

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻՒԻԹԱՐ 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 ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2017

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

МАНДЖИКЯН АННА ПЕТРОСОВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ ИЗ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ ЧАБЕРА САДОВОГО

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 15.00.01 - «Фармацевтика»

ЕРЕВАН 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

դեղագործական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Մ.Գ. Բալասանյան
**Պաշտոնական
ընդդիմախոսներ՝**
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Ա.Ս. Հովհաննիսյան
բժշկական գիտությունների թեկնածու,
դոցենտ Կ.Ղ. Մանուկյան

Առաջատար

կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան,
Ֆարմացիայի ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2017թ. ապրիլի 27-ին ժամը 14⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գործող ԲՈՀ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2017թ. մարտի 27-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
գիտական քարտուղար պրոֆեսոր Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци.

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,
профессор М.Г. Баласанян

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук,
профессор А.С. Оганесян
кандидат медицинских наук,
доцент К.Г. Манукян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет,
Институт фармации

Защита диссертации состоится 27 апреля 2017г. в 14⁰⁰ на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК при Ереванском государственном медицинском университете имени М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета имени М. Гераци.

Автореферат разослан 27 марта 2017г.

Ученый секретарь

специализированного совета



доктор биологических наук,

профессор А.С. Тер-Маркосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը: Դեղերի հայտնաբերումը և զարգացումը դեղաբուսական հումքից շարունակում է մնալ ժամանակակից դեղագիտության արդարացված ուղղություններից (Atanas G. Atanasov et al., 2015): Դրա հստակ ապացույցն ԱՀԿ-ի տվյալներն են (Simon Mills 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 (David J. Newman and Gordon M. Cragg, 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 (Alam Sher, 2009): Բացի այդ, բույսերում կենսաբանական ակտիվ նյութերը ներկայացված են միաժամանակ մի քանի միացությունների և անզամ իզոմերների ձևով, ինչը կարևորում է վերջիններիս կիրառումը պոլիվալենտ ախտածնությամբ բնութագրվող շեղումների շտկման համար: Այս առումով ուշագրավ է բույսերի կիրառումը որպես հակաբորբոքային ազդեցությամբ օժտված պատրաստուկների ստեղծման աղբյուր՝ բորբոքմանն ուղեկցող գործընթացների համուղղման նպատակով (Peter Csermely 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 խոցազոյացումը, արյունահոսությունը, նեֆրոպաթիան և այլն (Igbe I. and Inarumen G.O., 2013): Բուսական ծագման հակաբորբոքային ազդեցությամբ պատրաստուկների փնտրտույթը 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 ամիրիինները, բորնետլը, գերանիոլը, կարվակրոլը, մենթոլը, լինալոլը, α և β պինենները, թիմոլը, ցինեոլը, էվգենոլը, գամմա տերպինենը (Bárbara Teixeira 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 փնտրտույքը (Maher Obeidat et al., 2012): Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցված է, որ բուսական ծագման հակամանրէային միջոցներն ունեն տարբեր ինֆեկցիոն հիվանդություններ բուժելու հսկա թերապևտիկ հնարավորություն՝ հանդիսանալով հակամանրէային համալիր թերապիայի կարևոր աղբյուր (Lević Jovanka et al., 2011):

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ ուսումնասիրվել է Հայաստանում մշակվող խուլեղինջազգիների ընտանիքի ծիրորն պարտեզայինի հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ 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 (Valerija Dunkic 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 (Nada Bezic et al., 2005) հատկապես հանդիպում է ծիրորն պարտեզայինը: Չնայած այս բույսին նվիրված մեծ թվով հետազոտություններին՝ բացակայում են ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված պատրաստի դեղաձևերը, և դրանց կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունները: Այս ամենը հիմք հանդիսացավ Հայաստանում մշակվող ծիրորն պարտե-

զայինի 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 ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղից ստացված դեղաձևերի դեղաբանական ակտիվության հետազոտումը:

Հետազոտության նպատակի իրականացման համար կատարվել է Հայաստանում մշակվող ծիթրոն 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 հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրում,
- եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրում,
- տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ակտիվության ուսումնասիրում:

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

Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի դեղաբանական ակտիվության ուսումնասիրումը հանգեցրեց վերջինիս հականոցիցեպտիվ 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 ծիթրոն 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 ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղում արոմատիկ մոնոտերպենների շոշափելի քանակությունների հայտնաբերումը կարող է հիմք հանդիսանալ բուսական հումքը կիրառելու որպես տերպենոիդների ստացման աղբյուր:

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

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

Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը: Աշխատանքի արդյունքները զեկուցվել են ԵՊԲՀ-ի երիտասարդ գիտնականների միջազգային գիտաժողովում, Մոսկվայում՝ XIX “Человек и лекарство” ռուսական ազգային կոնգրեսում, Սանկտ-Պետերբուրգում՝ “PhysioMedi” V և VI միջազգային գիտագործնական համաժողովներում, ՀՀ ԳԱԱ 70 ամյակին նվիրված՝ «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանության զարգացման հեռանկարները-4» երիտասարդ գիտնականների գիտաժողովում, ԵՊԲՀ տարեկան հաշվետու գիտաժողովում, Կուրսկում՝ 79-րդ համառուսաստանյան գիտաժողովում, Սան Ֆրանցիսկոյում՝ «Դեղերի քիմիա և դեղերի համակարգչային կառուցում» 3-րդ միջազգային գիտաժողովում: Աշխատանքը նախնական փորձաքննության է ենթարկվել ԵՊԲՀ-ի գիտակորոդինացիոն խորհրդում 2016թ. նոյեմբերի 2-ին, արձանագրություն թիվ 7:

Հրապարակումները: Ատենախոսության թեմայով տպագրվել է 10 աշխատանք:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսությունը շարադրված է 115 տպագրական էջերի վրա և բաղկացած է հետևյալ բաժիններից՝ ներածություն, գրական ակնարկ, հետազոտության նյութ ու մեթոդներ, արդյունքներ և դրանց քննարկում, ամփոփում, եզրակացություններ, գրականության ցանկ, որը ներառում է 232 աղբյուր: Աշխատանքը լուսաբանված է 26 նկարներով և 5 աղյուսակներով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Աշխատանքի նպատակն իրականացնելու համար կատարվել է.

- **Ծիթրոն պարփեզայինի հավաք, չորացում, մանրացում** ըստ ԴՓ XI-ի (ԴՓ XI, 1998):
- **Մանրացված դեղաբուսական հումքի փարբերակում և որակի գնահատում** մանրադիտակային հետազոտությանը Pleuger XSZ107 մանրադիտակի օգնությամբ միկրոպատրաստուկի ստացման տաք խոնավացման եղանակով (A.A. Долгова и E.Я. Ладыгина, 1966): Որոշվել է նաև հումքի բացարձակ խոնավությունը չորացման եղանակով (ԴՓ XI, 1998):
- **Ծիթրոն պարփեզայինի փերեններից եթերայուղի ստացում և քանակական պարունակության որոշում** Գինգբուրգի ջրային գոլորշիներով թորման եղանակով (ԴՓ, XI, 1990, WHO, 1998):
- **Ստացված եթերայուղի քիմիական բաղադրության ուսումնասիրում** գազային քրոմատոգրամ մաս-սպեկտրաչափական (ԳՔ-ՄՍ) եղանակով (Djamel Djeneane, et al., 2013):
- **Ուսումնասիրվող բույսի եթերայուղից հեղուկալ դեղածների ստացում** էմուլսիա՝ էմուլգացված 1%-անոց դիմեթիլսուլֆօքսիդով (DMSO), քսուլեներ՝ էմուլսիոն տեսակի SS-4 և ջրա-էմուլսիոն երկու տեսակի քսուլային հիմքերի կիրառմամբ (քսուլային հիմք 1-Arprimed, քսուլային հիմք 2-Eskopharm), որոնք պահվել են 4-5 °C պայմաններում:
- **Ծիթրոն պարփեզայինի փերենների եթերայուղի և դրա հիման վրա ստացված քսուլենների հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրում** քսիլոլով մակաձված ականջի սուր բորբոքման մոդելում (Igbe I. and Inarumen G.O., 2013) և ականջների կտրվածքների հյուսվածաբանական հետազոտմամբ:
- **Ուսումնասիրվող եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ազդեցության գնահատում** «Tail-flick» թեստի միջոցով (Фисенко Ф.П. и соавт., 2000):
- **Ստացված յուղի հականանրեային ակտիվության հետազոտում** դիսկ-դիֆուզիոն եղանակով՝ ըստ փորձարկվող մանրէների ստանդարտ շտամների աճի ընկճման զոնայի (Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, 2004):
- **Ծիթրոն պարփեզայինի եթերայուղից ստացված քսուլի վերքամոքիչ ազդեցության գնահատում** պլանիմետրիկ եղանակով՝ ըստ վերքային մակերեսի չափսերի (Garros I.D. et al., 2006) և pH-ի փոփոխությունների (multitest IPL-112, Semico), ինչպես նաև այրվածքային մակերեսի էքսուդատի մանրէաբանական ուսումնասիրության:

Փորձերը կատարվել են 150-200գ քաշով, թվով 175 սպիտակ ոչ ցեղային առնետների մոտ՝ սննդի և ջրի հասանելիության պայմաններում: Կենդանիները պահվել են օդափոխվող լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում, յուրաքանչյուր վանդակում 6–ական կենդանի, 12/12 ժամ լույս/մութ պայմաններում (Soo-Hyun Park et al., 2011):

Փորձերում օգտագործվել են հետևյալ նյութերը. Հայաստանի Հանրապետության Մասիսի շրջանից 2009-2011թթ. հավաքված ծիթրոն պարտեզայինի տերևներից ստացված բուսական հումք, մեթանոլ («Sigma Aldrich» Germany), քլորալ հիդրատի 4%-անոց լուծույթ, NaCl-ի 0.9 %-անոց լուծույթ (Liqvor), 1%-անոց դիմեթիլսուլֆօքսիդ–DMSO (Ереванская ХФФ), քսիլոլ (Рeаxim), ֆորմալինի 10%-անոց լուծույթ, պարացետամոլի փոշու ստանդարտ նմուշ (Արփիմեդ), ջրաէմուլսիոն և էմուլսիոն քսուքային հիմքեր (Arpimed, Eskopharm, Al-Fayasel Laboratories, Amman-Jordan), մանրէային ստանդարտ շտամներ՝ *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231 (USA):

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:

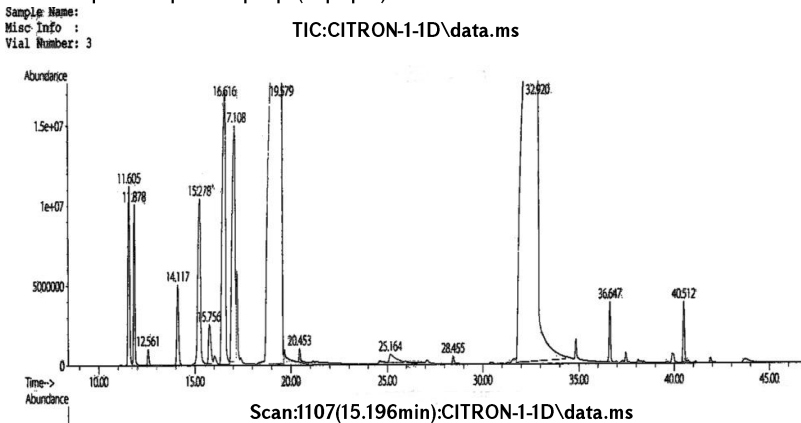
Պարամետրիկ վիճակագրության համապատասխան թեստերը կիրառվել են տվյալների շարքերի բաշխման նորմալությունը նախապես ըստ Կոլմոգորով-Սմիրնովի ստուգելուց հետո: Երկու խմբերի դեպքում կիրառվել է Ստյուդենտի անկախ խմբերի երկկողմանի t-թեստի տարբերակը: Երկուսից ավել խմբերի ժամանակ դիսպերսիայի հավասարության դեպքում կիրառվել է միաշափ 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:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴԻԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Ծիթրոն պարտեզայինի բուսական հումքի և դրանից ստացված եթերայուղի որակական և քանակական վերլուծությունը: Բուսական հումքի վերլուծության նպատակով նախ կատարվել է ծիթրոն պարտեզայինի չորացված տերևների մանրադիտակային ուսումնասիրություն, որի արդյունքում բացահայտվել են խուլեդինջագգինների ընտանիքին բնորոշ կառուցվածքով բազմաթիվ եթերայուղային գեղձիկներ, ինչպես նաև կեո գորտնուկավոր բազմաբջիջ և կոնաձև գորտնուկավոր միաբջիջ մազիկներ:

Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի դեղահումքից, որում մնացորդային խոնավությունը կազմում էր 9.5%, Գինգբուրգի ջրային գոլորշիներով թորման եղանակով ստացվել է բույսի եթերայուղը, որի քանակական պարունակությունը հասնում է մինչև 2.9%-ի:

Գազային քրոմատագրում մաս-սպեկտրաչափական վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել ստացված եթերայուղում արոմատիկ մոնո- և դիտերպենոիդների հարուստ պարունակություն: Եթերայուղում հայտնաբերված 13 բաղադրամասերից առավել բարձր տոկոսային պարունակություն ունեն կարվակրոլը և Կ-տերպինենը, որոնց քանակը կազմում է եթերայուղի 42.3% և 32% համապատասխանաբար (նկար 1):



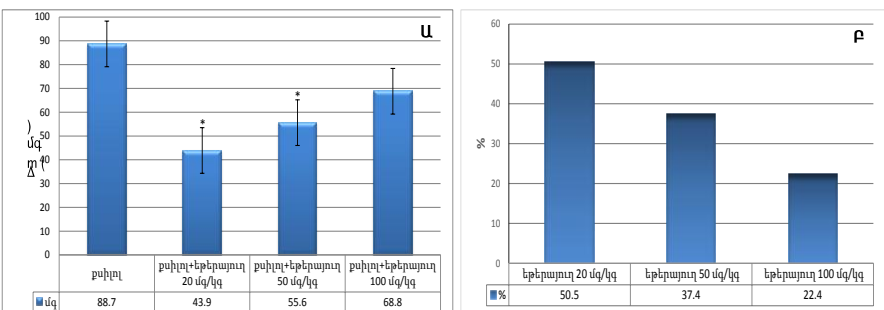
**Նկար 1. Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի քրոմատագիրը
ԳԶՄՍ եղանակով**

Բազմակողմանի դեղաբանական ազդեցությամբ օժտված բարձր քանակներով նշված միացությունների առկայությունը հիմք հանդիսացավ հետագա հետազոտություններում ուսումնասիրելու ծիթրոնի եթերայուղի հակաբորբոքային, հականոցիցեպտիվ և հակամանրէային ազդեցությունները:

Ծիթրոն պարտեզայինի փերնների եթերայուղի և դրա հիման վրա սրացված քսուքի հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրումը: Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է առնետների ականջի՝ քսիլոլով հարուցված սուր բորբոքման մոդելում, այտուցված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության փոփոխմամբ, ինչպես նաև բորբոքման օջախի հյուսվածաբանական բնութագրերի վերլուծությամբ:

Ուսումնասիրվող եթերայուղի հակաբորբոքային ազդեցությունը հետազոտվել է դրա էմուլսիայի ն/ո ներմուծման պայմաններում 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերով՝ ներարկելով այն առնետներին (բացառությամբ ստուգիչ խմբի) վնասում առաջացնելուց 30ր առաջ: Վնասումը մակաձվել է մշակելով յուրաքանչյուր առնետի աջ ականջի արտաքին և ներքին մակերեսները 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 հետագա 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 համապատասխանաբար ($p > 0.05$) (նկար 2):



Նկար 2. Ծիթրոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի տարբեր դեղաչափերի հակաբորբոքային ազդեցությունը՝ Ա-զանգվածների տարբերությամբ, Բ-տոկոսներով
*M±SE, n=10, * p<0.05 ստուգիչ խմբի համեմատ*

Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակաբորբոքային ակտիվությունը հաստատվեց առնետների ականջների բորբոքված հատվածների հեմատոքսի-
լինոլ և էոզինոլ ներկված կտրվածքների հիստոլոգիական ուսումնասիրության
արդյունքներով:

Այսպես, ստուգիչ խմբի առնետների ականջների կտրվածքների հյուսվա-
ծաբանական հետազոտումն ականջի դերմալ հյուսվածքում բացահայտեց այն-
պիսի պաթոլոգիական խանգարումներ, ինչպիսիք են մազերի ֆոլիկուլների,
ճարպագեղձերի և քրտնագեղձերի քայքայումը: Բացի այդ, ստուգիչ խմբի կեն-
դանինների ականջի կտրվածքները բնութագրվում են նաև դերմիսի ռետիկուլյար
շերտում հայտնաբերվող 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 կի-
րառման պայմաններում տարբերակվում են նաև քրտնագեղձերի և ճարպագեղ-
ձերի ծորանները, ինչպես նաև համապատասխան հիստոլոգիական կառույցներ
պարունակող դերմալ ռետիկուլյար շերտը լավ զարգացած է: Եթերայուղի
ներարկման պայմաններում հստակ արտահայտվում են նաև մկանային և
աճառային հյուսվածքները, որոնք ստուգիչ խմբում դեֆորմացված էին:

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ Հայաստանում մշակվող
ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղը ցուցաբերում է հակաբորբոքային ակտի-
վություն քսիլոլով մակաձված սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում՝
նպաստելով բորբոքման օջախի ռեգեներացիային և պահպանելով բորբոքված
հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը:

Վերը ներկայացված տվյալները հիմք հանդիսացան ծիթրոն պարտեզա-
յինի տերևների եթերայուղից նոր դեղաձևի՝ 10%-անոց քսուքի ստացման և դրա
հակաբորբոքային ազդեցության ուսումնասիրության համար: Այդ նպատակով
քսիլոլով վնասելուց 15ր անց առնետների աջ ականջին քսվել է բարակ շերտով
քսուք, իսկ ձախ ականջին 2 տարբեր արտադրողներից ստացված համապա-
տասխան քսուքային հիմքեր:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ծիթրոն պարտեզայինի
եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքները ցուցաբերում են հակաբորբոքային
ակտիվություն՝ կանխելով այտուցի զարգացումը: Ընդ որում, ինչպես վկայում են
ստացված տվյալները, եթերայուղի տարբեր քսուքային հիմքերի վրա պատ-
րաստված քսուքների ազդեցությունները գրեթե նույնն են: Այսպես, առաջին և
երկրորդ քսուքային հիմքերի վրա ստացված քսուքները, որոնց կիրառման

պայմաններում առողջ և բորբոքված ականջների զանգվածների տարբերությունները կազմում են 12.4 ± 3.6 մգ և 10.5 ± 2 մգ ($p < 0,05$), բորբոքումը կանխում են քսուքային հիմքի համեմատ 12.3 և 11.4% համապատասխանաբար: Ստուգիչ խմբի կենդանիների համար, որոնց աջ ականջները մշակվել են միայն քսուքային հիմքերով, իսկ ձախը ծառայել է համեմատության համար, զանգվածների տարբերություն երկու քսուքային հիմքերի դեպքում էլ գրեթե չի գրանցվել:

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

Ծիթրոն պարտեզայինի փերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիկ ազդեցությունը: Ծիթրոն պարտեզայինի համար մեր կողմից հաստատված հակաբորբոքային ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքները և բույսի եթերայուղում տերպենոիդների շոշափելի քանակների հայտնաբերումը, որոնք համաձայն մի շարք հեղինակների կատարած ուսումնասիրությունների օժտված են ցավազրկող հատկությամբ (Masumeh Jalalvand et al., 2014), հիմք հանդիսացան Հայաստանում մշակվող ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հականոցիցեպտիկ ակտիվության ուսումնասիրման համար:

Այդ նպատակով առնետները փորձարկվել են «Tail-flick» թեստում, որի պայմաններում ըստ կենդանիների պոչի հետձգման ժամանակի փոփոխությունների գնահատվել է ծիթրոն պարտեզայինի հումքից ստացված եթերայուղի էմուլսիոն լուծույթների 20, 50 և 100 մգ/կգ դեղաչափերի ազդեցությունը ն/ո ներմուծումից 30, 60, 90 և 120ր հետո: Առնետների պոչի այրվածքից խուսափելու նպատակով՝ կենդանիները ենթարկվել են ներթափանցող լույսի ազդեցությանը 20վրկ չգերազանցող ժամանակահատվածում (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

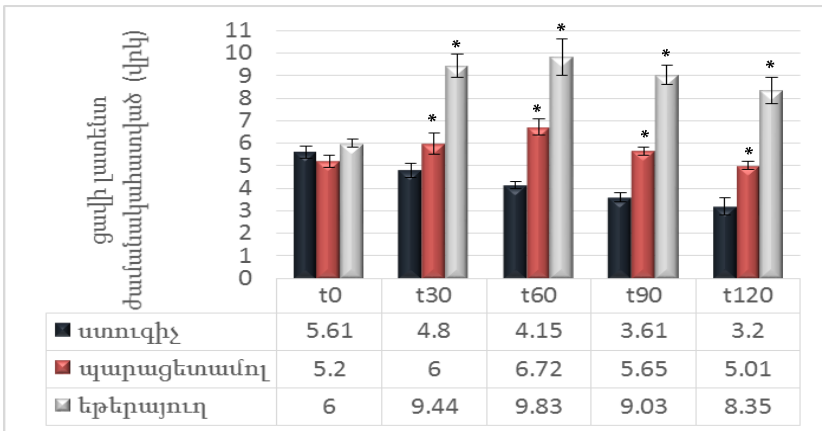
Ծիթրոն պարտեզայինի փերևների եթերայուղի հականոցիցեպտիկ ազդեցությունը ($M \pm SE$, $n=10$)

Ժամանակ (n)	Պոչի հետձգման ժամանակ (վրկ)			
	Ստուգիչ (NaCl 0.9 % էթ)	Ծիթրոնի 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	$8.94 \pm 0.53^*$	$9.44 \pm 0.53^*$	$8.06 \pm 0.87^*$
60	4.15 ± 0.16	$7.94 \pm 0.88^*$	$9.83 \pm 0.82^*$	$7.31 \pm 0.9^*$
90	3.61 ± 0.2	$7.52 \pm 0.9^*$	$9.03 \pm 0.43^*$	$8.96 \pm 0.72^*$
120	3.2 ± 0.37	$6.85 \pm 0.62^*$	$8.35 \pm 0.58^*$	$7.72 \pm 0.57^*$

* $p < 0,001$ սպուդիչ խմբի համեմատ

«Tail flick» թեստում ստացված արդյունքները փաստում են ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի արտահայտված հականոցիցեպտիվ ակտիվության մասին: Ընդ որում, նշված ազդեցությունը կրում է դեղաչափ կախյալ բնույթ՝ ամենաբարձր հականոցիցեպտիվ ակտիվությունն արտահայտվում է ծիթրոն 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 և 100 մգ/կգ դեղաչափերի համար կազմել է 50.3% և 41.8% համապատասխանաբար: Ստացված տվյալները հաստատվել են նաև գրականության մեջ ընդունված նոցիցեպցիայի առավելագույն հնարավոր ազդեցության տոկոսի հաշվարկով:

Համաձայն գրականության տվյալների՝ «Tail-flick» թեստում հականոցիցեպտիվ ակտիվություն են ցուցաբերում առավելապես կենտրոնական մեխանիզմով ազդող միացությունները: Ծիթրոնի 50 մգ/կգ դեղաչափով եթերայուղի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը համեմատվել է պարացետամոլի (300 մգ/կգ դեղաչափով) նման էֆեկտների հետ, հիմք ընդունելով այս դեղին բնորոշ գերազանցապես կենտրոնական ազդեցության մեխանիզմը, ինչը հիմք է հանդիսացել նման մոտեցման համար նաև բազմաթիվ այլ հետազոտություններում (Munoz J., et al., 2010): Ինչպես վկայում են ստացված արդյունքները, ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի ազդեցությունը համեմատելի է և անգամ գերազանցում է պարացետամոլի հականոցիցեպտիվ ազդեցությանը (նկար 3):



Նկար 3. Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի և պարացետամոլի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունները (M±SE, n=10)

**p<0,001 ստուգիչ խմբի համեմատ*

Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվության

ուսումնասիրումը: Ծիթրոն պարտեզայինի հակամանրէային ակտիվությունն ուսումնասիրվել է in vitro պայմաններում դիսկ-դիֆուզիոն եղանակով առանձին մանրէային ստանդարտ շտամների վրա: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ բույսի եթերայուղը ցուցաբերում է բավական բարձր ակտիվություն փորձարկված բոլոր մանրէային շտամների նկատմամբ, 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 շտամների աճի ընկճումը հետազոտվող եթերայուղի ազդեցությամբ: Ընդ որում, դրանցից առավել բարձր զգայունություն են ցուցաբերել *Candida albicans* ATCC 10231 սնկային շտամը, ինչպես նաև գրամ (+) *B. subtilis* ATCC 6633 և գրամ (-) *P. aeruginosa* բակտերիալ շտամները:

Ուսումնասիրվող եթերայուղի տարբեր նոսրացումների փորձարկումների արդյունքներն ըստ մանրէների աճի զոնայի ընկճման, պարզաբանեցին, որ 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 (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

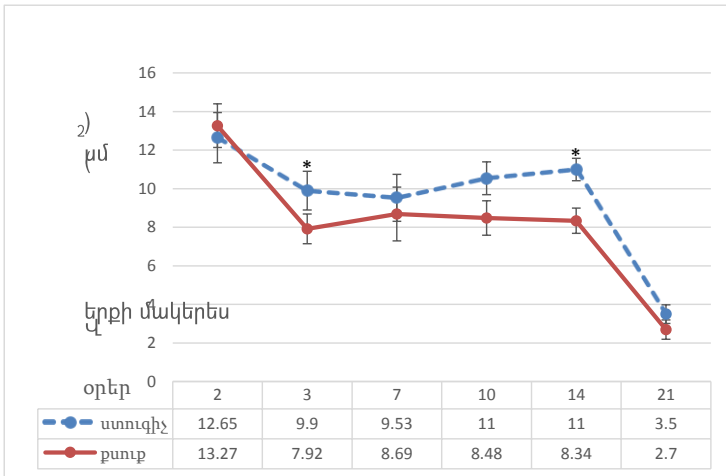
Ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հակամանրէային ակտիվությունը (M±SD, n=6)

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

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

Ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի վերքամոքիչ ազդեցության ուսումնասիրումը: 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 հատկությամբ, ինչի մասին են վկայում վերջինիս՝ վերքային մակերեսը փոքրացնելու, այրվածքային վերքի ձևավորման ընթացքում նկատվող pH-ի բարձրացումը կանխելու և մանրէների աճն 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%-ով, 9,9%-ով, 23%-ով և 24%-ով համապատասխանաբար դիտարկման 3–րդ, 7–րդ, 10–րդ և 14–րդ օրերին (նկար 4):



Նկար 4. Այրվածքային վերքի մակերեսի փոփոխությունները ծիթթոն պարտեզայինի եթերայուղի քսուքի ազդեցությամբ ($M \pm SE$, $n=6$)

** $p < 0,05$ ստուգիչ խմբի համեմատ*

Ծիթթոն պարտեզայինի տերևների եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքի վերքամոքիչ ազդեցությունն ուղեկցվում է վերքի մակերեսային pH-ի փոքրացմամբ: Քսուքի վնասված հյուսվածքի հիմնայնացումը կանխելու նման հատ-

կությունը պարզաբանեցին մանրէաբանական դիտարկման արդյունքները: Ինչպես պարզվեց, քսուքի կիրառման պայմաններում գրանցվում է այնպիսի ախտածին մանրէների աճի ընկճում, ինչպիսիք են *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Esherichia coli*:

Ստացված արդյունքների հիմնավորման համար անհրաժեշտ է նշել, որ վերքի մակերևույթին, որը բարենպաստ միջավայր է հանդիսանում տարբեր մանրէների աճի համար, նկատվում է մի շարք ֆերմենտների (պրոտեազների, ուրեազների և այլն) ակտիվության բարձրացում: Մասնավորապես, *Proteus mirabilis* մանրէի բարձր ուրեազային ակտիվությամբ պայմանավորված ամոնիակի կուտակումը նպաստում է pH-ի բարձրացմանը, ինչը վնասակար ազդեցություն է թողնում վերքի վերականգնման ընթացքի վրա: Փաստորեն, ծիթրոն պարտեզայինի եթերայուղի հիման վրա ստացված քսուքը, ընկճելով վերքային մակերեսի մանրէային աճը, կանխում է վնասված հյուսվածքի հիմնայնացումը՝ նպաստելով վերքի արագ ռեգեներացիային:

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:

ԵՋՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Հայաստանում մշակվող ծիթրոն 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. Ծիթրոն 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:

ԱՏԵՆԱՆՈՍՈՒԹՅԱՆ ԹԵՄԱՅՈՎ ՏՊԱԳՐՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. **Balasyan M., Manjikian A., Gabrielyan S., Melikyan L.** Phytochemical analysis and antibacterial, antifungal activities of *Satureja hortensis* plant // The New Armenian Medicinal Journal, **2010**, vol. 4, N1, p. 77-78.
2. **Բալասանյան Մ.Գ., Մանջիկյան Ա.Պ., Ենոքյան Բ.Զ., Գրիգորյան Դ.Ս.** Ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի (*Saturejae aetheroleum*) հիման վրա ստացված քսուրի ազդեցությունը այրվածքային վերքերի ռեգեներացիայի ընթացքի վրա // Հայաստանի բժշկագիտություն, **2012**թ., LII, N1, էջ 40-46.
3. **Манджикян А.П., Габриелян С.А., Енокян Б.Д.** Антимикробная активность эфирного масла листьев чабера садового в условиях *in vitro* и *in vivo* // XIX Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”, Москва, **2012**, с. 401.
4. **Манджикян А.П., Баласанян М.Г.** Исследование антиноцицептивной активности эфирного масла листьев чабера садового // “PhysioMedi” V международная конференция “Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине”, Санкт-Петербург, **2013**, том 1, с. 59-63.
5. **Manjikian A.P., Balasyan M.G.** Anti-inflammatory activity of *Satureja hortensis* leaves essential oil // Biological Journal of Armenia, Yerevan, **2013**, LXV, No 1, p. 96-97.
6. **Մանջիկյան Ա.Պ.** Ծիրորն պարտեզայինի եթերայուղի քիմիական բաղադրության որոշումը և հակաբորբոքային, հականոցիցետատիվ ազդեցությունների գնահատումը // ԵՊԲՀ տարեկան հաշվետու գիտատեղրվի գիտական հոդվածների ժողովածու, Երևան, **2013**թ., էջ 49-54:
7. **Манджикян А.П., Гаспарян Г.В., Баласанян М.Г.** Исследование противовоспалительной активности эфирного масла листьев чабера садового // “PhysioMedi” VI международная конференция “Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине”, Санкт-Петербург, **2014**, с. 72-76.
8. **Manjikian A.P., Balasyan M.G.** *Satureja hortensis* L. leaves essential oil antinociceptive and anti-inflammatory activities evaluation // Материалы 79 Всероссийской научной конференции молодых ученых, Курск, **2014**, ч. 3, с. 350.
9. **Manjikian A.P., Balasyan M.G., Topchyan H.V.** Evaluation of *Satureja hortensis* leaves essential oil pharmacological activities // Medicinal Chemistry, San Francisco, **2014**, vol. 4, p. 82.
10. **Manjikian A., Balasyan M., Topchyan H., Melikyan L., Nikoyan N., Khachatryan T.** Armenian flora *Satureja hortensis* essential oil as a source of antimicrobial agents // International Review of Education and Science, Ottawa University Press, N.1. (8), **2015**, p. 716-721.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ ИЗ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ ЧАБЕРА САДОВОГО

РЕЗЮМЕ

Разработка лекарственных средств растительного происхождения в терапии патологических состояний, сопровождающихся воспалением, болью и инфекцией, с учетом серьезных побочных эффектов синтетических противовоспалительных препаратов, а также развития резистентности к используемым в настоящее время противомикробным средствам, представляет большой интерес в виду богатого содержания в растениях соединений, обладающих противовоспалительной активностью и антибактериальным действием.

Поскольку растения семейства яснотковых являются важным источником для получения эфирных масел и содержат ряд соединений с противовоспалительной и противомикробной активностью, для разработки новых препаратов растительного происхождения с вышеупомянутыми свойствами нами были получены лекарственные формы на основе эфирного масла чабера садового, культивируемого в Армении, и исследованы их противовоспалительная, антиинфекционная, противомикробная активности, а также ранозаживляющее действие.

Методом сочетанной газовой хроматографии с масс спектральным анализом в эфирном масле, полученном отгонкой с водяным паром, было установлено наличие высокого содержания ароматических моно- и дитерпенов, с преобладанием количества карвакрола (42.3%) и гамма-терпинена (32%). Для лекарственного сырья - листьев чабера садового, культивируемого в Армении, была проведена предварительная идентификация методом световой микроскопии и определение остаточной влажности (9.5%).

Изучение противовоспалительной активности эфирного масла в модели острого индуцированного ксилолом воспаления уха крыс выявило, что оно обладает выраженной противовоспалительной активностью во всех исследуемых дозах (20, 50 и 100 мг/кг), особенно в дозе 20 мг/кг, что выражается предотвращением развития отека на 50.5%. Выявленная активность была подтверждена и оценкой гистологических изменений в очаге воспаления, свидетельст-

вующих о способности 10% мази на основе эфирного масла предотвращать наблюдаемые в условиях воспаления патологические изменения.

Оценка антиноцицептивной активности эфирного масла чабера садового в тех же дозах была проведена с использованием сенсорной стимуляции хвостовой части животных термическим методом в тесте "Tail flick". Регистрация латентного времени отдергивания хвоста крыс, показала, что эфирное масло обладает выраженной антиноцицептивной активностью, которая наиболее выражена при в/б введении эмульгированного масла в дозе 50 мг/кг, при которой отмечается увеличение латентного времени отдергивания хвоста на 95.8%. Полученные данные были подтверждены и расчетом значения максимально возможного эффекта.

Изучение противомикробной активности эфирного масла чабера садового в условиях *in vitro* диск диффузионным методом показало, что исследуемое эфирное масло подавляет рост патогенных бактериальных и грибковых штаммов, таких как *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Candida albicans* ATCC 10231.

Ранозаживляющий эффект 10% мази на основе эфирного масла чабера садового был изучен методами планиметрии, pH-метрии и оценкой микрофлоры раневой поверхности термического ожога. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение указанной мази сопровождается уменьшением ожоговой поверхности в среднем на 19%. Описанный эффект, по всей вероятности, обусловлен ингибированием патогенных микроорганизмов *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* и предотвращением увеличения значения pH, отмеченными на фоне применения исследуемой мази.

Таким образом, выявленные противовоспалительная, антиноцицептивная, противомикробная и ранозаживляющие свойства мази на основе эфирного масла чабера садового культивируемого в Армении могут служить основой для рекомендации ее в качестве эффективного средства при лечении ожоговых ран.

INVESTIGATION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE PHARMACEUTICAL
FORMS FROM SUMMER SAVORY LEAVES ESSENTIAL OIL

SUMMARY

Taking into account the rich content of the plant compounds with anti-inflammatory, antibacterial effects, the development of herbal pharmaceuticals for the treatment of pathological conditions accompanied by inflammation, pain and infections, remains one of the important tasks of pharmacy considering serious side effects of synthetic anti-inflammatory drugs and resistance to antimicrobial drugs as well.

Lamiaceae family plants are an important source for the essential oils and contain compounds with anti-inflammatory and antimicrobial activity. That is why for developing new medicines of herbal origin with the above-mentioned effects pharmaceutical forms based on essential oil of summer savory growing in Armenia were obtained and their anti-inflammatory, antinociceptive, antimicrobial activities and wound-healing effect were studied.

The analysis of gas chromatography-mass spectrometry combined method indicates, that investigated essential oil, separated by steam distillation, contains high quantity of aromatic mono and diterpens with the prevalence of carvacrole (42.3%) and gamma-terpinene (32%). The medicinal raw material of summer savory leaves growing in Armenia have been identified preliminarily by light microscopy, and by the residual moisture detection (9.5%).

The anti-inflammatory activity of the essential oil was studied on rats' ear by xylene induced acute inflammation model. It revealed that this essential oil possesses anti-inflammatory activity among all the tested doses i.e. 20, 50 and 100 mg/kg (i/p), especially in 20 mg/kg dose, preventing the development of edema by 50.5%. The mentioned activity was confirmed by estimation of histological changes of

inflamed tissue, indicating the ability of 10% ointment of the essential oil to prevent changes observed in the inflammation area.

Evaluation of antinociceptive activity of summer savory essential oil in indicated doses was performed by "Tail flick" test of rats' tail thermal stimulation. Registration of rat tail withdrawing latent time demonstrated that the essential oil possesses expressed antinociceptive activity, which is pronounced in case of emulsified oil i/p injection in 50 mg/kg dose, at which the rat tail withdrawal latent time was increased by 95.8%.

Investigation of summer savory essential oil antimicrobial activity in vitro conditions by the disc-diffusion method have demonstrated that the studied essential oil inhibits the growth of pathogenic bacterial and fungal strains such as *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2549, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and *Candida albicans* ATCC 10231.

Wound healing ability of the 10% ointment based on summer savory essential oil was studied by the planimetric method of wound size estimation, pH evaluation in damaged tissue and characteristics of thermal burns wound surface microbial flora. The results obtained indicate that the application of the ointment is accompanied by burn surface decrease about 19% in average. The described effect is probably conditioned by inhibition of *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* pathogenic microorganisms and prevention of increasing pH value under the tested ointment application.

Thus, anti-inflammatory, antinociceptive, antibacterial and wound healing properties of ointment based on summer savory essential oil growing in Armenia, suggest that investigated pharmaceutical form could be served as an effective agent for burnt wounds therapy.

