիան: Անգամ վարկած կա, որ դրանք կապվում և ներգրավվում են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի մեջ: Ավելին, եթերայուղերի բաղադրամասերը կարող են ցուցաբերել սիներգիզմ հակամանրէային ազդեցության առումով՝ ազդելով միաժամանակ և տարբեր

մեխանիզմներով: Սա հանգեցնում է միկրոօրգանիզմների կողմից պոտենցիալ կայունության զարգացման զգալի իջեցմանը (Furuya E.Y. and Lowy F.D., 2006):

Եթերայուղերի կազմի մեջ մտնող ակտիվ միացությունների տարբեր համակցումներ դժվարացնում են մանրէների կողմից դրանց բոլորի հանդեպ կայունության արագ զարգացնելու հնարավորությունը: Հետևաբար, մանրէների աճի ընկճումը կամ վերջիններիս ոչնչացումը նկատվում է շատ ավելի արագ, քան կիսացնեն զարգանալ այն գենետիկ փոփոխությունները, որոնք կնպաստեն շրջանցելու եթերայուղերի ազդեցությունը:

Շատ կարևոր է նաև այն փաստը, որ եթերայուղերի բարձր կոնցենտրացիաները մարդկանց մոտ չեն առաջացնում առողջական ռիսկեր, քանի որ օրգանիզմը կենսաձևափոխում է դրանց՝ հեռացնելով տարբեր ճանապարհներով: Ավելին, եթերայուղերը կարող են օգտագործվել հակամանրէային միջոցների հետ զուգակցված՝ բարելավելով դրանց ազդեցությունը և իջեցնելով վերջիններիս հանդեպ կայունության զարգացումը: Փաստորեն, եթերայուղերը և դրանցում պարունակվող առանձին բաղադրամասերը ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն, նույնիսկ, միկրոօրգանիզմների կայուն շտամների հանդեպ (Pandey A.K. et al., 2014):

Վերը բերվածը հաստատող շատ հստակ օրինակ կարող է ծառայել մի հետազոտություն, որում թիմոլի և կարվակրոլի զուգակցումը ֆլուկոնազոլի հետ հանգեցրել էր *Candida* կայուն կլինիկական շտամների զգայունության վերականգնմանը ֆլուկոնազոլի հանդեպ (Maryam I. et al., 2015):

Տարբեր ընտանիքների պատկանող հետևյալ ցեղերը և տեսակները լայնորեն կիրառվում են որպես հակամանրէային արդյունավետ միջոցներ:

Անանուխ (Mentha) ցեղը, որը պարունակում է ավելի քան 25-30 տեսակ, լայնորեն աճում է տաք շրջաններում: Անանուխի որոշ տեսակների՝ դաշտային, պղպեղային, երկարատերև (*M. arvensis*, *M. piperita*, *M. longifolia*) եթերայուղերը հակամանրէային, հակաօքսիդանտային և ռադիկալ-չեզոքացնող ակտիվություն ցուցաբերող բուսական կարևոր աղբյուրներ են (Dorman H.J. et al., 2003; Singh O. et al., 2011), որոնց կիրառման արդյունավետությունը հիմնականում վերագրվում է դրանց

մեջ առկա ֆենոլային բաղադրամասերին և որոշ ֆլավոնոիդներին, ինչպիսիք են լուտեոլինը և հեսպերիդինը:

Անանուխի եթերայուղում պարունակվում են հիմնականում մենթոլ (33–60%), մենթոն (15–32%), իզոմենթոն (2–8%), 1,8-ցինեոլ (էվկալիպտոլ) (5–13%), մենթիլացետատ, մենթոֆուրան, լիմոնեն, β-միրցեն, β-կարիոֆիլեն, պուլեգոն և կարվոն: *In vitro* հետազոտություններում անանուխի եթերայուղը ցուցաբերում է արտահայտված հակաբակտերիալ ակտիվություն շնչուղիներն ախտահարող այնպիսի ախտածինների նկատմամբ, ինչպիսիք են *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*: Անանուխի եթերայուղի և ջրային հանուկների հակավիրուսային ակտիվությունը դրսևորվում է գրիպի վիրուս A-ի, հերպեսի վիրուսի, ինպես նաև ՄԻԱՎ-ի վրա: Նշված եթերայուղն օժտված է նաև ֆունգիցիդ ազդեցությամբ *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* և *Cryptococcus neoformans* սնկերի նկատմամբ: Շնորհիվ հարուստ քիմիական բաղադրության՝ անանուխը ցուցաբերում է նաև ուժեղ հակաօքսիդանտային և հակաուռուցքային ակտիվություններ (McKay D.L. and Blumberg J.B., 2006):

Կենդանիների շրջանում տարբեր մոդելներում հետազոտություններում գրանցվել են անանուխի տարբեր տեսակների ցավազրկող և անզգայացնող ազդեցությունները կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգում, ինչպես նաև իմունոկարգավորիչ, հակաբորբոքային և հակաալերգիկ ակտիվությունները:

Պղպեղ (*Ocimum*) ցեղը պարունակում է ավելի քան 150 տեսակներ, որոնք լայնորեն աճում են բարեխառն կլիմայով շրջաններում (Pandey A.K. et al., 2014): *Ocimum sanctum*, *O. Gratissimum*, *O. basilicum* սովորաբար հայտնի են որպես սուրբ ռեհան, մեխակ ռեհան (վայրի ռեհան) և քաղցր ռեհան համապատասխանաբար (Zheljazkov V.D. et al., 2008): Այս բույսի տեսակների վերգետնյա մասերն օժտված են կծկանքալույծ հատկությամբ (Sajjadi S.E., 2006; Hadipanah A. et al., 2015): Ուսումնասիրվել է պղպեղի տեսակների (*O. sanctum*, *O. Gratissimum*, *O. Basilicum*) եթերայուղերի ազդեցությունը մի շարք գրամ-դրական և գրամ-բացասական բակտերիաների, ինչպես նաև սնկերի վրա: Պարզվել է, որ նշված բույսերի

Եթերայուղերը ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն՝ ազդելով *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* և այլ բակտերիաների և *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* սնկային շտամների վրա: Դա պայմանավորված է այդ բույսերի տեսակների եթերայուղերի հարուստ տերպենային կազմով, ինչպիսիք են 1,8-ցինեոլը, լինալոլը, պինենը, էվգենոլը, կամֆորան, տերպինենը և այլն: Նկարագրված է պղպեղի տեսակների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը դիֆենիլպիկրիլիդիդրազիլ ռադիկալի չեզոքացման եղանակով (Bozin B.N. et al., 2006; Politeo O. et al., 2007):

Խնկունի դեղաբույս (*Rosmarinus officinalis* L.) շատ կարևոր դեղաբույս և արոմատիկ բույս է, որը պատկանում է խուլեդինջազգիներ (*Lamiaceae*) ընտանիքի խնկունի ցեղին (Bousbia N. et al., 2009):

Խնկունիի եթերայուղի գերակշռող բաղադրամասերն թթվածնավոր մոնոտերպեններն են (48.23%): Եթերայուղը բնութագրվում է կամֆորայի (18.9%), վերբենոնի (11.3%), α -պինենի (9.6%), β -միրցենի (8.6%), 1,8-ցինեոլի (8.0%), և β -կարիոֆիլենի (5.1%) բարձր տոկոսային պարունակությամբ (Bernardes W.A. et al., 2010): Այս բույսի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը փորձարկվել է հետևյալ կարիոգեն բակտերիաների վրա՝ *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sobrinus* և *Enterococcus faecalis*, որոնք պատասխանատու են կարիեսի առաջացման համար: Բոլոր փորձարկվող մանրէներից ամենազգայունը *S. mitis* ախտածինն է, իսկ *E. faecalis*-ը՝ ամենակայունը:

Խնկունի դեղատուլի (*Rosmarinus officinalis* L.) վերգետնյա մասի քլորոֆորմային հանուկի հակամանրէային ակտիվությունը գնահատվել է *Staphylococcus aureus*-ի վրա և հայտնաբերվել է նրա՝ կայունություն կարգավորող ազդեցությունը (Oluwatuyi M. et al., 2004):

Խնկածաղիկ (*Origanum, oregano*) ցեղը բույսերի խուլեդինջազգիների (*Lamiaceae*) ընտանիքի կարևոր ներկայացուցիչները է և բաղկացած է շուրջ 900 տեսակներից՝ տարեկան, բազմամյա և թփերով դեղաբույսերից:

Խնկածաղկի եթերայուղի քիմիական վերլուծության արդյունքները հայտնաբերել են մի շարք բաղադրամասերի առկայությունը, որոնցից շատերն օժտված են հակաօքսիդանտային և հակամանրէային հատկություններով: Կարվակրոլը և թիմոլը կազմում են եթերայուղի 78–85%-ը, քիչ քանակությամբ այլ միացություններից հանդիպում են մոնոտերպենային ածխաջրեր՝ γ-տերպինենը և պարա-ցիմենը: Բազմաթիվ հետազոտություններ վկայում են, որ դրանք պատասխանատու են վերոնշյալ ակտիվությունների համար (Fournomiti M. et al., 2015):

Խնկածաղկի եթերայուղը կիրառվում է շնչուղիների խանգարումների, ատամի կարիեսի, ռևմատոիդ արթրիտի և միզուղիների խանգարումների դեպքում՝ որպես հակասնկային, հակաբակտերիալ, հակակծկանքալույծ, հակաօքսիդանտ, հակաբոր-բոքային միջոց (Dorman H.J.D. and Deans S.G., 2000; Filippo-Dantuono L. et al., 2000; Aligiannis N. et al., 2001):

Պապրինջ դեղաբույս (*Melissa officinalis* L.) կարևոր բույս է պապրինջ ցեղում: Օգտագործվել է ավանդական բժշկության մեջ՝ բուժելու նկրոզներ, գլխացավեր, ռևմատիզմ և ստամոքս-աղիքային խանգարումներ: Եթերայուղը լավ հայտնի է որպես հակաօքսիդանտ, հակաբակտերիալ և հակասնկային միջոց, այն պատասխանատու է նաև կծկանքալույծ հատկությունների համար (Abdellatif F. et al., 2014):

Նիվենու (*Eucalyptus*) տերևների եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը կարող է վերագրվել 1,8-ցինեոլի (15%-78%) բարձր կոնցենտրացիայի առկայության, որը խթանում է շնչառությունը, թեթևացնում հազը, օգնում է հեռացնել լորձը, հանգստացնում շնչառական մկանները, հետևաբար այն օգտագործվում է բրոնխիտի, ասթմայի, կատառի (հարբուխի), սինուսիտի և կոկորդի վարակների ժամանակ: Այն ունի համեմատաբար ուժեղ հակամանրէային հատկություններ շատ կարևոր ախտածինների նկատմամբ՝ ներառյալ *S. aureus* և *E. coli*: Ավելին, այլ միացություններ, ինչպիսիք են α-պինենը, պ-ցիմենը, β-կարիոֆիլենը, β-պինենը և կարվակրոլը, որոնք ունեն համեմատաբար ուժեղ հակաբակտերիալ հատկություններ, կարող են պատասխանատու լինել այս ակտիվության համար: Ավելի քիչ քանակությամբ միացությունները, ինչպիսիք են բորնեոլը, տոլյոնը, γ-տերպինենը և ներոլիդոլը հայտնի են

իրենց հակաբակտերիալ ակտիվությամբ: Հետևաբար, հակամանրէային ակտիվության համար պետք է հաշվի առնվի ակտիվ բաղադրամասերի սինթեզիկ ազդեցությունները եթերայուղերի այլ բաղադրամասերի հետ (Bernardes W.A. et al., 2010):

Թեյի ծառի (*Melaleuca alternifolia* L.) յուղն օգտագործվում է հակասնկային թերապիայում: Այն ազդեցություն է ցուցաբերում բազմակի դեղերի նկատմամբ կայուն *Candida*-ի նկատմամբ *in vitro* և լորձաթաղանթային կանդիդոզների հանդեպ *in vivo*: Ավելին, ինչպես նշվում է, տերպինեն-4-ոլն ավելի հաճախ, քան 1,8-ցինեոլը թեյի ծառի յուղի ակտիվության ամենահավանական միջնորդանյութն է, առնվազն, հակա-*Candida* ակտիվության հիմնական բաղկացուցիչը (Carson C.F. et al., 2006):

Անիսոն սովորականի (*Anisum vulgare* L.) որոշ հատվածներում (ծաղիկ, տերև) պարունակվող տարբեր միացությունների հակամանրէային ակտիվությունները հիմնականում պայմանավորված են տրանս-անետոլով (Singh G. et al., 2006; Shojaii A. and Fard M.A., 2012):

Համեմ ցանովիի (*Coriandrum sativum* L.) տերևների եթերայուղն օժտված է հակամանրէային ակտիվությամբ գրամ-դրական (*S. aureus*, *Bacillus* տեսակների) և գրամ-բացասական (*E. coli*, *P. aeruginosae*, *S. typhi*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) ախտածին բակտերիալ շտամների վրա և սնկասպան ազդեցությամբ *Candida albicans*-ի նկատմամբ (Kapoor A. et al., 2015):

1.3 Ծիրթոն պարտեզայինը (*Satureja hortensis* L.) տարբեր ախտաբանական գործընթացների ֆիտոթերապիայում

Ցեղ- Ծիրթոն (*Satureja*)

Ընտանիք- խուլեղինջազգիներ (*Lamiaceae*)

Ծիրթոն (կորթին) *Satureja* L. (*savory*) ցեղը պատկանում է դեղաբույսերի խուլեղինջազգիների (*Lamiaceae*, *labiatae*) ընտանիքին, ենթաընտանիք *Nepetoidae*, (Ղազարյան Ռ.Ս., 1981, Тахтаджян А.П., 1987): Այս ցեղը պարունակում է շուրջ 200 արոմատիկ բույսերի և թփերի տեսակներ (Momtaz S. and Abdollahi M., 2008):

Nepetoideae ենթաընտանիքի դիագնոստիկ բնութագրիչներից է հանդիսանում այն, որ դրա ներկայացուցիչները պարունակում են ավելի քան 0.5% եթերայուղ: Ծիրթոն պարտեզայինը (*Satureja hortensis* L.) և ծիրթոն լեռնայինը (*Satureja montana* L.) ծիրթոն ցեղի 2 կարևոր տեսակներն են աշխարհում, որոնք ունեն մի շարք կիրառություններ բժշկական և սննդային արդյունաբերություններում (Momtaz S. and Abdollahi M., 2010; Meshkatsadat M.H. et al., 2013): Մասնավորապես, ծիրթոնի տերևները, ծաղիկները և ցողուններն օգտագործվում են որպես բուսական թեյեր ավանդական բժշկության մեջ՝ բուժելու տարբեր հիվանդագին վիճակներ, ինչպիսիք են կծկումները, մկանային ցավերը, սրտխառնոցը, մարսողական խանգարումները, փորլուծությունը և ինֆեկցիոն հիվանդությունները (Hajhashemi V. et al., 2000; Pourjavadian A. et al., 2015; Jafari F. et al., 2016):

Հայաստանի Հանրապետությունում հանդիպում են ծիրթոն պարտեզայինը (*Satureja hortensis*) և ծիրթոն խոշորածաղիկը (*Satureja macrantha*):

Տարբեր երկրների գրականության մեջ ծիրթոն պարտեզայինը հանդիպում է հետևյալ անուններով. հայերեն՝ կորդին, ծաթին, ծոթոր, ծոթին, լատիներեն՝ *satureja hortensis*, ռուսերեն՝ чабер садовый, անգլերեն՝ summer savory:

Ծիրթոն պարտեզային (*Satureja hortensis*) բույսի նկարագրությունը

Ծիրթոնը միամյա կամ բազմամյա արոմատիկ խոտաբույս է՝ մուգ կանաչ կամ մոխրագույն-կանաչավուն տերևներով, 30-45սմ բարձրությամբ, տաք (բարեխառն) շրջաններում հասնում է մինչև 45-60սմ բարձրության: Աճում է չոր, արևոտ, քարոտ և ապառաժոտ միջավայրում, չեզոք հիմնային չոր հողում:

Արմատը բարակ է, կանգուն, 10-15սմ երկարությամբ:

Ցողունը՝ ուղղաձիգ, քառանիստ, հիմքից ճյուղավորված:

Տերևներն ունեն 1.5-2.5սմ երկարություն, խաչաձև-հակադիր են, նեղ, գծային կամ նեղ նշտարաձև, սրածայր, ամբողջաեզր, կարճ կոթունով և երկու կողքերից համեմատաբար հազվադեպ հանդիպող գեղձիկներով:

Ծաղիկները՝ երկսեռ, մեկական կամ 5-6 վերին տերևների ակոսներում տեղադրված են պատյանային կեղծ ոստափնջերով 3-5 հատ՝ կազմելով ընդհատ

ծգված ծաղկաբույլ: Բաժակը մագմզոտ է՝ մոտ 4մմ երկարությամբ, ուղիղ խողովակով: Ծաղկապսակը՝ մոտ 6մմ երկարությամբ, մանուշակագույն կամ սպիտակավուն, խողովակաձև-երկշուրթ, վերին շուրթը ամբողջական, ստորինը՝ եռփեղկ:

Պտուղները չոր են, իրենցից ներկայացնում են ընկուզիկներ, յուրաքանչյուր բաժակում պարունակվում է 4-ական, գրեթե մերկ են՝ 1.2-1.6մմ երկարությամբ, 0.8-1մմ լայնությամբ, 0.7մմ հաստությամբ, ընդհանուր տեսքն օվալաձև է, եռակող, մակերեսը՝ մանր կետիկավոր: Պտուղը դարչնագույն է՝ առավել մուգ գծիկներով, հին պտուղները սևագորշ են, անփայլ կամ թույլ փայլով (նկար 6):

Ծաղկում է հունիս-օգոստոս ամիսներին (Петков В., 1988):

Հոտը բնորոշ է՝ շնորհիվ եթերայուղի պարունակության, արոմատիկ է, բարկ, պղպեղային:

Տարածվածությունը

Ծիթրոն պարտեզայինը լայնորեն տարածված է հարավային Եվրոպայում, Միջերկրական ծովի շրջանում, արևելյան Ասիայում, հյուսիսային Աֆրիկայում, Կանարյան կղզիներում և հարավային Ամերիկայում: Հանդիպում է Կովկասում՝ Արևմտյան Նախակովկասում, Արևմտյան, Արևելյան և Հարավային Անդրկովկասում, ինչպես նաև Սիբիրում, Հեռավոր Արևելքում, Փոքր և Միջին Ասիայում, Իրանում, Հիմալայներում: Հայաստանի Հանրապետության տարածքում հանդիպում է Շիրակում, Լոռիում, Իջևանում, Սևանում, Երևանում, Զանգեզուրում, Մեղրիում:

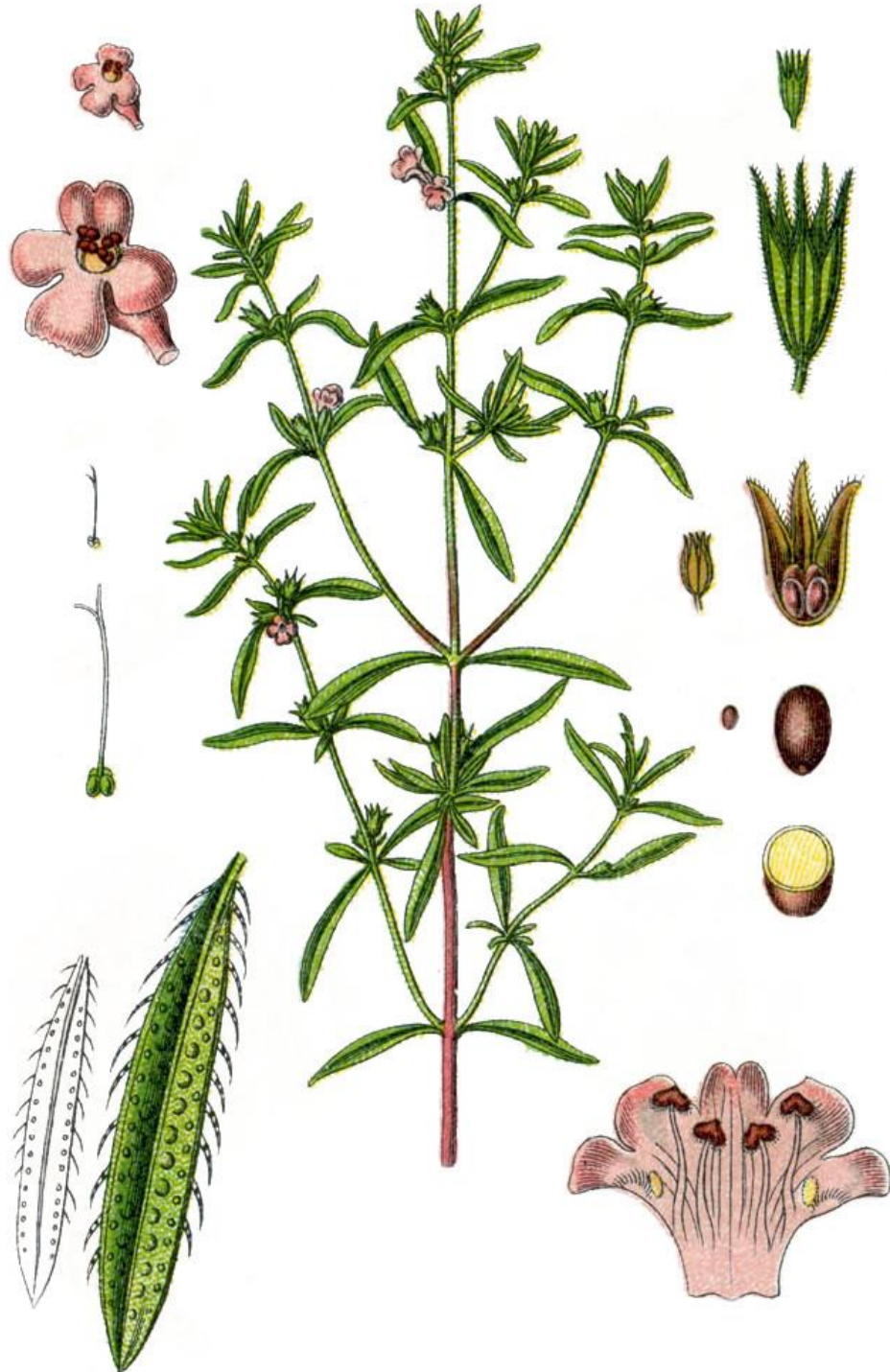
Հանդիպում է ստորին և վերին լեռնային գոտիներում: Աճում է չոր հովիտներում:

Ծիթրոն պարտեզայինի հումքի անսպորմիական կառուցվածքը

Հումքը բույսի վերգետնյա մասն է (*Herba Saturejae*):

Տերևի էպիդերմիսն երկու կողմից էլ միևնույնն է: Էպիդերմալ բջիջները խոշոր են, ուրվագծում՝ անհավասարաչափ գալարուն, պատերը բավականին հաստ են, կողմնային պատերը՝ ոչ հազվադեպ լավ տարբերվող ծակոտիներով: Հերձանցքները բազմաթիվ են: Հերձանցքների մոտի բջիջները դասավորված են խուլեղինջազգիների ընտանիքին բնորոշ ձևով, այսինքն՝ երկու բջիջների պատերը դասավորված են հերձանցքի պատին ուղղահայաց:

Մագիկները պարզ են և գեղձիկային: Պարզ մագիկները լինում են՝ երկարավուն, միաշարք, բջջային՝ ծայրերին աստիճանաբար սրանալով և կարճ բջջային, կոնաձև:

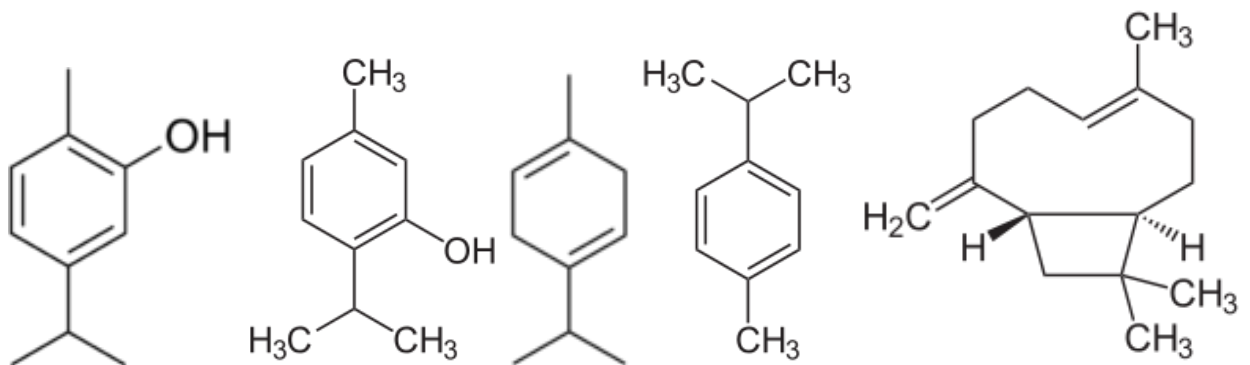


Նկար 6. Ծիթրոն պարտեզային (*Satureja hortensis* L.)

Յողունի էպիդերմիսը կազմված է երկայնակի ձգված բջիջներից: Յողունի ստորին մասի ձգվածությունն ավելի թույլ է արտահայտված, քան վերին մասինը (Никитин А.А. и Панкова И.А., 1982):

Քիմիական բաղադրությունը

Ֆիտոքիմիական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ծիրորնի հիմնական բաղադրամասերն են եթերայուղերը, տանինները, ֆենոլային միացությունները, ստերոլները, թթուները, խեժերը, լորձային նյութերը: Եթերայուղերը պարունակում են հիմնականում կարվակրոլ, թիմոլ, γ -տերպինեն, պարա-ցիմոլ, β -կարիոֆիլեն և այլ մոնո և սեսկվիտերպեններ (Maedeh M. et al., 2011; Falsafia T. et al., 2014) (նկ. 7):



Նկար 7. Ծիրորնի եթերայուղի քիմիական բաղադրությունը՝ կարվակրոլ, թիմոլ, γ -տերպինեն, պարա-ցիմոլ, β -կարիոֆիլեն

Ծիրորն պարբեզայինի դեղաբանական հատկությունները

Շնորհիվ մշակման պարզության՝ այն ունի սննդային և դեղագործական կարևորություն: Ավելին, ծիրորնի եթերայուղն օգտագործվում է օժանելիքի և կոսմետիկայի արդյունաբերության մեջ՝ առանձին կամ այլ եթերայուղերի հետ (Kuchukashvili Z. et al., 2003; Naghibi F. et al., 2005):

Ժողովրդական բժշկության մեջ ծիրորնի տեսակները լայնորեն օգտագործվում են որպես մկանային ցավազրկող, ստամոքսի և աղիքային խանգարումների (կծկումներ, սրտխառնոց), մարսողության խանգարումների և փորլուծության բուժման համար (Vosough-Ghanbari S. et al., 2010):

Ծիրորնի տեսակները ցուցաբերում են հակաբակտերիալ, հակասնկային, հակաօքսիդանտ, հակաբորբոքային, հակա-ՄԻԱՎ, հակադիաբետային, հակահիպերլիպիդեմիկ, միզամուղ, վերարտադրության խթանիչ, խորխաբեր, անոթալայնիչ և այլ հատկություններ (Stanic G. and Samarzija I., 1993; Yamasaki K. et al., 1998; Hajhashemi V. et al., 2000; Hajhashemi V. et al., 2002; Abdollahi M. et al., 2003; Basiri S. et al., 2007; Giweli A. et al., 2012; Khosravinia H. et al., 2013):

Համաձայն բազմաթիվ հեղինակների՝ կարևորվում են ծիրորնի հակաբակտերիալ և հակասնկային ակտիվությունները, որոնք հաստատվել են՝ շնորհիվ ծիրորնի եթերայուղի մոնոտերպենների բարձր պարունակության, ինչպիսիք են կարվակրոլը, թիմոլը, պարա-ցիմոլը, որոնք հայտնի են որպես առավել արդյունավետ բուսական հակաբակտերիալ միջոցներ (Skocibusic M. and Bezic N., 2004): Սովորաբար, եթերայուղերի հակաբակտերիալ ակտիվությունը կախված է դրա տեսակից և կոնցենտրացիայից, թիրախ միկրոօրգանիզմների տեսակից և կոնցենտրացիայից, սուբստրատի բաղադրությունից և այլն: Այն եթերայուղերը, որոնք ստացվում են բույսի ծաղկման շրջանում ցուցաբերում են ամենաուժեղ արտահայտված հակաբակտերիալ ակտիվությունը: Գնահատվել է ծիրորնի տարբեր տեսակների եթերայուղերի և հանուկների հակամանրէային ակտիվությունները մի շարք բակտերիաների (գրամ-դրական և գրամ-բացասական) սնկերի, մակաբույծների և վիրուսների վրա, որոնց համար պատասխանատու բաղադրամասերն են եղել հիմնականում կարվակրոլը, թիմոլը, γ-տերպինենը, պարացիմոլը (Chorianopoulos N. et al., 2006; Miladi H. et al., 2013; Fallahi Sh. et al., 2015):

Շնորհիվ ծիրորնի հարուստ քիմիական բաղադրամասերի առկայության, ինչպես տերպենոիդների, այնպես էլ ֆլավոնոիդների, տանինների, թթուների և այլն՝ հաստատվել են նաև դեղաբանական այլ ակտիվությունները: Մասնավորապես, հակաօքսիդանտ հատկությունը պայմանավորված է բույսի մեջ ֆենոլային միացությունների հիդրօքսիլ խմբերի առկայությամբ (Ćetković G.S. et al., 2007; Ghotbabadi F.S. et al., 2012): Խուլեղինջազգիներ ընտանիքի բույսերը հայտնի են հակաբորբոքային, ցավազրկող և կծկանքալույծ ակտիվություններով: Ծիրորնի որոշ տեսակների նման ակտիվությունները համեմատելի են ինդոմետացինի, պրեդնիզոլոնի և մորֆինի հետ

(Amanlou M. et al., 2005; Ghazanfari Gh. et al., 2006; Hajhashemi V. et al., 2012): Համաձայն որոշ հետազոտությունների՝ ծիրորնի եթերայուղն ունի կենտրոնական ցավազրկող ակտիվություն (Ulku K.-Y.N. et al., 2006):

Հայտնի է, որ հիպերխոլեսթերինեմիան կապված է տարբեր ախտաբանական խանգարումների հետ, ինչպիսիք են սիրտ-անոթային հիվանդությունները, շաքարային դիաբետը, աթերոսկլերոզը և թրոմբոէմբոլիկ խանգարումները: Այսպես, ծիրորն պարտեզայինից անջատված ֆլավոնոիդները, ինչպես նաև թիմոլը և կարվակրոլը զգալիորեն իջեցնում են շիճուկում խոլեստերինի մակարդակը (Case G.L., 1995; Mchedlishvili D. et al., 2005; Hafezi H. et al., 2014): Ավելին, խորհուրդ է տրվում ծիրորնի որոշակի տեսակի օգտագործումը որպես հավելում դեղերի կարգավորման համակարգում՝ հիպերլիպիդեմիա ունեցող 2-րդ տեսակի դիաբետով հիվանդների բուժման համար (Vosough-Ghanbari S. et al., 2010):

Հաշվի առնելով ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի բաղադրամասերի հականոցիցեպտիվ, հակաբորբոքային և հակամանրէային ակտիվությունները, ինչպես նաև պերիոդոնտալ բակտերիաների աճի վրա ուժեղ ընկճող ազդեցությունը՝ կլինիկորեն գնահատվել է ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի 1%-անոց հել դեղաձևի արդյունավետությունը բերանի ստոմատիտների բուժման համար (Sabzghabae A.M. et al., 2012):

Այսպիսով, գրականության տվյալների վերլուծությունը վկայում է հակաբորբոքային և հակամանրէային դեղերի զարգացման համար բուսական աղբյուրների ուսումնասիրության անհրաժեշտության մասին, իսկ ծիրորն պարտեզայինի հարուստ քիմիական բաղադրությունը բազմակողմանի դեղաբանական ակտիվությունների հետ միասին հիմք են հանդիսանում հաստատելու, որ այս բույսի մանրակրկիտ ուսումնասիրումը կարող է հեռանկարներ բացել նոր դեղերի ստեղծման և մշակման համար:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության խնդիրների իրականացման համար կիրառվել են համապատասխան մեթոդներ, որոնց օգնությամբ բնութագրվել են ծիրորն պարտեզային բուսահումքի կառուցվածքային առանձնահատկությունները, կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրամասերի քանակական պարունակությունը և ստացված դեղաձևերի դեղաբանական ազդեցությունները:

Փորձերը կատարվել են 150-200գ քաշով 175 սպիտակ ոչ ցեղային առնետների շրջանում՝ սննդի և ջրի հասանելիության պայմաններում: Կենդանիները պահվել են օդափոխվող լաբորատոր վիվարիումում՝ յուրաքանչյուր վանդակում 6-ական կենդանի, 12 ժամ լուսավոր և 12 ժամ մութ պայմաններում (Park S.-H. et al., 2011):

Փորձերում օգտագործվել են՝

- Հայաստանի Հանրապետության Մասիսի շրջանից 2009-2011թթ. հավաքված ծիրորն պարտեզային տերևներից ստացված բուսական հումք,
- մեթանոլ («Sigma Aldrich» Germany), 96%-անոց էթիլ սպիրտ (Արսանիտ),
- քլորալ հիդրատի 4%-անոց լուծույթ,
- NaCl-ի 0.9%-անոց լուծույթ (Liqvor),
- 1%-անոց դիմեթիլսուլֆօքսիդ–DMSO (Ереванская ХФФ),
- քսիլոլ (Рeaxим),
- ֆորմալինի 10%-անոց լուծույթ,
- պարացետամոլի փոշու ստանդարտ նմուշ (Արփիմեդ),
- «SS-4» էմուլսիոն (Al-Fayasel Laboratories, Amman-Jordan) և ջրա-էմուլսիոն քսուքային հիմքեր (Arpimed, Escopharm),
- *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231 մանրէային շտամներ:

2.1. Ծիթթոն պարտեզայինի տերևների մանրադիտակային հետազոտությունը

Մանրադիտակային հետազոտությունը հանդիսանում է մանրացված դեղաբուսական հումքի որակի որոշման կարևորագույն մեթոդներից մեկը: Այն հիմնված է տերևի միկրոպատրաստուկի ուսումնասիրման վրա, որն իրականացվել է հումքի նախնական փափկեցմամբ՝ տաք խոնավացման եղանակով (Долгова А.А. и Ладыгина Е.Я., 1966): Այդ նպատակով ընտրվել են տերևի կտորներ և եռացվել հիմնային լուծույթում (3-5% NaOH) 2-5 րոպեի ընթացքում, որից հետո հեռացվել է լուծիչը: Տերևը մանրակրկիտ լվացվել է ջրով և տեղադրվել Պետրիի թասիկի մեջ: Հումքի կտորները հանվել են ջրից նշտարի կամ ասեղի օգնությամբ և տեղադրվել առարկայական ապակու վրա: Տերևի մի կտորը զգուշությամբ բաժանվել է երկու մասի ասեղի օգնությամբ: Մասերից մեկը շրջվել է, որպեսզի հնարավոր լինի մանրադիտակով դիտել այն վերին և ստորին մասերից: Մի քանի կաթիլ գլիցերինի լուծույթ կաթեցնելուց հետո տերևը ծածկվել է ծածկապակիով: Օդի պղպջակներից ազատվելու նպատակով միկրոպատրաստուկը փոքր-ինչ տաքացվել է: Ստեցնելուց հետո ուսումնասիրվել է Pleuger XSZ107 լուսային մանրադիտակով:

2.2 Ծիթթոն պարտեզայինի տերևներից եթերայուղի ստացման եղանակը

Ծիթթոն պարտեզայինի տերևներից եթերայուղը ստացվել է ջրային գոլորշիներով թորման եղանակով (ГФ XI, 1998): Հումքում եթերայուղի քանակական պարունակությունը որոշվել է Գինգբուրգի եղանակով (WHO, Quality control methods for medicinal plant materials, 1998) նկար 8-ում պատկերված սարքով: 1000մլ տարողությամբ լայնաբերան կլորահատակ կոլբայի մեջ լցվել է 30գ մանրացված հումքի կշռանքը, ավելացվել է 700մլ թորած ջուր և փակվել ռետինե խցանով, որին հարմարեցված է հետադարձ գնդիկավոր սառնարանը: Խցանի ներքևի մասում ամրացված է աստիճանավորված ընդունարանը: Կոլբան իր պարունակությամբ

տաքացվել և եռացվել է մինչև եթերայուղի լրիվ անջատվելը (2-3ժ): Ջրի և եթերայուղի գոլորշիները կոնդենսացվել են սառնարանում, որից հետո հեղուկը կաթել է ընդունարանի մեջ: Եթերայուղը հավաքվել է սանդղակավոր ընդունիչի հատվածում, իսկ ջուրը ընդունիչի ավելի փոքր հատվածով հետ է լցվել կոլբայի մեջ: Թորման ավարտից հետո որոշվել է անջատված եթերայուղի ծավալը և վերահաշվարկվել նրա պարունակությունը կշռաձավալային տոկոսներով՝ ըստ հետևյալ բանաձևի՝

$$X = \frac{V \times 100 \times 100}{m \times (100 - W)}, \text{ որտեղ}$$

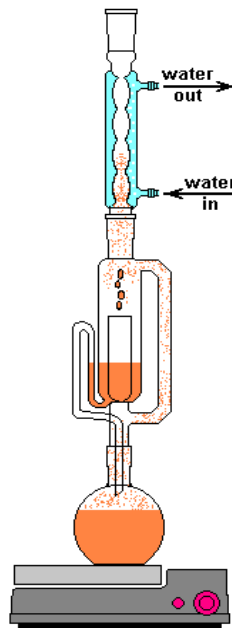
X- եթերայուղի տոկոսային պարունակությունն է (%),

V- եթերայուղի ծավալն է (մլ),

m- հումքի կշռանքն է (գ),

W-հումքի զանգվածի կրճատումն է չորացման ընթացքում (%):

Եթերայուղը հավաքվել և պահվել է սառնարանում:



Նկար 8. Եթերայուղի ստացման սարք

Ծիրթոն պարտեզայինի տերևների խոնավության որոշում

Դեղաբուսահումքի խոնավության որոշումն իրականացվում է չորացնելով այն մինչև հաստատուն զանգված՝ հիգրոսկոպիկ խոնավության և ցնդող նյութերի

ամբողջությամբ հեռացնելուց հետո: Այս նպատակով դեղաբուսահումքի անալիտիկ նմուշը մանրացնում են մինչև մոտ 10մմ-անոց չափսերով, խառնում և վերցնում 2 կշռանք՝ 3-5գ զանգվածներով՝ կշռված 0.01գ ճշտությամբ: Յուրաքանչյուր կշռանք տեղադրում են նախապես չորացված և կշռված խցիկի մեջ և դնում 100-105°C տաքացված չորացման պահարանի մեջ: Չորացման ժամանակը հաշվարկում են այն պահից, երբ ջերմաստիճանը չորացման պահարանում կրկին հասնում է 100-105°C: Առաջին կշռումն իրականացնում են չորացումից 2ժ անց: Նկարագրված գործընթացը կրկնում են մինչև հաստատուն զանգվածի հասնելը: Հաստատուն զանգվածը համարվում է այն դեպքում, երբ 2 հաջորդական կշռումների միջև տարբերությունը 30ր չորացումից և 30ր սառեցումից հետո էքսիկատորում չի գերազանցում 0.01գ: Դեղաբուսահումքի խոնավության որոշումը վերահաշվարկված բացարձակ չոր հումքի վրա իրականացնում են՝ կիրառելով հետևյալ բանաձևը՝

$$X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m}, \text{ որտեղ}$$

m- հումքի կշռանքն է մինչև չորացումը (գ),

m₁- հումքի կշռանքն է չորացումից հետո (գ):

Վերջնական արդյունքի որոշման համար կիրառում են 2 զուգահեռ որոշումների միջին թվաբանական արժեքը՝ հաշվարկված մինչև տասնորդական մնացորդի տոկոսներ: Թույլատրելի շեղումները 2 զուգահեռ որոշումների արդյունքների միջև չպետք է գերազանցի 0.5% (ԴՓ XI, 1998):

2.3 Ծիրթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրության ուսումնասիրումը գազային քրոմատագրում մաս- սպեկտրաչափական (ԳՔ-ՄՍ) եղանակով

Նմուշի պատրաստումը

Անալիտիկ կշեռքով կշռվել է 25մգ եթերայուղ 25 միլիլիտրանոց չափիչ կուլբայի մեջ, ավելացվել մեթանոլ մինչև նիշը, խառնվել և տեղափոխվել է քրոմատագրային սրվակների մեջ, որից ԳՔ-ՄՍ համակարգ է ներարկվել 1մկլ: Բաղադրամասերի

հարաբերական քանակական պարունակությունը գնահատվել է ըստ լարվածակետերի մակերեսների:

ԳԲ-ՄՍ եղանակ

Ծիրթոն պարտեզայինի տերևներից ստացված եթերայուղի քիմիական բաղադրության որոշումն իրականացվել է Hewlett Packard HP 6987 մականիշի գազային քրոմատագրափով (HP 5973 մաս-սելեկտիվ դետեկտորով)՝ որպես շարժուն ֆազ օգտագործելով հելիումը (Djenane D. et al., 2013): Օգտագործվել է HP-FFAP տեսակի մազանոթային աշտարակ՝ 0.25մմ ներքին տրամագծով, 30մ երկարությամբ և 0.25մմ հաստությամբ: Ինժեկտորի ջերմաստիճանը եղել է 200°C: Կաթսայի սկզբնական ջերմաստիճանը պահվել է 5ր տևողությամբ 40°C ջերմաստիճանում, այնուհետև տաքացվել է մինչև 180°C, 2°C/ր արագությամբ, պահվել 1ր և տաքացվել մինչև 220°C, 10°C/ր արագության պայմաններում և պահվել 15ր: Սպեկտրերը գրանցվել են 20-550 զանգված/լիցք 2 սկան/վ պայմաններում (Derwich E. et al., 2010): Որոշվել է եթերայուղի բաղադրիչների տոկոսային պարունակությունը և պահման ժամանակը: Բաղադրիչների հայտնաբերումն իրականացվել է՝ համեմատելով նրանց պահման ժամանակները գրականության մեջ կամ լաբորատորիաներում առկա իդենտիկ միացությունների պահման ժամանակների հետ: Պահման ժամանակները որոշվել են ն-ալկանների (C_8 - C_{24}) հոմոլոգիական շարքերում: Իսկության հետագա հաստատումն իրականացվել է՝ նրանց մաս սպեկտրերը համեմատելով NIST 08 և Wiley 275 գրադարաններում պահված կամ գրականության նմանատիպ մաս սպեկտրերի հետ (Mahboubi M. and Kazempour N., 2011): Բաղադրիչների տոկոսային պարունակությունը հաշվարկվել է նորմալավորման եղանակով՝ առանց ուղղման գործակիցների օգտագործման (Jianu C. et al., 2013):

Իրականացված քրոմատագրման պայմանները բերված են աղյուսակ 1-ում:

ԳՔ-ՄՄ եղանակի իրականացման պայմանները

Քրոմատաչափի բաղկացուցիչները	Քրոմատագրման պայմանները
Իոնացման էներգիա	70 Ev
Ավտոսամփլեր	HP Automatic Liquid Autosampler
Դետեկտոր	HP 5973 Mass selective Detector
Տվյալների հավաքման և մշակման համակարգ	HP MSD Chemstation and HP Vectra VE. with HP LaserJet 1100 Printer
Գազ-կրիչ	հելիում (0.85 bar)
Հոսքի արագություն	1.0 մլ/ր
Աշտարակ	Hewlett-Packard fused silica capillary column HP- FFAP

2.4. Ծիրթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուլի հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրումը

Եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է՝ օգտագործելով առնետների ականջի՝ քսիլոլով մակածված սուր բորբոքման մոդելը՝ այտուցված աջ և առողջ ձախ ականջների զանգվածների տարբերության փոփոխմամբ, ինչպես նաև բորբոքման օջախի հյուսվածաբանական բնութագրերի վերլուծությամբ (Ma Y. et al., 2013) (նկար 9):

Բորբոքումը հարուցվել է 150-180գ կշռով սպիտակ ոչ ցեղային առնետների շրջանում, որոնք բաժանվել են 4 խմբի՝ յուրաքանչյուր խմբում 10-ական կենդանի. առաջին խումբը եղել է ստուգիչը: Կենդանիներին (բացառությամբ ստուգիչ խմբի) ն/ո ներարկվել է 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով 2-3 կաթիլ 1%-անոց դիմեթիլսուլֆօքսիդում (ԴՄՍՕ) նախօրոք էմուլգացված եթերայուղի լուծույթ: 30ր անց քլորալիդիդրատի (400մգ/կգ) 4%-անոց լուծույթով անզգայացված առնետների մոտ առաջացվել է այտուց յուրաքանչյուր կենդանու աջ ականջի արտաքին և ներքին մակերեսներին՝ քսելով 0.03մլ քսիլոլ (Ramezani M. et al., 2010; Foong Ch.P. and Hamid R.A., 2012): Ձախ ականջն օգտագործվել է որպես ստուգիչ համեմատության համար: Բորբոքումն

առաջացնելուց 1 ժամ հետո կենդանիները ենթարկվել են գլխատման, վերցվել են 1.0սմ տրամագծով ականջների հատվածները և կշռվել: Այտուցի նվազման տոկոսը հաշվարկվել է բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության հիման վրա (Igbe I. et al., 2010; Igbe I. and Inarumen G.O., 2013): Ականջները կշռելուց հետո տեղադրվել են ֆորմալինի 10%-անոց լուծույթի մեջ՝ բորբոքման օջախի՝ մորֆոլոգիական հետագա ուսումնասիրման նպատակով:



Նկար 9. Հակաբորբոքային ակտիվության որոշումը առնետների ականջի՝ քսիլոլով մակաձված սուր բորբոքման մոդելում

Եթերայուղի 10%-անոց քսուքների հակաբորբոքային ակտիվության որոշման համար օգտագործվել են երկու տեսակի ջրա-էմուլսիոն քսուքային հիմքեր՝ հետևյալ բաղադրությամբ՝

- քսուքային հիմք 1- հեղուկ պարաֆին/բժշկական վազելին (1/9 հարաբերությամբ),
- քսուքային հիմք 2-վազելին, պարաֆին, գլիցերին, էմուլգատոր լանետ, NaCl-ի լ-թ մաքրված ջուր:

Եթերայուղի 10%-անոց քսուքի պատրաստման համար կիրառվել է հետևյալ տեխնոլոգիան՝ 5գ եթերայուղը մաս-մաս ավելացվել է 45գ էմուլսիոն քսուքային հիմքին՝ անընդհատ խառնման պայմաններում, մինչև միասեռ զանգվածի ստացումը, որը պահվել է 4-5°C-ում: Առնետների ականջները քսիլոլով բորբոքելուց 15ր անց աջ ականջի բորբոքված մակերեսը մշակվել է քսուքների բարակ շերտով, իսկ ձախ ականջը՝ քսուքային հիմքերով:

Առնետների ականջների բորբոքված հատվածների հյուսվածաբանական գնահատման համար վերջիններս ֆիքսվել են 10%-անոց ֆորմալինի լուծույթի մեջ 24ժ

տևողությամբ, որից հետո լվացվել են 96%-անոց էթիլ սպիրտով և պահվել ացետոնում 30ր: Նկարագրված գործընթացը կրկնվել է 3 անգամ: Մշակված հյուսվածքները դրվել են թերմոստատ՝ 24ժ, 58°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Այնուհետև հյուսվածքների վրա լցվել է պարաֆինի բարակ շերտ, և հատուկ բլոկներում միկրոտոմի օգնությամբ ստացվել են հյուսվածքների կտրվածքները: Պարաֆինային կտրվածքները (5մկմ հաստությամբ) ներկվել են հեմատոքսիլինով և էոզինով՝ Վան Գիզոնի եղանակով (Меркулов Г.А., 1969):

Մինչ ներկելը ստացված կտրվածքները դեպարաֆինացվել են քսիլոլով, որից հետո 3 անգամ լվացվել են 96%-անոց էթիլ սպիրտով: Հեմատոքսիլինով ներկումն անցկացվել է 3-5ր ընթացքում, որից հետո կտրվածքները դրվել են ջրի մեջ, մինչև դրանց կապույտ գունավորումը (հեմատոքսիլինը ներկում է կորիզները): Այնուհետև մի քանի վայրկյանի ընթացքում ներկվել են էոզինով և դրվել կարբոլ-քսիլոլ (1:1) լուծույթի մեջ 5-10ր տևողությամբ: Հյուսվածքի պատրաստ կտրվածքները տեղափոխվել են մաքուր քսիլոլի լուծույթ և պատվել պոլիստիրոլով:

2.5 Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների էթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրումը

Եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը գնահատվել է «Tail-flick» թեստում, Analgesy-meter LE 7106 (Panlab) սարքով (նկար 10)՝ ըստ պոչի հետձգման լատենտ ժամանակի փոփոխության: Հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը հաստատվել է առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսի հաշվարկի միջոցով:



Նկար 10. Հականոցիցեպտիվ ակտիվության որոշման «Tail-flick» սարք

Նոցիցեպցիայի մակարդակի որոշումն իրականացվել է սպիտակ ոչ ցեղային առնետների մոտ՝ ուղղելով լույսի ճառագայթը պոչի դորսալ մակերեսին՝ գնահատելով զգայության շեմը: Պոչի հյուսվածքի վնասվածքներից (այրվածքից) խուսափելու նպատակով կարգավորվել է լույսի ինտենսիվությունը, որի ազդեցության տևողությունը չի գերազանցել 15-20վ (Mandegary A. et al., 2004; Mikaili P. et al., 2010; Kariuki H.N. et al., 2012): Ստուգիչ խմբի առնետների պոչի հետձգման նորմալ պատասխանն ի հայտ է գալիս 4-6վրկ ընթացքում: 150-180գ քաշով 50 առնետները բաժանվել են 5 խմբի՝ յուրաքանչյուրում 10-ական կենդանի: Առաջին խմբին (ստուգիչ) ներարկվել է NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ: Մնացած երեք խմբերին ն/ո ներարկվել է 1%-անոց ԴՄՍՕ-ով (Dutra R.C. et al., 2008) էմուլգացված և NaCl-ի 0.9%-անոց լուծույթում լուծված եթերայուղ՝ համապատասխանաբար 20, 50, 100 մգ/կգ դեղաչափերով, իսկ վերջին խմբին ներարկվել է պարացետամոլի լուծույթ 300 մգ/կգ դեղաչափով: Ցավագրկող ակտիվության գնահատման համար կենդանիները տեղադրվել են ապակե խողովակի մեջ՝ պահելով պոչը փոսիկի մեջ, սեղմելով այն մատով՝ առանց ճնշում գործադրելու: Կենդանուն ըստ նկարագրվածի տեղադրելուց հետո միացվել է լամպը և գրանցվել պոչի հետձգման ժամանակը ներարկումներից 30, 60, 90 և 120ր հետո (Фисенко В.П. и Арзамасцев Е.В., 2000; Taherian A.A. et al., 2009; Mikaili P. et al., 2010):

Առավելագույն հնարավոր ազդեցության արժեքը (ԱՀԱ) հաշվարկվել է ըստ հետևյալ բանաձևի՝

$$\text{ԱՀԱ (\%)} = \frac{\text{լատենտ ժամանակ (t30, t60, t90, t120)} - \text{ելքային լատենտ ժամանակ (t0)}}{\text{հետձգման ժամանակ (20 վրկ)} - \text{ելքային լատենտ ժամանակ (t0)}} \times 100\%$$

2.6 Ծիթթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հակամանրէային

ակտիվության ուսումնասիրումը *in vitro*

Մանրէային շտամներ

Եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը գնահատվել է՝ օգտագործելով ամերիկյան տեսակի կուլտուրայի հավաքածուից (ATCC) ստացված լաբորատոր ստուգիչ շտամներ *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* 6538-P,

Pseudomonas aeruginosa ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231: Բակտերիալ շտամի ցանքսը պատրաստվել է արգանակային կուլտուրայից, իսկ սուապենզիան կարգավորվել է 3 McFarland ստանդարտ պղտորությամբ, որը բակտերիաների համար, կախված տեսակից, համապատասխանում է 9×10^7 - 10^8 CFU/մլ, իսկ սնկերի համար 1.5×10^7 - 10^8 սպոր/մլ՝ կախված սնկի տեսակից:

Հակամանրէային ակտիվության որոշումը

Հակամանրէային ակտիվությունը գնահատվել է՝ որոշելով փորձարկվող մանրէների աճի ընկճման զոնան (Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2004): Այս եղանակը NCCLS-ի (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001) կողմից ընդունված է որպես ստանդարտ: Հակամանրէային փորձարկումներն իրականացվել են դիսկ-դիֆուզիոն եղանակով՝ օգտագործելով 100մլ 9.0x10⁸ CFU/մլ բակտերիա և 1.5x10⁸ սնկային սպորներ պարունակող սուապենզիա՝ Մյուլլեր-Հինտոն ագարի վրա (MHA, Torlak) Պետրիի մանրէազերծված թասիկներում (90մմ տրամագծով)՝ համապատասխան միջավայրերի կիրառմամբ (50մլ միջավայր/ափսե) (Mihajilov-Krstev T. et al., 2010; Paparella A. et al., 2013): Դիսկերը (6մմ տրամագծով) առանձին-առանձին ներծծվել են 15մլ էթերայուղով 1:10, 1:20 նոսրացումներով և տեղադրվել ագարի վրա, որի վրա նախապես իրականացվել է ցանքս՝ նշված միկրոօրգանիզմներով (Mihajilov-Krstev T. et al., 2010; Ahanjan M. et al., 2011): Թասիկները պահվել են 4°C ջերմաստիճանում 2 ժամ տևողությամբ: Բակտերիաների համար ինկուբացիան կատարվել է 37°C ջերմաստիճանում 24 ժամ տևողությամբ, իսկ սնկերի համար՝ 30°C 48 ժամ պայմաններում (Goudarzi Gh.R. et al., 2011):

Հակամանրէային ակտիվությունը գնահատվել է ինկուբացիայից հետո՝ չափելով փորձարկվող միկրոօրգանիզմների աճի ընկճման զոնան: Ընկճման զոնայի տրամագիծը չափվել է միլիմետրերով (ներառյալ դիսկի տրամագիծը՝ 6մմ): Փորձերն իրականացվել են՝ յուրաքանչյուր մանրէի համար կիրառելով եռապատիկ դիսկեր: Եթերայուղի՝ մանրէների աճն ընկճելու արդյունավետությունը գնահատվել է որպես ուժեղ ընկճող, երբ միկրոօրգանիզմների աճի ընկճման զոնայի տրամագիծը մեծ է

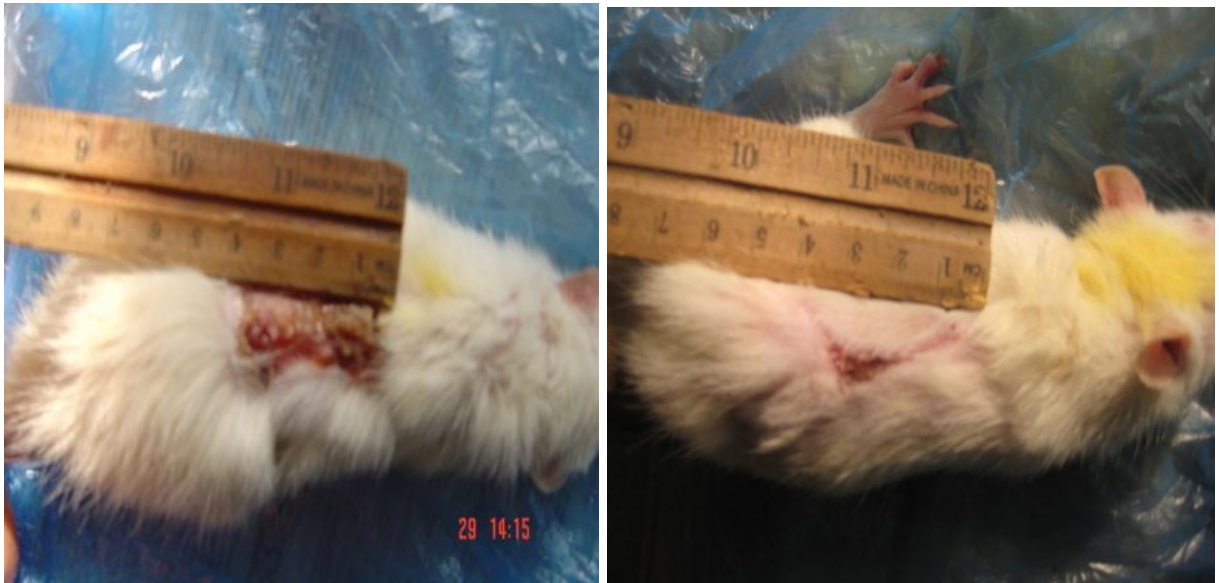
20մմ-ից, չափավոր ընկճող, երբ վերջինս կազմում է 20-12մմ է և առանց ընկճող ազդեցության, երբ այն չի գերազանցում 12մմ-ը (Rusenova N. and Parvanov P., 2009):

2.7 Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության ուսումնասիրումը

Վերքամոքիչ ակտիվության ուսումնասիրությունն իրականացվել է 12 սպիտակ 180-200գ զանգվածով ոչ ցեղային առնետների վրա: Առնետները բաժանվել են 2 խմբի՝ ստուգիչ և փորձարարական, յուրաքանչյուրում 6-ական կենդանի: Ջերմային այրվածք ստանալու նպատակով օգտագործվել է 4x3սմ չափսի թիթեղ, որը տեղադրվել է առնետների մեջքի հատվածում՝ այրվածք ստանալու նպատակով: Առնետների դեպիլացված մաշկին եթերով անզգայացման պայմաններում հալվել է մինչև 200°C տաքացված ուղղանկյունաձև թիթեղը, ինչի արդյունքում կենդանիները ստացել են 2բ-3ա աստիճանի այրվածքներ: Այրվածքի ստացման երկրորդ օրվանից սկսած օրական 2 անգամ փորձարարական խմբի առնետների այրվածքային վերքի մակերեսը մշակվել է եթերայուղ պարունակող քսուքով, իսկ ստուգիչ խմբի կենդանիների վերքը՝ էմուլսիոն «SS-4» տեսակի քսուքային հիմքով: 3-րդ, 7-րդ, 10-րդ, 14-րդ օրերին իրականացվել է վերքային էքսուդատի մանրէաբանական հետազոտություն, ինչպես նաև որոշվել է վերքային մակերեսի pH-ը:

Քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության որոշումն իրականացվել է ստուգիչ և փորձարարական խմբի կենդանիների այրված հատվածներում վերքային մակերեսի չափսերի փոփոխությունների գնահատմամբ՝ պլանիմետրիկ եղանակով (Mayrovitz H.N. and Soontupe L.B., 2009) և համակարգչային գրաֆիկական Adobe Photoshop ծրագրի կիրառմամբ (Hsu O.K. et al., 2004) (նկար 11):

Մանրէաբանական հետազոտության իրականացման համար վերքային մակերևույթից վերցված քսուկը տեղադրվել է մանրէազերծված մակնիշավորված փորձանոթի մեջ և իրականացվել է մանրէաբանական զննում:



**Նկար 11. Այրվածքային վերքի մակերեսի փոփոխության գնահատումը
պլանիմետրիկ եղանակով**

Աղիքային խմբի միկրոօրգանիզմների հայտնաբերման համար կատարվել է ցանքս «ագար-էնդո» սննդային միջավայրի վրա, իսկ ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի դեպքում՝ դեղնուցաաղային ագարի վրա:

Այրվածքային մակերեսի pH-ը որոշվել է մուլտիտեստ ԻՊԼ-112 (semico) pH-մետրի օգնությամբ (նկար 12):



Նկար 12. pH-մետր մուլտիտեստ ԻՊԼ-112 (semico)

Ստացված տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է Microsoft Excel 2010 և IBM SPSS Statistics 16 համակարգչային փաթեթների օգնությամբ: Հետազոտության տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի $\pm$ ստանդարտ շեղման ($M \pm SD$) կամ խմբային միջին արժեքի $\pm$ ստանդարտ սխալի ($M \pm SE$) տեսքով (Лапач С.Н. и соавт., 2000):

Պարամետրիկ վիճակագրության համապատասխան թեստերը կիրառվել են տվյալների շարքերի բաշխման նորմալությունը նախապես ստուգելուց հետո՝ ըստ Կոլմոգորով-Սմիրնովի: Երկու խմբերի դեպքում կիրառվել է Ստյուդենտի անկախ խմբերի երկկողմանի t -թեստի տարբերակը: Երկուսից ավել խմբերի ժամանակ դիսպերսիայի հավասարության դեպքում կիրառվել է միաչափ դիսպերսիոն վերլուծության եղանակը (ANOVA): Զրոյական հիպոթեզը հերքվելուց հետո վերջնական գնահատականը կատարվել է ըստ Բոնֆերոնիի: Տվյալները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի (α) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

ԳԼՈՒԽ 3

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Հետազոտություններում օգտագործված ծիրորն պարտեզայինի բուսական հումքը հավաքվել է ծաղկման շրջանում ՀՀ Մասիսի շրջանից 2009-2011թթ. հուլիսին: Չորացումն իրականացվել է համաձայն սահմանված չափանիշների (WHO, Quality control methods for medicinal plant materials, 1998)՝ լավ օդափոխվող ծածկի տակ, մինչև 2-3սմ շերտի հաստությամբ և պահվել է պարկերի մեջ՝ չոր, լավ օդափոխվող պայմաններում:

3.1. Ծիրորն պարտեզայինի բուսական հումքի մանրադիտակային բնութագիրը

Ծիրորն պարտեզայինի ստացված դեղահումքից տարբեր դեղաձևեր ստանալուց առաջ այն ենթարկվել է մանրակրկիտ որակական և քանակական վերլուծության տարբեր ցուցանիշների հիման վրա: Բույսի ուսումնասիրումը սկսվել է հումքի մանրադիտակային զննումից: Մինչև 0.5-1սմ չափսերը մանրացված (ԴՓ XI, 1998) և չորացված տերևների մանրադիտակային ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվեցին հետևյալ բնորոշ բնութագրերը.

- պարզ երևում են խուլեղինջազգիների ընտանիքին բնորոշ կառուցվածքով բազմաթիվ եթերայուղային գեղձիկներ (նկար 13 ա, բ, գ): Դրանք կլորավուն են, գլխիկը կազմված է արտաթորող բջիջներից, որոնք շառավղաձև դասավորված են կենտրոնում գտնվող գեղձիկի կլոր ոտիկի շուրջը: Գեղձիկի կուտիկուլայի տակ երևում են եթերայուղի կաթիլներ:

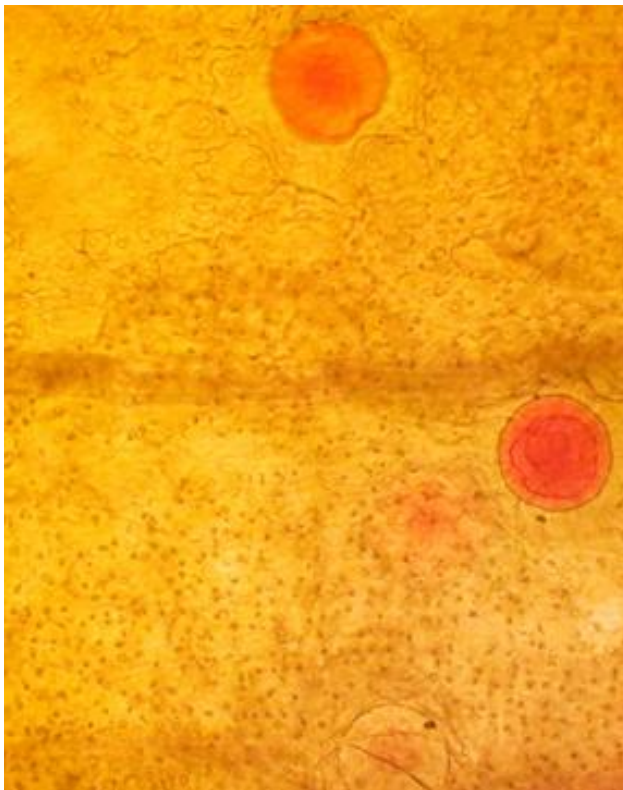
- տերևի հիմքում ակնհայտ բացահայտվող կեռ գորտնուկավոր, մուգ պիգմենտային պարունակությամբ բազմաբջիջ մազիկների հետ մեկտեղ տարածված են նաև կոնաձև գորտնուկավոր միաբջիջ մազիկներ (նկար 13 դ, ե, զ):



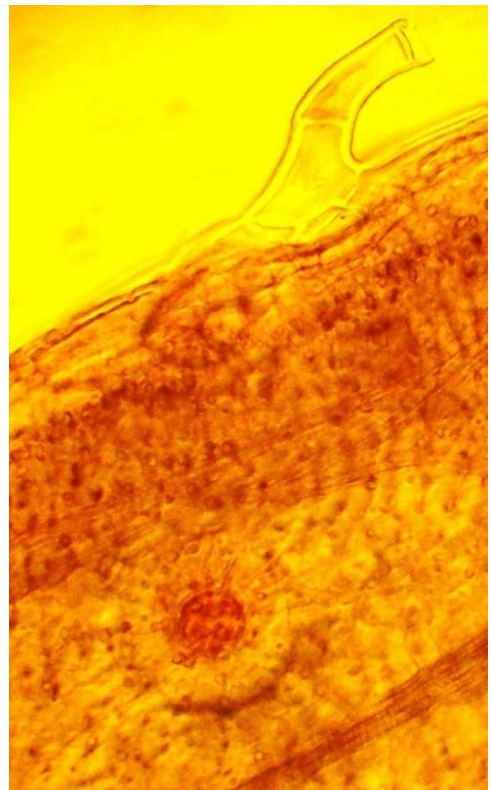
ա



բ



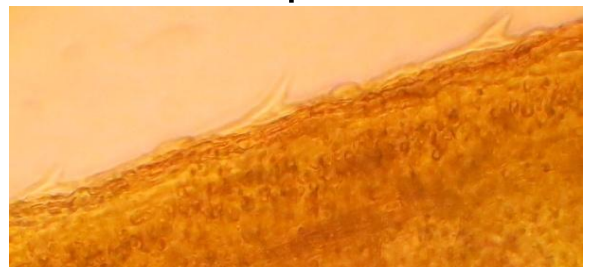
գ



դ



ե



զ

Նկար 13. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևի մանրադիտակային պատկերը:

Խոշորացում՝ ա, գ, զ X200,

բ, դ, ե X400:

3.2. Ծիթրոն պարտեզայինի դեղահումքից ստացված եթերայուղի քիմիական բաղադրության վերլուծությունը

Ծիթրոն պարտեզայինի դեղահումքի մանրադիտակային նույնականացումից հետո իրականացվեց բույսից եթերայուղի ստացումը: Վերջինիս քանակական պարունակությունը որոշելու նպատակով սկզբում կատարվել է հումքում մնացորդային խոնավության որոշում (ՄԽ):

Ծիթրոն պարտեզայինի հումքում մնացորդային խոնավության որոշման համար չորացման պահարանում 2ժ պահված 5-ական գրամ հումքի 2 կշռանքների զանգվածները կազմել են 4.61 և 4.65գ համապատասխանաբար: Այնուհետև, 30ր չորացման պահարանում մնալուց հետո զանգվածները նվազել են մինչև 4.53 և 4.54գ: Շարունակելով 30ր տևողությամբ հումքի չորացման հաջորդական գործընթացը մինչև հաստատուն զանգված՝ ստացվել են հետևյալ վերջնական զանգվածներով կշռանքները՝ 4.52 և 4.53գ:

Ինչպես վկայում են ֆարմակոպեական հոդվածի հիման վրա կատարված հաշվարկները, ստացված հումքի մնացորդային խոնավությունը կազմում է 9.5%:

$$\text{ՄԽ} = \frac{(5 - 4.525) \times 100}{5} = 9.5\%$$

որտեղ՝ 5-ը վերցված հումքի սկզբնական զանգվածն է, 4.525-ը՝ չորացված երկու նմուշների վերջնական միջին զանգվածը:

Ստացված ցուցանիշի հիման վրա դուրս է բերվել հումքի մեջ եթերայուղի պարունակությունը՝ հաշվի առնելով, որ

- չոր հումքում մնացորդային խոնավությունը կազմել է 9.5% (w),
- յուրաքանչյուր անգամ ստացման համար վերցված հումքի քանակը կազմել է 30գ (m),
- յուրաքանչյուր անգամ ստացված եթերայուղի ծավալը կազմել է 0.8 մլ (v):

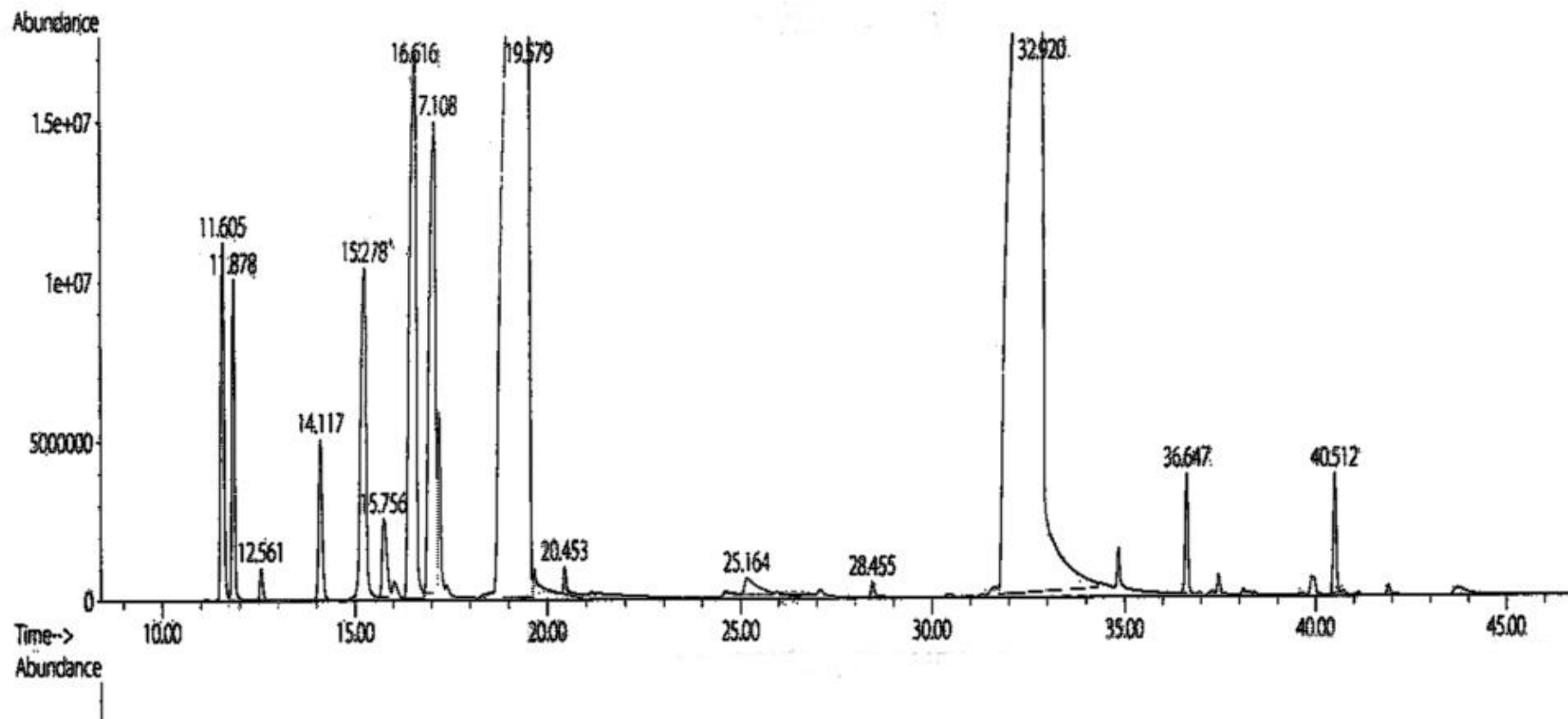
$$X = \frac{0.8 \times 100 \times 100}{30(100 - 9.5)} = 2.9\%$$

Այսպիսով, հետագա ուսումնասիրությունների համար կիրառվել է ծիթրոն պարտեզայինի բուսական հումքը 2.9% եթերայուղի պարունակությամբ:

Ստացված եթերայուղն իրենից ներկայացնում է բաց դեղնավուն, սուր բնորոշ հոտով հեղուկ: Վերջինիս քիմիական բաղադրությունն ուսումնասիրելու համար այն ենթարկվել է որակական և քանակական վերլուծության: Եթերայուղի որակական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ այն պարունակում է արոմատիկ մոնո և դիտերպենոիդներ:

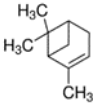
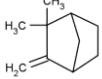
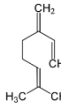
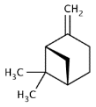
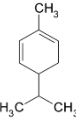
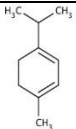
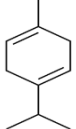
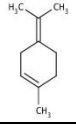
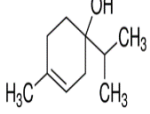
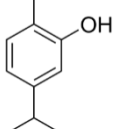
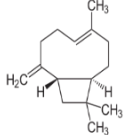
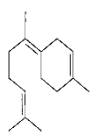
Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի քիմիական բաղադրությունը ներկայացված է աղյուսակ 2-ում և նկար 14-ում, որտեղ միացությունները դասավորված են ըստ աշտարակում դուրս բերման հաջորդականության: Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղում հայտնաբերվել են 13 բաղադրամասեր, որոնցից առավել բարձր տոկոսային պարունակություն ունեն կարվակրոլը և γ-տերպինենը, որոնց քանակը կազմում է եթերայուղի 42.3% և 32% համապատասխանաբար: Բազմակողմանի դեղաբանական ազդեցությամբ օժտված այս միացությունների առկայությունը նման քանակներով հետագա հետազոտություններում հիմք հանդիսացավ՝ ուսումնասիրելու ծիթրոնի եթերայուղի հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ազդեցությունները:

Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 3



Նկար 14. Ծիրրոն պարտեզայինի եթերայուղի քրոմատագիրը
 ԳՔ-ՄՍ եղանակով

Ծիրարկ պարպեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրությունը

Միացությունը	Խտությունը %-ով	Պահման ժամանակը (ր)	Քիմիական կառուցվածքը
α -պինեն	1.486	11.878	
կամֆեն	0.145	12.561	
β -միրցեն	0.995	14.117	
β -պինեն	3.202	15.278	
α -ֆելանդրեն	0.810	15.756	
α -տերպինեն	6.332	16.616	
β -ցիմոլ	5.194	17.108	
γ -տերպինեն	32.020	19.579	
տերպինոլեն	0.184	20.453	
կարվոմենթենոլ	0.411	25.164	
կարվակրոլ	42.262	32.920	
b կարիոֆիլեն	0.599	36.647	
b քիսաբոլեն	0.603	40.512	

3.3 Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվությունը

Ծիթրոն պարտեզայինի բուսահումքի ֆիտոքիմիական վերլուծության արդյունքները վկայում են դրանում եթերայուղի բարձր քանակական պարունակության մասին: Ավելին, պարզվեց, որ նշված եթերայուղը բնութագրվում է կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված բաղադրիչների հարուստ առկայությամբ: Մասնավորապես, համաձայն գրականության տվյալների, եթերայուղի առանձին բաղադրամասերն օժտված են արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվությամբ (Amanlou M. et al., 2005; Guimaraes A.G. et al., 2010):

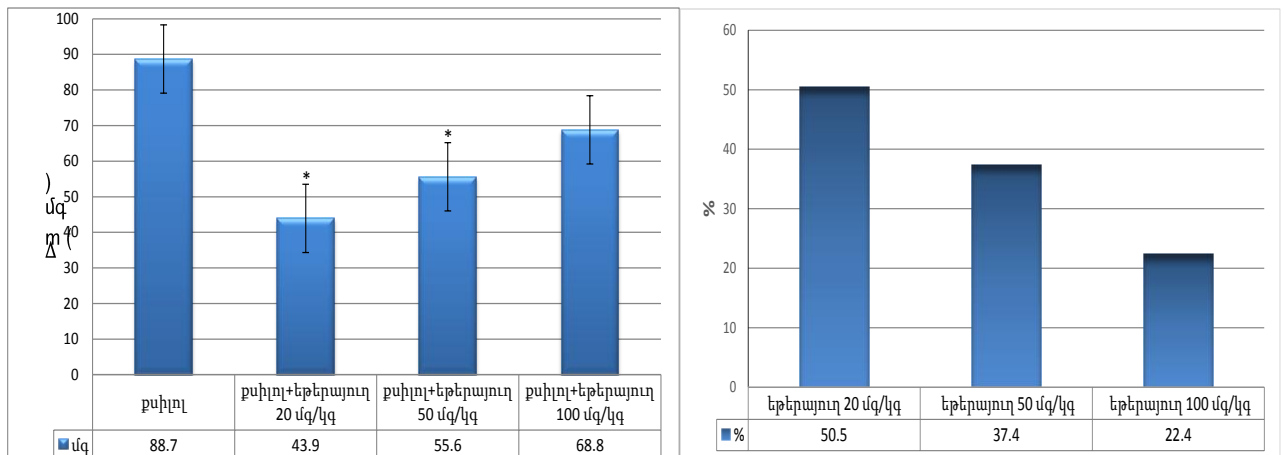
Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ մեր կողմից ուսումնասիրվել է Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի հումքից ստացված եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը: Հիմք ընդունելով նախկինում կատարված ուսումնասիրությունները՝ (Hajhashemi V. et al., 2012) եթերայուղի՝ բորբոքումը կանխելու հատկությունը ուսումնասիրվել է տարբեր դեղաչափերով: Այդ նպատակով առնետների առանձին խմբերին ներորովայնային ներարկվել է 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով եթերայուղի էմուլսիոն լուծույթներ:

Առնետների ականջի՝ քսիլոլով մակաձված սուր բորբոքման թեստում ստացված արդյունքները վկայում են, որ եթերայուղը ցուցաբերում է արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվություն, որը կրում է դեղաչափ-կախյալ բնույթ:

Այսպես, եթե առնետների աջ և ձախ ականջների զանգվածների տարբերությունը ստուգիչ խմբում եղել է 88.7 ± 7.1 մգ, ապա եթերայուղի 20 մգ/կգ դեղաչափի ն/ո ներարկումից 30ր անց նույն թեստը կրկնելիս աջ և ձախ ականջների զանգվածների տարբերությունը եթերայուղի էմուլսիայի ներարկումից մեկ ժամ անց նվազել է մինչև 43.9 ± 9 մգ ($p < 0.05$)՝ կանխելով նշված գործընթացը 50.5%-ով:

Դեղաչափի հետագա բարձրացման հետ մեկտեղ նկատվել է հակաբորբոքային ակտիվության իջեցում: Եթերայուղի 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափի ներմուծման դեպքում աջ և ձախ ականջների զանգվածների տարբերությունները կազմել են համապատաս-

խանաբար 55.6 ± 7 ($p < 0.05$) և 68.8 ± 9 մգ ($p > 0.05$), ինչը վկայում է, որ ստուգիչ խմբի համեմատ այտուցի զարգացումը կանխվում է 37.4% և 22.4% -ով (նկար 15):

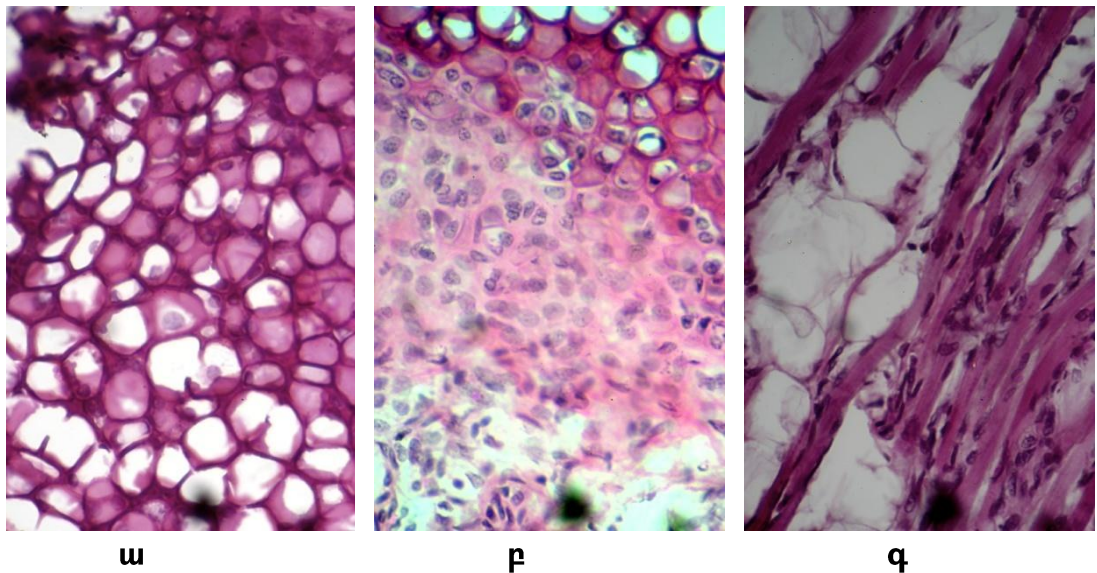


Նկար 15. Ծիրթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի տարրեր դեղաչափերի հակաբորբոքային ազդեցությունը՝ Ա-զանգվածների տարբերությամբ, Բ-տոկոսներով
 $M \pm SE$, $n=10$, * $p < 0.05$ ստուգիչ խմբի համեմատ

Ծիրթոն պարտեզայինի հակաբորբոքային ակտիվությունը հաստատվեց նաև առնետների՝ քսիլոլով բորբոքված ականջների կտրվածքների հյուսվածքների հիստոլոգիական փոփոխությունների գնահատմամբ:

Հեմատոքսիլինով և էոզինով ներկված առնետների ականջների հյուսվածքների կտրվածքների մանրադիտակային ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ ինտակտ առնետների ականջի հյուսվածքին հիմնականում բնորոշ է թույլ զարգացած աճառային կմախք, որտեղ գերակշռում են օվալաձև աճառային բջիջները (նկար 16ա): Հաճախ երևում են բարակ էլաստիկ թելեր, որոնք ճառագայթաձև տարածվում են աճառից դեպի վերնաճառ (նկար 16բ): Ենթամաշկային-ճարպային հյուսվածքը գրեթե ամբողջությամբ բացակայում է: Լավ արտահայտված են միջաձիգ զոլավոր մկանները (նկար 16գ):

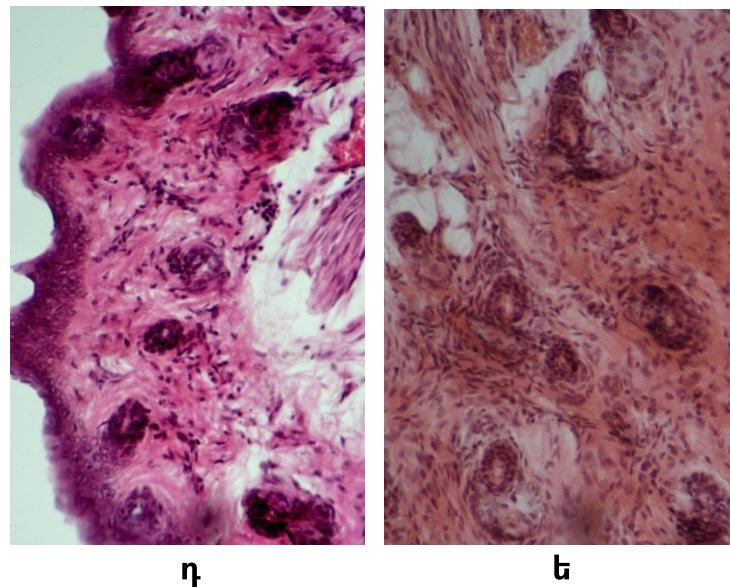
Ճարպագեղձերը և մազարմատներն իրենց արտազատման ծորաններով չափավոր զարգացած են (նկար 16դ): Քրտնագեղձերը հանդիպում են քիչ քանակով՝ ոչ մեծ խմբերով տեղակայված որոշակի տեղերում (նկար 16ե):



ա

բ

գ

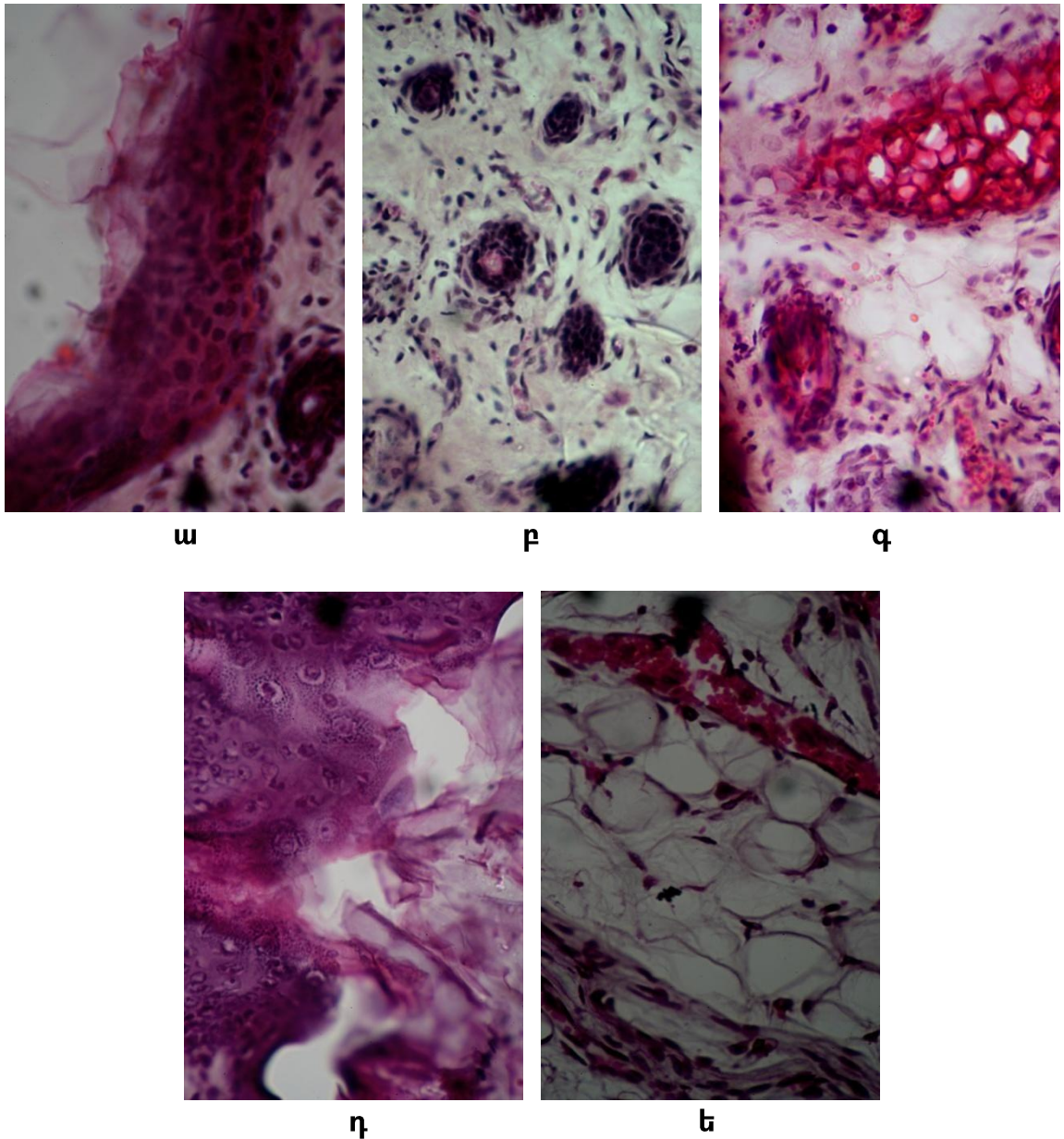


դ

ե

**Նկար 16. Առնետնետի ինտակտ ականջների մորֆոլոգիական կառուցվածքը:
Ներկումը՝ հեմատոքսիլին-էոզին: Խոշորացումը՝ X250 (ա-ե):
ա-օվալաձև աճառային բջիջներ, բ- աճառից դեպի վերնաճառ տարածվող բարակ
էլաստիկ թելեր, գ-միջաձիգ զուլավոր մկաններ,
դ-ճարպագեղձեր, ե-քրտնագեղձեր**

Քսիլոլով առաջացված բորբոքման դեպքում գրանցվում են մի շարք ախտաբանական կառուցվածքային տեղաշարժեր: Այսպես, ստուգիչ խմբում ականջի հյուսվածքի ամբողջ մակերևույթով հայտնաբերվում են բազմաթիվ մեռուկացված օջախներ, հատկապես հյուսվածքի էպիդերմալ հատվածում (նկար 17ա): Տեղ-տեղ նկատվում են լիմֆոհային բնույթի ինֆիլտրատներ:

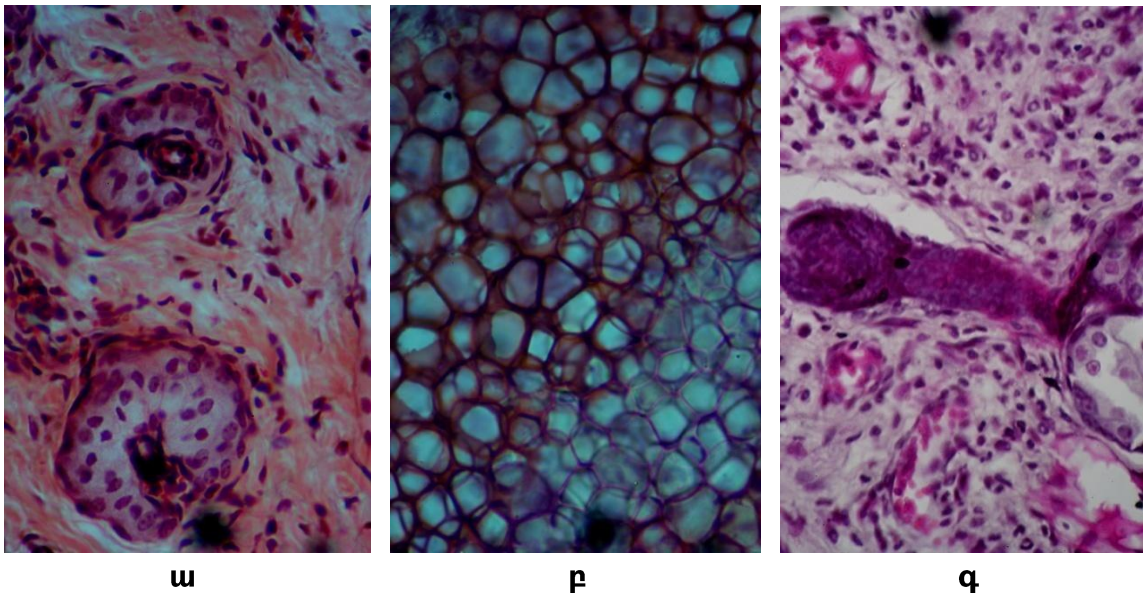


Նկար 17. Ստուգիչ խմբի առնետների ականջի հյուսվածքի մորֆոլոգիական փոփոխությունները քսիլոլով առաջացված բորբոքման պայմաններում:
Ներկումը՝ հեմատոքսիլին-էոզին: Խոշորացումը՝ X250 (ա-ե):
ա–մեռուկացված օջախներ էպիդերմալ հատվածում, բ–քայքայված ճարպագեղձեր, քրտնագեղձեր, գ–դեֆորմացված մկանային և աճառային հյուսվածք, դ–մեռուկային բնույթի տեղաշարժեր էպիդերմալ հյուսվածքում, ե–արյան հոսքի ստազ, դիստրոֆիկ փոփոխություններ ցանցային հատվածում

Մազային ֆոլիկուլները, ճարպագեղձերը և քրտնագեղձերը հիմնականում քայքայված են (նկար 17բ): Մկանային և աճառային հյուսվածքները դեֆորմացված են

(նկար 17գ): Էպիդերմալ հյուսվածքում գերակշռում են մեռուկային գործընթացները (մեռուկային բնույթի տեղաշարժեր) (նկար 17դ): Երբեմն նկատվում են արյան հոսքի ստազի երևույթներ, ինչպես նաև ցանցային հատվածում դիստրոֆիկ փոփոխություններ (նկար 17ե):

Առնետների ականջներին քսիլոլ քսելուց 30ր առաջ ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի էմուլսիոն լուծույթ ներարկելիս վերը նշված ախտաբանական խանգարումները թուլանում են, հատկապես 20 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում: Այսպես, ի համեմատ ստուգիչ խմբի, ականջի մակերեսային շերտերում նկատվում են հստակ ձևավորված գեղձեր, որոնք շրջապատված են բազմաթիվ ֆիբրոբլաստներով (նկար 18ա):

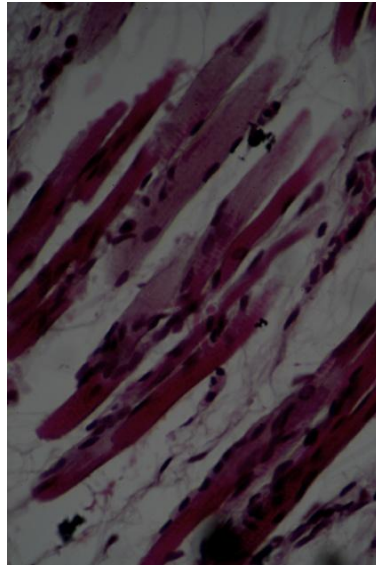


Նկար 18. Առնետների ականջի կտրվածքի մորֆոլոգիական փոփոխությունները քսիլոլով մակածված բորբոքման պայմաններում 20 մգ/կգ դեղաչափով ծիթրոնի եթերայուղի էմուլսիայի ազդեցությամբ: Ներկումը՝ հեմատոքսիլին-էոզին:

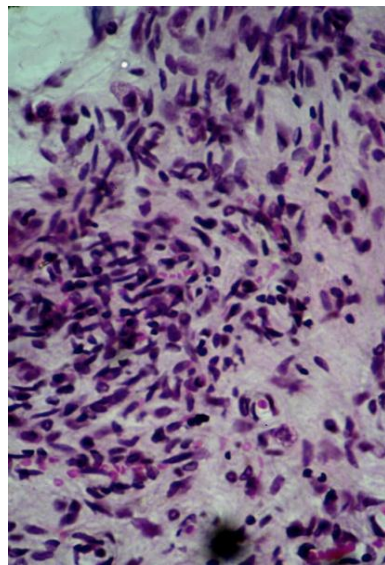
Խոշորացումը՝ X250 (ա-գ):

**ա-ձևավորված գեղձեր շրջապատված բազմաթիվ ֆիբրոբլաստներով,
բ-աճառային հյուսվածք էլաստիկ թելերով,
գ-ճարպագեղձերի և քրտնագեղձերի ծորան**

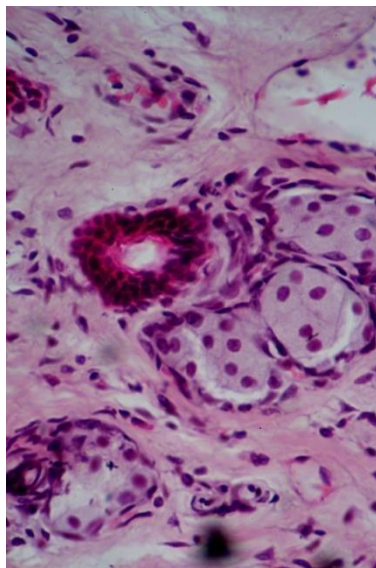
Համեմատաբար զարգացած են մազային պարկերը: Լավ երևում են միջաձիգ զոլավոր մկանները: Հստակ նկատվում է աճառային հյուսվածքը՝ հարուստ էլաստիկ թելերով (նկար 18բ):



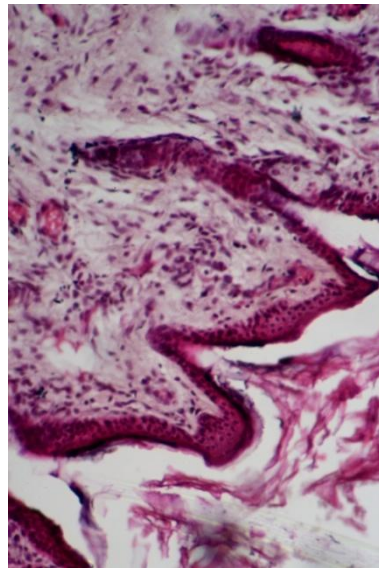
ա



բ



գ



դ

Նկար 19. Առնետնետի ականջի կտրվածքի մորֆոլոգիական փոփոխությունները քսիլոլով մակածված բորբոքման պայմաններում 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով ծիրորնի եթերայուղի էմուլսիայի ազդեցությամբ:

Ներկումը՝ հեմատոքսիլին-էոզին: Խոշորացումը՝ X250 (ա-դ):

ա-մասնակի վերականգնված մկանաթելեր, բ-լիմֆոհային բնույթի առատ ինֆիլտրատ, գ-մասնակի վերականգնված քրտնագեղձեր և ճարպագեղձեր, դ-լիմֆոհ ինֆիլտրատ, մասնակի վերականգնում

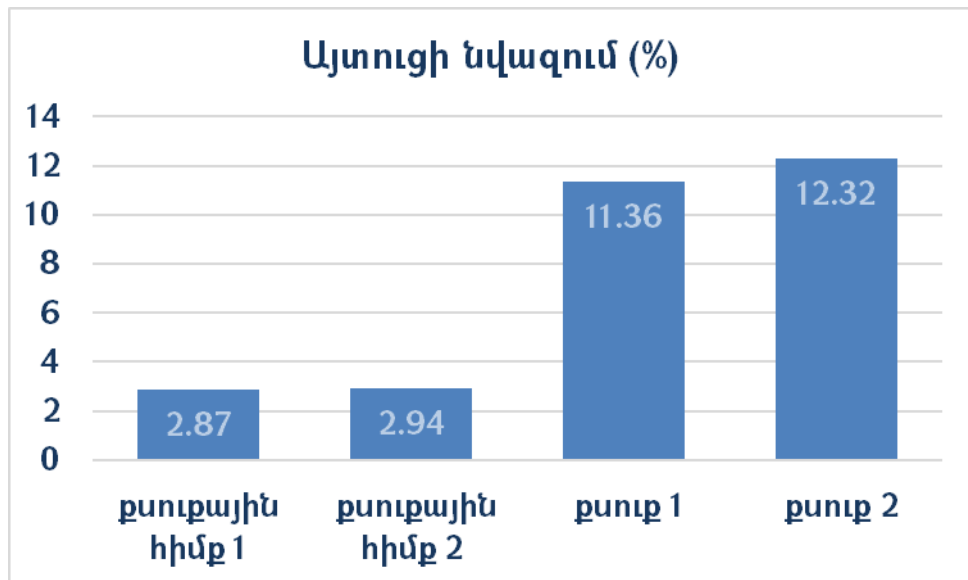
Ստուգիչ խմբի համեմատ ծիրոն պարտեզայինի տերևների 20 մգ/կգ դեղաչափով եթերայուղի լուծույթի ներարկման ֆոնի վրա լավ տարբերակվում են ճարպագեղձերի և քրտնագեղձերի ծորանները և վերջնային հատվածները (նկար 18գ): Լավ զարգացած է ցանցային շերտը իր հիստոկառուցվածքային տարրերով:

Առնետների ականջների հյուսվածքների կտրվածքներում ծիրոն պարտեզայինի տերևների 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափով եթերայուղի էմուլսիայի ներարկման դեպքում գրեթե նույն մորֆոլոգիական պատկերն է նկատվում, սակայն վերը նշված դեղաչափերի դեպքում ախտահարված հյուսվածքի վերականգնումը զիջում է 20 մգ/կգ դեղաչափով եթերայուղի էմուլսիայի ազդեցությանը (նկար 19):

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղը ցուցաբերում է հակաբորբոքային ակտիվություն քսիլոլով ինդուկցված սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում՝ նպաստելով բորբոքված օջախի ռեգեներացիային և պահպանելով բորբոքված հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը:

Վերը ներկայացված տվյալները հիմք հանդիսացան ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղից նոր դեղաձևի՝ քսուքի ստացման համար՝ բորբոքմամբ ուղեկցվող ախտաբանական գործընթացների համուղղման նպատակով:

Քսուքները պատրաստվել են երկու տարբեր արտադրության էմուլսիոն քսուքային հիմքերի վրա: Ստացված 10%-անոց քսուքները փորձարկվել են քսիլոլով մակաձված սուր բորբոքման մոդելում հակաբորբոքային ակտիվության գնահատման համար: Այդ նպատակով անզգայացման պայմաններում (վնասում առաջացնելուց 15ր անց) առնետների աջ ականջը մշակվել է եթերայուղի քսուքով, իսկ ձախը՝ քսուքային հիմքով: Մեկ ժամ անց առնետները գլխատվել են, և համեմատության են ենթարկվել կենդանիների աջ և ձախ ականջների զանգվածները (նկար 20):



Նկար 20. Ծիրթոնի եթերայուղի քսութների հակաբորբոքային ազդեցությունը

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսութները ցուցաբերում են հակաբորբոքային ակտիվություն՝ կանխելով այտուցի զարգացումը, ընդ որում, ինչպես վկայում են նկար 20-ում բերված տվյալները եթերայուղի քսութների ազդեցությունները գրեթե նույնն են: Այսպես, առաջին և երկրորդ քսութային հիմքերի վրա ստացված քսութները, որոնց կիրառման պայմաններում առողջ և բորբոքված ականջների զանգվածների տարբերությունները կազմում են 12.4 ± 3.6 մգ և 10.5 ± 2 մգ, բորբոքումը կանխում են քսութային հիմքի համեմատ 12.3% և 11.4%-ով համապատասխանաբար: Ստուգիչ խմբի կենդանիների համար, որոնց աջ ականջը մշակվել է միայն քսութային հիմքով, իսկ ձախը ծառայել է համեմատության համար, նույն ցուցանիշը երկու հիմքերի դեպքում էլ կազմել է միջինում 2.9%:

Այսպիսով, ինչպես ծիրթոնի եթերայուղը, այնպես էլ նրա հիման վրա ստացված քսութն օժտված են արտահայտված հակաբորբոքային ազդեցությամբ, ինչը կարող է հիմք հանդիսանալ ուսումնասիրված քսութն առաջարկելու՝ որպես բորբոքային գործընթացով ուղեկցվող վերքերի բուժման միջոց:

3.4 Ծիթթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը

Հայաստանում մշակվող ծիթթոն պարտեզայինի համար հաստատված հակաբորբոքային ազդեցության վերաբերյալ ներկայացված ուսումնասիրության արդյունքները և բույսի եթերայուղում հականոցիցեպտիվ ազդեցությամբ օժտված կարվակրոլի և գամմա-տերպինենի շոշափելի քանակների հայտնաբերումը հիմք հանդիսացան ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրման համար:

Այդ նպատակով հետազոտությունները իրականացվել են եթերայուղի տարբեր կոնցենտրացիաների համար: Առնետների առանձին խմբերին ներորովայնային ներարկվել է ծիթթոն պարտեզայինի հումքից ստացված եթերայուղի էմուլսիոն լուծույթները՝ 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով:

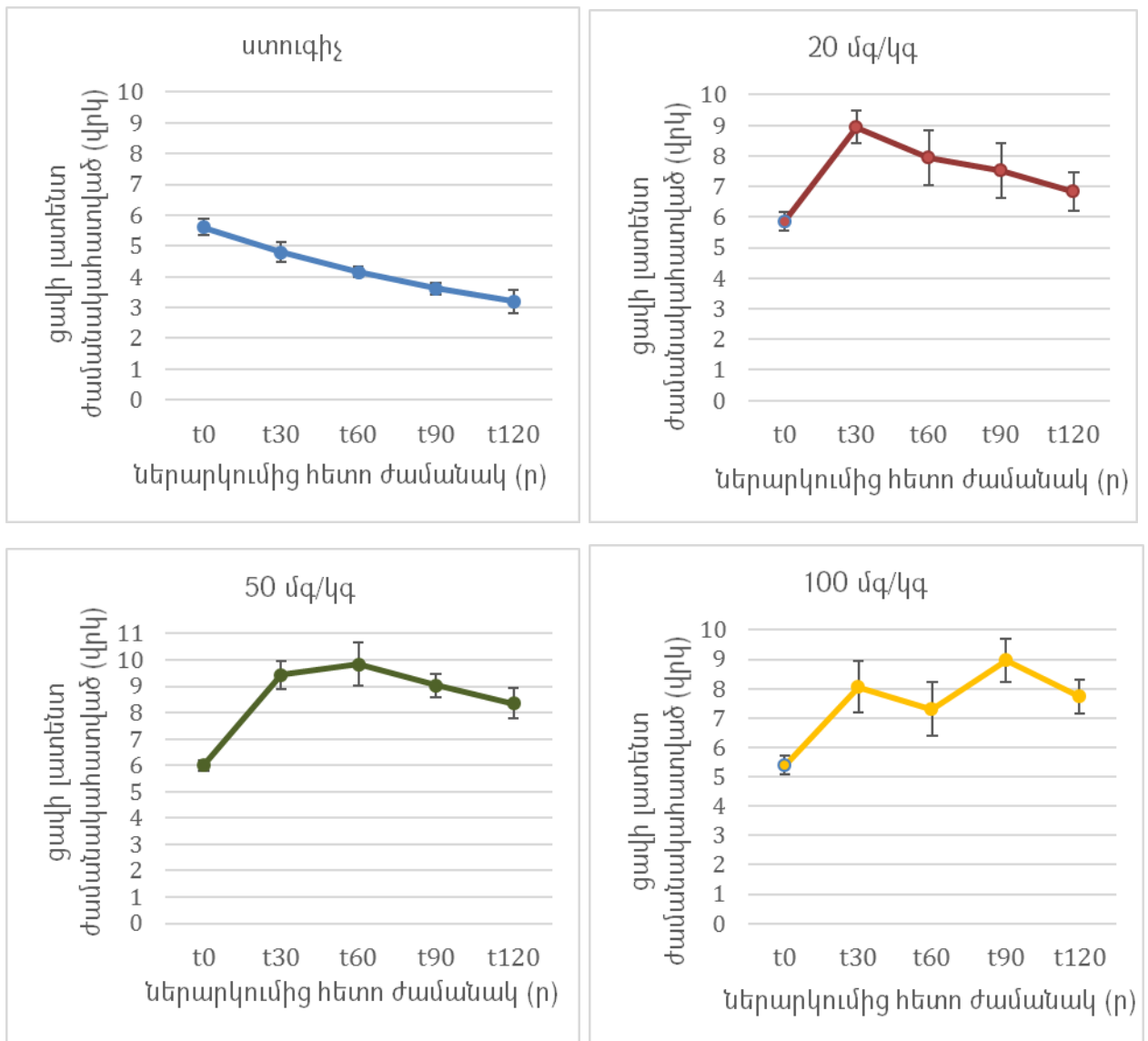
«Tail-flick» թեստում առնետների պոչի հետձգման ժամանակի գնահատմամբ ստացված արդյունքները փաստում են ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի արտահայտված հականոցիցեպտիվ ակտիվության մասին:

Աղյուսակ 3

Ծիթթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ($M \pm SE$, $n=10$)

Ժամանակ (ր)	Պոչի հետձգման ժամանակ (վրկ)			
	Ստուգիչ (NaCl-ի 0.9% լ-թ)	Ծիթթոնի եթերայուղ		
		20 մգ/կգ	50 մգ/կգ	100 մգ/կգ
0	5.61±0.26	5.85±0.29	6.08±0.19	5.37±0.32
30	4.8±0.31	8.94±0.53*	9.44±0.53*	8.06±0.87*
60	4.15±0.16	7.94±0.88*	9.83±0.82*	7.31±0.9*
90	3.61±0.2	7.52±0.9*	9.03±0.43*	8.96±0.72*
120	3.2±0.37	6.85±0.62*	8.35±0.58*	7.72±0.57*

* $p < 0.001$ ելքային արժեքի համեմատ

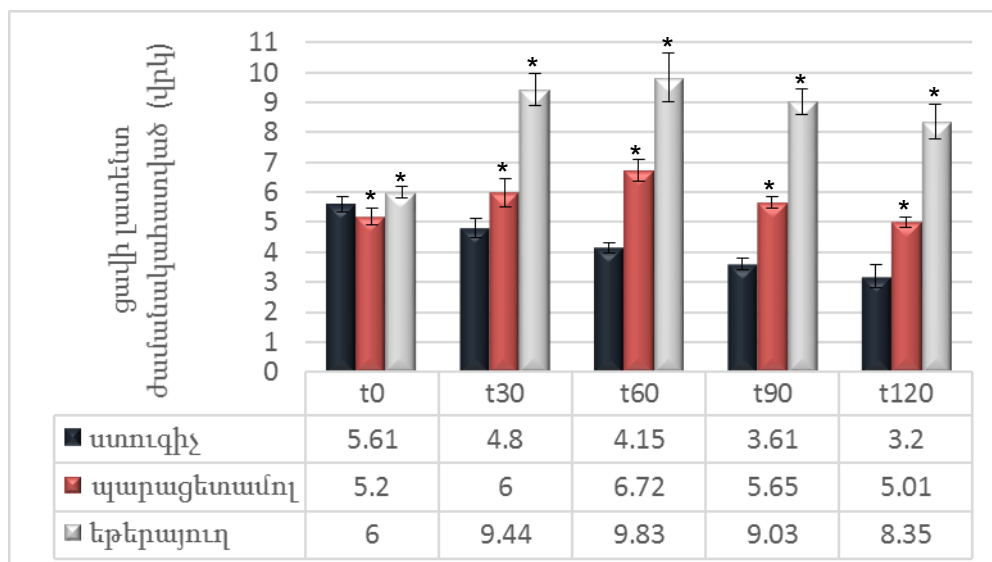


Նկար 21. Ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի տարբեր դեղաչափերի հակաոնցիցեպտիվ ազդեցությունը «Tail-flick» թեստում ($M \pm SE$, $n=10$)

Աղյուսակ 3-ում և նկար 21-ում ներկայացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ կենդանիներին ծիրթոնի եթերայուղի էմուլսիա ներարկելուց հետո զգալիորեն մեծանում է պոչի հետձգման ժամանակը: Ընդ որում, նշված ազդեցությունը, ինչպես երևում է, ունի դեղաչափ-կախյալ բնույթ: Այսպես, եթերայուղի էմուլսիայի 20 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից 30ր անց պոչի հետձգման ժամանակը նույն ցուցանիշի համեմատ մինչ դեղի ներարկումը մեծանում է 52.6%, 60ր անց՝ 35.6%, 90ր անց՝ 28.4%, 120ր անց՝ 16.9%-ով: Եթերայուղի էմուլսիայի դեղաչափի մեծացմամբ մինչև 50 մգ/կգ պոչի հետձգման ժամանակի մեծացումն ավելի արտահայտված է բոլոր գրանցվող ժամանակահատվածներում (30, 60, 90 և 120ր) և սկզբնական ժամանակի հետ

համեմատած կազմում է համապատասխանաբար 55.1%, 61.6%, 48.4%, 37.3%: Հետազոտվող եթերայուղի դեղաչափը մինչև 100 մգ/կգ ներմուծման դեպքում ցուցանիշները համապատասխանաբար կազմել են՝ 49.9%-30ր հետո, 35.9%-60ր հետո, 66.7%-90ր հետո, 43.6%-120ր հետո: Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ ամենաբարձր հականոցիցեպտիվ ակտիվությունն արտահայտվում է ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի էմուլսիայի 50 մգ/կգ դեղաչափի ներմուծման դեպքում, ընդ որում, ազդեցության առավելագույն արժեքը գրանցվում է 60ր հետո:

Հաշվի առնելով, որ «Tail-flick» թեստում հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը փորձարկվում է գերազանցապես կենտրոնական մեխանիզմով ազդող միացությունների համար (Park S.-H. et al., 2011), ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի էմուլսիայի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը համեմատվել է պարացետամոլի նման էֆեկտների հետ՝ գրականության մեջ ընդունված 300 մգ/կգ դեղաչափով (Жамгарян А.Г., 2008)՝ հիմք ընդունելով այս պրեպարատին բնորոշ գերազանցապես կենտրոնական ազդեցության մեխանիզմը: Ինչպես երևում է նկար 22-ից, ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի էմուլսիայի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը համեմատելի է և անգամ գերազանցում է պարացետամոլի հականոցիցեպտիվ ազդեցությանը:

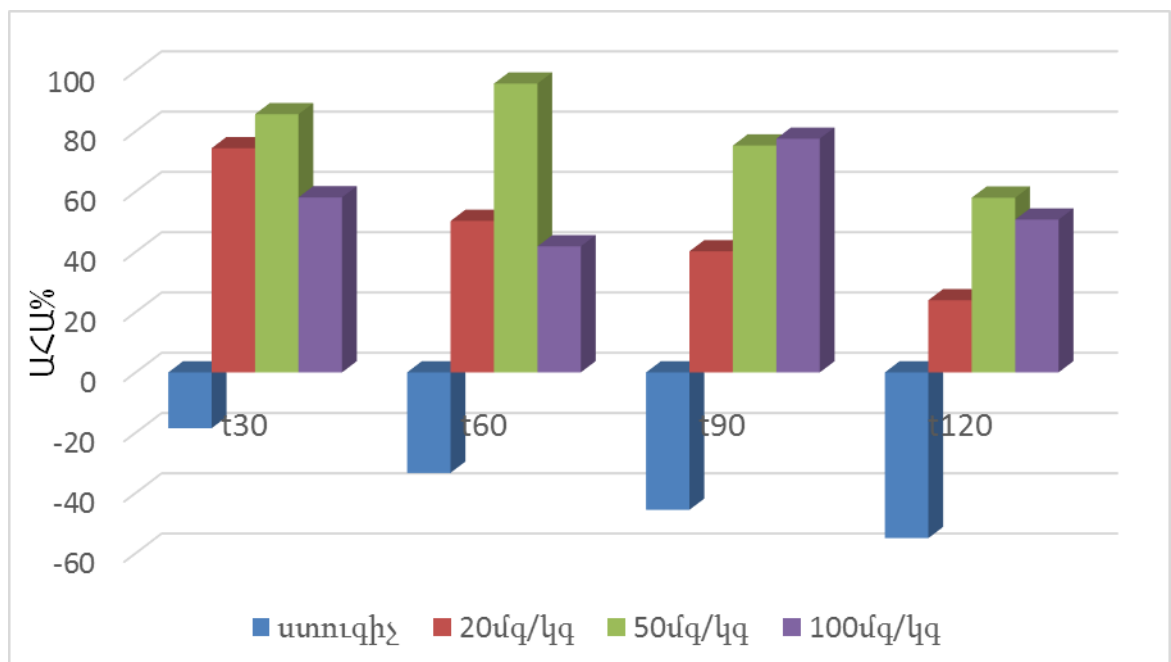


Նկար 22. Ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի և պարացետամոլի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունները ($M \pm SE$, $n=10$)

** $p < 0.001$ ստուգիչ խմբի համեմատ*

Ծիրթոնն պարտեզայինի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը հաստատվել է նաև գրականության մեջ ընդունված նոցիցեպցիայի առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսի հաշվարկով (%ԱՀԱ) (Mohammadi S. et al., 2016):

Առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսի հաշվարկի արդյունքները ցույց են տվել, որ եթերայուղի 20 մգ/կգ դեղաչափի ներմուծումից 30, 60, 90 և 120ր անց նոցիցեպցիայի նշված գործակիցը կազմում է 74.4%, 50.3%, 40.2%, 23.9%՝ համապատասխանաբար: Նոցիցեպցիայի առավելագույն հնարավոր ազդեցության ամենաարտահայտված ցուցանիշը գրանցվել է 50 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում, որը կազմել է 85.7%, 95.8%, 75.3%, 57.9%: Նույն ցուցանիշը 100 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում կազմում է 58%, 41.8%, 77.5%, 50.7% (նկար 23):



Նկար 23. Ծիրթոնի եթերայուղի տարբեր դեղաչափերի ն/ո ներմուծման դեպքում առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսը (%ԱՀԱ)

Այսպիսով, կատարված փորձերի արդյունքները վկայում են ծիրթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի տարբեր դեղաչափերի կիրառման դեպքում ոչ միայն ծայրամասային, այլև կենտրոնական մեխանիզմով հականոցիցեպտիվ ազդեցության առկայության մասին: Ընդ որում, ամենաարտահայտված ակտիվությամբ օժտված է ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղը 50 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում:

3.5 Ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրումը *in vitro*

Բազմաթիվ հեղինակներ փաստում են խուլեղինջազգիների ընտանիքի բույսերի եթերայուղերի հակամանրէային ակտիվությունը՝ պայմանավորված դրանց քիմիական բաղադրության մեջ առկա տարբեր միացություններով: Այսպես, ուրց սովորականի եթերայուղում պարունակվող պ-ցիմենը, գամմա-տերպինենը, թիմոլը, խնկածաղկի եթերայուղում պարունակվող կարվակրոլը, պ-ցիմենը, ծիրթոն լեռնայինի եթերայուղում պարունակվող վերը նշված միացությունները ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն (Nhu-Trang T.T. et al., 2006): Ռեհանի (*Ocimum basilicum* L.) եթերայուղում հայտնաբերված մոնոտերպենները, սեսկվիտերպենները՝ լինալոլը, 1,8-ցինեոլը, էվգենոլը, կամֆորան, գերանիոլը և այլն ցուցաբերում են արտահայտված հակամանրէային ակտիվություն (Chenni M. et al., 2016):

Հաշվի առնելով Հայաստանում մշակվող ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի քիմիական բաղադրությունը (մեր հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա), որն իր մեջ ներառում է մոնոցիկլիկ, բիցիկլիկ մոնոտերպեններ, դիտերպեններ և սեսկվիտերպեններ, հետաքրքրություն առաջացավ ուսումնասիրել դրա հակամանրէային ակտիվությունը: Նշված հետազոտությունների համար հիմք հանդիսացավ նաև ծիրթոնի եթերայուղի նկարագրված արտահայտված հակաբորբոքային ազդեցությունը, քանի որ, ինչպես հայտնի է, բորբոքում հարուցող կարևորագույն պատճառներից է մանրէային վարակը (Medzhitov R., 2008):

Հիմնվելով վերը նշվածի վրա՝ ուսումնասիրվել է Հայաստանում մշակվող ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը առանձին մանրէային շտամների վրա *in vitro*: Այդ նպատակով եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության գնահատման համար կիրառվել են մանրէների ստանդարտ շտամներ:

Ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային և հակասնկային ակտիվության ուսումնասիրությունն իրականացվել է *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* շտամների օգնությամբ: Նշված շտամներն ընտրվել են՝ հիմնվելով այն փաստի վրա, որ դրանք

բոլորն էլ իրենցից ներկայացնում են համաճարակաբանական առավել կարևոր խնդիր առաջացնող և հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության վտանգ ներկայացնող բակտերիաների և սնկի տեսակներ:

Մաշկային վերքերի մեծ մասը գաղութացվում է աէրոբ և անաէրոբ մանրէներով, որոնք հիմնականում առաջանում են լորձային մակերեսներից, ինչպիսիք են բերանի խոռոչը և աղիները: Սակայն, մինչ օրս բժիշկների շրջանում տարածված կարծիքն այն է, որ պայմանական ախտածինները, ինչպիսիք են *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, և *streptococc*-երը, հանդիսանում են սուր և քրոնիկ վերքերի վարակի ապաքինման հետաձգման առաջնային պատճառները (Bowler P.G. et al., 2001):

Մաշկի և փափուկ հյուսվածքների վարակներն ամենատարածվածն են բոլոր տարիքային խմբերում: Ամենատարածված հարուցիչներն են *Staphylococcus aureus* և աէրոբ *streptococc*-երը: *Staphylococcus aureus*-ն ունի ամենաուժեղ վիրուլենտության ներուժը բոլոր ստաֆիլոկոկային տեսակների շրջանում: Այն կարող է լինել մարդու բակտերիալ ֆլորայի մի մասը (քթի խոռոչի *Staphylococcus aureus*), սակայն մեծացնում է և՛ ներհիվանդանոցային, և՛ համայնքային վարակի զարգացման վտանգը (Bigos M. et al., 2012): Համաձայն վերջին տարիներին կատարված հետազոտությունների տվյալների՝ *Escherichia coli*-ն կարևոր պատճառածին գործոն է վիրաբուժական, այրվածքային վնասվածքներից հետո հանդիպող և այլ վարակների դեպքում, քանի որ այն 3-րդ, առավել գերակշռող տեսակն է *S. Aureus*-ի և *Pseudomonas aeruginosa*-ի հետ (Petkovsek Z. et al., 2009; Yadav A. et al., 2012):

Չնայած նրան, որ *Staphylococcus aureus*-ը հանդիսանում է նման վարակների առաջնային պատճառ, վերջին տարիներին աճել են հետվիրահատական վերքերի վարակները՝ պայմանավորված գրամ-բացասական մանրէներով, հիմնականում՝ *Escherichia coli*-ով և *Pseudomonas aeruginosa*-ով:

Էնտերոբակտերիաներն առկա են մի շարք վարակներում, որոնցից են գրամ-բացասական մանրէների բջջապատի՝ էնդոտոքսիններով ակտիվացված բորբոքային պատասխանները:

Pseudomonas aeruginosa-ն գրամ-բացասական հարուցիչ է, որը հազվադեպ է

վարակներ առաջացնում առողջ անհատների մոտ, բայց կարող է առաջացնել լուրջ վարակներ զիջող իմուն համակարգով տիրոջ մոտ, ինչպիսիք են քաղցկեղով հիվանդները, մարդու իմունային անբավարարության վիրուսով վարակվածները, ծանր այրվածքային վերքեր ստացած հիվանդները և այլն (Rumbaugh K.P. et al., 1999):

Candida albicans սնկի տեսակը շատ հաճախ հանդիպում է բերանի, հեշտոցի, թոքերի և մաշկի վարակների ժամանակ (Botelho M.A. et al., 2007): Բերանի խոռոչի կանդիդոզների զարգացման պատճառ է հանդիսանում այս սնկերի գերաճը: Կլինիկական վարակները պայմանավորված են *Candida* սնկերի մի շարք տեսակներով *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. guillierimondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, որոնցից առավել կարևոր է *Candida albicans*-ը (Akpan A., Morgan R., 2002; Rao P.K., 2012):

Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային և հակասնկային ակտիվության վերլուծության արդյունքները 4 բակտերիաների և 1 սնկային շտամների նկատմամբ ամփոփված են աղյուսակ 4-ում:

Աղյուսակ 4

**Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը
($M \pm SD$, $n=6$)**

Փորձարկվող մանրէ	Ընկճման զոնա (մմ)		
	(չնոսրացված եթերայուղ)	1:10	1:20
<i>Staphylococcus aureus</i>	17±0.5	14.2±0.9	0
<i>Bacillus subtilis</i>	29.4±0.9	19±0.5	0
<i>Escherichia coli</i>	20.3±0.6	16.5±0.4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22.3±0.3	17.3±0.3	0
<i>Candida albicans</i>	35.8±0.5	30.2±0.5	13.9±0.9

Դիսկ-դիֆուզիոն եղանակով կատարված փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ չնոսրացված եթերայուղը ցուցաբերում է շատ բարձր ակտիվություն բոլոր փորձարկված մանրէային շտամների վրա: Այսպես, գրամ-դրական բակտերիաները՝ *B.*

subtilis ATCC 6633 (29.4 ± 0.9 մմ), և գրամ-բացասական բակտերիաները՝ *P. aeruginosa* (22.3 ± 0.3 մմ) ցուցաբերել են ամենաբարձր զգայունությունը: Նշված շտամների զգայունությունը բարձր գնահատելու համար հիմք է հանդիսացել գրականության մեջ ընդունված բարձր զգայունության համար սահմանված արժեքը՝ ընկճման զոնան ≥ 20 մմ:

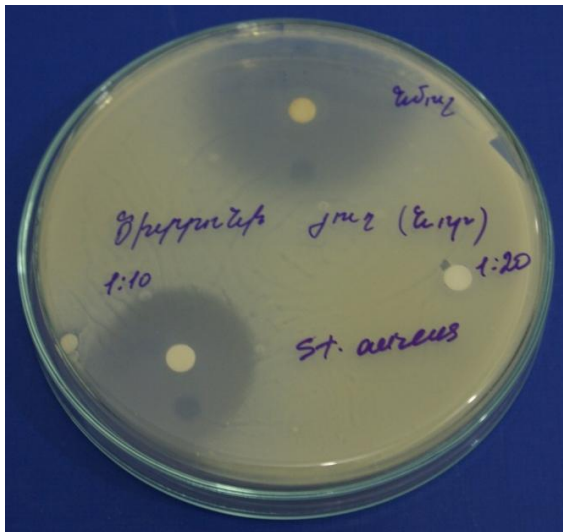
P. aeruginosa-ի և *B. subtilis*-ի համեմատությամբ նմանատիպ, սակայն չափավոր ընկճման զոնաներ գրանցվել են *E. coli* ATCC 8739-ի (20.3 ± 0.6 մմ) և *S. aureus* ATCC 6538-P-ի (17 ± 0.5 մմ) դեպքերում: Այս մանրէների զգայունությունը չափավոր գնահատելու համար հիմք է հանդիսացել գրականության մեջ 20-12մմ ընկճման զոնան՝ որպես չափավոր ընկճման զոնա համարելու ընդունված մոտեցումը:

Բարձր զգայունություն է ցուցաբերել ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի նկատմամբ նաև փորձարկված սնկային շտամը (*C. albicans*) (35.8 ± 0.5 մմ) (նկար 24):

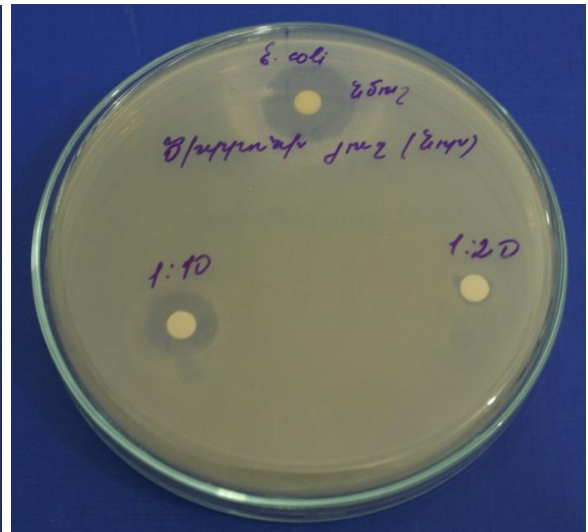
Փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրվել է ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ազդեցությունը տարբեր նոսրացումների պայմաններում:

Ինչպես ցույց տվեցին իրականացված փորձերը, նշված եթերայուղի 1:10 նոսրացումը ցուցաբերում է չափավոր ակտիվություն բակտերիալ շտամների և ուժեղ ակտիվություն՝ սնկային շտամի նկատմամբ: Այսպես, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549 շտամների համար գրանցվել են համապատասխանաբար 14.2 ± 0.9 մմ, 19 ± 0.5 մմ, 16.5 ± 0.4 մմ, 17.3 ± 0.3 մմ աճի ընկճման զոնաները: *Candida albicans* սնկի շտամի համար նույն ցուցանիշը կազմել է 30.2 ± 0.5 մմ:

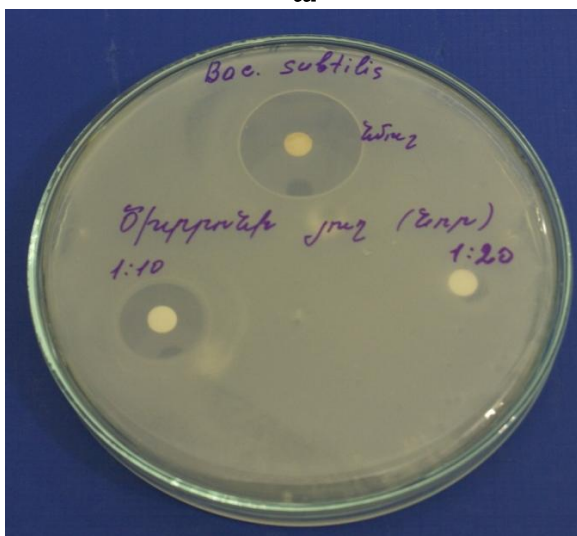
Եթերայուղի հետագա՝ մինչև 1:20-ի նոսրացման պայմաններում, ինչպես վկայում են ստացված տվյալները, բակտերիալ շտամները կայուն են եղել, մինչդեռ սնկային շտամը չի կորցրել իր զգայունությունը (*Candida albicans*-ի աճի ընկճման զոնա՝ 13.9 ± 0.9 մմ):



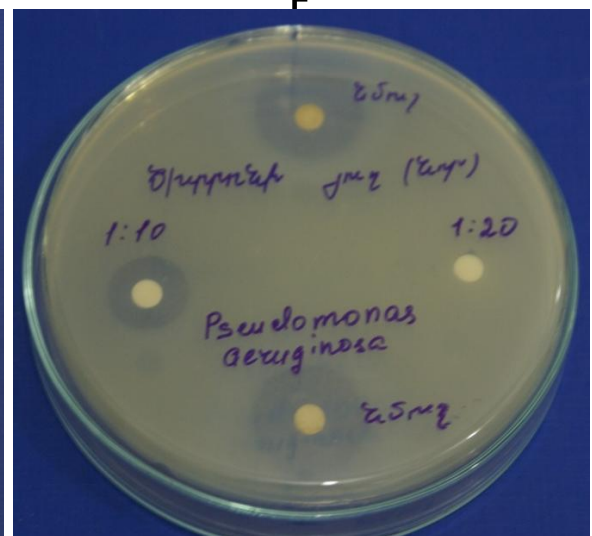
ա



բ



գ



դ



ե

Նկար 24. Ծիրորնի եթերայուղի ազդեցությունը մանրէային շտամների վրա
(ա-*Staphylacoccus aureus*, բ-*Escherichia coli*, գ-*Bacillus subtilis*,
դ-*Pseudomonas aeruginosa*, ե-*Candida albicans*)

Այսպիսով, բերված արդյունքները վկայում են, որ ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղն օժտված է հակամանրէային և հակասնկային ակտիվությամբ, ինչը բացում է մեծ հեռանկարներ՝ այս յուղի հիման վրա ստացված դեղաձևերի կիրառման ոլորտը ընդլայնելու համար:

Եթերայուղերին բնորոշ հակամանրէային ակտիվությունն ուսումնասիրվել է մի շարք հեղինակների կողմից (Jovanka L. et al., 2011): Որպես օրինակ կարող են ծառայել խուլեղինջազգիներ (*Lamiaceae, labiateae*) ընտանիքի բույսերը՝ խնկածաղիկը, ուրցը, եղեսպակը, պատրինջը (*Origanum, Thymus, Salvia, Melissa*) և այլն, որոնց եթերայուղերը հայտնի են իրենց հակամանրէային ակտիվությամբ (Ultee A. et al., 1999; Dorman H.J.D. and Deans S.G., 2000; Burt S.A. and Reinders R.D., 2003; Burt S., 2004;):

Շատ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ բույսերի եթերայուղերն ազդում են մի շարք մանրէային շտամների վրա, ինչպիսիք են *E. coli*, *Salmonella enteritidis* և այլն: Սա հիմնականում պայմանավորված է նրանց բաղադրիչների՝ կարվակրոլի, թիմոլի, գամմա-տերպինենի, պարա-ցիմենի բարձր պարունակությամբ: Կարվակրոլը և թիմոլն ունակ են քայքայել գրամ-բացասական բակտերիաների արտաքին թաղանթը՝ ձերբազատելով լիպոպոլիսախարիդները, բարձրացնել ցիտոպլազմատիկ թաղանթի թափանցելիությունը ադենոզին եռֆոսֆատի (ԱԵՌՖ-ի) նկատմամբ և ապաբևեռացնել ցիտոպլազմատիկ թաղանթը (Bennis S. et al., 2004; Nostro A. et al., 2004; Arfa B.A. et al., 2006; Santoyo S. et al., 2006; Krist S. et al., 2007; Xu J. et al., 2008):

Վերը բերված տվյալները հիմք են հանդիսանում ենթադրելու, որ ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի բացահայտված հակամանրէային ակտիվությունը պայմանավորված է դրանում առկա կարվակրոլի և գամմա-տերպինենի հարուստ պարունակությամբ:

Ինչպես հայտնի է, տարբեր բույսերից ստացված եթերայուղերի կիրառումը որպես հակամանրէային միջոցներ՝ բավական արդյունավետ է հատկապես ստոմատոլոգիական ոլորտում տարբեր դեղաձևերի տեսքով՝ հելերի, ադիեզիվ մածուկների, ինչպես նաև ողողման համար նախատեսված ախտահանիչ հեղուկների ձևով (Sabzghabae A.M. et al., 2012; Henley-Smith C.J. et al., 2013): Բուսական ծագման այս

դեղերն ունեն մի շարք առավելություններ և ուսումնասիրվում են որպես խոստումնալից միջոցներ բերանի խոռոչի՝ հատկապես մանրէներով պայմանավորված հիվանդությունների կանխարգելման համար (Ferrazzano G.F. et al., 2011): Նման հետաքրքրությունը բուսական ծագման հակամանրէային միջոցների հանդեպ պայմանավորված է նրանով, որ առկա հակամանրէային միջոցների նկատմամբ աճող կայունությունը գրավել է գիտական հանրության ուշադրությունը՝ որոնելու նոր բնական կամ սինթետիկ ծագում ունեցող նվազագույն ծախսեր պահանջող արդյունավետ դեղամիջոցներ: Եթերայուղերը, ընդհանուր առմամբ, ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն կարիոգեն մանրէների, ինչպես նաև սնկերի հանդեպ: Որոշ հետազոտություններ մատնանշում են, որ բույսերից ստացված եթերայուղերը կարող են հանդիսանալ արդյունավետ այլընտրանք՝ հաղթահարելու մանրէային կայունությունը (Raut J.S. and Karuppayil S.M. et al., 2014): Գիտական ապացույցները փաստում են, որ եթերայուղերը կարող են օգտակար լինել բերանի խոռոչի հիգիենայի և ստոմատոլոգիական հիվանդությունների, այդ թվում՝ կարիեսի և գինգիվիտների կանխարգելման համար (Roda R.P. et al., 2007; Dar-Odeh N.S. et al., 2010; Zomorodian K. et al., 2015):

Այսպիսով, ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղն *in vitro* օժտված է արտահայտված հակամանրէային հատկությամբ, որը կարող է օգտագործվել կայուն մանրէների կողմից հարուցված վարակիչ հիվանդությունների բուժման համար:

3.6 Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի վերքամոքիչ ազդեցությունը

Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի արտահայտված հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ազդեցությունները հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու նշված եթերայուղի վերքամոքիչ հատկությունը:

Բույսի վերքամոքիչ հատկության ուսումնասիրման համար որպես վերքի մոդել մեր ընտրությունը կանգ առավ այրվածքային վերքերի վրա, քանի որ դրանց՝ որպես պոլիվալենտ ախտաձևության վերքերի բուժման համար (Sarmento-Neto J.F. et al., 2016) առանցքային թիրախ են հանդիսանում բորբոքային գործընթացները և ցավը՝ որպես

բարդ կենսաբանական պատասխան՝ վնասակար ազդակների նկատմամբ (Fürst R. and Zündorf I., 2014):

Ինչպես հայտնի է, այրվածքից հետո նախաբորբոքային կասկադի ակտիվացման հետևանքով ջերմային վնասվածքի մակերեսին նկատվում է նախաբորբոքային ցիտոկինների, քիմիական միջնորդանյութերի (հիստամին, կոմպլեմենտ, արախիդոնաթթու, մակարոման կասկադի արգասիքներ, թթվածնի ազատ ռադիկալներ) առատ ձերբագատում, որոնք հանգեցնում են անոթային թափանցելիության բարձրացմանը (Dai T. et al., 2010):

Բուսական ծագման տարբեր բաղադրամասեր պարունակող քսուքների վերքամոքիչ հատկությունների ուսումնասիրման արդյունքները (Alam G. et al., 2011; Yesuf A. and Asres K., 2013) վկայում են այն մասին, որ վերքային մակերեսի ռեգեներացիան խթանելու նպատակով բուսական նոր աղբյուրների փնտրտուքը տեղային ազդեցության տարբեր դեղաձևերի ստեղծման համար միանգամայն արդարացված է:

Այսպես, ալոէ վերան (*Aloe vera*), որը պարունակում է անտրացենի հիդրօքսիլ ածանցյալներ՝ ալոիններ A և B₂, այլ կարևոր բաղադրիչներ՝ պոլիսախարիդներ (պեկտիններ, հեմիցելլուլոզ, մաննոզի ածանցյալներ, որոնք խթանում են մաշկի աճը և վերականգնումը), որոշ շաքարներ, ինչպիսիք են գլյուկոզը, մաննոզը, ցելյուլոզը, ամինաթթուներ, լիպիդներ, ստերոլներ (լուպեոլ, կամպեստերոլ, սիտոստերոլ), տանիններ, տարբեր ֆերմենտներ (օքսիդազ, ամիլազ, կատալազ) վիտամիններ (B₁, B₂, B₆, C, E) ֆոլաթթու և հանքանյութեր (կալցիում, նատրիում, մագնեզիում, ցինկ, պղինձ, քրոմ) (Hashemi S.A. et al., 2015) հելի ձևով հայտնի է առավելապես իր վերքամոքիչ ազդեցությամբ առաջին և երկրորդ աստիճանի ջերմային և ճառագայթային այրվածքների, բորբոքված մաշկի խանգարումների և այլ վերքերի բուժման համար: Ալոէի բաղադրամասերն ազդում են մաշկի ռեգեներատիվ փոփոխությունների վրա՝ խթանելով կոլագենի և էլաստինի սինթեզը և բարձրացնում են վերքի առաձգականությունը (Kumar K.P.S. et al., 2010):

Վերքամոքիչ ազդեցությամբ օժտված բույսի մեկ այլ օրինակ կարող է ծառայել վաղենակը (*Calendula*): Նրա հիմնական բաղադրամասերն են տրիտերպենոիդները,

որոնք հանդիսանում են կարևոր հակաբորբոքային բաղադրիչներ, մասնավորապես՝ ֆարադիոլը: Այլ բաղադրամասեր են սապոնինները, ֆլավոնոիդները, պոլիսախարիդները, որոնք նույնպես պատասխանատու են հակաբորբոքային, հակաօքսիդանտային և վերքամոքիչ ակտիվության համար (Leach M.J., 2008):

Ծորենի լիցեումի (*Berberis lyceum*, *Berberidaceae*) արմատներում պարունակվող տրիտերպենոիդները և սապոնինները խթանում են վերքամոքումը իրենց հակաօքսիդանտային և հակամանրէային ակտիվությունների շնորհիվ: Նրանց տոտիպ և հակամանրէային հատկությունները նպաստում են նաև վերքի կրճատմանը և խթանում են էպիթելիզացիան (Asif A. et al., 2007):

Վերը նշված վերքամոքիչ բույսերի և ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի բաղադրության մեջ մտնող տերպենոիդների հարուստ առկայությունը, որոնք օժտված են հակաբորբոքային և վերքամոքիչ ազդեցությամբ հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու ստացված քսուքը որպես վերքի ռեգեներացիան խթանող միջոց:

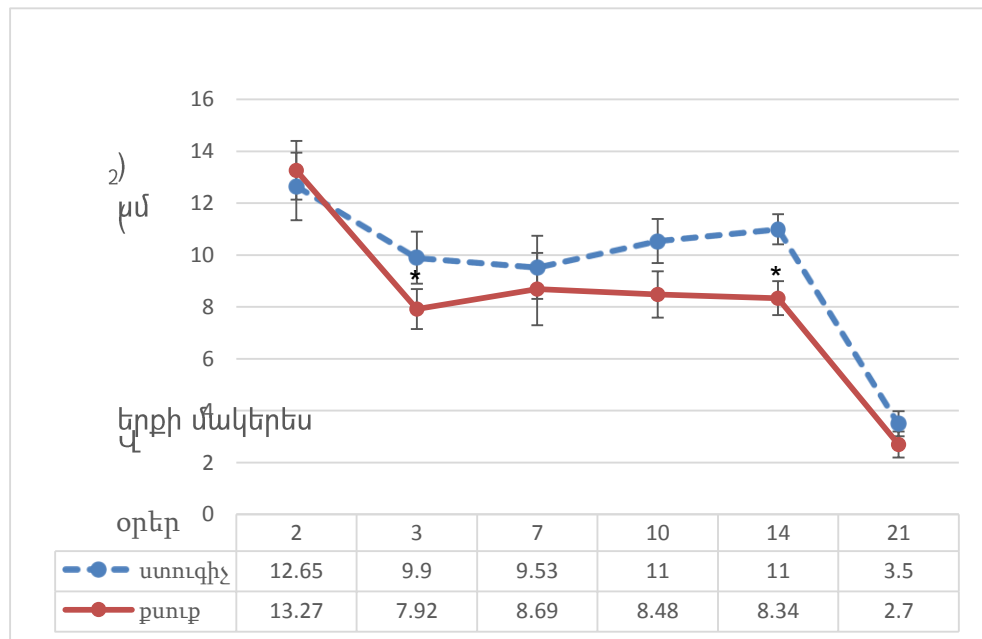
Այրվածքային վերքի մակերեսի գնահատումը թույլ տվեց բացահայտել ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվությունը:

Այսպես, ջերմային այրվածքի հետևանքով ձևավորված վերքային մակերեսը, որը կազմում էր 12.65սմ², այրվածքի մակածումից և միայն քսուքային հիմքով մշակելուց երեք օր հետո նվազել էր մինչև 9.9սմ², ինչը վկայում է այն մասին, որ քսուքային հիմքի կիրառմամբ նկատվում է վերքային մակերեսի կրճատում 22%-ով: Նույն ցուցանիշը ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի կիրառման պայմաններում կազմում է 40.5%՝ հասցնելով վնասված մակերեսը մինչև 7.9սմ²:

Փորձի 7-րդ օրը վերքային մակերեսը քսուքի կիրառման պայմաններում փոքրացել է 34.5% (մինչև 8.69 սմ²), մինչդեռ միայն քսուքային հիմքի կիրառման դեպքում վերքի մակերեսը կրճատվել է ընդամենը 24.4%-ով (մինչև 9.5 սմ²):

Քսուքի կիրառումը մինչև 21 օր ցույց տվեց, որ դեղի ազդեցությունը կիրառման տևողությունը մեծացնելու հետ մեկտեղ աճում է՝ փոքրացնելով վերքային մակերեսը 10-րդ օրը 36%-ով, 14-րդ օրը՝ 37%-ով, իսկ փորձի 21-րդ օրը՝ 79.65%-ով: Փաստորեն, փորձարկվող քսուքի ազդեցությունը նշված բոլոր ժամանակահատվածներում (3, 7, 10,

14, 21 օր) գերազանցում է քսուքային հիմքի ցուցանիշները միջինում 19%, 9.9%, 23%, 24% և 8%-ով համապատասխանաբար (նկար 25):



Նկար 25. Այրվածքային վերքի մակերեսի փոփոխությունները ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի ազդեցությամբ ($M \pm SE$, $n=6$)

** $p < 0.05$ ստուգիչ խմբի համեմատ*

Վերը բերված տվյալները վկայում են, որ ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի կիրառման պայմաններում վերքի մակերեսը ստուգիչ խմբի համեմատ նվազում է ավելի արագ:

Ծիրորն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության մեխանիզմի պարզաբանման համար իրականացվել է հակամանրէային հետազոտություն և վերքի մակերևույթի pH-ի որոշում:

Մանրէային վարակվածությունը հանդիսանում է այրվածքային վերքի առաջացման ժամանակ նկատվող բարդությունների կարևորագույն պատճառներից մեկը: Հատկապես մեծ վտանգ են ներկայացնում այնպիսի ախտածինները, ինչպիսիք են *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Candida* (Bowler P.G. et al., 2001): Հայտնի է նաև, որ այրվածքի դեպքում նվազում է նեյտրոֆիլների ֆագոցիտային և մանրէասպան ակտիվությունները: Այսպիսով, այրվածքային վերքի բուժման կոմպլեքսի մեջ կարևորվում է

հակամանրէային դեղամիջոցների կիրառումը (Frank K.L. et. al., 2008): Ընդ որում, հակամանրէային ազդեցությամբ օժտված դեղերը համակարգային կիրառման դեպքում բավականաչափ արդյունավետ չեն ինֆեկցված օջախում համապատասխան ազդեցություն ապահովելու համար, քանի որ այրվածքի դեպքում վերքի մակերևույթի մազանոթների ֆունկցիան զգալիորեն խափանված է: Այդ առումով կարևորվում է տեղային հակամանրէային քսուքների կիրառումը այրվածքային վերքի ամոքման համար (Sabale P. et al., 2012): Ներկայումս կիրառվող հակամանրէային քսուքներն ունեն մի շարք թերություններ, ինչպիսիք են դրանց նկատմամբ գերզգայունությունը, մանրէների կայունությունը, որոնք հիմք են հանդիսանում բուսական ծագման տեղային կիրառման հակամանրէային միջոցների մշակման համար (Cowan M.M., 1999):

Ծիթրոն պարտեզայինի հակամանրէային ակտիվությունը ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ այրվածքային վերքի մակերեսին հայտնաբերվել են տարբեր մանրէներ, ինչպիսիք են *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*: Ծիթրոն պարտեզայինի քսուքի կիրառումը տարբեր տևողությամբ (3, 7, 10 և 14 օրերի ընթացքում) ցույց տվեց, որ նշված ժամանակահատվածներում մի շարք մանրէներ քսուքի կիրառման պայմաններում բացակայել են: Այսպես, 3-րդ օրը ստուգիչ խմբում հայտնաբերվել է *Klebsiella*-ի ինտենսիվ աճ, որը բացակայում էր փորձարարական խմբում: 7-րդ օրը փորձարարական խմբում չի նկատվել *Escherichia coli*-ի աճ, մինչդեռ ստուգիչ խմբում նույն օրը նշված մանրէի համար հայտնաբերվել է և գրանցվել է չափավոր աճ: Փորձարարական կենդանիների խմբում 10-րդ և 14-րդ օրերին բացակայել է *Proteus mirabilis*-ի աճը, մինչդեռ այն հայտնաբերվել էր ստուգիչ խմբում (աղյուսակ 5):

Հաշվի առնելով pH-ի տատանումների նշանակալի ազդեցությունը վերքամոքման գործընթացի վրա՝ փորձերի այս շարքում դիտարկվել է նաև ծիթրոն պարտեզայինի տեկների եթերայուղից ստացված քսուքի ազդեցությամբ վնասված հյուսվածքի թթվահիմնային բնութագիրը:

Այրվածքային վերքի մակերևույթի վրա չափված pH-ի միջին արժեքները քսուքային հիմքի և ստացված քսուքի ազդեցությամբ փորձի տարբեր օրերին (3-րդ, 7-

րդ, 10-րդ և 14-րդ) ներկայացված են նկար 26-ում:

Աղյուսակ 5

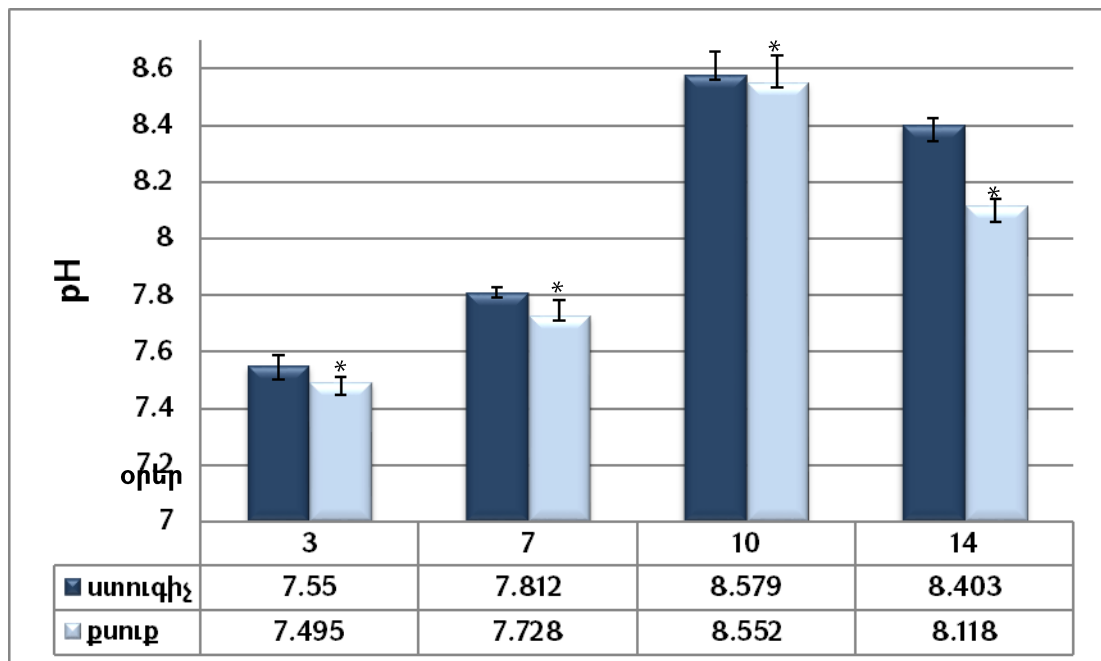
**Ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի ազդեցությունը
վերքի միկրոֆլորայի վրա**

	3-րդ օր		7-րդ օր		10-րդ օր		14-րդ օր	
	ստուգ.	քսուք	ստուգ.	Քսուք	ստուգ.	քսուք	ստուգ.	քսուք
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++	++	++	-	-	++	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+++	+	-	++	+++	++
<i>Escherichia coli</i>	++	++	++	-	++	-	++	-
<i>Klebsiella</i>	+++	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	++	++	++	++	++	++	++

«+» թույլ,

«+++» չափավոր,

«++++» ինտենսիվ աճ



Նկար 26. Վերքային մակերևույթի pH-ի փոփոխությունները ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի ազդեցությամբ ($M \pm SD$, $n=6$)

* $p < 0.05$ ստուգիչ խմբի համեմատ

Բերված արդյունքները վկայում են, որ հետազոտվող քսուքի կիրառումը 21 օրերի ընթացքում կանխում է վնասված մակերեսի pH-ի աճը, որը փորձի 14-րդ օրը զգալիորեն տարբերվում է միայն քսուքային հիմքով մշակված վերքային մակերեսի pH-ից ($p < 0.001$):

Այսպիսով, ստացված տվյալները փաստում են ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի՝ վերքային մակերեսի մանրէային ֆլորայի աճը ընկճելու և վնասված հյուսվածքի հիմնայնացումը թուլացնելու հատկության մասին: Ստացված արդյունքների մեկնաբանման համար նշենք, որ վերքի մակերևույթը լավ միջավայր է հանդիսանում տարբեր մանրէների աճի համար (Slonczewski J.L. et al., 2010), որտեղ նկատվում է մի շարք ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում, ինչպիսիք են պրոտեազները, ուրեազները և այլն: Դրանց ակտիվության բարձրացումը վնասակար ազդեցություն է թողնում վերքի ռեգեներացիայի ընթացքի վրա՝ ընկճելով հյուսվածքների գրանուլացիան և խափանելով էնդոգեն, կենսաբանական ակտիվ միացությունների սինթեզը, ինչպիսիք են աճի գործոնները, ցիտոկինները, կոլագենը: Հայտնի է նաև, որ վերքի մակերևույթին բնորոշ է ավելի բարձր pH-ի արժեքը, ի համեմատ չվնասված մաշկի, որը բացատրվում է *Proteus mirabilis* մանրէի բարձր ուրեազային ակտիվությամբ, ինչը բերում է ամոնիակի կուտակման և pH-ի բարձրացման (Niinikoski J. et al., 1972): Իսկ հիմնային pH-ի պայմաններում նկատվում է հյուսվածքի պրոտեոլիտիկ հավասարակշռության խախտում:

Բերված փաստարկները մատնանշում են, որ ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի՝ վերքային մակերեսի հիմնայնացումը կանխելու հնարավոր մեխանիզմ կարող է հանդիսանալ *Proteus mirabilis* մանրէների աճի ընկճման հետևանքով ուրեազ ֆերմենտի ակտիվության արգելակումը և որպես հետևանք ամոնիակի քանակական պարունակության նվազումը:

Այսպիսով, կատարված փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները վկայում են ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության մասին և կարող են հիմք հանդիսանալ ստացված քսուքն առաջարկելու՝ որպես վերքամոքիչ միջոց՝ այրվածքային վերքերի բուժման թերապիայում:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ժամանակակից ֆարմակոթերապիայում նկատվող «հերբալիզմի» շարունակվող միտումը, ինչի մասին է փաստում բուսական ծագման դեղերի շոշափելի քանակությունը (կիրառվող դեղերի մոտ 80%-ը) (Pathania Sh. et al., 2015) միանգամայն հիմնավորված է: Դեղաբուսական հումքին հատկանշական է դեղաբանական ակտիվության բավական լայն սպեկտրը՝ պայմանավորված ոչ թե մեկ ակտիվ բաղադրամասի, այլ հարուստ երկրորդային մետաբոլիտների պարունակությամբ, ինչի շնորհիվ բուսական ծագման դեղերն ունակ են ազդելու այս կամ այն պաթոլոգիայի տարբեր ախտածնական գործոնների վրա (Yang Y. et al., 2013): Բացի այդ, բուսական ծագման դեղերի կիրառումը հիմնավորեցին վերջին տարիներին կուտակված ապացուցողական բժշկության տվյալները (Rajaratnam M. et al., 2014) դրանց ազդեցության արդյունավետության վերաբերյալ և դրանց քիմիական բաղադրության հաստատումը ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ (Ross-Gillespie A. et al., 2014):

Այսպիսով ակնհայտ է, որ բազմագործոնային հիվանդությունների բուժման դեպքում արժևորվում է բուսական ծագման դեղերի կիրառումը: Այսպես, ցույց է տրված, որ ցավով ուղեկցվող մի շարք հիվանդությունների դեպքում, երբ ախտաբանական տեղաշարժերը պայմանավորված են բակտերիաներով, բորբոքմամբ, ԹԱԶ (թթվածնի ակտիվ ձևերով), բույսերից ստացված պատրաստուկներն, ազդելով միաժամանակ մի քանի գործոնների վրա, ցուցաբերում են շատ բարձր արդյունավետություն (Szliszka E. et al., 2011; Alfadda A.A. and Sallam R.M., 2012): Այս առումով ուշագրավ է բուսական ծագման պատրաստուկների կիրառումը բորբոքմամբ, ցավով և վարակներով ուղեկցվող ախտաբանական վիճակների թերապիայում:

Հակաբորբոքային, ցավազրկող և հակամանրէային ակտիվությամբ են օժտված մի շարք դեղաբույսեր՝ շնորհիվ իրենց բաղադրության մեջ մտնող ֆլավոնոիդների, տերպենոիդների, դաբաղանյութերի, տանինների և այլն (Sharief N. et al., 2014): Տերպենոիդների հարուստ աղբյուր են հանդիսանում խուլեդինազագիների ընտանիքի բույսերը (Nerio L.S. et al., 2010; Roldán L.P. et al., 2010; De Falco E. et al., 2013):

Ծիթրոնը հանդիսանում է նշված ընտանիքի տեսակ, որն ունի տարբեր ենթատեսակներ: Հայաստանում հատկապես հանդիպում է ծիթրոն պարտեզայինը:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ հետազոտելու Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի քիմիական բաղադրությունը և դրա հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ակտիվությունները՝ նպատակ ունենալով հետազոտվող բուսահումքից ստանալ քսուք և ուսումնասիրել դրա վերքամոքիչ ազդեցությունը:

Հայաստանի Հանրապետության Մասիսի շրջանից ծաղկման փուլում հավաքված ծիթրոն պարտեզայինից համապատասխան պայմաններում չորացնելուց հետո ստացվել է հումքը՝ տերևները: Ստացված հումքի պատշաճ համապատասխանությունն անհրաժեշտ պահանջներին հաստատվել է վերջինիս խոնավացման եղանակով ստացված միկրոպատրաստուկների միկրոսկոպիկ հետազոտության արդյունքների հիման վրա, որոնք վկայում են խուլեղինջազգիների ընտանիքին բնորոշ կառուցվածքով բազմաթիվ եթերայուղային գեղձիկների, ինչպես նաև կեռ գորտնուկավոր, մուգ պիգմենտային պարունակությամբ բազմաբջիջ մազիկների հետ մեկտեղ տարածված կոնաձև գորտնուկավոր միաբջիջ մազիկների առկայության մասին:

Ստացված դեղահումքից ($U_{\text{H}}=9.5\%$) եթերայուղ ստանալու նպատակով այն ենթարկվել է Գինգլուրգի եղանակով ջրային գոլորշիներով թորման (ԴՓ XI, 1998): Ինչպես վկայում են ստացված արդյունքները անջատված եթերայուղի քանակական պարունակությունը կազմում է 2.9%:

Ինչպես վկայում են գազային քրոմատագրում մաս-սպեկտրաչափական վերլուծության արդյունքները, Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղին բնորոշ է արոմատիկ մոնո և դիտերպենոիդների հարուստ պարունակությունը: Եթերայուղում հայտնաբերված 13 բաղադրամասերից առավել բարձր տոկոսային պարունակություն ունեն կարվակրոլը և γ -տերպինենը, որոնց քանակը կազմում է եթերայուղի 42.3% և 32% համապատասխանաբար:

Այսպիսով, Հայաստանում մշակվող ծիրորն պարտեզայինի տերևներին բնորոշ է եթերայուղի բարձր տոկոսային պարունակությունը և արոմատիկ մոնոտերպենների շոշափելի քանակությունը, ինչը կարող է հիմք հանդիսանալ բուսական հումքը կիրառելու՝ որպես տերպենոիդների ստացման աղբյուր: Բացի այդ, համաձայն գրականության տվյալների, այս միացություններն օժտված են բազմակողմանի դեղաբանական ազդեցությամբ, ինչով և հիմնավորվեցին մեր հետազա հետազոտությունները՝ ուղղված ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ազդեցությունների ուսումնասիրմանը:

Եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է առնետների ականջի՝ քսիլոլով հարուցված սուր բորբոքման մոդելում, այտուցված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության փոփոխմամբ, ինչպես նաև բորբոքման օջախի հիստոլոգիական բնութագրերի վերլուծությամբ:

Ծիրորն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հակաբորբոքային ազդեցությունն ուսումնասիրվել է 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով՝ ներարկելով այն առնետներին (բացառությամբ ստուգիչ խմբի) նախապես ն/ո վնասում առաջացնելուց 30ր առաջ, որը մակածվել է յուրաքանչյուր առնետի աջ ականջի արտաքին և ներքին մակերեսներին՝ մշակելով այն 0.03մլ քսիլոլով:

Կատարված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ ուսումնասիրվող եթերայուղը ցուցաբերում է արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվություն, որը կրում է դեղաչափ կախյալ բնույթ: Այսպես, եթե աջ և ձախ ականջների զանգվածների տարբերությունը ստուգիչ խմբում եղել է 88.7 ± 7.1 մգ, ապա եթերայուղի 20 մգ/կգ դեղաչափի ն/ո ներարկման դեպքում այն նվազել է 2 անգամ՝ կանխելով այտուցը 50.5%-ով ($p < 0.05$): Դեղաչափի հետազա բարձրացման հետ մեկտեղ նկատվել է հակաբորբոքային ակտիվության իջեցում: Եթերայուղի 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափի ներմուծման դեպքում ստուգիչ խմբի համեմատ այտուցի զարգացումը կանխվում է 37.4%-ով ($p < 0.05$) և 22.4%-ով համապտասխանաբար ($p > 0.05$):

Ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը հաստատվեց առնետների ականջների բորբոքված հատվածների՝ հեմատոքսիլինով և

էողինով ներկված կտրվածքների հիստոլոգիական ուսումնասիրության արդյունքներով:

Այսպես, ստուգիչ խմբի առնետների ականջների կտրվածքների հյուսվածաբանական գնահատումն ականջի դերմալ հյուսվածքում բացահայտեց այնպիսի պաթոլոգիական խանգարումներ, ինչպիսիք են՝ մազերի ֆոլիկուլների, ճարպագեղձերի և քրտնագեղձերի քայքայումը: Բացի այդ, ստուգիչ խմբի կենդանիների ականջի կտրվածքները բնութագրվում են նաև դերմիսի ռետիկուլյար շերտում հայտնաբերված դիստրոֆիկ փոփոխություններով, ինչպես նաև արյան հոսքի ստազով: Վերոհիշյալ ախտաբանական փոփոխությունները եթերայուղի ներարկման պայմաններում համեմատաբար նվազում են, ինչի մասին են վկայում ստուգիչ խմբի համեմատ բազմաթիվ ֆիբրոբլաստներով շրջապատված հստակ հայտնաբերվող գեղձերը: Ի համեմատ ստուգիչ խմբի՝ եթերայուղի կիրառման պայմաններում տարբերակվում են նաև քրտնագեղձերի և ճարպագեղձերի ծորանները, ինչպես նաև լավ զարգացած է համապատասխան հիստոլոգիական կառույցներ պարունակող դերմալ ռետիկուլյար շերտը: Եթերայուղի ներարկման պայմաններում հստակ արտահայտվում են նաև մկանային և աճառաին հյուսվածքները, որոնք ստուգիչ խմբում դեֆորմացված էին:

Հիմնվելով ստացված արդյունքների վրա՝ ուսումնասիրվեց նաև եթերայուղի 10%-անոց քսուքի հակաբորբոքային արդյունավետությունը, որի գնահատման համար առնետների ականջները քսիլոլով բորբոքելուց 15ր անց աջ ականջին քսվել է բարակ շերտով քսուք, իսկ ձախ ականջին՝ 2 տարբեր արտադրողներից ստացված համապատասխան քսուքային հիմքեր: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքները ևս ցուցաբերում են հակաբորբոքային ակտիվություն, ընդ որում, 2 տարբեր քսուքային հիմքերի հիման վրա ստացված տվյալները միմյանցից գրեթե չեն տարբերվում:

Այս ամենը թույլ է տալիս եզրակացնել ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուքի՝ արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվության

մասին, ինչը հնարավորություն կտա կիրառել այն բորբոքմամբ ուղեկցվող ախտաբանական գործընթացների շտկման համար:

Ծիրթոն պարտեզայինի վերաբերյալ մեր կողմից հաստատված հակաբորբոքային ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքները և բույսի եթերայուղում տերպենոիդների շոշափելի քանակների հայտնաբերումը (համաձայն մի շարք հեղինակների կատարած ուսումնասիրությունների՝ տերպենոիդներն օժտված են ցավազրկող հատկությամբ) (Jalalvand M. et al., 2014), հիմք հանդիսացան Հայաստանում մշակվող ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրման համար:

Այդ նպատակով առնետները փորձարկվել են «Tail-flick» թեստում, որի պայմաններում գնահատվել է ծիրթոն պարտեզայինի հումքից ստացված եթերայուղի էմուլսիոն լուծույթների 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերի ազդեցությունը ն/ո ներմուծումից 30, 60, 90 և 120ր հետո՝ ըստ կենդանիների պոչի հետձգման ժամանակի փոփոխությունների: Հյուսվածքների այրվածքից խուսափելու նպատակով կենդանիների փորձարկումներն իրականացվել են 20վրկ չգերազանցող ժամանակահատվածում:

«Tail-flick» թեստում ստացված արդյունքները փաստում են ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի արտահայտված հականոցիցեպտիվ ակտիվության մասին: Ընդ որում, նշված ազդեցությունը կրում է դեղաչափ-կախյալ բնույթ: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ամենաբարձր հականոցիցեպտիվ ակտիվությունն արտահայտվում է ծիրթոն պարտեզայինի եթերայուղի էմուլսիայի 50 մգ/կգ դեղաչափի ներմուծման դեպքում, որի ազդեցության առավելագույն արժեքը գրանցվում է 60ր հետո՝ կազմելով 95.8% ստուգիչ խմբի համեմատ: Նույն ցուցանիշը 20 մգ/կգ և 100 մգ/կգ դեղաչափերի համար կազմել է 50.3% և 41.8% համապատասխանաբար:

Համաձայն գրականության տվյալների՝ «Tail-flick» թեստում հականոցիցեպտիվ ակտիվություն են ցուցաբերում առավելապես կենտրոնական մեխանիզմով ազդող միացությունները: Այս պարագայում ծիրթոնի 50 մգ/կգ դեղաչափով եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը համեմատվել է պարացետամոլի նման էֆեկտի

հետ՝ հիմք ընդունելով այս պրեպարատին բնորոշ գերազանցապես կենտրոնական ազդեցության մեխանիզմը, ինչը հիմք է հանդիսացել նման մոտեցում ցուցաբերելու համար նաև բազմաթիվ այլ հետազոտություններում (Munoz J. et al., 2010): Ինչպես վկայում են ստացված արդյունքները, ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղի ազդեցությունը համեմատելի է և անգամ գերազանցում է պարացետամոլի հականոցիցեպտիվ ազդեցությանը:

Ծիրոն պարտեզայինի հականոցիցեպտիվ ազդեցության վերաբերյալ ստացված արդյունքները հաստատվել են նաև գրականության մեջ ընդունված նոցիցեպցիայի առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսի հաշվարկով, որը վկայում է, որ նշված ցուցանիշը նույնպես առավելագույնն է եթերայուղի 50 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում:

Հիմք ընդունելով Հայաստանում մշակվող ծիրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի բաղադրության մեջ կարվակրոլի և γ-տերպինենի բավական բարձր պարունակությունը, որոնք օժտված են արտահայտված հակամանրէային ակտիվությամբ (Friedman M., 2014), բույսի դեղաբանական ակտիվության ուսումնասիրման մեր հետազոտությունները շարունակվեցին եթերայուղի հակամանրէային ազդեցության վերլուծության ուղղությամբ: Նման մոտեցումը հիմնավորվում է նաև բուսական ծագման հակամանրէային ազդեցություն ունեցող դեղերի փնտրտուքի կարևորությամբ՝ հաշվի առնելով համաճարակաբանական կարևոր խնդիր առաջացնող մանրէների՝ հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության զարգացման շարունակվող վտանգը (Chorianopoulos N.G. et al., 2008; Huttner A. et al., 2013):

Ծիրոն պարտեզայինի հակամանրէային ակտիվությունն ուսումնասիրվել է *in vitro* պայմաններում առանձին մանրէային ստանդարտ շտամների վրա դիսկ-դիֆուզիոն եղանակով: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ ծիրոն պարտեզայինի եթերայուղը ցուցաբերում է շատ բարձր ակտիվություն փորձարկված բոլոր մանրէային շտամների վրա, ինչի մասին են վկայում *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 բակտերիաների և *Candida albicans* ATCC 10231 սնկային շտամի աճի ընկճումը հետազոտվող եթերայուղի ազդեցությամբ: Ընդ որում,

դրանցից առավել բարձր զգայունություն են ցուցաբերել *Candida albicans* ATCC 10231 սնկային շտամը (35.8 ± 0.5 մմ), ինչպես նաև գրամ-դրական *B. subtilis* ATCC 6633 (29.4 ± 0.9 մմ), և գրամ-բացասական *P. aeruginosa* (22.3 ± 0.3 մմ) մանրէային շտամները:

Ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի ուժեղ արտահայտված հակամանրէային ազդեցությունը հիմք հանդիսացավ փորձերի հաջորդ շարքում ուսումնասիրելու դրա ազդեցությունը տարբեր նոսրացումների պայմաններում:

Ինչպես ցույց տվեցին մանրէների աճի զոնայի ընկճմամբ գնահատված փորձերի արդյունքները, նշված եթերայուղի 1:10 նոսրացումը ցուցաբերում է չափավոր ակտիվություն բակտերիալ շտամների և ուժեղ ակտիվություն սնկային շտամի նկատմամբ:

Եթերայուղի հետագա մինչև 1:20-ի նոսրացման պայմաններում, ինչպես վկայում են ստացված տվյալները, բակտերիալ շտամները կայուն են եղել, մինչդեռ սնկային շտամը չի կորցրել իր զգայունությունը (*Candida albicans*-ի աճի ընկճման զոնա՝ 13.9 ± 0.9 մմ):

Այսպիսով, բերված արդյունքները հաստատում են, որ Հայաստանում մշակվող ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղն օժտված է արտահայտված հակաբակտերիալ և հակասնկային ակտիվությամբ, ինչը բացում է մեծ հեռանկարներ այս յուղի հիման վրա ստացված դեղաձևերի կիրառման համար՝ նշված մանրէներով հարուցված վարակային գործընթացների համուղղման թերապիայում:

Ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի հաստատված հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ակտիվությունները հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու նշված յուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ հատկությունը: Պարզվեց, որ փորձարկված քսուքն օժտված է ջերմային այրվածքի մոդելի պայմաններում վնասված հյուսվածքը ռեգեներացնելու ունակությամբ, ինչի մասին են վկայում վերջինիս՝ վերքային մակերեսը փոքրացնելու, այրվածքային վերքի ձևավորման ընթացքում նկատվող pH-ի բարձրացումը կանխելու և մանրէների աճը ընկճելու ունակությունը:

Ինչպես վկայում են փորձի արդյունքները, որոնք ստացվել են առնետների մեջքի հատվածում 2բ-3ա աստիճանի այրվածք հարուցելուց հետո, պլանիմետրիկ եղանակով չափված վերքի մակերեսը ուսումնասիրվող քսուքով օրական 2 անգամ մշակման պայմաններում փոքրացել էր ստուգիչ խմբի համեմատ 19%, 9.9%, 23%, 24%-ով դիտարկման 3-րդ, 7-րդ, 10-րդ, 14-րդ օրերին համապատասխանաբար:

Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ազդեցությունն ուղեկցվում է վերքի մակերևույթի pH-ի փոքրացմամբ: Վնասված հյուսվածքի հիմնայնացումը կանխելու բույսի այս հատկությունը կարելի է բացատրել մանրէաբանական դիտարկման արդյունքների հիման վրա: Ինչպես պարզվեց, քսուքի կիրառման պայմաններում գրանցվում է այնպիսի ախտածին մանրէների աճի ընկճում, ինչպիսիք են *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*:

Ստացված արդյունքների հիմնավորման համար անհրաժեշտ է նշել, որ վերքի մակերևույթը բարենպաստ միջավայր է հանդիսանում տարբեր մանրէների աճի համար, որտեղ նկատվում է մի շարք ֆերմենտների (պրոտեազների, ուրեազների և այլն) ակտիվության բարձրացում, ինչը վնասակար ազդեցություն է թողնում վերքի ռեգեներացիայի ընթացքի վրա: Հայտնի է նաև, որ վերքի մակերևույթին բնորոշ է ավելի բարձր pH-ի արժեքը, ի համեմատ չվնասված մաշկի, որը բացատրվում է *Proteus mirabilis* մանրէի բարձր ուրեազային ակտիվությամբ, ինչը բերում է ամոնիակի կուտակման և pH-ի բարձրացման:

Այսպիսով, ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղը ցուցաբերում է արտահայտված հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ակտիվություն, իսկ հետազոտվող եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքն օժտված է հակաբորբոքային և վերքամոքիչ ակտիվությամբ, ինչը կարող է հիմք հանդիսանալ առաջարկելու այն որպես պոտենցիալ միջոց՝ ցավով, բորբոքմամբ և վարակներով ուղեկցվող հյուսվածքների վնասումների բուժման սխեմայում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Հայաստանում մշակվող ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի բաղադրության գազային քրոմատագրում մաս-սպտկտրալ (GC-MS) վերլուծությունը վկայում է դրանում առկա արոմատիկ մոնոտերպենների հարուստ քանակության մասին՝ կարվակրոլի և գամմա-տերպինենի առավել բարձր տոկոսային պարունակությամբ:
2. Բացահայտվել է ուսումնասիրվող եթերայուղի, ինչպես նաև դրա հիման վրա ստացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվությունը առնետի ականջի՝ քսիլոլով մակաձված բորբոքման մոդելում:
3. Ստացված եթերայուղը «Tail-flick» թեստում ցուցաբերում է հականոցիցեպտիվ ակտիվություն, որն առավել արտահայտված է 50 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում:
4. Ուսումնասիրված բույսի եթերայուղը ցուցաբերում է հակաբակտերիալ և հակասնկային ակտիվություն, ինչն արտահայտվում է դրա *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* մանրէային շտամների աճն ընկճելու ունակությամբ:
5. Ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքը ցուցաբերում է վերքամոքիչ հատկություն՝ փոքրացնելով ջերմային այրվածքի փորձարարական մոդելում առաջացած վերքի մակերեսը:
6. Մշակված քսուքի ռեպարատիվ հատկություններն իրականացվում են վերջինիս՝ վերքի մակերեսին բնորոշ *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* պաթոգեն մանրէների աճն ընկճելու, ինչպես նաև pH-ի բարձրացումը կանխելու ունակության շնորհիվ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ղազարյան Ռ.Ս. Բուսանունների հայերեն-լատիներեն ուսերեն-անգլերեն ֆրանսերեն-գերմաներեն բառարան // Երևանի համալսարանի հրատարակչություն - 1981թ. - էջ 52:
2. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Практикум по фармакогнозии, морфолого-анатомическое исследование лекарственного сырья. // Москва - 1966.
3. Никитин А.А., Панкова И.А.. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. // Ленинградское отделение издательства “Наука”. - 1982. - Стр. 701-704.
4. ГФ (Государственная Фармакопея) СССР, издание XI, выпуск 2-ой, Москва - 1998.
5. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. // МУК 4.12.1890-04-Москва -2004.
6. Жамгарян А.Г. Получение лекарственных форм из семян Лоха узколистного и исследование их противовоспалительной и антиноцицептивной активности. // Диссертация на соиск. уч. степ. кандидата фарм. наук. -2008.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. // Киев - 2000.
8. Меркулов Г.А.. Курс патогистологической техники. // Л. "Медицина". - 1969.
9. Тахтаджян А.Л.. Флора Армении, Verbenaceae-Lentibulariaceae. // издательство Академии наук Армянской СССР. том 8, - 1987. - Стр. 134-135.
10. Петков В.. Современная фитотерапия. София - 1988. - Стр. 182-183.
11. Фисенко В.П., Арзамасцев Е.В. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Москва. Ремедиум - 2000. - Стр. 349.
12. Abdellatif F., Boudjella H., Zitouni A., Hassani A.. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from leaves of Algerian *Melissa officinalis* L. // EXCLI Journal. – 2014. - Vol.13. - P. 772–781.

13. Abdollahi M., Salehnia A., Mortazavi S.H., Ebrahimi M., Shafiee A., Fouladian F. Keshavarz K., Sorouri S., Khorasani R., Kazemi A.. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja Khuzistanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. // Medical Science Monitor. - 2003. - Vol.9, N.9. - P. 331–335.
14. Adedapo A.A., Jimoh F.O., Afolayan A.J., Masika P.J.. Antioxidant activities and phenolic contents of the methanol extracts of the stems of *Acokanthera oppositifolia* and *Adenia gummifera*. // BMC Complementary and Alternative Medicine. - 2008. - Vol.8, N.54. - P. 1-7.
15. Afolayan A.J.. Extracts from the shoots of *Arctotis artotoides* inhibit the growth of bacteria and fungi // Pharmaceutical Biology. - 2003. - Vol.41, N.1. - P. 22–25.
16. Agbaje E.O., Fageyinbo M.S.. Evaluating Anti-Inflammatory activity of aqueous root extract of *Strophanthus hispidus* DC. (Apocynaceae). // International Journal of Applied Research in Natural Products. - 2012. - Vol.4, N.4. - P. 7-14.
17. Ahanjan M., Ghaffari J., Mohammadpour G., Nasrolahie M., Haghshenas M.R., Mirabi A.M.. Antibacterial activity of *Satureja bakhtiarica bung* essential oil against some human pathogenic bacteria. // African Journal of Microbiology Research. - 2011. - Vol.5, N.27. - P. 4764-4768.
18. Aiyegoro O.A., Okoh A.I.. Use of bioactive plant products in combination with standard antibiotics: Implications in antimicrobial chemotherapy. // Journal of Medicinal Plants Research. - 2009. - Vol.3, N.13. - P. 1147-1152.
19. Akpan A., Morgan R.. Oral candidiasis. // Postgraduate Medical Journal. - 2002. - N.78. - P. 455–459.
20. Alam G., Singh M.P., Singh A.. Wound healing potential of some medicinal plants. // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. - 2011. - Vol.9, N.1. - P. 136-145.
21. Alfadda A.A., Sallam R.M.. Reactive Oxygen Species in Health and Disease. // Journal of Biomedicine and Biotechnology. - 2012. - 14 pages.
22. Ali M.Sh., Saleem M., Ali Z., Ahmad V.U.. Chemistry of *Zataria multiflora*

- (Lamiaceae). // Phytochemistry. - 2000. - Vol.55. - P. 933-936.
23. Aligiannis N., Kalpoutzakis E., Mitaku S., Chinou I.B.. Composition and antimicrobial activity of the essential oils two *Origanum* species. // Journal of Agriculture and Food Chemistry - 2001. - Vol.49, N9. - P. 4168-4170.
 24. Amanlou M., Dadkhah F., Salehnia A., Farsam H.. An anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Satureja khuzistanica* Jamzad extract. // Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. -2005. Vol.8, N.1. - P. 102-106.
 25. Arfa B.A., Combes S., Preziosi-Belloy I., Gontard N., Chalier P.. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. // Letters in Applied Microbiology. - 2006. - Vol.43. - P. 149-154.
 26. Asif A., Kakub G., Mehmood S., Khunum R., Gulfraz M.. Wound Healing Activity of Root Extracts of *Berberis lyceum* Royle in Rats. //Phytotherapy research. - 2007. - Vol.21. - P. 589-591.
 27. Atanasov A.G., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E.-M., Linder T. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. // Biotechnology Advances. - 2015. - Vol.33, N.8. - P. 1582-1614.
 28. Bahmani M., Shirzad H., Majlesi M., Shahinfard N., Rafieian-Kopaei M.. A review study on analgesic applications of Iranian medicinal plants. // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. - 2014. - Vol.7, N.1. - P. 43-53.
 29. Basile A., Sorbo S., Giordano S., Ricciardi L., Ferrara S., Montesano D., Cobianchi R.C., Vuotto M.L., Ferrara L.. Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* leaves. // Fitoterapia. - 2000. - Vol.71. - P. 110-116.
 30. Basiri S., Esmaily H., Vosough-Ghanbari S., Mohammadirad A., Yasa N., Abdollahi M.. Improvement by *Satureja khuzestanica* essential oil of malathion-induced red blood cells acetylcholinesterase inhibition and altered hepatic mitochondrial glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase activities. // Pesticide Biochemistry and Physiology. - 2007. - Vol.89. - P. 124-129.

31. Bassole I.H.N., Juliani H.R.. Essential Oils in Combination and Their Antimicrobial Properties. // *Molecules*. – 2010. – Vol.17. – P. 3989-4006.
32. Bassolé I.H.N., Juliani H.R.. Essential Oils in Combination and Their Antimicrobial Properties. // *Molecules*. – 2012. – Vol.17. – P. 3989-4006.
33. Bellik Y., Boukraâ L., Alzahrani H.A., Bakhotmah B.A., Abdellah F., Hammoudi S.M., Iguer-Ouada M.. Molecular Mechanism Underlying Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Phytochemicals: An Update. // *Molecules*. – 2013. – Vol.18. – P. 322-353.
34. Bennis S., Chami F., Chami N., Bouchikhi T., Remmal A.. Surface alteration of *Saccharomyces cerevisiae* induced by thymol and eugenol. // *Letters in Applied Microbiology*. – 2004. – Vol.38. – P. 454-458.
35. Bernardes W.A., Lucarini R., Tozatti M.G., Flauzino L.G.B., Souza M.G.M., Turatti I.C.C., Andrade e Silva M.L., Martins C.H.G., da Silva Filho A.A., Cunha W.R.. Antibacterial Activity of the Essential Oil from *Rosmarinus officinalis* and its Major Components against Oral Pathogens. // *HEC Bibliotheque Maryriam ET J. Authenticated*. – 2010. – P. 588-593.
36. Bezic N., Skocibusic M., Dunkic V.. Phytochemical composition and antimicrobial activity of *Satureja montana* L. and *Satureja cuneifolia* Ten. essential oils. // *Acta Botanica Croatia*. – 2005. – Vol.64, N.2. – P. 313-322.
37. Bhanu N., Mishra N.K., Panda J.R., Patra S.. Anti-Inflammatory Activity Of Polyherbal Formulation By Using Cotton Pellet Granuloma In Rat And Xylene Induced Mice Ear Edema Model, *Journal of Engineering*. // *Computers & Applied Sciences (JEC&AS)*. -2014. – Vol.3, N.3. – P. 13-21.
38. Bigos M., Wasiela M., Kalembe D., Sienkiewicz M.. Antimicrobial Activity of Geranium Oil against Clinical Strains of *Staphylococcus aureus*. // *Molecules*. – 2012. – N.17. – P. 10276-10291.
39. Botelho M.A., Nogueira N.A.P., Bastos G.M., Fonseca S.G.C., Lemos T.L.G., Matos F.J.A., Montenegro D., Heukelbach J., Rao V.S., Brito G.A.C.. Antimicrobial activity of

- the essential oil from *Lippiasidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. - 2007. - N.40. - P. 349-356.
40. Bousbia N., M. A. Vian, M. A. Ferhat, E. Petitcolas, B. Y. Meklati, F. Chemat. Comparison of two isolation methods for essential oil from rosemary leaves: Hydrodistillation and microwave hydrodiffusion and gravity. // Food Chemistry. - 2009. - P. 355-362.
 41. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G.. Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management. // Clinical Microbiology Reviews. - 2001. - Vol.14, N.2. - P. 244-269.
 42. Bozin B.N., Mimica-Dukic N., Simin N. Anackov G.. Characterization of the volatile composition of essential oils of some lamiaceae species and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils. // Journal of Agriculture and Food Chemistry. - 2006. - Vol.54. - P. 1822-1828.
 43. Burt S.. Essential oils: their antimicrobial properties and potential application in foods, A review. // International Journal of Food Microbiology. - 2004. - Vol.94. - P. 223-253.
 44. Burt S.A., Reinders R.D.. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. // Letters in Applied Microbiology. - 2003. - Vol.36, - P. 162-167.
 45. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V.. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. // Clinical Microbiology Reviews. 2006. - Vol.19, N.1. - P. 50-62.
 46. Case G.L., He L., Mo H., Elson Ch.E.. Induction of geranyl pyrophosphate pyrophosphatase activity by cholesterol-suppressive isoprenoids. // Lipids. - 1995. - Vol. 30. - P. 357-359.
 47. Ćetković G.S., Čanadanović-Brunet J.M., Djilas S.M., Tumbas V.T., Markov S.L., Cvetković D.D.. Antioxidant Potential, Lipid Peroxidation Inhibition and Antimicrobial Activities of *Satureja montana* L. subsp. *kitaibelii* Extracts. // International Journal of Molecular Sciences. - 2007. - Vol.8. - P. 1013-1027.

48. Chanda S., Rakholiya K.. Combination therapy: Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. // Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances, A_. Méndez-Vilas (Ed.). - 2011. - P. 520-529.
49. Chenni M., El Abed D., Rakotomanomana N., Fernandez X., Chemat F.. Comparative Study of Essential Oils Extracted from Egyptian Basil Leaves (*Ocimum basilicum* L.) Using Hydro-Distillation and Solvent-Free Microwave Extraction. // *Molecules*. -2016. -Vol.21, N.113. - doi:10.3390.
50. Chorianopoulos N., Evergetis E., Aallouchos A., Kalpoutzakis E., Nychas G.-J., Haroutounian S.A.. Characterization of the Essential Oil Volatiles of *Satureja thymbra* and *Satureja parnassica*: Influence of Harvesting Time and Antimicrobial Activity. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. - 2006. - Vol.54. - P. 3139-3145.
51. Chorianopoulos N.G., Giaouris E.D., Skandamis P.N., Haroutounian S.A., Nychas G.-J.E.. Disinfectant test against monoculture and mixed-culture biofilms composed of technological, spoilage and pathogenic bacteria: bactericidal effect of essential oil and hydrosol of *Satureja thymbra* and comparison with standard acid-base sanitizers. // *Journal of Applied Microbiology*. -2008. - Vol.104. - P. 1586–1596.
52. Ciocan I.D., Băra I.I.. Plant products as antimicrobial agents. // *Analele Științifice ale Universității „Alexandru Ioan Cuza”, Secțiunea Genetică și Biologie Moleculară*, tom VIII. - 2007. - P. 151-156.
53. Cowan M.M.. Plant Products as antimicrobial Agents. // *Clinical Microbiology Reviews* - 1999. - Vol.12, N.4. - P. 564-582.
54. Csermely P., Agoston V., Pongor S.. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. // *Trends in Pharmacological Sciences*. - 2005. -Vol.26, N.4. - P. 178-182.
55. Da Silva G.L., Luft C., Lunardelli A., et al. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. // *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. - 2015. - Vol.87, N.2. - P. 1397-1408.
56. Da Silveira e Sá R. de C., Andrade L.N., de Sousa D.P.. A Review on Anti-

- Inflammatory Activity of Monoterpenes. // *Molecules*. - 2013. - Vol.18. - P. 1227-1254.
57. Dai T., Huang Y.-Y., Sharma S.K., Hashmi J.T., Kurup D.B., Hamblin M.R.. Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. // *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. - 2010. - Vol.5. - P. 124-151.
 58. Dar-Odeh N.S., AbuHammad O.A., Al-Omiri M.K., Khraisat A.S., Shehabi A.A.. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. - 2010. - N.6. - P. 301-306.
 59. Dash B.K., Sultana S., Sultana N.. Antibacterial Activities of Methanol and Acetone Extracts of Fenugreek (*Trigonella foenum*) and Coriander (*Coriandrum sativum*). // *Life Sciences and Medicine Research*. - 2011. - Vol.27. - P. 1-8.
 60. De Falco E., Mancini E., Roscigno G., Mignola E., Taglialatela-Scafati O., Senatore F.. Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oils of *Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* L. under Different Growth Conditions. // *Molecules*. - 2013. - Vol.18. - P. 14948-14960.
 61. De Oliveira Ramalho Th.R., de Oliveira M.T.P., de Araujo Lima A.L., Bezerra-Santos C.R., Piuvezam M.R.. Gamma-Terpinene Modulates Acute Inflammatory Response in Mice. // *Planta Medica*. - 2015. - Vol.81. - P. 1248-1254.
 62. De Sousa D.P.. Analgesic-like Activity of Essential Oils Constituents. // *Molecules*. - 2011. - Vol.16. - P. 2233-2252.
 63. Debnath T., Kim D.H., Lim B.O.. Natural Products as a Source of Anti-Inflammatory Agents Associated with Inflammatory Bowel Disease. // *Molecules*. - 2013. - Vol.18. - P. 7253-7270.
 64. Derwich E., Benziane Z., Boukir A.. Antibacterial activity and chemical composition of the leaf essential oil of *mentha rotundifolia* from morocco. // *Electronic journal of environmental, agricultural and food chemistry*. - 2010. - Vol.9, N.1. - P. 19-28.
 65. Devi K.P., Nisha S.A., Sakthivel R., Pandian S.K. Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2010. - Vol.130. - P. 107-115.
 66. Djenane D., Yangüela J., Roncalés P., Aider M.. Use of Essential Oils as Natural Food

- Preservatives: Effect on the Growth of *Salmonella* Enteritidis in Liquid Whole Eggs Stored Under Abuse Refrigerated Conditions. // Journal of Food Research. - 2013. Vol.2, N.3. - P. 65-78.
67. Dorman H.J., Kosar M., Kahlos K., Holm Y., Hiltunen R.. Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from mentha species, hybrids, varieties and cultivars. // Journal of Agriculture and Food Chemistry. - 2003. - Vol.51 - P. 4563-4569.
 68. Dorman H.J.D., Deans S.G.. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. // Journal of Applied Microbiology. - 2000. - Vol.88. - P. 308-316.
 69. Dunkic V., Bezic N., Vuko E., Cukrov D.. Antiphytoviral Activity of *Satureja montana* L. ssp. *variegata* (Host) P. W. Ball Essential Oil and Phenol Compounds on CMV and TMV. // Molecules. - 2010. - Vol.15. - P. 6713-6721.
 70. Dutra R.C., Trevizani R., Pittella F., Barbosa N.R.. Antinociceptive Activity of the Essential Oil and Fractions of *Pterodone marginatus* Vogel Seeds. // Latin American Journal of Pharmacy. - 2008. - Vol.27, N.6. - P. 865-870.
 71. Fabricant D.S., Farnsworth N.R.. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. // Environmental Health Perspectives. - 2001. - Vol.109, N.1. - P. 69-75.
 72. Fallahi Sh., Rostami A., Delfan B., Pournia Y., Rashidipour M.. Effect of olive leaf, *Satureja khuzestanica*, and *Allium sativum* extracts on *Giardia lamblia* cysts compared with metronidazole in vitro. // Journal of Parasitic Diseases. - 2015. - Doi 10.1007/s12639-015-0650-8.
 73. Falsafia T., Moradi P., Mahboubi M., Rahimi E., Momtaz H., Hamed B.. Chemical composition and anti-*Helicobacter pylori* effect of *Satureja bachtiarica* Bunge essential oil. // Phytomedicine. - 2014. - Vol.22. - P. 173-177.
 74. Fernandez M.A., de las Heras B., García M.D., Saenz M.T., Villar A.. New insights into the mechanism of action of the anti-inflammatory triterpene lupeol. // Journal of Pharmacy and Pharmacology. - 2001. - Vol.53. - P. 1533-1539.
 75. Ferrazzano G.F., Amato I., Ingenito A., Zarrelli A., Pinto G., Pollio A.. Plant

- Polyphenols and Their Anti-Cariogenic Properties: A Review. // *Molecules*. - 2011. - Vol. 16. - P. 1486-1507.
76. Filippo-Dantuono L., Galletti G.C., Bocchini P.. Variability of Essential Oil Content and Composition of *Origanum vulgare* L. Populations from a North Mediterranean Area (Liguria Region, Northern Italy). // *Annals of Botany*. - 2000. - Vol.86 - P. 471-478.
 77. Foong Ch.P., Hamid R.A.. Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. // *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. - 2012. - Vol.22, N.6. - P. 1301-1307.
 78. Fournomiti M., Kimbaris A., Mantzourani I., Plessas S., Theodoridou I., Papaemmanouil V., Kapsiotis I., Panopoulou M., Stavropoulou E., Bezirtzoglou E.E., Alexopoulos A.. Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*. // *Microbial Ecology in Health & Disease*. - 2015. - Vol.26. 23289 <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.23289>.
 79. Frank K.L., del Pozo J.L., Patel R.. From Clinical Microbiology to Infection Pathogenesis. // *Clinical Microbiology Reviews*. -2008. -Vol.21. - P.111-133.
 80. Friedman M.. Chemistry and Multibeneficial Bioactivities of Carvacrol (4-Isopropyl- 2-methylphenol), a Component of Essential Oils Produced by Aromatic Plants and Spices. // *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. - 2014. Vol.62. - P. 7652–7670.
 81. Fürst R., Zündorf I.. Plant-Derived Anti-Inflammatory Compounds: Hopes and Disappointments regarding the Translation of Preclinical Knowledge into Clinical Progress. // Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*. - 2014. Article ID 146832. -9 pages.
 82. Furuya E.Y., Lowy F.D.. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. // *Nature Reviews Microbiology*. - 2006. - Vol.4, N.1. - P. 36–45.

83. Ghazanfari Gh., Minaie B., Yasa N., Nakhai L.A., Mohammadirad A., Nikfar Sh., Dehghan Gh., Boushehri V.Sh., Jamshidi H., Khorasani R., Salehnia A., Abdollahi M.. Biochemical and histopathological evidences for beneficial effects of Satureja Khuzestanica Jamzad essential oil on the mouse model of inflammatory bowel diseases. // Toxicology Mechanisms and Methods. - 2006. - Vol.16. - P. 365-372.
84. Ghotbabadi F.S., Alizadeh A., Zadehbagheri M., Kamelmanesh M.M., Shaabani M.. Phytochemical composition of the essential oil, total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity in Iranian Satureja sahendica Bornm. at different ontogenesis conditions. // Journal of Medicinal Plants Research. - 2012 - Vol.6, N.19. - P. 3525-3534.
85. Giweli A., Džamić A.M., Soković M., Ristić M.S., Marin P.D.. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils of Satureja thymbra Growing Wild in Libya. // Molecules. - 2012. - Vol.17. - P. 4836-4850.
86. Gomes A., Fernandes E., Lima J.L., Mira L., Corvo M.L. Molecular mechanisms of anti-inflammatory activity mediated by flavonoids. // Current Medical Chemistry. - 2008. -Vol.15, N.16. - P. 1586-1605.
87. Goudarzi Gh.R., Saharkhiz M.J., Sattari M., Zomorodian K.. Antibacterial Activity and Chemical Composition of Ajowan (*arum copticum* Benth. & Hook) Essential Oil. // Journal of Agricultural Science and Technology. - 2011. - Vol.13. - P. 203-208.
88. Goyal S., Sharma P., Ramchandani U., Shrivastava S.K., Dubey P.K.. Novel Anti-Inflammatory Topical Herbal Gels Containing *Withania somnifera* and *Boswellia serrata*. // International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. - 2011. - Vol.2, N.4. - P. 1087-1094.
89. Guimaraes A.G., Oliveira G.F., Melo M.S., Cavalcanti S.C.H., et al. Bioassay-guided Evaluation of Antioxidant and Antinociceptive Activities of Carvacrol. // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. - 2010. - N.107. - P. 949-957.
90. Gurib-Fakim A.. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. // Molecular Aspects of Medicine. - 2006. - Vol.27. - P. 1-93.
91. Hadipanah A., Ghahremani A., Khorrami M., Ardalani H.. Diversity in Chemical

- Composition and Yield of Essential oil from Three Ecotypes of Sweet Basil (*Ocimum basilicum* L.) in Iran. // *Biological Forum – An International Journal*. - 2015. -Vol.7, N.1. - P. 1802-1805.
92. Hafezi H., Vahdati A., Sepehrimanesh M.. Effect of *Satureja khuzestanica* Jamzad extract on serum lipid profile, blood glucose level and body weight gain in diabetes mellitus: a *Rattus norvegicus* model. // *Comparative Clinical Pathology*. - 2014. Doi 10.1007/s00580-014-2024-5:1-5.
 93. Hajhashemi V., Ghannadi A., Pezeshkian S.K. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Satureja hortensis* L. extracts and essential oil. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2002. - Vol.82. -P. 83–87.
 94. Hajhashemi V., Ghannadi A., Sharif B.. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2003. - Vol.89. - P. 67–71.
 95. Hajhashemi V., Sadraei H., Ghannadi A.R., Mohseni M.. Antispasmodic and anti-diarrhoeal effect of *Satureja hortensis* L. essential oil. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2000. - Vol.71. - P. 187–192.
 96. Hajhashemi V., Zolfaghari B., Yousefi A.. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of *Satureja hortensis* Seed Essential Oil, Hydroalcoholic and Polyphenolic Extracts in Animal Models. // *Medical Principles and Practice*. - 2012. - N.21. - P. 178–182.
 97. Handral H.K., Pandith A., Shruthi S.D. A review on *murraya koenigii*: Multipotential Medicinal Plant. // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. - 2012. - Vol.5, N.4. – P. 5-14.
 98. Hashemi S.A., Madani S.A., Abediankenari S.. The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. // *BioMed Research International*. - 2015. - 6 pages.
 99. Henley-Smith C.J., Botha F.S., Lall N.. The use of plants against oral pathogens. // *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education* (A. Méndez-Vilas, Ed.). Formatex. - 2013. - P. 1375-1384.

100. Hosseinzadeh S., Kukhdan A.J., Hosseini A., Armand R.. The Application of *Thymus vulgaris* in Traditional and Modern Medicine: A Review. // *Global Journal of Pharmacology*. - 2015. - Vol.9, N.3. - P. 260-266.
101. Hsu O.K., Gabr E., Steward E., et al. Pharmacologic enhancement of rat skin flap survival with topical oleic acid. // *Plast Reconstr Surg*. - 2004. - Vol.113, N.7. - P. 2048-50.
102. Hussain A.I., Anwar F., Sherazi S.T.H., Przybylski R.. Chemical composition. Antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. // *Food Chemistry*. - 2008. - Vol.108. - P. 986-995.
103. Huttner A., Harbarth S., Carlet J., Cosgrove S., Goossens H., Holmes A., Jarlier V., Voss A., Pittet D.. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. - 2013. - Vol.2. - 31 pages.
104. Igbe I., Ching F.P., Eromon A.. Anti-inflammatory activity of aqueous fruit pulp extract of *hunteria umbellata* k. schum in acute and chronic inflammation. // *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. - 2010. - Vol.67, N.1. - P.81-85.
105. Igbe I., Inarumen G.O.. The Effect of Leaf Aqueous Extract of *Brachystegia eurycoma* Harms (Fabaceae) in Acute and Chronic Inflammatory Animal Models. // *British Journal of Pharmaceutical Research*. - 2013. - Vol.3, N.3. - P.391-400.
106. Iwu M.M., Duncan A.R., Okunji Ch.O.. New Antimicrobials of Plant Origin. Reprinted from: Perspectives on new crops and new uses. // J. Janick (ed.), ASHS Press, VA. - 1999. - P. 457-462.
107. Jafari F., Ghavidel F., Zarshenas M.M.. A critical overview on the pharmacological and clinical aspects of popular *Satureja* species. // *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* (JAMS 280). - 2016. - 34 pages.
108. Jalalvand M., Shahsavari Gh., Mosayebi Gh.. The Inhibitory Effect of *Satureja khazestanica* Essential Oil and Carvacrol on Nitric Oxide Production in Macrophage Cell Line. // *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. - 2014. - Vol.16, N3. - P. 31-34.

109. Jaysingrao J.S., Sunil Ch.N.. Evaluation of antimicrobial activity of *Luffa acutangula* (L.) Roxb. var. *amara* (Roxb.) Clarke. // International Journal of Advanced Research - 2013. - Vol.1, - N.10. - P. 323-326.
110. Jianu C., Pop G., Gruia A.T., Horhat F.G.. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of lavender (*Lavandula angustifolia*) and lavandin (*Lavandula x intermedia*) grown in Western Romania. // International Journal of Agriculture and Biology. - 2013. - Vol.15, N.4. - P. 772-776.
111. Joshi B., Sah G.P., Basnet B.B., Bhatt M.R., Sharma D., Subedi K., Pandey J., Malla R.. Phytochemical extraction and antimicrobial properties of different medicinal plants: *Ocimum sanctum* (Tulsi), *Eugenia caryophyllata* (Clove), *Achyranthes bidentata* (Datiwan) and *Azadirachta indica* (Neem). // Journal of Microbiology and Antimicrobials. - 2011. - Vol.3, N.1. - P. 1-7.
112. Jovanka L., Ivana C., Goran T., Sava P., Slavica S., et al.. In vitro antibacterial activity of essential oils from plant family Lamiaceae. // Romanian Biotechnological Letters. - 2011. - Vol.16, N.2. - P. 6034-6041.
113. Jun Y.S., Kang P., Min S.S., Lee J.-M., Kim H.-K., Seol G.H.. Effect of Eucalyptus Oil Inhalation on Pain and Inflammatory Responses after Total Knee Replacement: A Randomized Clinical Trial. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. - 2013. Article ID 502727. - 7 pages.
114. Kapoor A., Kaur G., Kaur R.. Antimicrobial activity of different herbal plants extracts: a review. // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. - 2015. - Vol.4, N.7. - P. 422-459.
115. Kariuki H.N., Kanui T.I., Yenesew A., Mbugua P.M., Patel N.B.. Antinociceptive activity of the root extracts of *Rhus natalensis* Kraus and *Senna singueana*. // Phytopharmacology. - 2012. - Vol.2, N.2. - P. 312-317.
116. Kavanaugh N.L., Ribbeck K.. Selected Antimicrobial Essential Oils Eradicate *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus aureus* Biofilms. // Applied and Environmental Microbiology. - 2012. - Vol.78, - P. 4057-4061.
117. Khasawneh M.A., Elwy H.M., Hamza A.A., Fawzi N.M., Hassan A.H.. Antioxidant, Anti-

- Lipoxygenase and Cytotoxic Activity of *Leptadenia pyrotechnica* (Forssk.) Decne Polyphenolic Constituents. // *Molecules*. - 2011. - Vol.16. - P. 7510-7521.
118. Khosravinia H., Ghasemi S., Alavi E.R.. The effect of savory (*Satureja khuzistanica*) essential oils on performance, liver and kidney functions in broiler chickens. // *Journal of Animal and Feed Sciences*. - 2013. - Vol.22, N.1. - P. 50–55.
 119. Koschier E.H., Sedy K.A.. Labiate essential oils affecting host selection and acceptance of Thrips *Tabaci lindeman*. // *Crop Protection*. - 2003. - Vol.22. - P. 929–934.
 120. Krist S., Halwachs L., Sallaberger G., Buchbauer G.. Effects of scents on airborne microbes, part I thymol, eugenol, trans-cinnamaldehyde and linalool. // *Flavour and Fragrance Journal*. - 2007. - Vol.22. - P. 44-48.
 121. Kuchukashvili Z., Davitaia G., Gorozia I., Kvesitadze G., Lomidze E., Khatisashvili G.. Antioxidant characteristics of phenolic compounds of *Satureia hortensis*. // *Journal of Biological Physics and Chemistry*. - 2003. - N.3. - P. 85–88.
 122. Kumar K.P.S., Bhowmik D., Chiranjib, Biswajit. Aloe vera: A Potential Herb and its Medicinal Importance. // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. - 2010. - Vol.2, N.1. - P. 21-29.
 123. Leach M.J.. *Calendula officinalis* and Wound Healing: A Systematic Review. // *Wounds*. -2008. - Vol.20, N.8. - P.236-243.
 124. Lee D.C.W., Lau A.S.Y.. Effects of Panax ginseng on Tumor Necrosis Factor- α -Mediated Inflammation: A Mini-Review. // *Molecules*. - 2011. - Vol.16. - P. 2802-2816.
 125. Lima M. da S., Quintans-Junior L.J., de Santana W.A., Kaneto C.M., Soares M.B.P., Villarreal C.F.. Anti-inflammatory effects of carvacrol: Evidence for a key role of interleukin-10. // *European Journal of Pharmacology*. - 2013. - Vol.699. - P. 112–117.
 126. Ma Y., Li Y., Li X., Wu Y.. Anti-Inflammatory Effects of 4-Methylcyclopentadecanone on Edema Models in Mice. // *International Journal of Molecular Sciences*. -2013. - Vol.14. - P. 23980-23992.
 127. Maedeh M., Hamzeh I., Hossein D., Majid A., Reza R.K.. Bioactivity of essential oil from *Satureja hortensis* (Lamiaceae) against three stored-product insect Species. //

- African Journal of Biotechnology. - 2011. - Vol.10, N.34. - P. 6620-6627.
128. Mahboubi M., Kazempour N.. Chemical composition and antimicrobial activity of *Satureja hortensis* and *Trachyspermum copticum* essential oil. // Iranian Journal of microbiology. - 2011. - Vol.3, N.4. - P. 194-200.
 129. Maksimovic Z., D. Stojanovic, I. Sostaric, Z. Dajic and M. Ristic. Composition and radical-scavenging activity of *Thymus glabrescens* Willd. (Lamiaceae) essential oil. // Journal of the Science of Food and Agriculture. - 2008. - Vol.88. - P. 2036-2041.
 130. Mandegary A., Sayyah M., Heidari M.R.. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of *ferula gummosa* boiss in mice and rats. // Daru. - 2004. - Vol.12, - N.2. - P.58-62.
 131. Mao Y.-W., Tseng H.-W., Liang W.-L., Chen I.-Sh., Chen Sh.-T., Lee M.-H.. Anti-Inflammatory and Free Radical Scavenging Activities of the Constituents Isolated from *Machilus zuihoensis*. // Molecules. - 2011. - Vol.16. - P. 9451-9466.
 132. Maryam I., Huzaifa U., Hindatu H., Zubaida S.. Nanoencapsulation of essential oils with enhanced antimicrobial activity: A new way of combating antimicrobial Resistance. // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. - 2015. - Vol.4, N.3. - P. 165-170.
 133. Mayrovitz H.N., Soontupe L.B.. Wound Areas by Computerized Planimetry of Digital Images: Accuracy and Reliability. // Advances in Skin & Wound Care. - 2009. - Vol.22, N.5. - P. 222-229.
 134. Mchedlishvili D., Kuchukashvili Z., Tabatadze T., Davitaia G.. Influence of flavonoids isolated from *Satureja hortensis* L. on hypercholesterolemic rabbits. // Indian journal of pharmacology. - 2005. - Vol.37, N.4. - P. 259-260.
 135. McKay D.L., Blumberg J.B.. A Review of the Bioactivity and Potential Health Benefits of Peppermint Tea (*Mentha piperita* L.). // Phytotherapy Research. - 2006. - Vol.20. -P. 619-633.
 136. Medzhitov R.. Origin and physiological roles of inflammation. // Nature. - 2008. - Vol.454. - P. 428-435.
 137. Meshkatsadat M.H., Rabiei Kh., Shabaninejad Y.. Chemical characterization of

- volatile oils of different parts of *Satureja Bachtarica* Bunge. // Journal of Advances in Chemistry. - 2013. - Vol.5, N.2. - P. 678-684.
138. Miguel M.G.. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. // Molecules. - 2010. - Vol.15. - P. 9252-9287.
 139. Mihajilov-Krstev T., Radnović D., Kitić D., Stojanović-Radić Z., Zlatković B.. Antimicrobial activity of *satureja hortensis* L. essential oil against pathogenic microbial strains. // Archives of Biological Sciences. Belgrade. - 2010. - Vol.62, N.1. - P. 159-166.
 140. Mihajilov-Krstev T., Radnović D., Kitić D.. *Satureja* L. essential oils in prevention and phytotherapy of salmonella infection. // Biotechnology & Biotechnological Equipment. - 2010. - P. 455-459.
 141. Mikaili P., Nezhady M.A.M., Shayegh J., Asghari M.H.. Study of antinociceptive effect of *thymus vulgaris* and *foeniculum vulgare* essential oil in mouse. // International Journal of Academic Research. - 2010. - Vol.2, N.6. - P. 374-376.
 142. Miladi H., Slama R.B., Mili D., Zouari S., Bakhrouf A., Ammar E.. Chemical Composition and Cytotoxic and Antioxidant Activities of *Satureja montana* L. Essential Oil and Its Antibacterial Potential against *Salmonella* Spp. Strains. // Hindawi Publishing Corporation, Journal of Chemistry. - 2013. - Article ID 275698. - 9 pages.
 143. Mills S., Lee J., Banerji G., Pillai S.. International market prospects for sustainably sourced medicinal and aromatic plants from India. - 2008. - 66 pages.
 144. Mohammadi S., Zarei M., Zarei M.M., Salehi I.. Effect of Hydroalcoholic Leaves Extract of *Rhus Coriaria* on Pain in Male Rats. // Anesthesia and Pain Medicine. - 2016. - Vol.6, N.1. - e32128.
 145. Mohammed M.S., Osman W.J.A., Garelnabi E.A.E., Osman Z., Osman B., Khalid H.S., Mohamed M.A.. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. // The Journal of Phytopharmacology. - 2014. - Vol.3, N.4. - P. 275-285.
 146. Momtaz S., Abdollahi M.. An update on pharmacology of *Satureja* species; from antioxidant, antimicrobial, antidiabetes and anti-hyperlipidemic to reproductive stimulation. // International Journal of Pharmacology. - 2010. - Vol.6, N.4. - P. 346-35.

147. Momtaz S., Abdollahi M.. Systematic Review of the Biological Activities of *Satureja* L. Species. // Pharmacology online. – 2008. – Vol.2. – P. 34-54.
148. Munoz J., Navarro C., Noriega V., Pinardi G., Sierralta F., Prieto J.C., Miranda H.F.. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. // Inflammopharmacology. – 2010. – Vol.18 – P. 65–71.
149. Naghibi F., Mosaddegh M., Motamed S.M., Ghorbani A.. Labiatae Family in folk Medicine in Iran: from Ethnobotany to Pharmacology. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2005. – Vol.2. – P. 63-79.
150. Nasir B., Fatima H., Ahmad M., Haq I.. Recent Trends and Methods in Antimicrobial Drug Discovery from Plant Sources. // Austin Journal of Microbiology. – 2015. –Vol.1, N.1. – id1002. – P. 2.
151. Nerio L.S., Olivero-Verbel J., Stashenko E.. Repellent activity of essential oils: A review. // Bioresource Technology. – 2010. – Vol.101. – P. 372–378.
152. Newman D.J., Cragg G.M.. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. // Journal of natural products. – 2007. – Vol.70, N3. – P. 461–477.
153. Nhu-Trang T.T., Casabianca H., Grenier-Loustalot M.F.. Deuterium/hydrogen ratio analysis of thymol, carvacrol, γ -terpinene and p-cymene in thyme, savory and oregano essential oils by gas chromatography–pyrolysis–isotope ratio mass spectrometry. // Journal of Chromatography A. – 2006. – N.1132. – P. 219–227.
154. Niinikoski J., Grislis G., Hunt T.K.. Respiratory Gas Tensions and Collagen in Infected Wounds. // From the Department of Surgery, University of California School of Medicine, San Francisco. – 1972.
155. Nogueira de Melo G.A., Fonseca J.P., Farinha T.O., do Pinho R.J., Damião M.J., Grespan R., da Silva E.L., Bersani-Amado C.A., Cuman R.K.N.. Anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. // Journal of Medicinal Plants Research. – 2012. – Vol.6, N. 35. – P. 4934-4939.
156. Nostro A., Blanco A.R., Cannatelli M.A., Enea V., Flamini G., Morelli I., Roccaro A.S., Alonzo V.. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. // FEMS Microbiology Letters. – 2004. – Vol.230. – P. 191-195.

157. Obeidat M., Shatnawi M., Al-Alawi M., Al-Zu'bi E., Al-Dmoor H., Al-Qudah M., El-Qudah J., Otri I.. Antimicrobial Activity of Crude Extracts of Some Plant Leaves. // Research Journal of Microbiology. - 2012. - Vol.7. - P. 59-67.
158. Oksman-Caldentey K.-M., Inze D.. Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites. // Trends in Plant Science. - 2004. - Vol.9, N.9. - P. 433-439.
159. Oluwatuyi M., Kaatz G.W., Gibbons S.. Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. // Phytochemistry. - 2004. - Vol.65. - P. 3249-3254.
160. Oussalah M., Caillet S., Saucie L., Lacroix M.. Inhibitory effects of selected plantessential oils on the growth of four pathogenic bacteria: *E. coli* O157:H7, *Salmonella* Typhimurium, *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes*. // Food Control. - 2007. - Vol.18. - P. 414-420.
161. Pandey A.K., Singh P., Tripathi N.N. Chemistry and bioactivities of essential oils of some Ocimum species: an overview. // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. -2014. - Vol.4, N.9. - P. 682-694.
162. Pandey A.K., Kumar Sh.. Perspective on Plant Products as Antimicrobials Agents: A Review. // Pharmacologia. - 2013. - Vol.4, N.7. - P. 469-480.
163. Paparella A., Serio A., Chaves López C., Mazzarrino G.. Plant-based intervention strategies for *Listeria monocytogenes* control in foods. // Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education (A. Méndez-Vilas, Ed.). Formatex. - 2013, - P. 1230-1246.
164. Parekh J., Chanda S.. Antibacterial and hytochemical studies on twelve species of Indian medicinal plants. // African Journal of Biomedical Research. - 2007. - Vol.10. - P. 175-181.
165. Park S.-H., Sim Y.B., Kim S.M., Kang Y.J., Lee J.K., Lim S.S., Kim J.K., Suh H.W.. Antinociceptive profiles and mechanisms of orally administered *Aster Koraiensis* extract in the mouse. // Journal of Medicinal Plants Research. - 2011. - Vol.5, N27. - P. 6267-6272.
166. Pathania Sh., Ramakrishnan S.M., Bagler G.. Phytochemica: a platform to explore

- phytochemicals of medicinal plants. // Database. - 2015. - P. 1–8.
167. Peter M.P.J., Venkatesan M., Raj J.Y.. The antibacterial activity and phytochemicals of the leaves of *Stylosanthes Fruticosa*. // International Journal of Phytopharmacy. - 2012. - Vol.2, N.4. - P. 98-106.
 168. Petkovsek Z., Elersic K., Gubina M., Zgur-Bertok D., Starcic Erjavec M.. Virulence Potential of *Escherichia coli* Isolates from Skin and Soft Tissue Infections. // Journal of Clinical Microbiology. - 2009. - Vol.47, N.6. - P. 1811–1817.
 169. Politeo O., Jukic M., Milos M.. Chemical composition and antioxidant capacity of free volatile aglycones from basil (*Ocimum basilicum* L.) compared with its essential oil. // Food Chemistry. - 2007. - Vol.101. - P. 379-385.
 170. Pourjavadian A., Mehraban A., Ganjali H.R.. Influence of water stress and potassium fertilizer on some characteristics of *satireja hortens*. // Biological Forum–An International Journal. - 2015. - Vol.7, N.2. - P. 619-621.
 171. Pushpangadan P., Ijnu T.P., George V.. Plant based anti-inflammatory secondary metabolites. // Annals of Phytomedicine. - 2015. – Vol.4, N.1. – P. 17-36.
 172. Quintans-Júnior L., Moreira J.C.F., Pasquali M.A.B., Rabie S.M.S., Pires A.S., Schröder R., Rabelo Th.K., Santos J.P.A., Lima P.S.S., Cavalcanti S.C.H., Araújo A.A.S., Quintans J.S.S., Gelain D.P.. Antinociceptive Activity and Redox Profile of the Monoterpenes (+)-Camphene, p-Cymene, and Geranyl Acetate in Experimental Models. // Hindawi Publishing Corporation ISRN Toxicology. - 2013, - ID 459530. - 11 pages.
 173. Radji M., Agustama R.A., Elya B., Tjampakasari C.R.. Antimicrobial activity of green tea extract against isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. - 2013. - Vol.3, N.8. - P. 663-667.
 174. Rainsford K.D.. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. // Subcell Biochem. - 2007. - Vol.42. - P. 3-27.
 175. Rajaratnam M., Prystupa A., Lachowska-Kotowska P., Załuska W., Filip R.. Herbal medicine for treatment and prevention of liver diseases. // Journal of Pre-Clinical and

- Clinical Research. - 2014. - Vol.8, N.2. - P. 55-60.
176. Ramezani M., Amin Gh., Jalili E.. Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of Hydroalcohol Extract of *Vitex agnus castus* Fruit. // World Academy of Science, Engineering and Technology. - 2010. - Vol.64. - P. 619-621.
 177. Rao P.K.. Oral Candidiasis – A Review. // International Scholarly Journal of Medicine. - 2012 - Vol.2, N.2. - P. 26-30.
 178. Rao P.P.N., Kabir S.N., Mohamed T.. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Progress in Small Molecule Drug Development. // Pharmaceuticals. - 2010.- Vol.3. - P. 1530-1549.
 179. Raut J.S., Karuppayil S.M.. A status review on the medicinal properties of essential oils. // Industrial Crops and Products. - 2014. - Vol.62. - P. 250–264.
 180. Roda R.P., Bagán J.V., Bielsa J.M.S., Pastor E.C.. Antibiotic use in dental practice. A review. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. - 2007. - N.12. - P. 186-192.
 181. Roldán L.P., Díaz G.J., Durringer J.M.. Composition and antibacterial activity of essential oils obtained from plants of the Lamiaceae family against pathogenic and beneficial bacteria. // Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. - 2010. - Vol.23. - P. 451-461.
 182. Ross-Gillespie A., Weigert M., Brown S.P., Kummerli R.. Gallium-mediated siderophore quenching as an evolutionarily robust antibacterial treatment. // Evolution, Medicine, and Public Health. - 2014. - P. 18–29.
 183. Rout S.P., Choudary K.A., Kar D.M., Das L., Jain A.. Plants in traditional medicinal system-future source of new drugs. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. - 2009. - Vol.1, N.1. - 23 pages.
 184. Rumbaugh K.P., Griswold J.A., Iglewski B.H., Hamood A.N.. Contribution of Quorum Sensing to the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in Burn Wound Infections. // Infection and Immunity. - 1999. - Vol.67, N.11. - P. 5854–5862.
 185. Rusenova N., Parvanov P.. Antimicrobial activities of twelve essential oils against microorganisms of veterinary importance. // Trakia Journal of Sciences. - 2009. - Vol.7, N.1. - P. 37-43.

186. Sabale P., Bhimani B., Prajapati Ch., Sabale V.. An overview of medicinal plants as wound healers. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. - 2012. - Vol.2, N.11. - P. 143-150.
187. Sabzghabae A.M., Davoodi N., Ebadian B., Aslani A., Ghannadi A.. Clinical evaluation of the essential oil of "*Satureja Hortensis*" for the treatment of denture stomatitis. // Dental Research Journal. - 2012. - Vol.9, N.2. - P. 198-202.
188. Sadeghi H., Zarezade V., Sadeghi H., Toori M.A., Barmak M.J., Azizi A., Ghavamizadeh M., Mostafazadeh M.. Anti-inflammatory Activity of *Stachys Pilifera* Benth. // Iran Red Crescent Medical Journal. - 2014. - Vol.16, N.9. - e19259.
189. Saeidnia S., Sepehrizadeh Z., Gohari A.R., Jaber E., Amin G.R., Hadjiakhoondi A.. Determination of Genetic Relations among Four *Salvia L.* Species Using RAPD Analysis. // World Applied Sciences Journal. - 2009. - Vol.6, N.2. - P. 238-241.
190. Sajjadi S.E.. Analysis of the essential oils of two cultivated basil (*Ocimum basilicum* L.) from Iran. // DARU-Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2006. - Vol.14. - P. 128-130.
191. Santoyo S., Cavero S., Jaime I., Ibañez E., Señoráns F.J., Regler G.. Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with antimicrobial activity from *Origanum vulgare* L. determination of optimal extraction parameters. // Journal of Food Protect. -2006. - Vol.69, N2. - P. 369-375.
192. Sarmento-Neto J.F., do Nascimento L.G., Felipe C.F.B., de Sousa D.P.. Analgesic Potential of Essential Oils. // Molecules. - 2016. - Vol.21, N.20. - 29 pages.
193. Savoia D.. Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. // Future Microbiol. - 2012. - Vol.7, N.8. - P. 979-990.
194. Shaik G., Sujatha N., Mehar S.K.. Medicinal plants as source of antibacterial agents to counter *Klebsiella pneumoniae*. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. - 2014. -Vol.4, N.1. - P. 135-147.
195. Sharief N., Srinivasulu A., Veni P.S., Rao V.U.M.. Quantification of Tannins, Antioxidant Capacity and Antibacterial Activities of Stem extracts of *Avicennia marina*

- (L). // International Journal of Biological & Medical Research. - 2014. - Vol.5, N.1. - P. 3869-3873.
196. Sher A.. Antimicrobial Activity Of Natural Products From Medicinal Plants. // GomalJournal of Medical Sciences. - 2009. - Vol.7, N.1 - P. 72-78.
 197. Shojaii A., Fard M.A.. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pimpinella anisum*. // ISRN Pharmaceutics. - 2012. - Article ID 510795. - 8 pages. - doi:10.5402/2012/510795
 198. Shylaja H., Lakshman K., Kar N., Maurya V., Viswanatha G.L.. Analgesic and anti-inflammatory activity of topical preparation of *Lantana Camara* leaves. // Pharmacologyonline. - 2008. - Vol.1. - P. 90-96.
 199. Silva J., Abebe W., Sousa S.M., Duarte V.G., Machado M.I.L., Matos F.J.A.. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. // Journal of Ethnopharmacology. - 2003. - Vol.89. - P. 277-283.
 200. Silva N.C.C., Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. // The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. - 2010. - Vol.16, N.3. - P. 402-413.
 201. Singh G., Maurya S., deLampasona M.P., Catalan C.. Chemical constituents, antimicrobial investigations and antioxidative potential of volatile oil and acetone extract of star anise fruits. // Journal of the Science of Food and Agriculture. - 2006. - Vol.86. - P. 111-121.
 202. Singh O., Khanam Z., Misra N., Srivastava M.K.. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. // Pharmacognosy Reviews. - 2011. - Vol.5, N.9. - P. 82-95.
 203. Skocibusic M., Bezic N.. Phytochemical Analysis and In vitro Antimicrobial Activity of Two *Satureja* Species Essential Oils. // Phytotherapy research. - 2004. - Vol.18. - P. 967-970.
 204. Slonczewski J.L., Foster J.W.. Microbial Infection of Burn Wounds. // Microbiology. - 2010. - second edition.
 205. Souto A.L., Tavares J.F., da Silva M.S., Diniz M. de F.F.M., de Athayde-Filho P.F., Filho J.M.B.. Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids: An Update from 2000 to 2010. //

- Molecules. - 2011. - Vol.16. - P. 8515-8534.
206. Stanic G., Samarzija I.. Diuretic activity of *Satureja montana* Subsp. *montana* extracts and oil in rats. // *Phytotherapy Research*. - 1993. - Vol.7, N.5. - P. 363-366.
 207. Szliszka E., Skaba D., Czuba Z.P., Krol W.. Inhibition of Inflammatory Mediators by Neobavaisoflavone in Activated RAW264.7 Macrophages. // *Molecules*. - 2011. - Vol.16. - P. 3701-3712.
 208. Taherian A.A., Babaei M., Vafaei A.A., Jarrahi M., Jadidi M., Sadeghi H.. Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *thymus vulgaris*. // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2009. - Vol. 22, N.1. - P. 83-89.
 209. Teixeira B., Marques A., Ramos C., Nengc N.R., Nogueirac J.M.F., Saraiva J.A., Nunes M.L.. Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils industrial crops and products. // *Industrial Crops and Products*. - 2013. - Vol.43. - P. 587–595.
 210. Tenover F.C.. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. // *The American Journal of Medicine*. - 2006. - Vol.119, N.6. supplement 1, - P. S3–S10.
 211. Tirapelli C.R., Ambrosio S.R., de Oliveira A.M., Tostes R.C.. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: A therapeutic promise for the treatment of hypertension. // *Fitoterapia*. - 2010. - Vol.81. - P. 690–702.
 212. Uгла M.N.M.A.. Synthesis, characterization and evaluation of topical anti-inflammatory activity of dimethyl 4-oxo-2,6-diphenylcyclohexane-1,1-dicarboxylate. // *Asian journal of Pharmacy and Life science*. - 2011. - Vol.1, N.4. - P. 385-390.
 213. Ulku K.-Y.N., Baykan S., Ozturk B., Apaydin S., Tuglular I.. Evaluation of the Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of *Satureja thymbra* L. Essential Oil. // *Pharmaceutical Biology*. - 2006. - Vol.44, N.8. - P. 585–591.
 214. Ultee A., Kets E.P.W., Smid E.J.. Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. // *Applied and Environmental Microbiology*. - 1999. - Vol.65, N.10. - P. 4606–4610.
 215. Upadhyay A., Upadhyaya I., Kollanoor-Johny A., Venkitanarayanan K.. Combating Pathogenic Microorganisms Using Plant-Derived Antimicrobials: A Minireview of the

- Mechanistic Basis. // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. - 2014. - Article ID 761741. - 18 pages.
216. Veeresham C.. Natural products derived from plants as a source of drugs. // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. - 2012. - Vol.3, N.4. - P. 200-201.
 217. Vetriselvan S., Subasini U., Velmurugan C., Muthuramu T., Jothi Sh., Revathy. Anti-inflammatory activity of cucumis sativus seed in carrageenan and xylene induced edema model using albino wistar rats. // International Journal of Biopharmaceutics. - 2013. - Vol.4, N.1. - P. 34-37.
 218. Vosough-Ghanbari S., Rahimi R., Kharabaf Sh., Zeinali Sh., Mohammadirad A., Amini S., Yasa N., Salehnia A., Toliat T., Nikfar Sh., Larijani B., Abdollahi M.. Effects of *Satureja khuzestanica* on Serum Glucose, Lipids and Markers of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. // eCAM. -2010. - Vol.7, N.4. - P. 465-470.
 219. Wang J., Mongayt D., Torchilin V.P. Polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs: Preparation and anticancer activity in vitro of paclitaxel incorporated into mixed micelles based on poly (ethylene glycol)-lipid conjugate and positively charged lipids. // Journal of Drug Targeting. - 2005. - Vol.13, N.1. - P. 73-80.
 220. Wendakoon Ch., Calderon P., Gagnon D.. Evaluation of Selected Medicinal Plants Extracted in Different Ethanol Concentrations for Antibacterial Activity against Human Pathogens. // Journal of Medicinally Active Plants. - 2012. - Vol.1, N.2. - P. 59-68.
 221. Westh H., Zinn Ch.S., Rosdahl V.T.. An International Multicenter Study of Antimicrobial Consumption and Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates from 15 Hospitals in 14 Countries. // Microbial drug resistance. - 2004. - Vol.10. - P.169-176.
 222. WHO. Quality control methods for medicinal plant materials. - 1998.
 223. Wink M. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. // Phytochemistry. - 2003. - N.64. - P. 3-19.

224. Xu J., Zhou F., Ji B.P., Pei R.s., Xu N.. The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. // *Letters in Applied Microbiology*. - 2008. - Vol.47. - P. 174-179.
225. Yadav A., Sharma M., Yadav S., Chaudhary U.. Resistance Pattern of *Escherichia coli* Isolates from Surgical Wound Infections. // *Indian Medical Gazette*. - 2012. - P. 423-424.
226. Yamasaki K., Nakano M., Kawahata T., Mori H., Otake T., Ueba N., Oishi I., Inami R., Yamane M., Nakamura M., Murata H., Nakanishi T. Anti-HIV-1 activity of herbs in *Labiatae*. // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. - 1998. - Vol.21, N.8. - P. 829-833.
227. Yang Y., Lee G.J., Yoon D.H., Yu T., Oh J., Jeong D., Lee J., Kim S.H., Kim T.W., Cho J.Y.. ERK1- and TBK1-targeted anti-inflammatory activity of an ethanol extract of *Dryopteris crassirhizoma*. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2013. - Vol.145. - P. 499-508.
228. Yesuf A., Asres K.. Wound healing and antiinflammatory properties of *Allophylus abyssinicus* (Hochst.) Radlk. // *Phytopharmacology*. - 2013. - Vol.4, N2. - P. 442-453.
229. Zarshenas M.M., Krenn L.. Phytochemical and Pharmacological Aspects of *Salvia mirzayanii* Rech. f. & Esfand. // *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. - 2015. - Vol.20, N.1. - P. 65-72.
230. Zhang D., Liu R., Sun L., Huang Ch., Wang Ch., Zhang D.-M., Zhang T.-T., Du G.-H.. Anti-Inflammatory Activity of Methyl Salicylate Glycosides Isolated from *Gaultheria yunnanensis* (Franch.) Rehder. // *Molecules*. - 2011. - Vol.16. - P. 3875-3884.
231. Zheljazkov V.D., Cantrell C.L., Tekwani B., Khan S.I.. Content, composition, and bioactivity of the essential oils of three basil genotypes as a function of harvest // *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. - 2008. - Vol.56. - P. 380-385.
232. Zomorodian K., Ghadiri P., Saharkhiz M.J., Moein M.R., Mehriar P., Bahrani F., Golzar T., Pakshir K., Fani M.M.. Antimicrobial Activity of Seven Essential Oils from Iranian Aromatic Plants Against Common Causes of Oral Infections. // *Jundishapur Journal of Microbiology*. - 2015. - Vol.8, N.2. - P. e17766.