

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ

ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ ՀԱՅԿ ՈԱԶՄԻԿԻ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԵՎ ԱՐՑԱԽԻ ՏԱՐԱԾՔՈՒՄ ԱՃՈՂ ՈՐՈՇ ԲՈՒՍԱՏԵՍԱԿՆԵՐԻ
ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՆՋԱՏՈՒՄ, ՖԻԶԻԿԱՔԻՄԻԱԿԱՆ,
ԿԵՆՍԱԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ ԵՎ ՀԱԼԵՆԱՅԻՆ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐԻ
ՍՏԱՑՈՒՄ

ԺԵ.00.01 - «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ
դեղագործական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2020

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА

ПЕТРОСЯН АЙК РАЗМИКОВИЧ

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ,
ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ АРМЕНИИ И АРЦАХА, ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИЕ, БИМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ
ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности
15.00.01 – «Фармацевтика»

ЕРЕВАН - 2020

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, դոցենտ Ա.Ա. Դադայան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

դեղ. գիտ. դոկտոր Ն.Բ. Չիչոյան
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Հ.Գ. Խաչատրյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2020թ. հունիսի 26-ին, ժամը 14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ "Հայկենսատեխնոլոգիա" ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Կենսատեխնոլոգիայի 018 մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ք. Երևան, Գյուլջյան փողոց, 14, հեռ./ֆաքս (374 10) 65 41 80:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ "Հայկենսատեխնոլոգիա" ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2020 թ. մայիսի 18-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Գ.Ե Ավետիսովա

Тема диссертации утверждена в Институте Фармации ЕГУ

Научный руководитель:

доктор хим. наук, доцент С.А. Дадаян

Официальные оппоненты:

доктор фарм. наук Н.Б. Чичоян
доктор хим. наук, профессор А.Г. Хачатрян

Ведущая организация:

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА

Защита диссертации состоится 26 июня 2020г. в 14⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 018 по Биотехнологии, действующего в НППЦ "Армбиотехнология" НАН РА.

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна 14, тел./факс (374 10) 65 41 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НППЦ "Армбиотехнология" НАН РА.

Автореферат разослан 18 мая 2020 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.б.н.

Г.Е. Аветисова

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Բուսաբուծությունը քիմիական պատրաստուկներով բուժման այլընտրանքային և արդյունավետ եղանակ է, որն ենթադրում է դեղաբուսական հումքում առկա բնատուր վիճակում գտնվող կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների (ԿԱՄ) օգտագործումը՝ հալենային և նորհալենային պատրաստուկների տեսքով: Որպես կանոն ԿԱՄ-երն ունեն բարձր կենսամատչելիություն և դեղաբանական ակտիվություն: Զանազան հիվանդությունների հաղթահարման գործընթացներում բուսական ծագման և սինթետիկ դեղամիջոցների համատեղ օգտագործումը դրականորեն փոխլրացնում է միմյանց:

Ներկայումս արդիական է կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ միացություններով ու սննդային հավելանյութերով հարուստ պտղամրգային բուսական հումքերի համալիր մշակման տեխնոլոգիաների զարգացման ուղղությունները, որոնք հնարավորություն են ընձեռում բարձրացնել արգասիքների անջատման ելքերը, որակը, արտադրության արդյունավետությունն ու նվազեցնել արտադրանքի ինքնարժեքը: Դրանց կարելի է հասնել գոյություն ունեցող տեխնոլոգիաների կատարելագործմամբ: Այդպիսի մոտեցումը ենթադրում է արգասիքների անջատման և մաքրման ժամանակ կիրառվող ֆիզիկաքիմիական եղանակների կատարելագործում ու հիմնական արտադրության ժամանակ առաջացող երկրորդային հումքի օգտագործում: Սննդարդյունաբերության, հալենային և նորհալենային պատրաստուկների արտադրություններում այդ խնդրի լուծումը առաջին հերթին կապում են պտղամրգային և դեղաբուսական հումքերի մշակման այնպիսի համալիր տեխնոլոգիաների կիրառման հետ, որոնք ապահովում են բնական վիճակում գտնվող, կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտր ունեցող ԿԱՄ-երի ստացումը:

Այս մոտեցումը հնարավորություն կընձեռի իրականացնել Հայաստանի և Արցախի ֆլորայի չուսումնասիրված և սակավ ուսումնասիրված դեղաբուսական և պտղամրգային հումքերի ֆիտոքիմիական հետազոտություններ, անջատել և նույնականացնել առավել ակտիվ ԿԱՄ-եր, իրականացնել կենսաբժշկական հետազոտություններ և ստեղծել նախադրյալներ՝ դրանց հիման վրա հալենային և նորհալենային պատրաստուկների տեղական փոքրածավալ արտադրության կազմակերպման համար:

Աշխատանքի նպատակը և խնդիրները: Հետազոտության նպատակն է իրականացնել ՀՀ-ի և Արցախի ֆլորայում աճող որոշ վայրի բուսատեսակների ԿԱՄ-երի ֆիտոքիմիական, ֆիզիկաքիմիական և կենսաբժշկական հետազոտություններ, ստեղծել պտղամրգային հումքերի գործնականում անթափոն մշակման փոքրածավալ տեխնոլոգիա և դրանց հենքի վրա ստանալ հալենային և նորհալենային պատրաստուկներ:

Հետազոտության նպատակով առաջադրվել են հետևյալ հիմնական խնդիրները՝
1. ՀՀ և ԱՀ ֆլորայի վայրի պայմաններում աճող, կենսական կարևոր նշանակություն ունեցող ԿԱՄ-եր պարունակող որոշ դեղաբույսերի և պտղամրգային հումքերի

աճման տարածքների հետազոտում, պաշարների հավաքում և օգաչորային վիճակի հասցում:

2. Հավաքված հումքերի ֆիտոքիմիական և հանքային բաղադրության հետազոտում և դրանց էկոլոգիական մաքրության գնահատում:

3. Հեղուկ, թանձր և չոր հալենային պատրաստուկների ստացման արդյունավետ եղանակի մշակման համար նպատակային դեղաբուսական հումքերից կենսաակտիվ միացությունների լուծամզման առավել օպտիմալ պայմանների ընտրություն:

4. Ստացված հալենային պատրաստուկների հակաօքսիդիչ հատկությունների հետազոտությունների իրականացում:

5. Լոռու մարզի անտառներում աճող կախասնկի խիտ լուծամզվածքների ստացում:

6. ՀՀ-ում աճեցված բուլղարական պղպեղից բյուրեղային լիկոպինի անջատում:

7. Արցախի Մարտունու շրջանում աճող կաթնափուշ պուտավորի սերմերից սառը մամլման եղանակով բուսայուղի ստացման համալիր եղանակի մշակում, երկրորդային արգասիք քուսպից սիլիմարինի անջատում:

8. Չիչխանի պտուղներից կարոտինոիդների տարբեր պարունակության սառը մամլման բժշկական բուսայուղի, հյութի և վիտամիններով հարուստ անասնակերի ստացման վերափոխված բազմամարտկոց ռեպերկոյացիոն եղանակի մշակում:

9. Դառը նշի, դեղձի, սպորի, վայրի ծիրանի կորիզներից սառը մամլման բժշկական յուղի ստացման համալիր եղանակի մշակում. երկրորդային արգասիք քուսպից վիտամին B₁₇-ի անջատում:

10. Հաճախե՛նու կախասնկից և կարմիր պղպեղից ստացված հալենային լուծամզվածքների, վիտամին B₁₇-ի ու դրա հեպտասցիլ ածանցյալի նորհալենային պատրաստուկների հակաուռուցքային ակտիվության հետազոտում:

Աշխատանքի գիտական նորույթը:

1. Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է ՀՀ և ԱՀ ֆլորայի սակավ ուսումնասիրված բույսերի՝ կաթնափուշ պուտավորի, քամերիոն նեղատերևի, կապարի, բոխու, տանձատերև կլորավունի, մատիտեղ թռչնայինի և սնկերի ներկայացուցիչ՝ հաճախե՛նու կախասնկի ֆիտոքիմիական և հանքային բաղադրությունը:

2. Ցույց է տրվել, որ ուսումնասիրված բույսերի ջրասպիրտային հալենային լուծամզվածքներում գործնականում առկա են սպիտակուցային ծագման բոլոր ամինաթթուները, հակաօքսիդիչ բարձր ակտիվությամբ օժտված ֆլավանոիդներ, անտոցինաներ, դաբաղանյութեր և այլ միացություններ: Պարզվել է, որ բույսերի վերգետնյա օրգաններում ծանր մետաղների առկայությունը չի գերազանցում էկոլոգիապես մաքուր բուսահումքերի համար նախատեսված սահմանային թույլատրելի կոնցնետրացիան:

3. Ցույց է տրվել, որ հայտնի հակաօքսիդիչ կվերցետինի համեմատ Լոռու տարածաշրջանից հավաքված տանձատերև կլորավունի 30 % ջրասպիրտային հալենային պատրաստուկի հակաօքսիդիչ ակտիվությունը բարձր է 3.5 անգամ:

4. Մշակվել է կաթնափուշ պուտավորի սերմերի, դառը կորիզավորների, չիչխանի համալիր մշակման անթափոն տեխնոլոգիա՝ (մեկ տեխնոլոգիական հոսքագծով) բազմամարտկոց և ոչ թանկարժեք ռեպերկոյացիոն վերափոխված համակարգի կիրառմամբ, որի արդյունքում՝ ա) կաթնափուշ պուտավորի սերմերից սառը մամլման

եղանակով ստացվել է բարձրարժեք բժշկական յուղ, իսկ երկրորդային արգասիք քուսպից անջատվել է յարդապաշտպան հատկությամբ օժտված բյուրեղային սիլիմարին և սիլիբինին; բ) դառը նշի, դեղձի, սև սալորի, վայրի ծիրանի յուղագրկված երկրորդային արգասիքներից անջատվել է վիտամին B₁₇-ի գերմաքուր բյուրեղներ; գ) ցույց է տրվել, որ կարելի է ստանալ չիչխանի բարձրարժեք հյութ, սառը մամլման յուղեր, մակրո- և միկրոտարրերով ու վիտամիններով հարուստ անասնակերային հավելում:

5. Իրականացվել է կախասնկից, բուլղարական պղպեղից ստացված լուծամզվածքների, վիտամին B₁₇-ի և դրա հեպտասպիլ ածանցյալից հակաուռուցքային հատկությունների ուսումնասիրություն՝ *Սարկոմա 180* և *Էռլիխի սացիդային կարցինոմայով* վարակված սպիտակ մկների փորձնական մոդելների կիրառմամբ:

Կիրառական նշանակությունը: Իրականացված գիտատեխնոլոգիական հետազոտությունների արդյունքում ԿԱՄ-երի անջատման, նույնականացման և քիմիական վերափոխման արդյունավետ եղանակները հետազայում կարող են հիմք հանդիսանալ ՀՀ և Արցախի տարածքում աճող, տարբեր կենսակտիվություն ունեցող միացությունների անջատման և կիրառման համար:

Մշակված եղանակները ներդրվել են «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ում ստեղծված «Հալենային և նորհալենային դեղապատրաստուկներ»-ի արտադրամասում, որտեղ «Հայկենսատեխնոլոգիայի բուսական յուղեր» ապրանքանիշով պարբերաբար արտադրվում և Երևանի դեղատնային ցանցում իրացվում են բարձրարժեք բժշկական յուղեր: Մոտ ապագայում նախատեսված է հալենային լուծամզվածքների (քամերիոն նեղատերևի և տանձատերև կլորավունի ոգեթուրմերի) արտադրություն, որոնք որպես կանխարգելիչ միջոց կարող են օգտագործվել ուռուցքային հիվանդությունների, լյարդի, ստամոքսի և այլ օրգանների հիվանդությունների բուժման գործընթացներում:

Դեղաբուսական հումքերից սառը մամլման եղանակով բժշկական յուղերի արտադրության երկրորդային արգասիքները որպես միկրո- և մակրոտարրերով հարուստ բազմավիտամինային կերային հավելումներ, մեծ պահանջարկ ունեն նաև անասնապահության, թռչնաբուծության բնագավառներում և արդեն փորձարկում են անցել մի քանի մասնավոր տնտեսություններում: Իսկ կաթնափուշի համալիր մշակման երկրորդային արգասիք քուսպից ստացված սիլիմարինը, սիլիբինինը, բուլղարական պղպեղից ստացված լիկոպինը, դառը կորիզավորներից ստացված վիտամին B₁₇-ը շնորհիվ իրենց համեմատաբար ցածր ինքնարժեքի, կարող են լայն տարածում գտնել միջազգային շուկայում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքն իրականացվել է ԵՊՀ Ֆարմացիայի ինստիտուտում, ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի Հալենային և նորհալենային դեղապատրաստուկների գիտահետազոտական լաբորատորիայում և ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏ կենտրոնի Թունաբանության և քիմիաթերապիայի լաբորատորիայում:

Աշխատանքի փորձաքննությունը: Ատենախոսության շրջանակներում կատարված աշխատանքները զեկուցվել են "Biotechnology. Science and Practice" երիտասարդ

գիտնականների չորրորդ միջազգային գիտաժողովում («ԳԱԱ "Հայկենսատեխնոլոգիա" ԳԱԿ ՊՈԱԿ, 28-30 սեպտեմբերի, 2017, Երևան), "Current State of Pharmacy and Prospects of its Development" առաջին միջազգային գիտաժողովում (Երևանի Պետական Համալսարան, 1-3 նոյեմբերի, 2018, Երևան) և "Химия биологически активных веществ" երկրորդ համառուսաստանյան միջազգային գիտաժողովում (Սարատովի Պետական Հետազոտական Համալսարան, 21-25 հոկտեմբերի, 2019, Սարատով) գիտաժողովում:

Հրապարակված աշխատությունները: Ատենախոսության թեմայով գիտական պարբերականներում տպագրվել է 4 թեզիս և 7 հոդված (2-ը Scopus շտեմարանի ամսագրերում), որոնցից 1-ը՝ առանց համահեղինակների:

Ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսությունը շարադրված է 131 էջի սահմաններում: Այն բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, նյութեր և մեթոդներ, արդյունքներ և քննարկում, ամփոփում, կիրառական նշանակություններ, եզրակացություններ բաժիններից, 182 աղբյուր պարունակող գրականության ցանկից, հավելվածներից: Ստացված արդյունքները լուսաբանված են 31 նկարների և 15 աղյուսակների միջոցով:

ԳՐԱԿԱՆ ԱՎԼԱՐԿ

Գրական ակնարկը բաղկացած է 8 բաժիններից, որոնք նվիրված են դեղաբույսերում առկա ԿԱՄ-երի կենսաբժշկական նշանակությանը, ստացման եղանակներին, միկրո- և մակրոտարրերի տարածվածությանը բույսերում և օրգանիզմի կենսագործունեության համար նշանակությանը: Մանրամասն վերլուծվել են դեղաբուսական հումքերից ԿԱՄ-երի անջատման ժամանակակից եղանակները, զարգացման հեռանկարները և կիրառման հնարավորությունները:

ՆՅՈՒԹԵՐ ԵՎ ՄԵԹՈՂՆԵՐ

Հետազոտության նյութեր են հանդիսացել 2017-2019 թթ. մայիս-օգոստոս ամիսներին ՀՀ և ԱՀ տարբեր շրջաններից հավաքված բույսերը, պտուղները և մրգերը (կաթնափուշ պուտավոր, քամերիոն նեղատերև, տանձատերև կլորավուն, երեքնուկ, կապար, բոխի, մատիտեղ թռչնային, չիչխան, դառը նուշ, դեղձ, սև սալոր, վայրի ծիրան, բուլղարական պղպեղ) և հաճարենու կախասունկը:

Աշխատանքի առաջին փուլում իրականացվել է ՀՀ և ԱՀ ֆլորայի վայրի պայմաններում աճող, կենսական կարևոր նշանակության ԿԱՄ-եր պարունակող դեղաբույսերի և պտղամրգային հումքերի աճման տարածքների հետազոտում, հումքի պաշարների հավաքում, օդաչորային վիճակի հասցնում և պահպանում:

Այնուհետև իրականացվել է բուսահումքերի ֆիտոքիմիական և հանքային բաղադրության, ինչպես նաև հակաօքսիդիչ հատկությունների ուսումնասիրություններ: Ֆիտոքիմիական հետազոտությունները իրականացվել են ըստ համապատասխան «ԳՕՍՏ»-երի պահանջների: Դեղաբույսերի, դրանց լուծամզվացքների ամինաթթվային բաղադրությունը որոշվել է ՆՇՔ, ստանդարտ ամինաթթվային անալիզի եղանակներով, իսկ հանքային բաղադրության ուսումնասիրումը իրականացվել է ատոմային էմիսիոն սպեկտրոսկոպիայի

եղանակով: Հակաօքսիդիչ հատկությունների ուսումնասիրումն իրականացվել է երեք անկախ՝ կվերցետոինային, ադրենալինի ինքնաօքսիդացման, կումոլի հարուցվող օքսիդացման մոդելային ռեակցիայի եղանակներով:

Հաջորդ փուլում ներդրվել է պտղամրգային հումքերից և դրանց կորիզամիջուկներից սառը մամլման բժշկական յուղերի ստացման ու կենսաբանորեն, դեղաբանորեն ակտիվ արժեքավոր նյութերի անջատման անթափոն տեխնոլոգիա՝ օգտագործելով երկրորդական արգասիքները: Անջատված ԿԱՄ-երի նույնականացումը իրականացվել է ¹H ՄՄՌ, ԲԱՀԲ, Բևեռաչափություն, ինչպես նաև Ռաման սպեկտրոսկոպիական եղանակներով:

Ստացված լուծամզվածքների և անջատված ԿԱՄ-երի հակաուռուցքային ակտիվության հետազոտումը իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏ կենտրոնի թունաբանության և քիմիաթերապիայի լաբորատորիայում՝ *Սարկոմա 180* և *Էոլիխի սացիփային կարցինոմայով* վարակված սպիտակ մկների վրա:

ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ և ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Կաթնափուշ պուտավորի ազապր ամինաթթվային և հանքային բաղադրության ուսումնասիրություն: Իրականացվել են ԱՀ Մարտունու շրջանում աճող կաթնափուշ պուտավորի ամինաթթվային և հանքային բաղադրության ուսումնասիրություններ:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հետազոտվող դեղաբուսական հումքի ինչպես սերմերի, այնպես էլ տերևների լուծամզվածքներում առկա են 16 ազատ ամինաթթուներ (աղյուսակ 1): Հետազոտվող կաթնափուշ պուտավորի ամինաթթուների գումարային պարունակությունը (վերահաշվարկված չոր զանգվածի համար) համապատասխանաբար կազմում է. տերևներում՝ 6.62 գ/կգ, սերմերում՝ 14.1 գ/կգ: Ամինաթթուների այսպիսի բարձր քանակի առկայությունը ապահովում է հետազոտված կաթնափուշի տերևներից ստացված հալենային պատրաստուկների լայն դեղաբանական ազդեցությունը: Արդյունքներից ակնհայտ է, որ կաթնափուշ պուտավորի սերմերի մեջ խիստ բարձր է սսպարազինաթթվի և գլուտամինաթթվի պարունակությունը, որոնք, ինչպես հայտնի է, դրականորեն են ազդում սիրտանոթային համակարգի աշխատանքի վրա: Բույսը հարուստ է նաև արգինինով, լեյցինով և մեթիոնինով, որոնք նպաստում են լյարդի աշխատանքի կարգավորմանը:

Աղյուսակ 1

Կաթնափուշի տերևներում / սերմերում ազատ ամինաթթուների որակական և քանակական բաղադրությունը

Անվանումը	Պարունակությունը, վերահաշվարկված չոր զանգվածի համար, գ/կգ	Պարունակությունը, ամինաթթուների ընդհանուր քանակության մեջ, %
Լիզին	0.49 / 0.39	3.31 / 5.90
Հիստիդին	0.18 / 0.27	1.22 / 4.08
Ասպարգինաթթու	1.30 / 0.37	8.78 / 5.59
Թրեոնին	0.52 / 0.44	3.51 / 6.65

Աղյուսակ 1-ի շարունակությունը

Սերին	0.65 / 0.29	4.39 / 4.38
Գլյուտամինաթթու	3.62 / 0.73	24.40 / 11.00
Պրոլին	0.58 / 0.61	3.90 / 9.20
Գլիցին	0.89 / 0.59	6.12 / 8.9
Ալանին	0.43 / 0.21	2.90 / 3.17
Վալին	0.55 / 0.34	3.71 / 5.13
Մեթիոնին	1.60 / 0.19	10.80 / 2.87
Իզոլեյցին	0.36 / 0.24	2.43 / 3.63
Լեյցին	1.13 / 0.62	7.63 / 9.36
Թիրոզին	0.36 / 0.29	2.43 / 4.38
Ֆենիլալանին	0.43 / 0.40	3.17 / 6.09
Արգինին	1.68 / 0.64	11.30 / 9.67

Կաթնափուշ պուտավորի հանքային բաղադրության հետազոտությունները ցույց են տվել 20 հանքային տարրերի առկայությունը (աղյուսակ 2), որոնց պարունակությունը սերմերում և տերևներում որակապես նույն են, բայց քանակապես՝ տարբեր: Վերջիններս գտնվում են սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիաների տիրույթում, ինչը թույլ է տալիս հետազոտվող բույսը համարել էկոլոգիապես մաքուր:

Աղյուսակ 2

Կաթնափուշ պուտավորի տերևներում / սերմերում հանքային տարրերի որակական և քանակական բաղադրությունը

Տարր	Պարունակություն, վերահաշվարկված չոր հումքի համար, մգ/կգ
Պղինձ (Cu)	2.770 / 17.770
Ցինկ (Zn)	1.180 / 24.490
Երկաթ (Fe)	15.000 / 62.500
Կալցիում (Ca)	6123.700 / 340.910
Մագնեզիում (Mg)	8333.300 / 5806.500
Կալիում (K)	2604.200 / 5625.000
Նատրիում (Na)	1220.500 / 208.330
Արսեն (As)	2.729 / 0.354
Տիտան (Ti)	2.050 / 1.890
Մանգան (Mn)	< 0.001 / < 0.001
Ալյումին (Al)	< 0.006 / 37.717
Ծարիր (Sb)	0.159 / < 0.008
Կոբալտ (Co)	< 0.004 / < 0.004
Կադմիում (Cd)	0.062 / 0.044
Սելեն (Se)	0.301 / 0.513
Քրոմ (Cr)	0.006 / 0.009
Նիկել (Ni)	0.323 / 0.023
Կապար (Pb)	0.095 / < 0.005

Մնդիկ (Hg)	0.000 / 0.000
Վանադիում (V)	0.390 / 0.412

Քամերիոն նեղատերևի ազատ ամինաթթվային և հանքային բաղադրության ուսումնասիրություն: Իրականացվել են ՀՀ Գեոլոգոնիքի մարզում աճող քամերիոն նեղատերևի ամինաթթվային, հանքային բաղադրության ուսումնասիրություններ: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ քամերիոն նեղատերևի վերգետնյա օրգանները պարունակում են 16 սպիտակուցային ամինաթթուներ (այդ թվում և անփոխարինելի), ընդ որում սպիրտային (30 %) լուծամզվածքում դրանց ընդհանուր քանակը կազմում է 1.732 գ/կգ, իսկ հիդրոլիզից հետո՝ 10.246 գ/կգ: Ամինաթթուների քանակության այդպիսի կտրուկ փոփոխությունը հավանաբար պայմանավորված է սպիտակուցների հիդրոլիզով, որի արդյունքում կտրուկ կարող է բարձրանալ բույսի լուծամզվածքների դեղաբանական ակտիվությունը:

Փորձնականորեն հաստատվել է, որ հետազոտության այս տեսակների համար լավագույն լուծահանիչ է հանդիսացել 30 % էթանոլային լուծույթը, որը հնարավորություն է տալիս գործնականում քանակապես լուծամզել ինչպես իոնական վիճակում գտնող տարրերը, այնպես էլ՝ լիպոֆիլային (քլորոֆիլներ, վիտամիններ, ֆոսֆոլիպիդներ և այլն) և հիդրոֆիլային միացությունների (ֆերմենտներ, վիտամիններ, ֆոսֆոպրոտեիդներ և այլն) հետ կապվածները:

Առաջարկվող լուծահանիչը դեղաբույսի հալենային դեղապատրաստուկի ստացման ժամանակ թույլ է տալիս լուծամզել կենսազործունեության համար կարևոր (K, Na, Ca, Mg, Si), էսենցիալ (Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Se, Co) և պայմանական էսենցիալ (As, Ni, V, Cd) միկրոտարրերը, ինչի շնորհիվ քամերիոն նեղատերև դեղաբույսը դառնում է պահանջված հյուսվածքային հոմեոստազի կանխարգելման և զանազան պաթոլոգիաների (օրինակ, ագրեսիվ քիմիական թերապիա) հետևանքով առաջացած միկրոտարրային հավասարակշռության վերականգնման համար: Ստացված արդյունքների համաձայն հետազոտված քամերիոն նեղատերևի նմուշներում հանքային տարրերի պարունակությունը գտնվում է սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիաների տիրույթում, ինչը թույլ է տալիս այս բույսը ևս համարել էկոլոգիապես մաքուր:

Տանձադերև կլորավունի ազատ ամինաթթվային, ֆիտոքսիմիական, հանքային բաղադրության և հակաօքսիդիչ հատկությունների ուսումնասիրում: Ուսումնասիրվել ու պարզաբանվել է Լոռու մարզի անտառածածկ գոտիներից հավաքված տանձատերև կլորավունի լուծամզվածքներում առկա ԿԱՄ-երի ֆիտոքսիմիական, հանքային մակրո- և միկրոտարրերի բաղադրությունը:

Պարզվել է, որ դեղաբույսի հիդրոլիզատում առկա են 10 ազատ ամինաթթուներ (ասպարգինաթթու, գլյուտամինաթթու, սերին, հիստիդին, գլիցին, թրիոնին, արգինին, ալանին, լեյցին, լիզին), որոնց շնորհիվ ստացված ֆիտոպատրաստուկները ունեն դեղաբանական ազդեցության լայն սպեկտր:

Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ տանձատերև կլորավունը պարունակում է մեծ քանակությամբ դաբաղող նյութեր (18.70 %), վիտամին C (1.49

մգ/գ), արբուտին (10.67 մգ%), որոնք օժտված են հակամանրէային, հակաբորբոքային և հակաօքսիդիչ ակտիվությամբ: Բժշկական ազդեցության տեսանկյունից առավել կարևոր է արբուտինի առկայությունը, որն ունի հականեխիչ հատկություն, կիրառվում է երիկամների քրոնիկ հիվանդությունների, միզապարկի, միզուղիների և շագանակագեղձի թարախային բորբոքումների, ինչպես նաև միզաքարային հիվանդությունների բորբոքման ժամանակ:

Տանձատերև կլորավունի հակաօքսիդիչ հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ KMnO_4 -ի լուծույթի տիտրման համար ծախսվում է բույսի 0.4 մլ ջրասպիրտային լուծամզվածք (30 %), ինչը 3.5 անգամ ավելի քիչ է քան հայտնի հակաօքսիդիչ կվերցետինի լուծույթի դեպքում: Վերականգնող հատկությամբ օժտված ԿԱՄ-երի ընդհանուր քանակությունը լուծամզվածքում կազմել է 87.7 մգ/գ: Տանձատերև կլորավունի հակաօքսիդիչ բարձր ակտիվությունը կարելի է բացատրել նրանով, որ բույսի հետազոտվող լուծամզվածքները պարունակում են առավել հեշտ օքսիդացող ֆունկցիոնալ ($-\text{SH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $-\text{OH}$ և այլն) խմբեր պարունակող ԿԱՄ-եր, որոնց շնորհիվ համեմատաբար հեշտ են կապում կենդանի օրգանիզմներում առաջացող ազատ ռադիկալները:

Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ որպես հակաօքսիդիչ հատկությամբ օժտված դեղաբուսական պատրաստուկ տանձատերև կլորավունը շատ ավելի արդյունավետ կանխարգելիչ միջոց կարող է լինել օրգանիզմի օքսիդանտային ծերացման դեմ պայքարում:

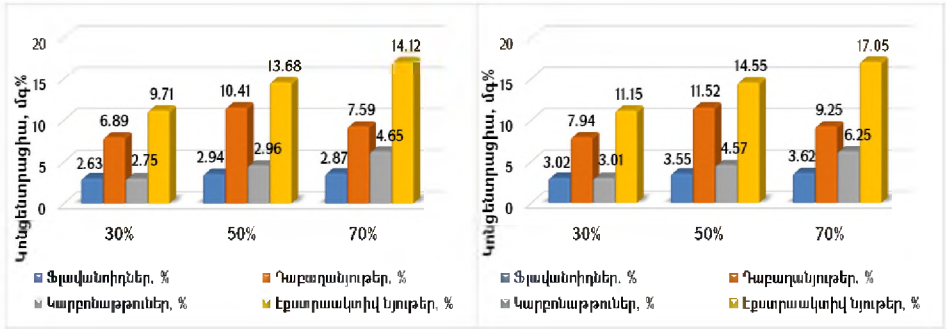
Համաձայն կատարված հետազոտությունների, Լոռու մարզում աճող տանձատերև կլորավունը պարունակում է բազմաթիվ ԿԱՄ-եր, որոնք կարող են ապահովել լայն սպեկտրի դեղաբանական ազդեցություն:

Հարկ է նշել, որ քամերիոն նեղատերևի և տանձատերև կլորավունի ամինաթթվային ու հանքային բաղադրության մանրամասն տվյալները բերված են ատենախոսության փորձնական մասում:

Մափսիտել թռչնայինի ֆիտոքիմիական բաղադրության ուսումնասիրում: Հետազոտվել է ՀՀ Գեղարքունիքի մարզում աճող մատիստեղագգինների ընտանիքին պատկանող մատիտել թռչնայինի վերգետնյա մասերից ստացված սպիրտային լուծամզվածքներում (30, 50 և 70 %) ԿԱՄ-երի որակական և քանակական բաղադրությունը:

Լուծամզվածքների մեջ ԿԱՄ-երի քանակության բարձրացման նպատակով, մեր կողմից առաջին անգամ վերջիններս ստացվել են սենյակային ջերմաստիճանում չորացված հումքի նախնական վակուումացման և ածխաթթու գազի ինտենսիվ հոսքի պայմաններում: Կիրառված նորոյթը հնարավորություն է տալիս լուծամզվող հումքի միկրոկապիլյարներից դուրս մղել օդը, ինչի արդյունքում պահպանվում են հեշտ օքսիդացվող ԿԱՄ-երը և դժվարացվում է ուղեկից բալաստային նյութերի (օրինակ՝ ոսկ) ներթափանցումը լուծամզվածքների մեջ:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վակուումացման և գազային CO_2 -ի հոսքի միջավայրում լուծամզումը բերում է ԿԱՄ-երի քանակի ավելացման և հակաօքսիդիչ ակտիվության մեծացման (նկար 1):



Նկար 1. Մատիտեղ թռչնայինի ջրասպիրտային լուծամզվածքներում ԿԱՄ-երի քանակական բաղադրությունը (սենյակային և ածխաթթված գազի ինտենսիվ հոսքի պայմաններում)

Նշված պայմաններում որոշվել է մատիտեղ թռչնայինի լուծամզվածքներում վիտամինների և կարոտինոիդների ընդհանուր քանակությունը: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 3-ում:

Աղյուսակ 3

Վիտամիններ P-ի և C-ի ու կարոտինոիդների պարունակությունը մատիտեղ թռչնայինի վերգետնյա օրգաններում

Անվանում	Պարունակությունը, մգ % (սենյակային պայմաններ)	Պարունակությունը, մգ % (վակուումացման և CO ₂ -ի հոսքի պայմաններ)
Վիտամին P	8.00	9.04
Վիտամին C	146.00	151.00
Կարոտինոիդներ	12.90	14.15

Ելնելով ստացված արդյունքներից՝ գազային CO₂-ի միջավայրում վակուումային լուծամզման եղանակը կարելի է առաջարկել որպես ԿԱՄ-երի լուծամզման հեռանկարային և արդյունավետ եղանակ:

Երեքնուկի, կապարի և բոխու ջրասպիրտային լուծամզվածքների հակաօքսիդիչ ակտիվության գնահատում: Ուսումնասիրվել են << տարածքում աճող (Արագածոտնի, Սյունիքի, Կոտայքի մարզեր), սակավ ուսումնասիրված որոշ բույսերի՝ երեքնուկի, կապարի, բոխու ջրասպիրտային լուծամզվածքների հակաօքսիդիչ հատկությունները KMnO₄-ի լուծույթի տիտրման եղանակով (աղյուսակ 4):

Աղյուսակ 4

Բուսահումքի լուծամզվածքներում հակաօքսիդիչների քանակական բաղադրություն

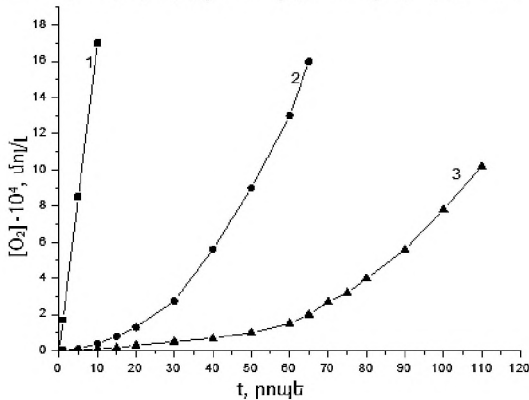
Բուսահումք	Լուծահանիչ		
	Ջուր	Էթանոլ (30 %)	Էթանոլ (96 %)
Հակաօքսիդիչների պարունակություն, մգ/գ			
երեքնուկ	8.82	10.71	14.49
կապար	4.99	10.41	11.53
բոխի	9.37	9.72	13.04

Քանակապես որոշվել է հեշտ օքսիդացող ֆունկցիոնալ (-SH, -CH-, -OH) խմբերի

գումարային պարունակությունը: $KMnO_4$ -ի լուծույթի տիտրման եղանակով պարզվել է, որ 3 բույսերի դեպքում էլ առավել շատ քանակի հակաօքսիդիչներ ստացվել են 96 % էթանոլով լուծամզելու դեպքում (աղյուսակ 4):

Ինչպես հետևում է հետազոտության արդյունքներից, հայկական ֆլորայի վայրի պայմաններում աճող երեքնուկը, բոխին և կապարը պարունակում են բավարար քանակի հակաօքսիդիչ հատկությամբ օժտված միացություններ: Այդ ԿԱՄ-երի ազդեցությամբ օրգանիզմում տեղի է ունենում ազատ ռադիկալների ընկճում, հետևաբար այս բույսերի էթանոլային թուրմերը կարելի է երաշխավորել որպես կանխարգելիչ բնական հալենային պատրաստուկներ՝ օրգանիզմի ռադիկալային ծերացման դեմ պայքարի գործընթացներում:

Կախասնկի և բուլղարական պղպեղի լուծամզվածքների հակաօքսիդիչ ակտիվության գնահատում կումոլի հարուցված օքսիդացման մոդելային ռեակցիայի օրինակով: Ուսումնասիրվել են հաճարենու կախասնկի էթիլացետատային և էթանոլային լուծամզվածքների հակաօքսիդիչ հատկությունները: Ստացված տվյալները համեմատվել են բուլղարական կարմիր պղպեղի լուծամզվածքների համար մեր կողմից ստացված տվյալների հետ:



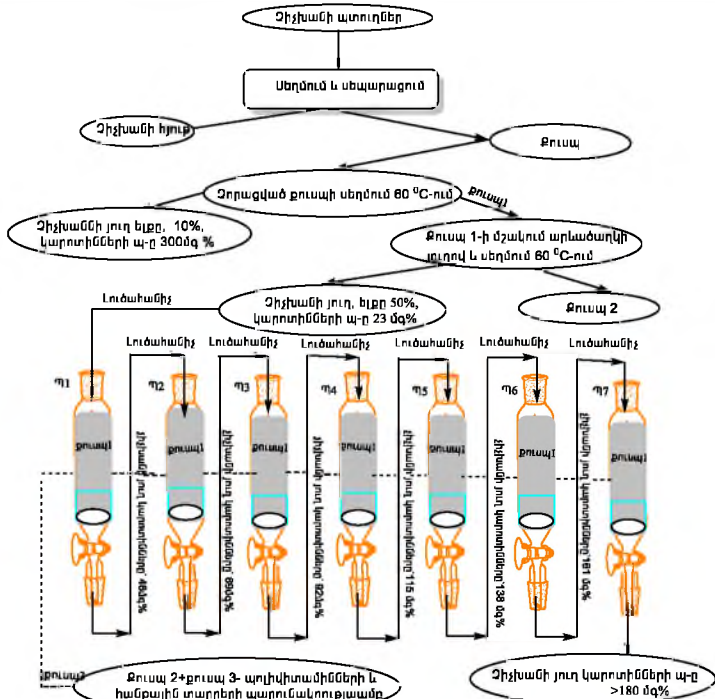
Նկար 2. Թթվածնի կլանման կորերը կումոլի օքսիդացման ժամանակ՝ լուծամզվածքների բացակայության (1), 2.88 մգ կախասնկի (2), 26.1 մգ պղպեղի (3) առկայության պայմաններում

Համաձայն ստացված արդյունքների՝ լուծամզվածքների առկայությամբ կումոլի օքսիդացման ժամանակ թթվածնի կլանման կինետիկական կորերի վրա հստակ արձանագրվում են ինդուկցիոն պարբերություններ (նկար 2): Ինդուկցիոն պարբերության ի հայտ գալը վկայում է լուծամզվածքներում հակաօքսիդիչ նյութերի առկայության մասին:

Ըստ ստացված տվյալների, կախասնկի լուծամզվածքը 6.5 անգամ ավելի շատ հակաօքսիդիչ է պարունակում, ի համեմատ բուլղարական պղպեղի: Ընդ որում, ջերմաստիճանի նվազման ժամանակ (348-ից մինչև 328 K), հակաօքսիդիչների արդյունավետ քանակության պարունակությունը երկու դեպքում էլ աճում է համապատասխանաբար 1.80 և 2.75 անգամ: Այդ երևույթը բացատրվում է նրանով,

որ հետազոտվող լուծանավածքներում պարունակվում են հեշտ օքսիդացող նյութեր, որոնք ինքնաօքսիդանալով, լրացուցիչ հարուցում են կումուլի օքսիդացման պրոցեսը՝ մեծացնելով հակաօքսիդիչների ծախսի արագությունը: Հարկ է նշել, որ կախասնկի լուծանավածքի հակաօքսիդիչ ակտիվությունը զգալիորեն մեծ է ի համեմատ պղպեղի: Հայտնի է, որ նույն բուսահումքի լուծանավածքներում հակաօքսիդիչների պարունակությունը կախված է նաև լուծանվման եղանակից և օգտագործվող լուծահանիչից: Վերջին հանգամանքի պարզաբանման համար որպես լուծահանիչ օգտագործվել է էթիլացետատ և 96 % էթանոլ: Այսպիսով, ինչպես կախասնկից, այնպես էլ բուլղարական պղպեղից էթանոլով ավելի քիչ հակաօքսիդիչ է լուծանվում, քան էթիլացետատով: Իրականացված հետազոտության տվյալները ավելի մանրամասն բերված են ատենախոսության փորձնական մասում:

Պողամրգային կորիզավորների (չիչխան, դառը կորիզավորներ, կաթնափուշ պուրպուր) համալիր մշակման և անթափոն տեխնոլոգիական սխեմաների վերլուծություն: Մշակվող տեխնոլոգիաների նպատակն է ներդնել պողամրգային հումքերի կորիզամիջուկներից սառը մամլման բժշկական յուղերի ստացման անթափոն տեխնոլոգիա, օգտագործելով երկրորդական արգասիք քուսպերը:



Նկար 3. Չիչխանի պտուղների համալիր մշակման վերափոխված տեխնոլոգիական սխեման

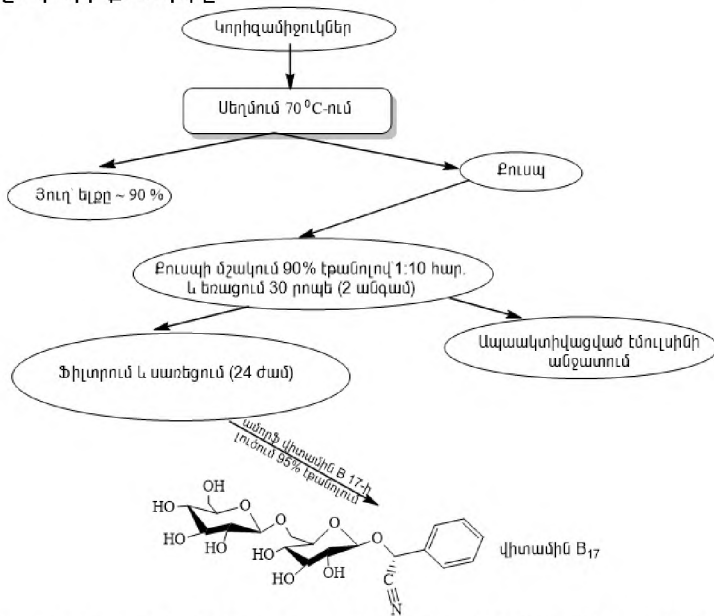
Առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացնում վիտամինների և տարբեր օգտակար ԿԱՄ-երի մեծ պարունակությամբ հայտնի չիչխանի, դառը կորիզավորների

և կաթնափուռ պուտավորի համալիր և անթափոն տեխնոլոգիայի մշակումը՝ պարզ, ոչ թանկարժեք սարքավորումների և ոչ թունավոր նյութերի կիրառմամբ:

Չիչխանի յուղի ստացման վերափոխված և անթափոն տեխնոլոգիական սխեման թույլ է տալիս, կիրառելով 6-մարտկոցանի ռեպերկոյատորային համակարգ, ստանալ կարոտինների տարբեր չափաբաժիններով (23 մգ%, 180 մգ%) սառը մամլման բժշկական յուղեր, առանց պահպանիչների չիչխանի բնական հյութ, մակրո- և միկրոտարրերով ու E, F, K, P վիտամիններով հարուստ անասնակեր (նկար 3):

Առաջարկվող եղանակի դեպքում, դառը կորիզավորների բժշկական յուղերի երկրորդային արգասիք քուսպը մշակվել է 90 % էթանոլով 1 ժամ, որի արդյունքում, հաջողվել է քիչ տեխնոլոգիական ծախսով ստանալ շատ արժեքավոր վիտամին B₁₇-ը (ամիգդալին)՝ ցածր մրցակցային արժեքով (նկար 4):

Ամիգդալինի անջատման արդյունավետ տեխնոլոգիայի մշակման համար հետազոտվել են դառը նշի, սև սալորի, դեղձի և վայրի ծիրանի յուղագրված կորիզամիջուկների քուսպերը:



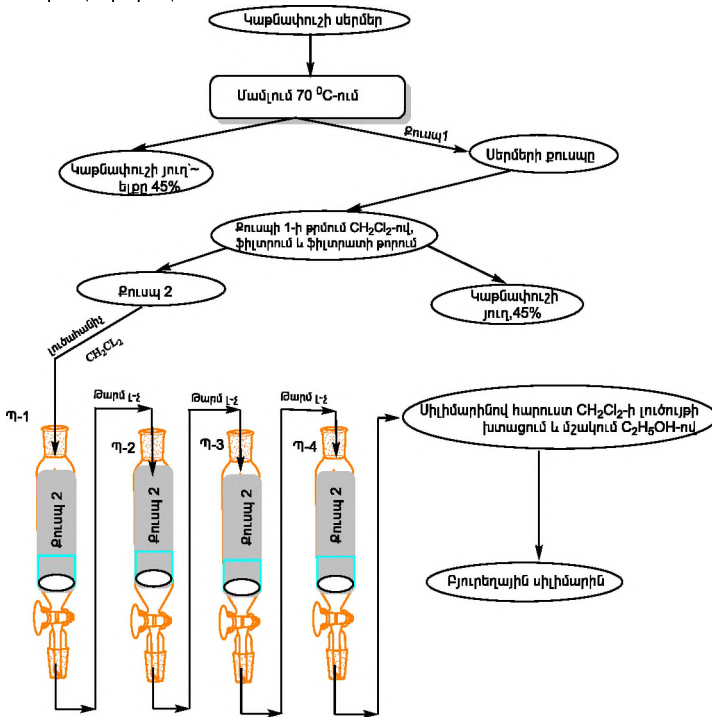
Նկար 4. Դառը կորիզավորների համալիր մշակման վերափոխված տեխնոլոգիական սխեման

Ինչպես երևում է աղյուսակ 5-ի տվյալներից, վիտամին B₁₇-ի առավելագույն քանակ հաջողվել է անջատել 90 % էթանոլի եռման ջերմաստիճանում՝ վայրի ծիրանի կորիզամիջուկների քուսպից: Ստացված մաքուր ամիգդալինի կառուցվածքը հաստատվել է ¹H ՄՄԴ եղանակով: Չափվել է նաև ամիգդալինի հալման կետը և տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքը ու համեմատվել գրական տվյալների հետ (T_{գրակ}=215 °C, T_{սնու}=213 °C); [α]_D²⁰_{գրակ}=-35.51° (c=5.0, CH₃COOC₂H₅); [α]_D²⁰_{սնու}=-35.63° (c=5.0, CH₃COOC₂H₅):

Դառնակորիզային հումքերի քուսպերից բյուրեղային վիտամին B₁₇-ի անջատման արդյունքները

Հետազոտվող նմուշ, 100 գ	Մշակման ջերմաստիճան, °C		Վիտամին B ₁₇ , գ	
դառը նուշ	50	78	0.7	3.2
սալոր	50	78	0.7	3.0
վայրի ծիրան	50	78	1.0	4.1
դեղձ	50	78	0.8	2.8

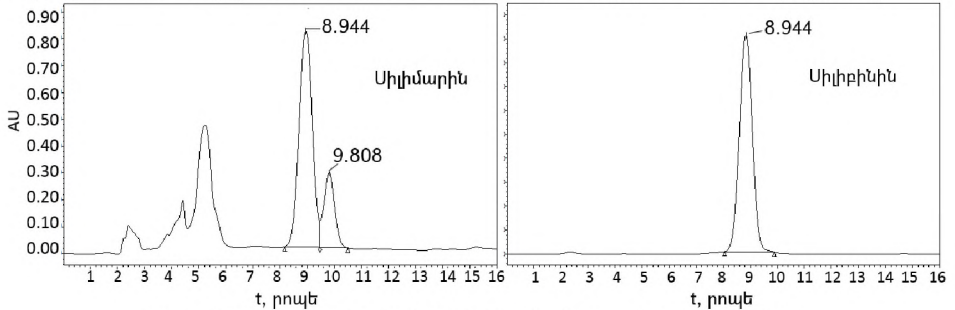
Կաթնափուշ պուտափորի սերմերից անջատված բժշկական յուղի ստացման համար մշակված համալիր տեխնոլոգիան, ռեպերկոյացիոն եղանակի հիման վրա բերված է ստորև (նկար 5):



Նկար 5. Կաթնափուշի համալիր մշակման տեխնոլոգիական սխեման

Մշակված տեխնոլոգիան թույլ է տալիս միևնույն սխեմայով միաժամանակ ստանալ կաթնափուշի գերմաքուր և չռաֆինացված յուղ, լյարդապաշտպան բարձր ակտիվությամբ օժտված սիլիմարին և սիլիբինին: Կաթնափուշ պուտափորի սերմերի համալիր մշակման արդյունքում քուսպից անջատվել է լյարդապաշտպան ակտիվությամբ օժտված բյուրեղային սիլիմարին, իսկ վերջինիս բյուրեղացման արդյունքում՝ սիլիբինին ստերեոիզոմերը: Անջատված սիլիմարինի մաքրման և նույնականացման համար օգտագործվել է ՆՇՔ, ԲԱՀՔ (նկար 6) եղանակները, իսկ

մաքրումից և վերաբյուրեղացումից հետո՝ բևեռաչափական եղանակը: Նույնականացման համար նաև չափվել են սիլիմարինի և սիլիբինինի հալման կետերն, տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքներն ու համեմատվել ստանդարտ նմուշներից ստացված տվյալների հետ՝ սիլիմարինի փորձանմուշ: $T_{\text{հալ. նմուշ. 160-162}}^{\circ\text{C}}$; $T_{\text{հալ. ստանդ. 160-162}}^{\circ\text{C}}$; սիլիբինինի փորձանմուշ: ֆորմուլան՝ $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$; $T_{\text{հալ. նմուշ. 165-167}}^{\circ\text{C}}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +10.75^{\circ}$; $T_{\text{հալ. ստանդ. 164-168}}^{\circ\text{C}}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +10.80^{\circ}$ (ացետոն):



Նկար 6. Սիլիմարինի և սիլիբինինի նույնականացման սպեկտրներ

Ընդհանրացնելով, կարող ենք պնդել, որ մշակված տեխնոլոգիական սխեմաները ունիվերսալ են և աննշան փոփոխություններով կարող են կիրառվել բոլոր տեսակի պտղամրգային և դեղաբուսական հումքերի համալիր մշակման համար: Բոլոր սխեմաներում կիրառվող սարքավորումները թանկարժեք չեն, տեխնոլոգիական պրոցեսներն իրականացվում են ոչ բարձր ջերմաստիճաններում (հաճախ սենյակային), չեն օգտագործվում թունավոր նյութեր և բացառվում են անցանկալի արտանետումներ շրջակա միջավայր: Այսպիսով, հումքի նախնական մշակմամբ, լուծամզման բարձր ընտրողական լուծահանիչի ճշգրիտ ընտրությամբ, հումքի բժշկական յուղի ստացման երկրորդային արգասիք քուսպի մշակման տեխնոլոգիական նոր մոտեցմամբ հաջողվել է մշակել կիրառական բժշկության մեջ օգտագործվող վիտամին B₁₇-ի, սիլիմարինի և սիլիբինին անջատման ու չիջխանի տարբեր կոնցենտրացիաներով սառը մամլման յուղերի և հյութի բարձրարդյունավետ և մրցունակ ինքնարժեքով եղանակներ:

Բուլղարական պղպեղից լիկոպինի անջապման և մաքրման տեխնոլոգիական սխեմայի վերլուծություն: Մեր կողմից, որպես հետազոտման օբյեկտ ընտրվել է լիկոպինով հարուստ բուլղարական պղպեղը: Որպես լուծամզման եղանակ ընտրվել է հեղուկային լուծամզումը: Խնդիր էր դրվել հեղուկային լուծամզման եղանակով հետազոտել բուսական ծագման չոր հումքերից բյուրեղային լիկոպինի կորզման արդյունավետությունը լուծահանիչների բնույթից կախված և մշակել չորացված կարմիր պղպեղից հակաոռուցքային և հակաօքսիդիչ ակտիվությամբ օժտված բյուրեղային մաքուր լիկոպինի ստացման մատչելի և արդյունավետ լաբորատոր եղանակ: Հարկ է նշել, որ լուծամզումն իրականացվել է տարբեր լուծահանիչներով (քլորոֆորմ, մեթիլենքլորիդ, ացետոն, էթանոլ): Լիկոպինի մաքրումը ուղեկից նյութերից իրականացվել է ՆՀՔ եղանակով (ապակե թիթեղների վրա): Վերջինիս մաքրության ստուգման համար որոշվել է դրա հալման կետը, որը

վերաբյուրեղացված լիկոպինի դեպքում կազմել է 176-177 °C: Այս տվյալը համընկնում է լիկոպինի ստանդարտ նմուշի հալման կետին:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 6-ում բերված տվյալներից ($T = 35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$), լիկոպինի առավելագույն լուծանգման արդյունավետություն ցուցաբերել է մեթիլեն քլորիդը, որի 50 մլ 5գ պղպեղի չորացված և մանրեցված հումքից լուծանգել է 0.70 գ լիկոպին: Հարկ է նշել նաև, որ լուծահանիչների ծավալի հետագա ավելացումը գործնականում չի ազդում լիկոպինի լուծանգված քանակի վրա:

Աղյուսակ 6

Լուծանգված լիկոպինի պարունակության կախվածությունը լուծահանիչի տեսակից և ծավալից

լուծահանիչ \ ծավալ, մլ	16 մլ	25 մլ	50 մլ	75 մլ
	անջատված լիկոպինի քանակ, գ			
քլորոֆորմ	0.13	0.19	0.38	0.38
մեթիլեն քլորիդ	0.22	0.35	0.70	0.71
ացետոն	0.09	0.12	0.25	0.25
էթանոլ	0.08	0.09	0.18	0.18

Վիտամին B17-ի, դրա հեպտաացիլ ածանցյալի, հաճարենու կախասնկի և բուլղարական պղպեղի լուծանգվածքների հակառուռցքային ակտիվության գնահատումը:

Հակառուռցքային հատկությունների ուսումնասիրությունները իրականացվել են ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏ կենտրոնի թունաբանության և քիմիաթերապիայի լաբորատորիայում՝ Սարկոմա 180 և Էռլիխի սացիդային կարցինոմա փորձնական մոդելային շտամներով վարակված սպիտակ մկների (20-25 գ) վրա: Հակառուռցքային ակտիվությունը, Սարկոմա 180 մոդելի օգտագործման ժամանակ, գնահատվել է ուռուցքի աճի ճնշման, իսկ Էռլիխի սացիդային կարցինոմայի դեպքում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ ներարկված կենդանիների կյանքի տևողության ավելացման աստիճանով:

Աղյուսակ 7

Պատրաստուկների հակառուռցքային ակտիվությունը Սարկոմա 180 և Էռլիխի սացիդային կարցինոմա (ԷԱԿ) մոդելների վրա

Նմուշ	Առավելագույն տանելի դեղաչափ	Ուռուցքի աճի ճնշում, %	
		Սարկոմա 180	ԷԱԿ
Վիտամին B17	250 մգ/կգ	57.1	0
Հեպտաացիլ ամիդոլային	500 մգ/կգ	41.3	0
Բուլղարական պղպեղ	10 մլ/կգ	34.9	0
Կախասնկ	30 մլ/կգ	20.6	0

Սուր թունայնության ուսումնասիրությունների արդյունքների համաձայն վիտամին B17-ի առավելագույն տանելի դեղաչափը (ԱՏԴ) կազմել է 500 մգ/կգ, իսկ դրա հեպտաացիլ ածանցյալինը՝ 1000 մգ/կգ: Բուլղարական պղպեղի խիտ լուծանգվածքի համար ԱՏԴ-ն կազմել է 20 մլ/կգ, ուստի բուժիչ դեղաչափ է ընտրվել 10 մլ/կգ: Կախասնկի հալենային լուծանգվածքը կենդանիներին ներարկվել է առավելագույն թույլատրելի ծավալով՝ 0.8 մլ: Նշված ծավալի օգտագործումը կենդանիների մոտ չի

ուղեկցվել թունավոր ախտանշանների զարգացմամբ և այն ընտրվել է որպես բուժիչ դեղաչափ (աղյուսակ 7):

Ստացված տվյալների համաձայն անջատված վիտամին B₁₇-ը *Սարկոմա 180* մոդելի վրա ցուցաբերում է զգալի հակաուռուցքային ակտիվություն՝ 57.1 % ճնշելով ուռուցքի աճը: Նույն պայմաններում դրա հետատաացիլ ածանցյալը ճնշել է *Սարկոմա 180* մոդելի աճը 41.3 %: Թույլ հակաուռուցքային ակտիվություն է ցուցաբերել պղպեղի խիտ լուծույթը, որը բուժիչ դեղաչափը *Սարկոմա 180* մոդելի աճը ճնշել է 34.9 %: Նշված մոդելի հանդեպ հավաստի ակտիվություն չի գրանցվել կախասնկի լուծանզվածքի օգտագործման ժամանակ (չի գերազանցել 21 %): Բոլոր ուսումնասիրված հալենային պատրաստուկները *Էռլիխի սացիդային կարցինոմա* մոդելի վրա չեն ցուցաբերել հավաստի հակաուռուցքային ակտիվություն:

Ստացված տվյալները վկայում են հետազոտված միացությունների հետագա, ավելի խորը հետազոտությունների անհրաժեշտության մասին: Մասնավորապես նախատեսվում է ամիգդալինի տարբեր ածանցյալների հակաուռուցքային հատկությունների ուսումնասիրում վերը նշված, և այլ մոդելների կիրառմամբ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Իրականացվել է ՀՀ և ԱՀ ֆլորայի վայրի պայմաններում աճող կաթնափուշ պուտավորի, քամերիոն նեդատերևի, տանձատերև կլորավունի, ֆիտոքիմիական և հանքային բաղադրության պարզաբանման հետազոտություններ:
2. Ցույց է տրվել, որ հետազոտված բույսերի ջրասպիրտային հալենային լուծանզվածքներում առկա են սպիտակուցային ծագման ամինաթթուներ, հակաօքսիդիչ բարձր ակտիվությամբ օժտված ֆլավոնոիդներ, անտոցիաններ, դաբաղանյութեր և այլն, իսկ ծանր մետաղների առկայությունը բույսերի վերգետնյա օրգաններում չեն գերազանցում էկոլոգիապես մաքուր բուսահումքերի համար նախատեսված սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիաների արժեքները:
3. Ցույց է տրվել, որ հայտնի հակաօքսիդիչ կվերցետինի համեմատ Լոռու տարածաշրջանից հավաքված տանձատերև կլորավունի ջրասպիրտային հալենային պատրաստուկի հակաօքսիդիչ ակտիվությունը 3.5 անգամ բարձր է:
4. Հաստատվել են կապարի, բոխու, երեքնուկի 96 % էթանոլային լուծանզվածքների հակաօքսիդիչ բարձր հատկությունները:
5. Ցույց է տրվել, որ հումքի նախնական վակուումացմամբ և լուծանզումը CO₂-ի ինտենսիվ հոսքի պայմաններում իրականացնելու դեպքում լուծանզվածքում ամբողջովին պահպանվում են հեշտ օքսիդացող ԿԱՄ-երը, ինչի շնորհիվ վերջնական արգասիքն ունենում է բարձր մաքրություն:
6. Մշակվել է չիչխանի, կաթնափուշ պուտավորի, դառը կորիզավորներ համալիր մշակման անթափոն տեխնոլոգիա:
7. Ցույց է տրվել, որ ոչ թանկարժեք ռեպերկոլյացիոն վերափոխված համակարգի կիրառմամբ մեկ տեխնոլոգիական հոսքագծով կարելի է միաժամանակ ստանալ բժշկական յուղեր, բնական վիճակում գտնվող ԿԱՄ-եր (սիլիմարին, սիլիբինին, վիտամին B₁₇), մակրո- և միկրոտարրերով ու վիտամիններով հարուստ անասնակերային հավելում:

8. Հակառուտոցքային բարձր ակտիվություն է ցուցաբերել վիտամին B₁₇-ից ստացված պատրաստուկը՝ ճնշելով *Սարկոնա 180* մոդելի աճը 57.1 %-ով, իսկ դրա հեպտասաղի ածանցյալը՝ 41.3 %: Համեմատաբար թույլ հակառուտոցքային ակտիվություն է ցուցաբերել պղպեղի խիտ լուծամզվածքը, որի բուժիչ դեղաչափը *Սարկոնա 180* մոդելի աճը ճնշել է 34.9 %: Նույն մոդելի հանդեպ բարձր ակտիվություն չի ցուցաբերել կախասնկի լուծամզվածքը (20.6 %): Բոլոր ուսումնասիրված հալենային պատրաստուկները *էռլիխի սացիդային կարգինոմա* մոդելի վրա չեն ցուցաբերել հավաստի հակառուտոցքային ակտիվություններ:

ԱՏԵՆԱՆՈՍՈՒԹՅԱՆ ԹԵՄԱՅՈՎ ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԳԻՏԱԿԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Петросян А.Р., Дадаян А.С., Степанян Л.А., Погосян А.С., Израелян М.О., Дадаян С.А., Сравнительное изучение содержания биологически активных веществ экстрактов горца перечного, произрастающего в Армении, Химический журнал Армении, 2020, т. 73, № 1, сс. 102-107
2. Дадаян А.С. Степанян Л.А., Петросян А.Р., Погосян А.С., Овсепян Г.Ц., Казарян С. Г., Дадаян С.А., Особенности технологий комплексной переработки облепихи крупновоидной (*hipporhae*), расторопши пятнистой (*silybum marianum* (l.) Gaertn) и миндаля обыкновенного (*prunus dulcis*), Химический журнал Армении, 2020, т. 73, № 1, сс. 89-101
3. Petrosyan H.R., Determination of Antioxidant Activities of Water-Alcoholic Extracts from Red Clover (*Trifolium pratense*), Capar (*Capparis spinosa*) and Bokhi (*Hippomarathrum crispum*), Oxidation Communications, 2019, v. 42, № 1, pp. 33–38
4. Dadayan S.A., Stepanyan L.A., Dadayan A.S., Gasoyan M.B., Petrosyan H.R., Poghosyan A.S., Tsaturyan A.O., Round-leaved wintegreen (*Pyrola Rotundifolia*) as a valuable medicinal plant raw material, Chemical Journal of Armenia, 2018, v. 71, № 4, pp. 625-633
5. Petrosyan H.R., Dadayan S.A., Dadayan A.S., Vardanyan L.R., Vardanyan R.L., Harutyunyan R.S., Antioxidant activity of extracts of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus* L.) and bulgarian pepper (*Capsicum l.*), Oxidation Communications, 2018, v. 41, № 3, pp. 403-411
6. Дадаян С.А., Дадаян А.С., Степанян Л.А., Овсепян Г.Ц., Петросян А.Р., Гасоян М.Б., Оганнесян А.М., Калапникова Е.А., Аминокислотный и минеральный состав надземной части *Chamerion angustifolium* (l.) holub, Химический журнал Армении, 2017, т. 70, № 4, сс. 558-564
7. Дадаян С.А., Петросян Г.Р., Дадаян А.С., Степанян Л.А., Сагян А.С., Экстракт из листьев и семян растения расторопша пятнистая как источник получения аминокислот, макро и микроэлементов, Вопросы теоретической и клинической медицины, 2017, т. 20, № 6(117), 55-57
8. Petrosyan H., Dadayan A., Stepanyan L., Poghosyan A., Gasoyan M., Dadayan S., New dry extracts of herbal origin containing essential amino acids, Book of abstracts, "Biotechnology. Science and Practice", IV International Scientific Conference of Young Researchers, Yerevan, Republic of Armenia, September 28-30, 2017, p. 69
9. Petrosyan H., Dadayan A., Stepanyan L., Ghazaryan S., Gasoyan M., Dadayan S., Development of an effective method for separation of crystalline Licopene from herbal dried raw materials, Book of abstracts, "Biotechnology. Science and Practice", IV International Scientific Conference of Young Researchers, Yerevan, Republic of Armenia, September 28-30, 2017, pp. 70-71

10. Petrosyan H., Dadayan S., Antioxidant activity of extracts of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus* L.), Book of abstracts "Current State of Pharmacy and Prospects of its Development", I International Scientific Conference, Yerevan, Republic of Armenia, November 1-3, 2018, pp. 46-47
11. Дадаян А.С., Степанян Л.А., Петросян А.Р., Погосян А.С., Дадаян С.А., Безотходная технология комплексной переработки плодово-ягодного растительного сырья, Сборник материалов "Химия биологически активных веществ", II Всероссийская конференция с международным участием (ХимБиоАктив-2019), Саратов, Российская Федерация, Октябрь 21-25, 2019, сс. 242-244

ПЕТРОСЯН АЙК РАЗМИКОВИЧ

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ АРМЕНИИ И АРЦАХА, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

РЕЗЮМЕ

Диссертация посвящена исследованию фито-химического состава и физико-химических свойств расторопши пятнистой, кипрея узколистного, вешенки, грушанки круглолистного, клевера лугового, каперса, бохи, горца перечного, произрастающих в Республике Армения и Арцахе, разработке безотходной технологии комплексной переработки плодово-ягодного растительного сырья, выделению биологически активных веществ (БАВ) (силимарин, силибинин, ликопин, витамин В₁₇) из вторичных отходов этих производств и исследованию противоопухолевых свойств полученных БАВ (витамин В₁₇) и экстрактов (вешенка, перец).

Было показано, что водно-спиртовые экстракты расторопши пятнистой, кипрея узколистного, грушанки круглолистного и горца перечного содержат аминокислоты, антиоксидантные соединения (антоцианы, флаваноиды, дубильные вещества, макро- и микроэлементы), в то же время содержание тяжелых металлов в надземных частях растений не превышает предельно допустимые концентрации для растительного сырья.

Согласно исследованиям, антиоксидантная активность водно-спиртового экстракта грушанки круглолистного (собранного в Лорийском марзе РА) в 3.5 раза выше, чем у известного антиоксиданта кверцетина. Результаты анализа также свидетельствуют о присутствии достаточных количеств антиоксидантных соединений в водно-спиртовых экстрактах клевера лугового, каперса и бохи, произрастающих в Армении.

Высокая антиоксидантная активность исследуемых растений может быть объяснена тем фактом, что в их экстрактах присутствуют БАВ-ы, содержащие более легко окисляемые функциональные (-SH, (CH₃)₂CH-, -OH и др.) группы, которые позволяют относительно легко связывать свободные радикалы в живых организмах. Опыт показал, что при окислении кумола на кинетических кривых поглощения кислорода в присутствии исследованных этилацетатных экстрактов вешенки и перца болгарского появляются ярко выраженные индукционные периоды, свидетельствующие о наличии антиоксидантных веществ в экстрактах. Для изученных экстрактов в интервале температур 328-348 К определены также антиоксидантные активности (константы скорости реакций). Исследования показывают, что экстракты в качестве стабилизаторов от окислительного старения необходимо использовать при сравнительно низких температурах.

Разработаны эффективные и безотходные технологии комплексной переработки облепихи, семян расторопши пятнистой и горьких косточек (миндаль, дикий абрикос, чернаслив, персик). Показано, что с применением модифицированного и недорогостоящего

метода многоядерной реперколяции можно одной технологической схемой получить облепиховый сок, масло облепихи с содержанием каротиноидов от 23 мг.% до 180 мг.% и фураж с содержанием микро- и макроэлементов и витаминов Е, F, К, Р. Подобной технологической схемой, методом холодного прессования из семян расторопши пятнистой получено высококачественное масло, а из прота семечек с помощью четырехядерной реперколяционной установки в качестве вторичного продукта выделены кристаллический силимарин и силибинин - широко применяемые в фитотерапии болезней печени. Единой технологической схемой, методом холодного отжима, получены широко применяемое в косметологии масла миндаля, абрикоса, чернослива, персика, а из вторичных отходов (жмых) - витамин В₁₇, который под торговым названием «лаэтрил» пропагандируется представителями нетрадиционной медицины в качестве противоракового и болеутоляющего средства от желудочной боли.

На заключительном этапе работы были изучены противоопухолевые свойства витамина В₁₇ и его производного - гептаацетила, экстрактов гриба (вешенки) и болгарского перца. Исследования проводились совместно с сотрудниками лаборатории Токсикологии и химиотерапии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА на белых мышках с использованием экспериментальных моделей опухолей - *Саркомы 180* (Крокера) и *асцитной карциномы Эрлиха*. Согласно полученным результатам, витамин В₁₇ продемонстрировал значительную противоопухолевую активность на модели опухоли *Саркома 180*, подавляя ее рост на 57.1%, в то время как, гептаацетил подавлял рост той же опухоли на 41.3%. Относительно слабую противоопухолевую активность (не более 21%) продемонстрировал густой экстракт перца, терапевтическая доза которого подавляла рост опухоли *Саркома 180* на 34.9 %. Все исследованные галеновые препараты на модели *асцитной карциномы Эрлиха* не показали достоверной противоопухолевой активности.

Диссертация выполнена на кафедре Фармтехнологии и фармации, экономики и менеджмента Института Фармации ЕГУ, в научно-исследовательской лаборатории Галеновых и новогаленовых препаратов НИЦ «Армбиотехнологии» НАН РА и в лаборатории Токсикологии и химиотерапии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА.

HAYK R. PETROSYAN

ISOLATION OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM SOME PLANTS GROWING IN THE TERRITORY OF ARMENIA AND ARTSAKH, PHYSICOCHEMICAL, BIOMEDICAL STUDIES AND PRODUCTION OF GALENIC PREPARATIONS

SUMMARY

The dissertation is devoted to the study of phytochemical composition and physicochemical properties of milk thistle, fireweed, round-leaved wintergreen, oyster mushroom, red clover, caper, bokhi, and common knotgrass growing in wild conditions of the Republic of Armenia and Artsakh, aimed at developing of a non-waste technology for the integrated processing of fruit and vegetable raw materials, the isolation of biological active compounds (silymarin, silibinin, lycopene, vitamin В₁₇) from the secondary waste of these technologies and the study of anticancer properties of biologically active compounds (vitamin В₁₇) and extracts (oyster mushroom, pepper). It was shown that aqueous-alcoholic extracts of milk thistle, fireweed, round-leaved wintergreen, and common knotgrass contain protein amino acids, antioxidant compounds (anthocyanins, flavanoids, tannins, macro- and microelements), and the content of heavy metals in

the overground parts of the plants does not exceed the maximum permissible concentrations for plant material.

According to the studies, the antioxidant activity of the aqueous-alcoholic extract of round-leaved wintergreen (collected from the Lori region, Armenia) is 3.5 times higher than that of the well-known antioxidant quercetin. The results also show a sufficient amount of antioxidant compounds in aqueous-alcoholic extracts of red clover, caper and boxi growing in wild conditions of the Armenian flora. The high antioxidant activity of the studied plants can be explained by the fact that the extracts under study contain biologically active compounds with more easily oxidizable functional groups (-SH, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, -OH and etc.) which allow to bind free radicals in living organisms relatively easily.

The experimental results showed that during the oxidation of cumene, clearly expressed induction periods appear on the kinetic curves of oxygen absorption in the presence of the studied ethyl acetate extracts of oyster mushroom and bulgarian pepper, which indicate the presence of antioxidant substances in the extracts. The antioxidant activities (reaction rate constants) of the extracts under study were also determined in 328-348 K temperature range. Studies show that extracts, as stabilizers against oxidative aging, must be used at relatively low temperatures.

Effective and non-waste technologies have been developed for the integrated processing of sea buckthorn, milk thistle seeds and bitter seeds (almonds, wild apricot, prune, peach). It was shown that using a modified and low-cost method of multicore repercolation with one technological scheme, it is possible to obtain sea buckthorn juice, sea buckthorn oil with a carotenoid content of 23 mg, % to 180 mg, % and fodder containing micro and macro elements and vitamins E, F, K, P. Using a similar technological scheme high-quality oil was obtained from the seeds of milk thistle by cold pressing, and is widely used in phytotherapy of liver diseases crystalline silymarin and silibinin were obtained from the secondary waste (meal) of seeds. A common technological scheme and cold-pressed method have been used to obtain almond, apricot, peach and prune oils widely used in cosmetology; and vitamin B₁₇ from the secondary waste, which is promoted by alternative medicine as an anti-cancer agent under the trade name "Laetrile" and is used to relieve the stomach pain.

At the last stage of the research, the antitumor properties of vitamin B₁₇, its heptaacetyl derivate, extract of oyster mushroom and bulgarian peper were studied. Studies were carried out by the stuff of the Laboratory of Toxicology and Chemotherapy of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA on white mice by using *Sarcoma 180* and *Ehrlich ascites carcinoma* experimental models. According to the results, vitamin B₁₇ showed significant antitumor activity in the *Sarcoma 180* model, inhibiting tumor growth by 57.1 %, while its derivative inhibited the growth of the same model by 41.3 %. Relatively weak antitumor activity (no more than 21 %) was demonstrated by oyster mushrooms extract, the therapeutic dose of which inhibited the growth of the *Sackoma 180* model by 34.9 %. All studied galenic preparations on the model of *Ehrlich ascites carcinoma* did not show reliable antitumor activity.

The dissertation was carried out at the department of Pharmtechnology and Pharmacy Economics and Management of the Institute Pharmacy of YSU, at the Research laboratory of Galenic and New Galenic Preparations of SPC "Armbiotechnology" NAS RA and at the Laboratory of Toxicology and Chemotherapy of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA.