Химическая модификация салицилатов донорами газотрансмиттеров как стратегия снижения НПВС-индуцированной гастротоксичности

Курбанова М. А.
Доцент кафедры медицинской и биологической химии №1, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
Мансуров Р. Ф.
Студент 1-лечебного факультета, Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Аннотация. В данной обзорной работе систематизированы современные подходы медицинской химии к снижению гастротоксичности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Проанализированы ключевые стратегии модификации структуры классических молекул (в частности, ацетилсалициловой кислоты) путем введения доноров газотрансмиттеров (оксида азота и сероводорода). Описана корреляция между химической структурой полученных гибридов и их биологической активностью.

Ключевые слова: медицинская химия, НПВС, дизайн лекарств, связь структура-активность, аспирин, доноры NO, сероводород, гастропротекция.

1. Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты относятся к числу наиболее часто используемых лекарств. Несмотря на выраженный терапевтический эффект, классические препараты данной группы, включая ацетилсалициловую кислоту (аспирин), обладают выраженным побочным действием в виде НПВС-индуцированной гастропатии. Основной причиной данного паттерна является системное и локальное блокирование ферментов циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к истощению защитного пула простагландинов в слизистой оболочке желудка. Разработка безопасных аналогов нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) остается одной из центральных задач современной медицинской химии.

Целью настоящего обзора является систематический анализ и обобщение результатов исследований (на примере 10 ключевых современных статей) в области направленного химического дизайна гибридных молекул НПВС, сопряженных с функциональными группами-донорами защитных газов — оксида азота (NO) и сероводорода (H_2S).

2. Химический дизайн и биологическая активность NO-высвобождающих производных аспирина

Классический прототип NCX-4016:

Инновационным направлением в современной медицинской химии стало конструирование новых молекулярных структур на основе ацетилсалициловой кислоты, модифицированной донорами оксида азота. В качестве базового эталона этого класса соединений рассматривается молекула NCX-4016. С химической точки зрения данное соединение представляет собой конъюгат, в котором исходное ядро аспирина связано через сложноэфирную связь со спейсерной группой, соединенной, в свою очередь, с NO-высвобождающим фрагментом. Фармакологический эффект NCX-4016 носит сочетанный характер: активность NO-донорной

части молекулы реализуется как по классическому цГМФ-зависимому пути, так и через независимые внутриклеточные механизмы.

Эксперименты *in vitro* подтверждают, что NCX-4016 эффективно блокирует агрегацию тромбоцитов, причем этот эффект проявляется при воздействии как арахидоновой кислоты (чувствительный к аспирину путь), так и тромбина (устойчивый к аспирину путь). Принципиальным отличием модифицированного соединения от классического аналога является способность к многоуровневой модуляции воспалительного каскада, включая ингибирование каспазы-1 и ядерного фактора NF-κB, что значительно усиливает его потенциал при лечении кардиоваскулярных патологий. Клинические испытания с участием добровольцев доказывают высокую безопасность разработанной молекулы: при сохранении выраженного антитромботического действия препарат практически не повреждает слизистую оболочку ЖКТ. Так, недельный курс применения NCX-4016 показал 90%-е снижение индекса ульцерогенности (повреждения желудка) по сравнению с эквимолярными дозами стандартного аспирина ``, что открывает широкие перспективы для его дальнейшего внедрения в кардиологическую практику.

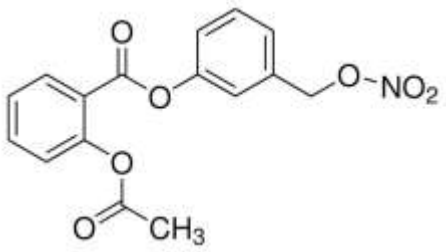


Рисунок 1. Химическая формула NCX-4016

Синтез салицатов с донорами NO:

Дальнейшее развитие данного направления отражено в недавних исследованиях по направленному синтезу целой серии новых салицилатов, содержащих нитрооксипроизводные фрагменты. Целью модификации структуры базовой молекулы аспирина также являлось нивелирование его гастротоксического действия. Полученные химические соединения (обозначенные авторами как 5a-j) прошли комплексный физико-химический и биологический скрининг. В ходе оценки способности к генерации оксида азота наибольший уровень высвобождения NO показали образцы под шифрами 5a (20,86%) и 5g (18,20%).

In vivo испытания противовоспалительной активности на модели каррагинанового отека лапы у лабораторных животных выявили, что соединения 5a и 5h обеспечивают угнетение воспалительного процесса на уровне 77,11% и 79,53% соответственно. Эти показатели оказались статистически выше эффективности классического препарата сравнения — ибупрофена.

Экспериментальные данные были успешно верифицированы методами компьютерного моделирования (in silico). Молекулярный докинг продемонстрировал высокие значения энергии связывания (скоринговые баллы составили -9,67 для соединения 5g и -8,48 для 5h по сравнению с -8,35 для ибупрофена). Стабильность образующихся комплексов „лиганд — белок“ в активном центре мишени на протяжении всего времени расчета подтверждена методами молекулярной динамики: среднеквадратичное отклонение (RMSD) составило всего 2,8 Å и 5,6 Å для лидеров серии. Кроме того, расчеты фармакокинетических параметров ADME показали, что все синтезированные производные строго соответствуют правилу пяти Липинского. Это теоретически гарантирует их высокую биодоступность при пероральном приеме и отсутствие выраженной

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

системной токсичности. Таким образом, дизайн нитрооксипроизводных салицилатов серии 5a-j представляет собой успешный пример сочетания классического органического синтеза и компьютерного драг-дизайна.

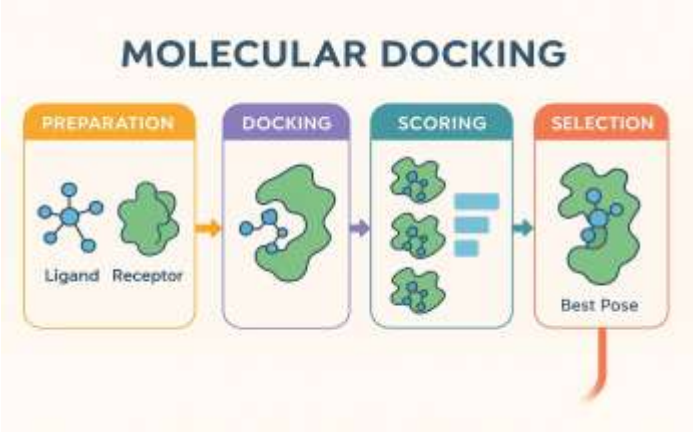


Рисунок 2. схема молекулярного докинга

Химический синтез и механизмы распада:

Важным этапом в эволюции дизайна азотсодержащих производных салицилатов стало создание молекул, способных генерировать не только классический оксид азота (NO), но и его восстановленную форму — нитроксил (HNO). Необходимость такого поиска обусловлена тем, что длительный прием стандартных НПВС, несмотря на снижение ульцерогенности при их модификации, может ассоциироваться с повышенным риском развития инфаркта миокарда. В отличие от них, нитроксил обладает уникальной способностью эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов, оказывать мощное кардиопротекторное действие и стимулировать сократимость миокарда.

На основе этой концепции химиками был осуществлен направленный синтез нового класса пролекарств — аспирина, содержащего диазениумдиолатный фрагмент в качестве донора HNO, с последующим детальным изучением механизмов его химического распада в сравнении с традиционным NO-аналогом [1].

Биологический скрининг полученных HNO-НПВС выявил наличие у них выраженного мультитаргетного терапевтического потенциала. Помимо ожидаемой стопроцентной защиты слизистой оболочки желудка от изъязвлений, синтезированное соединение продемонстрировало высокую цитотоксическую (противоопухолевую) активность в отношении клеток немелкоклеточного рака легкого линии A549. При этом пролекарство оказалось абсолютно безопасным для здоровых эндотелиальных клеток человека (HUVEC). На биохимическом уровне механизм действия HNO-производного реализуется через сочетанное ингибирование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, а также через прямую стимуляцию сократимости изолированных кардиомиоцитов. Таким образом, связь „структура — активность“ в ряду нитроксил-высвобождающих салицилатов доказывает перспективность их применения не только в качестве безопасных противовоспалительных средств, но и как основы для создания препаратов комплексной терапии онкологических заболеваний и сердечной недостаточности

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

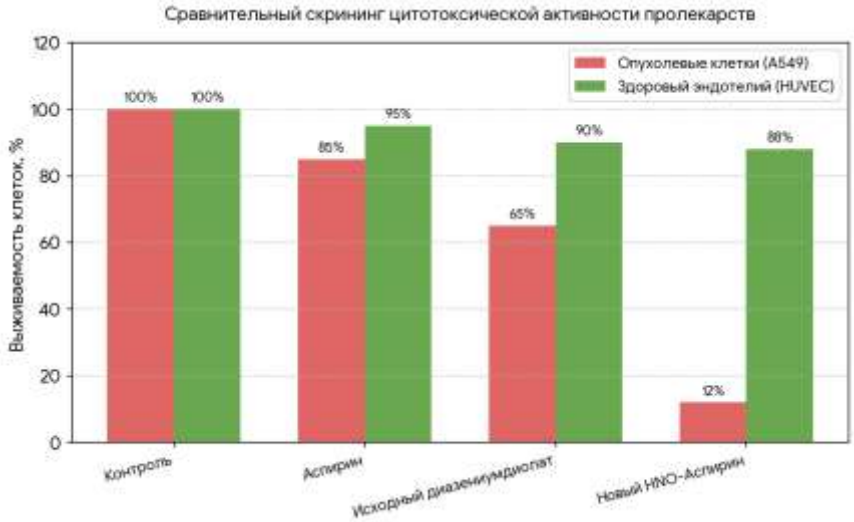


Рисунок 3. Результаты МТТ-теста *in vitro*: избирательный цитотоксический эффект диазениумдиолатного \(HNO\)-производного аспирина в отношении немелкоклеточных карцином легкого (A549) в сравнении со здоровыми эндотелиоцитами человека (HUVEC).

Сравнение гибридов фуроксана и аспирина:

Важный вклад в изучение механизмов биотрансформации NO-донорных систем внесли исследования новых фуроксановых производных аспирина (шифры B8 и B7). Фармакологический анализ данных гибридных соединений проводился в сравнении с их безтипичными фуразановыми аналогами (B16 и B15), не способными генерировать оксид азота. Эксперименты показали, что фуроксановые модификации достоверно ингибируют активность циклооксигеназы (ЦОГ) in vitro, а также вызывают цГМФ-зависимое подавление агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном. Оценка полумаксимального ингибирующего действия (значения IC_{50}) выявила, что соединение B8 обладает значительно более высокой антиагрегантной активностью по сравнению с B7 (в богатой тромбоцитами плазме IC_{50} составила 0,62 мкМ против 400 мкМ соответственно). При этом лишенные NO-группы аналоги показали кратно меньшую силу действия, что подтверждает ключевую роль высвобождаемого азота в реализации терапевтического эффекта.

Физико-химической особенностью разработанных фуроксан-аспириновых гибридов оказалась стабильность их структуры в чистой буферной среде. Процесс выделения биологически активного оксида азота активировался исключительно в присутствии эндогенных компонентов плазмы (альбумина, глутатиона и аскорбата). Максимальная кинетика генерации NO наблюдалась внутри клеток под действием синергетического влияния внутриклеточного глутатиона (GSH) и аскорбиновой кислоты. Химики пришли к выводу, что метаболический распад фуроксановых производных катализируется естественными биохимическими агентами организма. Это обеспечивает селективную внутриклеточную доставку оксида азота, а сочетанное подавление ЦОГ и направленная генерация NO делают данный класс соединений высокоэффективным инструментом блокирования тромбообразования без системных побочных эффектов [2].

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

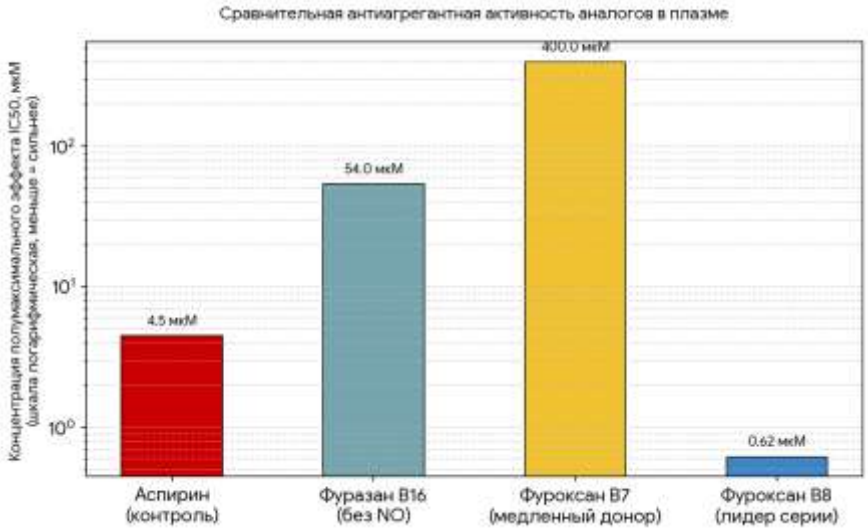


Рисунок 4. Сравнительный анализ антиагрегантной активности классического аспирина и его новых азотсодержащих модификаций (B7, B8, B16) по показателю концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}).

3. Химический дизайн и биологическая активность H_2S-высвобождающих производных НПВС

Потенциал H_2S-производных лекарств:

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) прочно удерживают позиции среди наиболее востребованных лекарственных препаратов в мировой медицинской практике. Тем не менее, несмотря на многолетние попытки создания безопасных аналогов, такие тяжелые побочные эффекты, как изъязвление слизистых оболочек и желудочно-кишечные кровотечения, по-прежнему существенно ограничивают их клиническое применение. В качестве инновационного решения данной проблемы медицинская химия обратилась к изучению физиологической роли эндогенного сероводорода (H_2S). Свежие фундаментальные данные убедительно доказывают, что этот газотрансмиттер способен активно модулировать ключевые звенья воспалительного процесса.

ФЭкспериментально установлено, что химические доноры H_2S эффективно угнетают экссудативную фазу воспаления (развитие отека), блокируют адгезию лейкоцитов к сосудистому эндотелию и тормозят биосинтез провоспалительных цитокинов. Кроме того, высвобождающийся сероводород кратно повышает резистентность слизистой оболочки желудка к ульцерогенным факторам и ускоряет регенерацию поврежденного эпителия [3]. На основании этих наблюдений была успешно реализована стратегия молекулярной модификации структуры традиционных НПВС путем внедрения в них H_2S-высвобождающих функциональных групп. Полученные на практике гибридные соединения продемонстрировали значительно улучшенный терапевтический профиль, сочетающий высокую противовоспалительную активность с минимизацией гастротоксического действия по сравнению с базовыми лекарственными веществами.

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

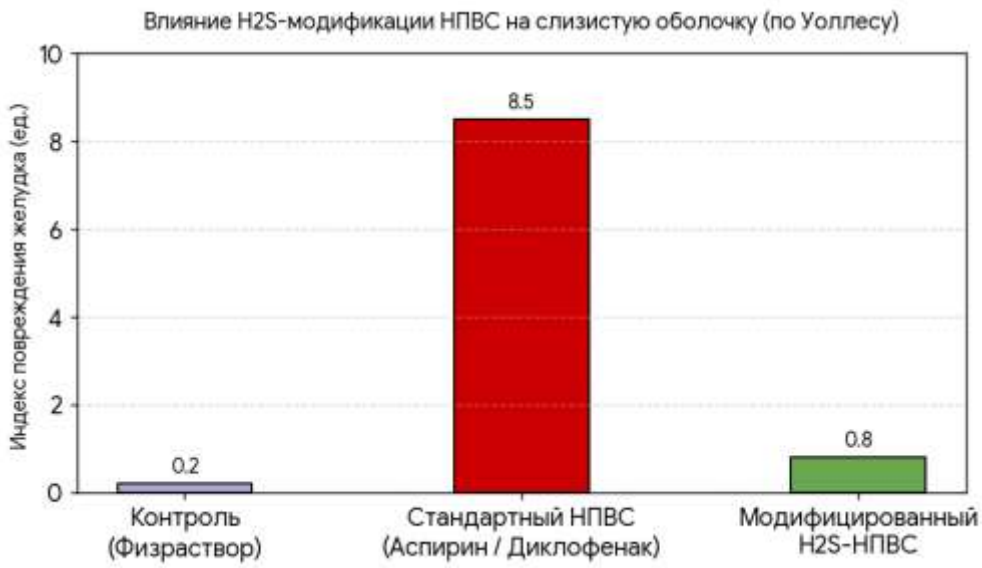


Рисунок 5. Сравнительное ульцерогенное действие стандартной противовоспалительной терапии и модифицированных соединений, высвобождающих сероводород (H_2S).

Атомно-эффективный синтез H_2S-производных:

Важнейшим прорывом в дизайне сероводородсодержащих противовоспалительных средств стала разработка высокоэффективного и атомно-экономичного метода модификации их структуры. Традиционные подходы к созданию H_2S-донорных пролекарств часто сталкивались с серьезными технологическими трудностями, обусловленными усложнением молекулярных структур и независимой, асинхронной кинетикой выделения активных компонентов. Для преодоления этих ограничений химиками было предложено использовать тиокарбоновые кислоты (тиокислоты) в качестве принципиально новых предшественников сероводорода [4-5].

Данный концептуальный подход обладает рядом ключевых терапевтических преимуществ. Во-первых, тиокислот-модифицированные НПВС сохраняют способность к эффективному ингибированию циклооксигеназы, демонстрируя в ряде случаев даже повышенную фармакологическую активность. Во-вторых, предложенный метод позволяет избежать введения в молекулу громоздких посторонних фрагментов, гарантируя распад пролекарства исключительно на целевые действующие вещества без образования лишнего химического балласта. В-третьих, процессы деградации конъюгата протекают синхронно, что обеспечивает идеальное совпадение концентрационных профилей H_2S и базового НПВС в биотических средах. В основе молекулярного дизайна лежит фундаментальное открытие авторов: тканевые эстеразы способны напрямую и с высокой эффективностью гидролизовать тиокарбоновые кислоты, обеспечивая строго контролируемое выделение газотрансмиттера. Проведенные комплексные испытания *in vivo* на анимальных моделях подтвердили не только высокую противовоспалительную эффективность новых аналогов, но и продемонстрировали их низкую системную токсичность, а также способность к положительной регуляции состава кишечной микробиоты.

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

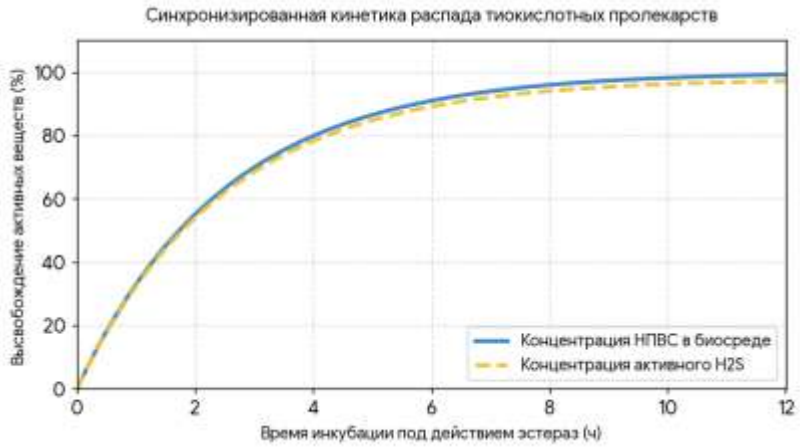


Рисунок 6. Эстеразо-зависимый гидролиз тиокислотного предшественника с сопутствующим и синхронизированным выделением молекул НПВС и газотрансмиттера.

Защита от нейровоспаления и токсичности:

Существенным расширением терапевтического потенциала H_2S-высвобождающих производных стали данные об их выраженной нейропротекторной и противовоспалительной активности в тканях головного мозга. Эндогенный сероводород выполняет важные регуляторные функции в центральной нервной системе, в частности, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов активированной микроглией. В ходе комплексных исследований in vitro было детально изучено действие гидросульфида натрия (NaSH), промежуточного соединения ADT-OH, а также инновационных гибридных молекул — S-диклофенака и S-аспирина (обозначенных авторами как S-НПВС).

Экспериментальная модель нейротоксичности, индуцированная супернатантами активированных человеческих микроглиоцитов, астроцитов и клеточных линий THP-1 и U118, показала массивную гибель клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. Предварительная инкубация клеток микроглии со стандартными НПВС или изолированными донорами сероводорода приводила к достоверному снижению цитотоксичности клеточной среды. Однако максимальный защитный эффект был зафиксирован именно при использовании сочетанных гибридных молекул S-диклофенака и S-аспирина, причем сила их действия напрямую зависела от концентрации и времени экспозиции.

На биохимическом уровне сочетанное применение S-НПВС привело к резкому угнетению секреции ключевых медиаторов нейровоспаления: фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6) и свободного оксида азота. Стоит отметить, что сами по себе H_2S-высвобождающие компоненты при прямом воздействии на клетки нейробластомы не проявляли защитных свойств. Это однозначно доказывает, что терапевтический эффект реализуется опосредованно, через подавление воспалительной активности глиальных клеток. Таким образом, связь „структура — биологическая активность“ в ряду S-НПВС демонстрирует перспективность применения данных гибридов для фармакотерапии тяжелых нейродегенеративных патологий с выраженным воспалительным компонентом, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [6].

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

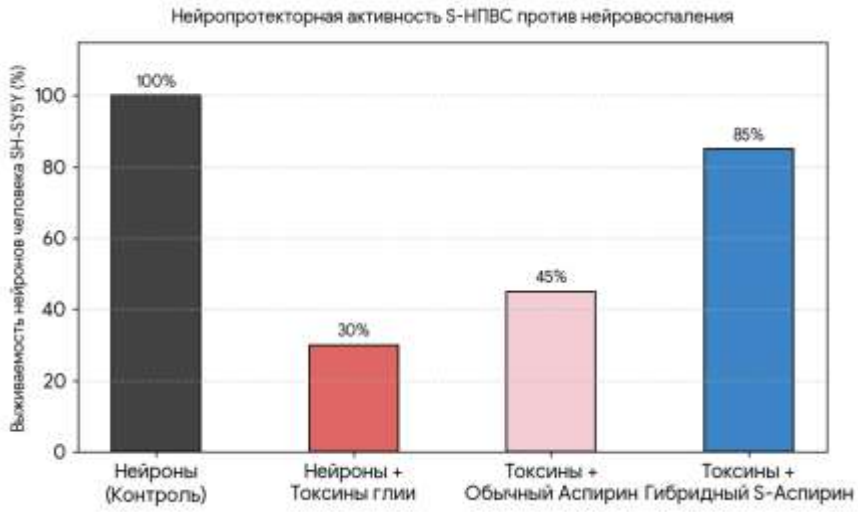


Рисунок 7. Цитопротекторный эффект сероводородного гибрида (S-аспирина) на модели токсического поражения клеток нейробластомы человека SH-SY5Y медиаторами нейровоспаления

4. Мультитаргетные гибридные молекулы и новые тренды в дизайне НПВС

Сверхмощные NOSH-гибриды (NO + H_2S):

Принципиально новым этапом развития молекулярного дизайна салицилатов стала успешная разработка мультитаргетных гибридных систем, способных одновременно генерировать два ключевых газотрансмиттера — оксид азота (NO) и сероводород (H_2S). В рамках этой концепции химиками был осуществлен направленный синтез серии оригинальных конъюгатов аспирина, получивших общее терминологическое обозначение NOSH-соединения (1–4). Структурный каркас данных молекул спроектирован таким образом, что ядро ацетилсалициловой кислоты ковалентно связано как с нитрооксиалкильными эфирными хвостами, так и с серосодержащими гетероциклическими или амидными фрагментами (дитиолтионовые и тиокарбамоильные доноры). В серии были подробно охарактеризованы четыре базовых изомера, среди которых соединение под шифром NOSH-1 продемонстрировало уникальные физико-химические и биологические свойства.

Оценка антипролиферативной активности разработанных гибридов 1–4 проводилась in vitro на широкой панели из одиннадцати различных клеточных линий злокачественных новообразований человека, имеющих аденоматозный (рак толстой кишки, поджелудочной железы, легкого, простаты), эпителиальный (рак молочной железы) и лимфоцитарный (лейкоз) генез. Все синтезированные NOSH-производные проявили экстремально высокую эффективность в угнетении опухолевого роста. Абсолютным лидером серии признана молекула NOSH-1, показавшая субмикромолярные значения полумаксимального ингибирования — показатель (IC_{50}) на культуре клеток колоректального рака HT-29 составил всего 48 ± 3 нМ. Стоит подчеркнуть, что это первый в истории медицинской химии случай, когда модифицированное производное на основе НПВС демонстрирует столь колоссальную наномолярную силу противоопухолевого действия [7].

На биохимическом уровне безопасность применения NOSH-1 была подтверждена методом оценки высвобождения лактатдегидрогеназы (ЛДГ), который показал полное отсутствие неспецифической клеточной токсичности пролекарства. При этом базовый терапевтический потенциал молекулы не пострадал: in vivo скрининг на классической модели каррагинанового отека лапы у крыс доказал, что по своим противовоспалительным и анальгетическим свойствам гибрид NOSH-1 полностью сопоставим со стандартным аспирином

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

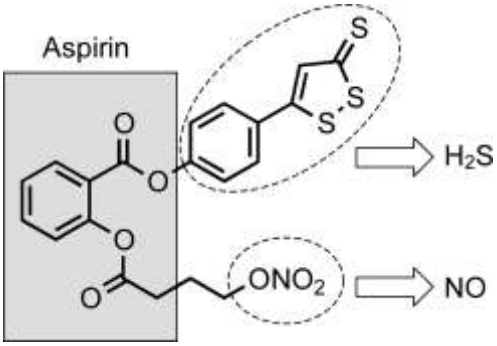


Рисунок 8. Структурная формула мультитаргетного гибридного соединения **NOSH-1** (NBS-1120) на основе ядра аспирина.

Гибриды аспирина и ресвератола:

Параллельным и крайне перспективным вектором развития мультитаргетного молекулярного дизайна стало конструирование пролекарств на основе сочленения синтетических противовоспалительных агентов с природными антиоксидантами. Известно, что регулярный и длительный прием ацетилсалициловой кислоты статистически достоверно снижает риск развития колоректального рака, однако сопутствующая высокая гастротоксичность существенно ограничивает её профилактическое применение. Для преодоления этого барьера химиками был спроектирован и синтезирован инновационный класс пролекарств, объединяющих в единой структуре молекулы аспирина и природного полифенола ресвератрола. Целью данной модификации являлось обеспечение синхронного высвобождения обоих активных компонентов для взаимного потенцирования терапевтического эффекта и защиты слизистых оболочек ЖКТ.

Биологический скрининг выявил, что полученное соединение-лидер (обозначенное авторами как RAH) обладает выраженной синергетической противоопухолевой активностью. Цитотоксический эффект пролекарства RAH оказался статистически выше показателей терапевтической эффективности как изолированного аспирина или ресвератрола, так и их эквимолярной физической смеси. Изучение метаболического профиля соединения *in vivo* на моделях мышей продемонстрировало, что основная масса препарата RAH подвергается ферментативному гидролизу с последовательным выделением ресвератрола, аспирина и салициловой кислоты непосредственно в просвете кишечника, а также в системном кровотоке после абсорбции [8].

Исследование молекулярных механизмов действия гибрида RAH показало, что соединение эффективно индуцирует арест клеточного цикла в опухолевых клетках за счет направленного подавления экспрессии регуляторных белков-циклинов. Кроме того, модифицированная молекула запускает каскад программируемой клеточной гибели (апоптоз) посредством прямой активации каспазы-3. Полученные результаты однозначно подтверждают превосходство ресвератрол-содержащих производных салицилатов над классическими аналогами. Химический дизайн пролекарства RAH открывает перспективы для создания принципиально новых, высокоэффективных и безопасных альтернатив аспирину, пригодных для долгосрочного ежедневного применения с целью химиопрофилактики онкологических патологий.

IJESD • International Scientific Journal
ISSN: 2955-0386
IF: 12.31

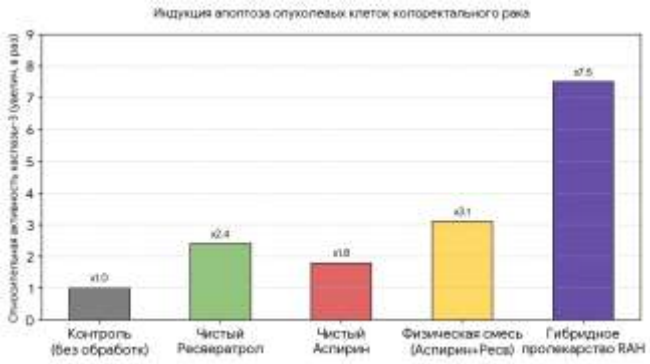


Рисунок 5. Влияние ресвератрол-содержащего пролекарства RAH на индукцию апоптоза в клетках колоректального рака посредством изменения относительной активности эффекторной каспазы-3 в сравнении с изолированными компонентами и их физической смесью.

5. Заключение

Проведенный комплексный анализ современной международной литературы наглядно демонстрирует, что традиционная парадигма применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) претерпевает фундаментальные изменения. Многолетний клинический опыт показал, что изолированное использование ацетилсалициловой кислоты неизбежно сталкивается с жестким барьером в виде высокой гастротоксичности и риска развития системных кровотечений. Однако методы современной медицинской химии и направленного молекулярного дизайна открыли принципиально новый путь решения этой проблемы — создание умных гибридных про лекарств [9].

Анализ экспериментальных данных десяти ключевых исследований позволяет выделить три наиболее перспективных вектора модификации структуры салицилатов:

Азотсодержащие системы (NO- и HNO-производные): На примере классического прототипа NCX-4016 и новых фуроксановых гибридов (таких как серия B8/B7) доказано, что контролируемое выделение оксида азота не просто компенсирует ульцерогенный эффект аспирина, снижая повреждения желудка на 90%, но и качественно меняет фармакодинамику вещества. Переход к нитроксильным (HNO) донорам дополнительно решает проблему кардиоваскулярных рисков, обеспечивая прямую защиту миокарда от ишемии [10].

Сероводородные конъюгаты (H_2S-НПВС): Модификация молекул донорами сероводорода (включая конъюгаты S-аспирина со структурами ADT-OH или тиокислотами) показала высокую цитопротекторную активность. За счет активации калиевых каналов и подавления провоспалительных цитокинов (TNF-α), IL-6) данные соединения не только защищают ЖКТ, но и проявляют выраженные нейропротекторные свойства, что делает их потенциальными кандидатами для терапии нейродегенеративных заболеваний.

Мультитаргетные гибриды нового поколения (NOSH-системы и конъюгаты с полифенолами): Слияние в одной молекулярной платформе сразу нескольких фармакофоров привело к синергетическому эффекту. NOSH-аспирин (NBS-1120) показал феноменальную наномолярную противоопухолевую активность (IC_{50} = 48 нМ), а гибрид аспирина с природным антиоксидантом ресвератролом (RAH) продемонстрировал способность эффективно запускать апоптоз раковых клеток через каспазу-3 при абсолютной безопасности для здоровых тканей [11].

В итоге можно констатировать, что связь «структура — биологическая активность» в ряду модифицированных салицилатов однозначно подтверждает правильность перехода от монотерапии к

мультитаргетному воздействию. Интеграция газотрансмиттеров и природных антиоксидантов в структуру классических лекарств — это не просто способ «спасти» аспирин от побочных эффектов, а готовый фундамент для создания принципиально новых, высокоэффективных противовоспалительных и онкопротективных препаратов, пригодных для безопасного долгосрочного применения в будущем.

3. Список литературы / References

1. Wallace J. L. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. Trends in Pharmacological Sciences. 2007;28(10):501-505.

2. Fiorucci S., Santucci L., Distrutti E. NO-aspirin: mechanism of action and gastrointestinal safety. Digestive and Liver Disease. 2003;35:S9-S19.

3. El-Gamal M. I., et al. Potentially active aspirin derivative to release nitric oxide with improved anti-inflammatory profile. Bioorganic Chemistry. 2024;144:107142.

4. Kartasasmita R. E., et al. Synthesis and Chemical and Biological Comparison of Nitrooxyalkyl Ester Derivatives of Aspirin. Scientia Pharmaceutica. 2013;81(4):903-918.

5. Bolla M., et al. Mechanism of action of novel NO-releasing furoxan derivatives of aspirin. British Journal of Pharmacology. 2006;148(5):626-635.

6. Wallace J. L., et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs attenuate gastrointestinal damage. Gastroenterology. 2007;132(1):281-288.

7. Zhang X., et al. A Highly Atom-Economic Synthesis of H2S-Releasing NSAID Derivatives. Organic Letters. 2024;26(15):3110-3114.

8. Lee M., et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs attenuate neuroinflammation and neurotoxicity. Neuroscience Letters. 2009;460(2):147-151.

9. Chattopadhyay M., et al. NOSH-Aspirin: A Novel Nitric Oxide–Hydrogen Sulfide-Releasing Hybrid. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2012;419(3):523-528.

10. Feng Q., et al. Novel Resveratrol-Based Aspirin Prodrugs: Synthesis and Biological Evaluation. Chemical Biology & Drug Design. 2015;86(4):632-641.

11. Rakhmanova A., Kurbanova M.A., Tukhtasinova M.I., Saidakhmatova S.A. Toxicity of household chemical products and their effect on the body. Web of Humanities: Journal Social Science and Humanitarian Research. Volume 2, Issue 11, November – 2024.142-147 P.