

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЧИЛОВ ДИЛШОД ДИЛМУРАТОВИЧ

VACCINIUM MYRTILLUS L., GALEGA OFICINALIS L.
ЎСИМЛИКЛАРИ АСОСИДА ОЛИНГАН ФИТОДИАБЕТОЛ
ПРЕПАРАТИНИНГ ГИПОГЛИКЕМИК ТАЪСИРИ

14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ачилов Дилшод Дилмуратович

Vaccinium myrtillus L., galega officinalis L.

Ўсимликлари асосида олинган фитодиабетолнинг

гипогликемик таъсири..... 3

Ачилов Дилшод Дилмуратович

Гипогликемическое свойства фитодиабетола,

полученного на основе растений Vaccinium

myrtillus L., galega officinalis L..... 23

Achilov Dilshod Dilmuratovich

Hypoglycemic properties of phytodiabetol obtained

from plants of Vaccinium myrtillus L., galega officinalis L..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 47

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЧИЛОВ ДИЛШОД ДИЛМУРАТОВИЧ

VACCINIUM MYRTILLUS L., GALEGA OFICINALIS L.
ЎСИМЛИКЛАРИ АСОСИДА ОЛИНГАН ФИТОДИАБЕТОЛ
ПРЕПАРАТИНИНГ ГИПОГЛИКЕМИК ТАЪСИРИ

14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib673 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Зиёда Тураевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Ўсимликлар моддалари кимёси илмий текшириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2- уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,
доцент

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор, академик

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib673 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Зиёда Тураевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Ўсимликлар модалари кимёси илмий
текшириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2- уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,
доцент

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда жаҳон соғлиқни сақлаш тизимида қандли диабет билан касалланиш глобал тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади. Ҳалқаро диабет федерацияси (IDF) маълумотларига кўра, «...2019 йилда дунёда 425 млн.дан ортиқ II тип қандли диабет касаллигига чалинган беморлар борлиги таъкидланган. 2040 йилда эса уларнинг сони 642 млн гача ортиш эҳтимоллиги борлиги башорат қилинмоқда»¹. Қандли диабетнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти касалликнинг оғир асоратлари, юқори даражадаги ногиронлик ва ўлим сони билан изоҳланади. Шу сабабли ушбу патологияни олдини олиш ва даволаш мақсадида маҳаллий ўсимликлар асосида олинган дори воситаларининг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L. ўсимликлари экстрактларининг гипогликемик таъсир самарадорлиги бўйича бир қанча изланишлар олиб борилмоқда. Бироқ, иккала ўсимликнинг биргаликдаги гипогликемик таъсири ҳозирча ўрганилмаган. Шунини инобатга олиб, илк маротаба айнан шу ўсимликлар асосида олинган фитодиабетол дори воситасининг қандли диабетнинг турли моделларида гипогликемик хусусияти мавжудлигини асослаш, постпрондал гипергликемияни коррекция қилишда самарадорлигини баҳолаш ҳамда унинг гипогликемик таъсир механизмларини очиқ бериш, шифохонагача бўлган тадқиқотларини амалга ошириш ва тиббиёт соҳасига тадбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, турли соматик касалликларни самарали ташхислаш ва даволашда замонавий ва оммабоп дори воситаларини ишлаб чиқариш, тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш учун қуйидаги вазифалар белгиланган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ...»². Юқорида қайд этилган вазифалар аҳолининг турли қатламлари орасида қандли диабет касаллигидан ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини пасайишига қаратилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш учун замонавий технологиялардан фойдаланишни такомиллаштириш орқали моддалар алмашинуви бузилишидан келиб чиқадиган хасталикларни камайтиришга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикасининг Президентимизнинг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича

¹Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительностей прогноз профилактики. Современные проблемы науки и образования. 2017.№6

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Харакатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сон «2016-2020 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш бўйича чора тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора- тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хукукий ҳужжатларда белгиланган маълум вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳорижий олимлар томонидан инсулинга боғлиқ бўлган (ҚД-1 типи) ва инсулинга боғлиқ бўлмаган (ҚД-2 типи) қандли диабетнинг ривожланишини молекуляр механизмлари, гипогликемик хусусиятга эга бўлган доривор ўсимликлар, жумладан, оддий қорақат ва доривор эчки ўти ўсимликлари асосида турли дори воситаларини яратиш, уларни биологик фаоллигини ўрнатиш бўйича тадқиқотлар ўтказмоқдалар. Мазкур йўналишдаги тадқиқотлар Zhao R., Li Q., Xiao B., Yang X., Zeng Xetal, Umamaheswari S., Mainzen Prince P.S., Roglic G., Shahraki M. R., Arab M.R., Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. ва МДХ мамлакатларидан Якимов Т.В., Насанов О.Н., Венгеровск А.И., Лапынин Л.А., Ашаев Л. А., Григорян Б. Р., Гриценко Е. Н., Коротков В.Д., Губин М. Д., Краснов В.П., Перельгин А. А., Трумпе Т. Е., Найданов Л.Ф., Бабякин А.Ф., Халецкий А.М. ва бошқалар томонидан жадал ривожлантирилмоқда. Хусусан, ўсимлик дори воситаларини таъсир механизми ва фармакологик хусусиятларини ўрганилиши, уларнинг антигипергликемик самарасини баҳолаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Қандли диабетни даволашда кўп сонли дори воситаларининг бўлишига қарамасдан, уларнинг самарадорлиги кўп ҳолларда қониқарсизлигича қолмоқда. Шунинг учун қандли диабетни 2 типини даволашда замонавий, заҳарли таъсири кам юқори самарали дори воситаларини излаш давом этмоқда.

Бизнинг мамлакатимизда Х.Х.Холматов, Т.П. Пўлатов, Х.У.Алиев, Ф.Ф. Ўрманова, С.Н.Аминов, В.Н.Абдуллабекова, Н.А.Юнусходжаевалар томонидан диабетга қарши хусусиятга эга бўлган ўсимликлар хом ашёсидан тайёрланган турли дамлама ва экстрактлар ишлаб чиқилмоқда. Улардан бири оддий қорақат ва доривор эчки ўти ўсимликлари асосида олинган Фитодиабетол дори воситаси ҳисобланади.

Фитодиабетол таркибидаги доривор эчки ўти экстракти глюкоза концентрациясини, гликирланган гемоглобинни, умумий холестерин миқдорини камайтиради, юқори зичликдаги липопротеинларда оқсиллар миқдорини оширади, инсулинга бўлган сезувчанликни тиклайди.

Қандли диабет билан касалланган беморларни даволаш учун халқ тиббиётида аллақачон қўлланиладиган оддий қорақат экстрактида гипогликемик хусусиятга эга бўлган, Р-витамин хусусиятли галлон кислоталар хосиласи ҳисобланган неомиртиллин гликозиди, аглюкон аниқланган. Бироқ, уларни доривор восита сифатидаги биргаликдаги таъсири ҳозирги кунгача ўрганилмаган, бу эса унинг молекуляр таъсир механизмларини ўрганиш бўйича комплекс тадқиқотларни ўтказиш заруриятини кўрсатади. Бундай тадқиқотлар қандли диабетни 2 типини даволаш учун янги юқори самарали доривор воситаларни яратиш учун муҳимдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №03-4974.2712.2018 «Доривор ўсимликлар асосида олинган янги маҳаллий препаратларнинг фармакологик хусусиятларини ўрганиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бўлиб Фитодиабетол дори воситасини қандли диабетни турли тажриба моделларида махсус гипогликемик таъсирини ўрганиш ва организм учун хавфсизлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гипергликемиянинг турли тажрибавий усулларида (алиментар, адреналинли, аллоксанли, дитизонли) фитодиабетол дори воситасининг гипогликемик таъсири мавжудлигини исботлаш;

постпрондал гипергликемияни коррекция қилишда фитодиабетолнинг самарадорлигини баҳолаш;

дитизонли диабет моделида фитодиабетол дори воситасини гипогликемик таъсир механизмларини очиқ бериш;

аллоксанли диабет моделида фитодиабетолни жигар ва меъда ости безига таъсирини морфологик баҳолаш;

янги гипогликемик таъсирга эга фитодиабетол дори воситасининг шифохонагача бўлган тадқиқотларини ўтказиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент фармацевтика институти ходимлари томонидан яратилган фитодиабетол дори воситаси, глукейр тижорат дори воситаси, гипергликемия ва диабет моделидаги тажриба каламушлари, куёнлари, клиникагача бўлган тадқиқотлар учун тажриба ҳайвонлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида фитодиабетолнинг гипогликемик хусусиятини аниқлаш учун жигар, меъда ости безининг ультраюққа кесмалари, ҳайвонлар қони ва қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда фармакологик, биокимёвий, морфологик, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор гипергликемия ва диабетнинг турли моделларида фитодиабетолнинг гипогликемик фаоллиги ўзининг гипогликемик хусусияти бўйича тижорат дори воситаси глукейрдан қолишмаслиги, фитодиабетолнинг самарали миқдори ҳамда юборилиш давомийлиги асосланган;

гипергликемия ва диабетнинг турли моделларида, интакт ҳайвонлардаги постпрондал гипергликемияни меъёрлаштириши учун фитодиабетолни қўллашни юқори самарадорлиги ҳамда уни экзоген инсулин таъсирини кучайтириши ва углевод юкламасига ҳайвонлар чидамлилигини ошириш хусусияти исботланган;

дитизонли диабет моделида фитодиабетол таъсир механизми; жигарда глюкокиназа ва мушакларда гексокиназани фаоллаштириши, гликогеннинг синтезини кучайтириши, парчаланишини секинлаштириши натижасида глюкозани тўқималарда ўзлаштирилиши ортиши, мушаклардаги фосфорилаза фаоллиги камайиши ва липидлар алмашинувини меъёрлаштириши исботланган.

Лангерганс оролчаларидаги β -ҳужайраларнинг регенерация имкониятини ортиши, яллиғланиш ва дистрофик жараёнларни пасайиши, фитодиабетол ҳамда глукейрни аллоксан диабетдаги фармакологик даволашда уларнинг секретор фаолиятини кучайиши ва ушбу дори воситалари таъсири остида жигардаги функционал-тузилмавий кўрсаткичларни тикланиши исботланган;

янги дори воситаси фитодиабетолнинг заҳарли, кумулятив, аллергик, сенсбилизация хусусиятлари ва тажриба ҳайвонларининг ҳаётий муҳим аъзоларига кўрсатадиган салбий таъсири мавжуд эмаслиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қандли диабетни даволашни альтернатив усули сифатида маҳаллий хом ашёдан олинган фитодиабетолни 60 мг/кг миқдорда қўллашнинг афзалликлари баҳоланган;

глукейрга нисбатан солиштирилганда фитодиабетолни қўллашда постпрондал гипергликемияни пасайиши исботланган, дори воситаси экзоген инсулин таъсирини кучайтирган, ҳайвонларнинг углевод юкламасига бўлган чидамлилигини оширган, ёғлар метаболизмини яхшилаган, бу эса уни қандли диабетнинг енгил шаклидаги 2 типини даволаш учун тавсия этишга имкон берган;

фитодиабетолни қандли диабетнинг 2-типида дори воситаси сифатида қўлланилиши гипогликемик ва гиполипидемик таъсир кўрсатиши бўйича хорижий аналоглардан устунликка эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тажриба ҳайвонлари ва дори воситасининг намуналари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган фармакологик, биокимёвий, морфологик, токсикологик ва статистик усуллар асосида фитодиабетолнинг гипогликемик таъсирлари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти янги маҳаллий фитодиабетолнинг гипогликемик ва гиполипидемик таъсир механизмларини очиб бериш, ўткир

(алиментар ва адреналинли) ва сурункали (дитизонли ва аллоксанли) гипергликемияда мазкур дори воситасини гипогликемик хусусиятларининг мавжудлиги, ушбу таъсир механизми гликогенни парчаланишини секинлашиши ва ҳосил бўлишини фаоллашиши, жигар ва мушакларда глюкокиназа ва гексакиназалар фаоллашиши жигар ва меъда ости безларининг тузилмавий-функционал кўрсаткичларини тикланиши билан боғлиқдир, бу эса глюкозани тўқималарда ишлатилишининг тезлашиши билан изоҳланади.

Илмий ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ТошФармИ ходимлари томонидан ишлаб чиқилган фитодиабетол дори воситаси қандли диабетнинг энгил 2-типини даволашда самарали гипогликемик дори бўлиб ҳисобланади, гиполипидемик таъсирга эга, бу эса уни семириш ва гиперхолестеремия мавжудлигида тавсия этишга имкон беради. Фитодиабетол заҳарли, кумулятив, аллерген хусусиятга эга эмас, дори воситаларининг заҳарлилик таснифи бўйича кучсиз (IV) синфига киради ва бу уни Ўзбекистон Республикаси тиббий материаллар ва тиббий техникани экспертизадан ўтказиш ва стандартлаштириш Давлат маркази томонидан гипогликемик восита сифатида фойдаланишга тавсия этишга имкон беради. Мазкур дори воситасини клиник амалиётга тадбиқ этилиши қандли диабетнинг 2-типи билан хасталанган беморларни даволаш самарадорлигини оширишга имкон беради, даволаш таннарҳини пасайтиради ва импорт дори воситалари ўрнини босувчи бўлиб ҳисобланади. Ушбу импорт ўрнини босувчи дори воситасини яратилиши Ўзбекистон Республикасида маҳаллий хом ашёдан дори воситаларини ишлаб чиқариш бўйича дастурни бажарилишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Vaccinium myrtillus L.*, *galega officinalis L.* ўсимликларидан олинган фитодиабетолнинг гипогликемик таъсирини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Дори воситаларини антидиабетик хусусиятларини баҳолаш усуллари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 февралдаги 8н-д/27-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома фитодиабетолни меъда ичига асосан 60 мг/кг миқдорда қўлланилиши гипергликемияни камайтириш, гексокиназани фаоллаштириш, жигар ва мушакларда гликогенни парчаланишини секинлаштириш ҳамда ҳосил бўлишини ошириш, глюкоза метаболизмини тезлаштириш, постпрондал гипергликемияда инсулин таъсирини кучайтириш ва диабетик асоратларни ривожланиш хавфида организмда глюкоза гомеостазини қўллаб қувватлаш имконини берган;

Vaccinium myrtillus L., *galega officinalis L.* ўсимликларидан олинган фитодиабетолнинг гипогликемик таъсирини асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент фармацевтика институти координацион бирикмалар синтези ва фармако-токсикологик тадқиқотлар лабораторияси ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг олий ўқув юртлариаро лаборатория иши фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 августдаги 8н-з/103-сон

маълумотномаси). Олинган натижаларнинг «Ўзстандарт» агентлиги томонидан Фитодиабетолни ишлаб чиқиш учун техник шартлар Ts 26140431-001:2019 ва технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан (ТИ 26140431-001:2019) тасдиқланган ҳамда МЧЖ «АКТASH» томонидан ишлаб чиқарилган ва амалиётга тадбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Қандли диабет фармакотерапиясининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида қандли диабетни юзага келиш сабаблари ва мазкур касалликни даволашда қўлланиладиган дори воситалари, айниқса, 2 тип қандли диабет ва унинг фармакотерапияси ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Шунингдек, қандли диабетнинг фитотерапиясида ўсимликлардан тайёрланган дори воситаларнинг кенг қўлланилиши, уларнинг афзаллик томонлари кенг ёритилган. Табиий ўсимликлар асосида ва синтез йўли олинган препаратларнинг қандли диабетга қарши таъсирлари қиёсий таҳлил қилинган. Сўнгги йилларда Республикамизда шифобахш ўсимликлар асосида олинган дори воситаларига бўлган эътибор кучайганлиги сабабли, уларнинг фармакологик хусусиятларига катта аҳамият қаратилган.

Диссертациянинг «**Vaccinium myrtillus L., galega officinalis L.** ўсимликларидан олинган фитодиабетолнинг гиполикемик таъсирини

баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларининг умумий тавсифи келтирилган, тадқиқот усуллари тўлиқ баён этилган. Тадқиқотлар ўтказишда 18-24 г бўлган оқ сичқонлардан, 160-195 г бўлган оқ каламушлардан, 2,4-3,8 кг қуёнлардан, 250-300 г денгиз чўчкаларидан ва 5,0-6,0 кг оғирликдаги мушуклардан фойдаланилди.

Фитодиабетол дори воситасининг специфик таъсири 4 турдаги тажрибавий усулларда ўрганилди: гипергликемия, аллоксанли диабет, адреналинли диабет ва дитизонли диабет. Тажрибалар 3 йўналишда олиб борилди: 1-серия тажрибаларида фитопрепаратнинг гипогликемик таъсири юқорида кўрсатилган қандли диабетнинг тажрибавий усуллари ёрдамида ўрганилди; 2-серия тажрибаларида фитодиабетолнинг гипогликемик таъсир механизми Глукейр ва α -липой кислотаси билан солиштирилиб ўрганилди; 3-серия тажрибаларида фитодиабетолнинг фармакологик ва токсикологик текширувлари ўрганилди.

Ўткир гипергликемия тажриба усули 4-6 соат оч қолдирилган каламушларнинг қорин пардасига бир марта 4,5 г/кг миқдорда глюкозани гипертоник эритмасини юбориш йўли билан чақирилди [О.В.Ремизова, Т.Л.Кураева, 2003]. Глюкозани юборишдан 30 дақиқа олдин фитодиабетол фитопрепарати 6, 60 ва 120 мг/кг миқдорларда зонд ёрдамида оғиз орқали юборилди ва 30-, 60-, 90- ва 120-дақиқаларда қондаги глюкоза миқдори ферментатив усул билан аниқланди.

Адреналинли диабет. Фитодиабетолнинг адреналинли гипергликемия кечимига кўрсатадиган таъсири. 8 соат давомида оч қолдирилган тажриба каламушларига оғиз орқали фитодиабетол 6, 60 ва 120 мг/кг миқдорларда ва назорат гуруҳ каламушларига мос хажмда дистилланган сув берилди. 30 дақиқадан сўнг 50 мкг/кг дозада адреналин гидрохлорид юборилди ва ферментатив усул ёрдамида қондаги қанд миқдори аниқланди [В.Г.Баранова, 2006].

Аллоксанли диабет усули. Лаборатория каламушларига аллоксанни диabetоген миқдорда, яъни 150 мг/кг миқдорда бир марта венага юборилди ва қондаги глюкоза миқдори ферментатив усул билан аниқланди. Аллоксан юборилгандан 24 соат кейин фитодиабетол 6,60 ва 120 мг/кг хамда қиёсий Глукейр препарати 50 мг/кг миқдорларда оғиз орқали берилди [О.В.Ремизова, Т.Л.Кураева, 2003].

Фитодиабетол препаратининг жигар ва ошқозон ости беzi гистологик тузилишига таъсири аллоксанли диабет кечимида 36 та эркак каламушларни стандарт шароитда сақлаб ўрганилди. Тажриба каламушларига 6, 60 ва 120 мг/кг миқдорларда фитодиабетол 2 ой давомида оғиз орқали бериб борилди. Назорат гуруҳига мос хажмда дистилланган сув берилди. Тажриба якунида ошқозон ости беzi ва жигардан гистологик текширувлар учун кесмалар олинди. Гистологик текширувлар Республика патологоанатомия маркази директори, профессор Р.И.Исраилов билан хамкорликда олиб борилди.

Дитизонли диабет. Дитизон (дифенилтиокарбазон) 25 ва 35 мг/кг дозада аммиакли сувда эритилиб, қуёнларнинг қулоқ венасига кунига бир мартадан 30 кун давомида юборилди. Дитизонли диабетнинг енгил ва ўрта-оғир

шаклларида фитодиабетолнинг 6 ва 60 мг/кг дозалардаги таъсири ўрганилди. 1- гуруҳда гипергликемия 11,5-13,5 ммоль/л. ни, 2-гуруҳда эса - 20,0-23,0 ммоль/л.ни ташкил этди. Таққослаш учун диабетга қарши ГЛУКЕЙР препарати (50 мг/кг) айнан бир хил шароитда 30 кун давомида берилди. Гликемия даражаси тажрибанинг 15- ва 30-кунларида аниқланди.

2-серия тажрибаларида фитодиабетолнинг гипогликемик таъсир механизмини ёритишда қондаги С-пептид даражасига Фитодиабетолнинг таъсири 165-186 г вазнли 24 та оқ каламушларда аллоксанли диабет шароитида ўрганилди. Лаборатория каламушларига фитопрепарат 6 ва 60 мг/кг, глукейр эса 50 мг/кг дозада 2 ҳафта давомида оғиз орқали берилди. Назорат гуруҳи каламушларига мос бўлган ҳажмда физиологик эритма юборилди. Тажрибанинг 7 ва 14 кунда қон таркибидаги С-пептид даражаси радиоиммун усули билан аниқланди.

Жигардаги гликоген миқдорида фитодиабетолнинг таъсирини вазни 2,6-3,8 кг бўлган 12 та қуёнларда ўрганилди. Тажрибадаги гуруҳ ҳайвонларига 3 сутка давомида 6 ва 60 мг/кг дозада оғиз орқали фитодиабетол ва назорат гуруҳи ҳайвонларига эса мос ҳолда физиологик эритма юборилди. Тажриба якунида жигар ва мушаклардаги гликоген миқдори антрон реактиви ёрдамида аниқланди [Юнусходжаев А.Н., 2000].

Фитодиабетолнинг гексокиназа ва фосфоорилаза ферментлари фаоллигига таъсири вазни 2,5-3,5 кг ли 12 та қуёнларда дитизонли диабет кечишида аниқланди. Тажриба гуруҳ ҳайвонларига икки ҳафта давомида 6 мг/кг ва 60 мг/кг дозаларда фитопрепарат ва назорат гуруҳига мос равишда физиологик эритма юборилди. Дитизонни юборишдан олдин ва кейин биоматериалдаги ферментлар фаоллиги аниқланди. Гексокиназа фаоллигини аниқлаш учун глюкозанинг якуний миқдори (назорат синамаси) ва гексокиназа реакциясидан кейинги намуналарда қолган глюкоза миқдори (тажриба синамаси) ўлчанди ҳамда назорат ва тажриба синамалари ўртасидаги фарқ бўйича гексакиназа фаоллиги ҳисоблаб чиқилди. Қон зардобидидаги биокимёвий кўрсаткичлар унифицирланган усул ёрдамида аниқланди: аспартат-аминотрансфераза (AST) ва аланинаминотрансфераза (ALT) – Райтман-Франкел усулида, ишқорий фосфатаза (ALP)– нитрофенилфосфатли усулда, глюкоза миқдори (Glu)–колориметрик ферментатив глюкозооксидаз усулида; умумий оқсил (TP)–колориметрик биуретов усулида; билирубин (TBil, DBil) – колориметрик ДМСО (CYPRESS Diagnostics, Бельгия фирмаси реактивлари ёрдамида ВА-88 А биокимёвий анализаторда (Mindray, P.R.China) аниқланди.

3-серия тажрибаларида Фитодиабетол препаратининг маҳаллий китикловчи, аллергик, кумулятив таъсирлари, ўткир ва сурункали захарлиликлари ҳамда юрак қон-томир, нафас тизимига таъсирлари умум қабул қилинган фармакологик усуллар ёрдамида ўрганилди [Хабриев Р.У, 2005]. IgE, IgG, IgM иммуноглобулинларнинг умумий миқдори иммунофермент анализаторда Вектор-Бест (Россия) тўплами ёрдамида ўрганилди.

Олинган барча маълумотлар Стъюдент t-критериясидан фойдаланган холда вариацион статистика усули ёрдамида STATISTICA version 6. StatSoft, inc. (2006) дастурида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг тажриба изланишларининг натижалари ва уларнинг муҳокамаси «Фитодиабетолнинг гипогликемик таъсирини қандли диабетнинг турли моделларида ўрганиш», «Фитодиабетолнинг гипогликемик таъсирининг баъзи механизмларини аниқлаш» ва «Фитодиабетолнинг клиник олди безарарлигини ўрганиш» деб номланган бобларда тақдим этилган.

Глюкозанинг гипертоник эритмасини венага юбориб чақирилган ўткир алиментар гипергликемияда (ЎАГ) глюкозанинг қондаги миқдори интакт кўрсаткичларга нисбатан тажрибанинг 30, 60 ва 120 дақиқаларида 73,5; 76,7 ва 60,5 % (P<0,05) га ошганлиги кузатилди (1-жадвалга қаранг). Олинган натижалар интакт каламушлар организмида инсулиномиметик таъсири бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

1- жадвал

Ўткир алиментар гипергликемияда фитодиабетол препарати ва унинг таркибий қисмларининг қондаги глюкоза миқдorigа таъсири (M±m; n=6)

Гуруҳлар	Миқдори, ммоль/л		
	30 дақиқа	60 дақиқа	120 дақиқа
Интакт	4,50±0,38	4,72±0,53	5,02±0,40
Ўткир алиментар гипергликемияда + физ.эритма	7,81±0,20 *^^	8,34±0,50 *^^	8,06±0,30* ^^
Ўткир алиментар гипергликемияда + қорақат экстракти, 30 мг/кг	5,62±0,20*^ ^^	5,46±0,70*^ ^^	6,24±0,62* ^^
Ўткир алиментар гипергликемияда + эчки ўти экстракти, 50 мг/кг	5,18±0,18* ^	5,03±0,52*^	5,25±0,14*
Ўткир алиментар гипергликемияда + фитодиабетол, 60 мг/кг	5,02±0,20* ^	4,80±0,30*^	4,70±0,40*^ ^^
Ўткир алиментар гипергликемияда + Глукейр, 50 мг/кг	5,10±0,24* ^	4,97±0,70* ^	5,01±0,30^

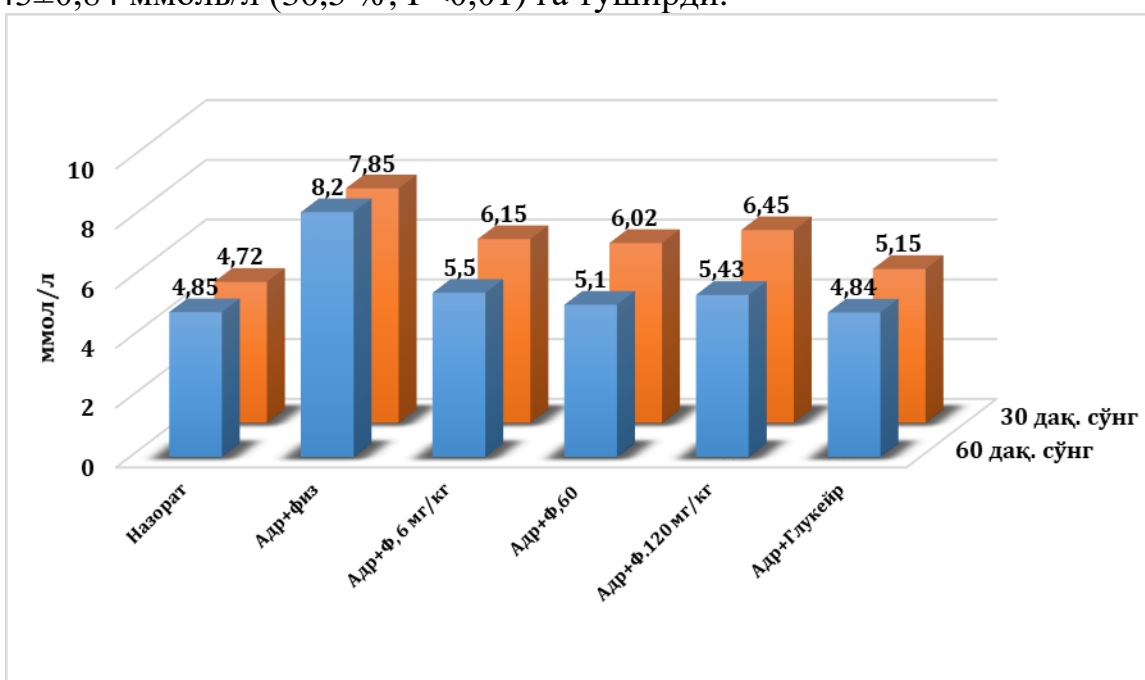
Изох: * - интак хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси (* - P<0,05, ^ - назорат хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси; (^ - P<0,05); ^^ - Глукейр натижаларга нисбатан аниқлик даражаси (^^ - P<0,05)

Қорақат экстракти (50 мг/кг) таъсирида қондаги қанд миқдори 30, 60 ва 120 дақиқаларда 28,0%, 34,5% ва 22,6% га назорат гуруҳига нисбатан камайганди. Эчки ўти экстракти (70 мг/кг) таъсирида бу кўрсаткич мос равишда 33,7%; 39,7 % ва 34,9 % ни ташкил этди. Фитодиабетол таъсирида эса гипергликемия ҳолати тажрибанинг 30 дақиқасида 35,7 %, 60 дақиқада

42,4 % ва 120 дақиқада 41,7 % га камайди. Таққослаш учун олинган глюкоз дори воситаси айнан эчки ўти экстракти сингари таъсир кўрсатди. Демак, Фитодиабетол дори воситаси 60 мг/кг миқдорда унинг таркибидаги эчки ўти ва қорақат экстрактларидан самаралироқ гипогликемик таъсирга эга ва у фаоллиги бўйича қиёсланган дори воситасидан қолишмайди.

Маълумки, адреналин жигарда гликогенолиз жараёнини кучайтириб, гипергликемия ва глюкозурия ҳолатларини чақиради. Адреналин инъекция қилингандан сўнг қонда глюкоза миқдорининг ошиши маълум даражада организмда углеводлар захирасининг ҳолатини белгилайди, шу сабабли углеводлар алмашинувиининг бузилишини белгиловчи кўрсаткич сифатида ундан фойдаланиш мумкин. Бошқа томондан, жигарда глюкогон ёки адреналин миқдорининг ошиб кетишини ҳам диабетда глюкоза гомеостазининг патогенетик омили ҳисобланади. Бунинг исботи сифатида α - ва β -адреноблокаторлар таъсирида гипогликемия қайд этилишининг ўзи кифоя.

Шунинг учун Фитодиабетол дори воситаси адреналинли гипергликемияга таъсири тажриба каламушларида ўрганилди. Фитопрепарат 6, 60, 120 мг/кг миқдорларда адреналинли гипергликемия кечимида самарали гипогликемик таъсирга эгаллиги тажрибада исботланди. Адреналин таъсирида қондаги қанд миқдори $4,72 \pm 0,20$ ммоль/л дан $7,85 \pm 0,33$ ммоль/л гача ($P < 0,01$) кўтарилиб гипергликемия кузатилди (1-расмга қаранг). Фитодиабетол билан даволанган каламушларда қондаги қанд миқдори 6 ва 60 мг/кг миқдорларда 30 дақиқадан сўнг $7,85 \pm 0,33$ ммоль/л дан $6,15 \pm 0,50$ ва $6,02 \pm 0,43$ ммоль/л га (21,7% ва 23,3%), 60 дақиқадан кейин мос равишда $5,50 \pm 0,45$ ва $5,10 \pm 0,6$ ммоль/л (29,9% ва 35,0%) камайди ($P < 0,01$). 120 мг/кг миқдорда фитопрепарат қондаги глюкоза миқдорини 30 дақиқадан сўнг $7,81 \pm 0,39$ ммоль/л дан $6,45 \pm 0,58$ ммоль/л га (17,4 %; $P < 0,05$) ҳамда 60 дақиқадан кейин $5,43 \pm 0,84$ ммоль/л (30,5 %; $P < 0,01$) га туширди.



1 расм. Адреналинли гипергликемияда дори воситалари таъсири остида ҳайвонлар қонидаги глюкоза миқдорини ўзгариши

Айни шу вақтда қиёсий препарат Глукейр адреналинли диабет кечимида қондаги глюкоза миқдори Фитодиабетол сингари назорат гуруҳига нисбатан $5,15 \pm 0,43$ ммоль/л ва $4,84 \pm 0,38$ ммоль/л гача (мос равишда 34,4% ва 38,0%) камайтирди. Натижалар асосида хулоса қилиш мукинки, Фитодиабетол қиёсий Глукейр дори воситаси сингари ўрганилган миқдорларда, айниқса 60 мг/кг миқдорда адреналин билан чақирилган гипергликемияда самарали гипогликемик таъсирга эга ва у организмда глюкоза гомеостазини меъёрлаштиради.

Таъкидлаш жоизки, юқорида ўрганилган тажрибавий қандли диабет усулларида ошқозон ости беи инсуляр аппарати жароҳатланмаган ва шу сабабли периферик қонда инсулин миқдори физиологик миқдорда сақланиб қолди. Бирок, 1 тип қандли диабетда Лангерганс оролчалари β -хужайралари атрофияга учраши сабабли, инсулин етишмаслиги кузатилади.

Маълумотларга қараганда, аллоксан аралаш типдаги қандли диабетни келтириб чиқаради ҳамда юборилган миқдорига кўра енгил, ўрта ва оғир даражада таъсир этади. Фитодиабетол дори воситасининг айнан қайси типдаги қандли диабетга даволовчи самарадорлигини аниқлаш мақсадида аллоксанли диабет кечимининг енгил даражасида унинг таъсирини ўргандик.

Тажриба каламушларига аллоксан (150 мг/кг) юборилгандан сўнг 24 соат ўтгач, 6, 60 ва 120 мг/кг ларда Фитодиабетол ва қиёсий Глукейр дори воситалари 30 кун давомида қунига 1 мартадан оғиз орқали мунтазам равишда бериб борилди.

Аллоксан таъсирида каламушлар қонидаги глюкоза миқдори интакт гуруҳга нисбатан 2,19 баробар, яъни 8,91 ммоль/л га ($P < 0,001$) ошганлиги аниқланди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Фитопрепаратлар таъсирида аллоксанли диабетнинг енгил шаклида каламушлар қонидаги глюкоза миқдорининг ўзгариши ($M \pm m$; $n=6$)

Гуруҳлар	Глюкоза, ммоль/л	P_1/P_2
Интакт	$4,06 \pm 0,34$	
аллоксанли диабет + H ₂ O (назорат)	$12,97 \pm 0,83$	$< 0,001$
аллоксанли диабет + фитодиабетол, 6 мг/кг	$5,63 \pm 0,38$	$< 0,05 / < 0,001$
аллоксанли диабет + фитодиабетол, 60 мг/кг	$4,93 \pm 0,33$	$< 0,05 / < 0,001$
аллоксанли диабет + фитодиабетол, 120 мг/кг	$5,11 \pm 0,17$	$< 0,05 / < 0,001$
Глукейр, 50 мг/кг	$5,84 \pm 0,42$	$< 0,05 / < 0,01$

Изоҳ: P₁ – интакт гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси; P₂ – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси

Фитодиабетол дори воситаси билан 6; 60 ва 120 мг/кг миқдорларда бериб даволанганда глюкоза миқдори назорат гуруҳига (аллоксанли диабет + H₂O) нисбатан мос равишда ишончлилик аниқлик даражасида 7,34 ммоль/л

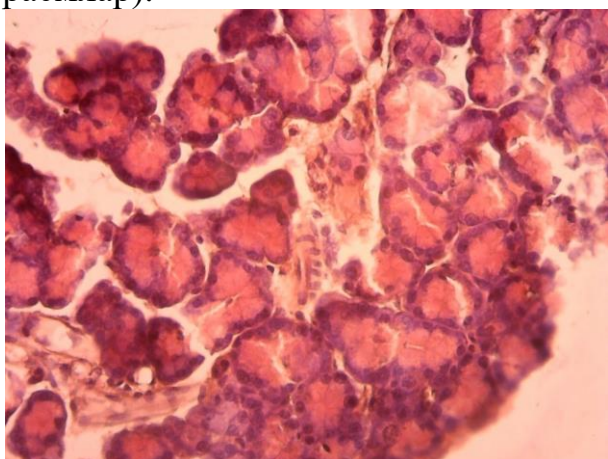
($P < 0,001$); 8,04 ммоль/л ($P < 0,001$) ва 7,86 ммоль/л га ($P < 0,001$) камайди. Референс дори воситаси Глукейр 50 мг/кг миқдорда қондаги глюкоза миқдорини назорат гуруҳига нисбатан 7,13 ммоль/л га ($P < 0,002$) камайтирди. Тажрибавий аллоксанли диабет кечимида ҳам Фитодиабетол 60 мг/кг миқдорда бошқа тажриба гуруҳларига нисбатан самаралироқ гипогликемик таъсир кўрсатди ва 20 кун давомида берилганда интакт кўрсаткичга яқинлашгани аниқланди.

Навбатдаги тажрибаларда аллоксанли диабетда аллоксан таъсирида меъда ости беzi β -хужайралари некрозга учраганлиги сабабли, С-пептид секрецияси ҳам сезиларли даражада камайди ва фитодиабетол дори воситаси билан даволанганда 6 мг/кг дозада $0,34 \pm 0,06$ пг/мл дан $0,41 \pm 0,03$ пг/мл га (20,6%) ва 14-кунида $0,35 \pm 0,06$ пг/мл дан $0,46 \pm 0,08$ пг/мл га (31,4%) га ошди. Фитопрепарат 60 мг/кг миқдорда самарали таъсир кўрсатиб, даволашнинг 7-кунида С-пептиднинг секрецияси $0,34 \pm 0,06$ пг/мл дан $0,47 \pm 0,06$ пг/мл га (38,2%; $P < 0,05$), 14-кунида эса $0,55 \pm 0,04$ пг/мл (57,1 %; $P < 0,05$) га ошди. Глукейр препарати таъсирида унинг миқдори мос равишда назорат гуруҳига нисбатан 23,5 ва 45,7 % га ошганлиги аниқланди.

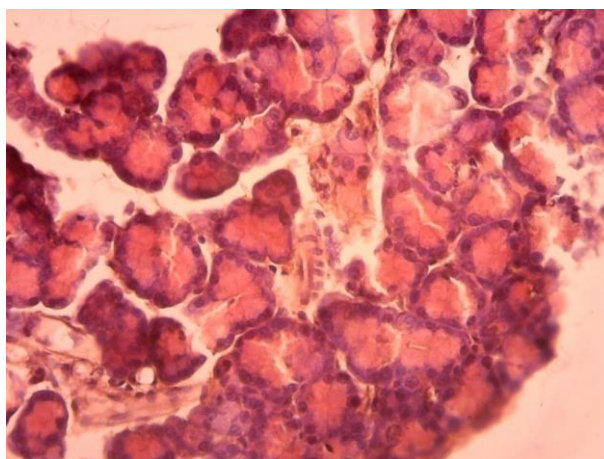
Аллоксанли диабет кечишида ўрганилаётган препаратнинг инсулинга бўлган толерантлиги ўрганилди ва у 60 мг/кг миқдорда 55 % лаборатория каламушларида инсулинга нисбатан сезувчанликни оширганлиги аниқланди.

Олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, Фитодиабетол дори воситаси ўрганилган миқдорларда, айниқса 60 мг/кг миқдорда аллоксанли диабет кечимида референс Глукейр дори воситасига нисбатан ҳам самаралироқ гипогликемик таъсир кўрсатади. Фитопрепарат С-пептид секрециясини ва инсулинга нисбатан сезувчанликнинг оширади, периферик тўқималарда глюкозанинг ташилишини кучайтиради.

Фитодиабетолнинг диабет кечимида самарали таъсири меъда ости безининг гистоморфологик текширувлари асосида исботланди (2,3,4,5-расмлар).



2-расм. Аллоксанли диабет негизда каламушлар меъда ости беzi қуриниши
Буёк: Г-Э. кат: ок.10, об. 20.



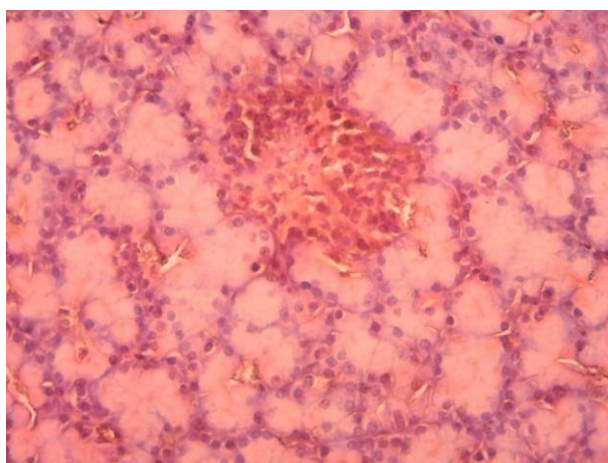
3-расм. Назорат гуруҳи каламушлари меъда ости беzi қуриниши Буёк: Г-Э. кат.: ок.10, об. 20

Фитопрепарат таъсирида аллоксанли диабетда тажриба ҳайвонлари меъда ости беzi эндокриноцитларида қон билан таъминланиш, панкреатик

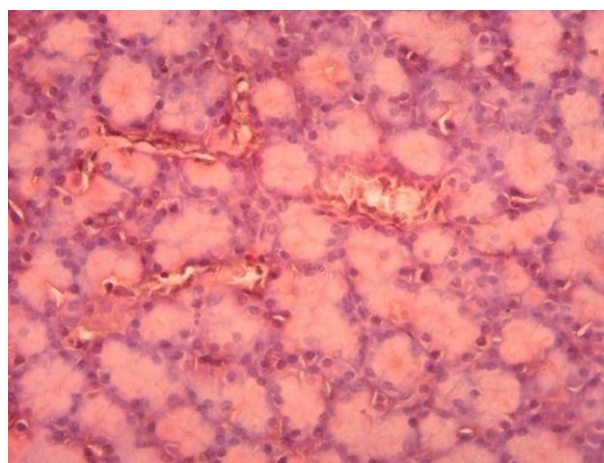
оролчада пролифератив ва регенератив жараёнлар кучайиши исботланди. Натижада у ердаги функционал ҳолат яхшиланади ва инсулиннинг секрецияси ошади.

Маълумки, қонда қанд миқдори ортганда меъда ости бези Лангерганс оролчалари β -хужайраларида инсулин билан бир қаторда цинк миқдори ҳам камайиб кетади. Шунинг учун навбатдаги тажрибаларда Фитодиабетол дори воситасинг дитизонли диабет кечимига таъсири тажриба қуёнларида ўрганилди. Дитизон моддасини 25 ва 50 мг/кг миқдорларда юбориб, тажриба қуёнларида дитизонли диабетнинг енгил ва ўрта оғир даражалари юзага чиқарилди.

Дитизонли диабетнинг енгил кечимида қуёнлар қонидаги глюкоза миқдори интакт гуруҳга нисбатан 2,0 баробарга ($P < 0,001$) ошганлиги аниқланди (3-жадвалга қаранг).



4-расм. Аллоксанли диабет да фитодиабетол билан даволангандаги (6мг/кг) каламушлар меъда ости безининг кўриниши Буюк: Г-Э. Кат: ок.10, об. 20.



5-расм. Аллоксанли диабетда фитодиабетол билан даволангандаги (60 мг/кг) меъда ости безининг кўриниши Буюк: Г-Э. Кат: ок.10, об. 20

3-жадвал

Дитизонли диабетнинг енгил шаклида Фитодиабетол таъсирида қондаги глюкоза миқдорининг ўзгариши ($n = 3, M \pm m$)

Гуруҳлар	Дитизонли диабет чақирилганда	Даволашдан сўнг, кунда	
		10	30
Глюкоза, ммоль/л			
Интакт	5,5±0,8 ^^	5,3±0,5 ^^	5,8±0,2^^
Дитизонли диабет +дист.сув	11,0±0,2^	10,5±0,3^	10,0±1,0^
Дитизонли диабет +фитодиабетол, 6 мг/кг	10,5±0,4^	6,6±0,9^ ^^	6,4±0,5^ ^^
Дитизонли диабет +фитодибетол, 60 мг/кг	11,4±0,9^	5,8±0,6^ ^^	6,0±0,4^ ^^
Дитизонли диабет+Глукейр, 50 мг/кг	10,6±0,3^	6,2±0,5^ ^^	6,5±0,5^ ^^

Изоҳ: ^ – интакт гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$);

^^ – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$)

Фитодиабетол дори воситаси билан 6; 60 мг/кг миқдорларда бериб даволанганда қондаги глюкоза миқдори назорат гуруҳига (дитизонли диабет +H₂O) нисбатан мос равишда ишончлилик аниқлик даражасида тажрибанинг 10- ва 30-кунларида 37,1 % ва 36% (P<0,001) ҳамда 44,8 ва 40 % га (P<0,002) камайди. Референс препарат глукейр 50 мг/кг миқдорда қондаги глюкоза миқдорини назорат гуруҳига нисбатан тажрибанинг 10-кунида 41% (P<0,001) га камайтирди. Дитизонли диабетнинг ўрта оғирлик даражасида фитопрепаратнинг гипогликемик самарадорлиги паст бўлди: 6 мг/кг миқдорда бу муддатларда 7,41 % ва 4,26%, 60 мг/кг-10,6% ва 8,5 %, Глукейр таъсирида эса 12,7% ва 10,6 % ни ташкил этди (4-жадвалга қаранг)

4-жадвал

Дитизонли диабетнинг ўрта оғир шаклида фитодиабетол таъсирида қондаги глюкоза миқдорининг ўзгариши (n = 3, M±m)

Гуруҳлар	Интакт	Даволашдан сўнг, кунда	
		10	30
Глюкоза, ммоль/л			
Интакт	6,6 ±0,8 ^{^^}	6,3±1,0 ^{^^}	6,5±1,0 ^{^^}
Дитизонли диабет +дист.сув	19,0±1,1 [^]	18,9±1,4 [^]	18,8±1,4 [^]
Дитизонли диабет+фитодиабетол, 6 мг/кг	20,6±1,2 ^{^^}	17,5±0,9 ^{^^}	18,0±1,5 [^]
Дитизонли диабет+фитодиабетол, 60 мг/кг	21,0±1,2 ^{^^}	16,9±0,9 ^{^^}	17,2±0,8 ^{^^}
Дитизонли диабет+Глукейр, 50 мг/кг	20,0±0,8 [^]	16,5±0,3 ^{^^}	16,8±0,8 ^{^^}

Изоҳ: [^] – интакт гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси (P<0,05);

^{^^} – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси (P<0,05)

Шундай қилиб, Фитодиабетол, айниқса 60 мг/кг миқдорда диабетнинг рух етишмайдиган шакллари кечишига ижобий таъсир кўрсатади ва бу хусусият бўйича Глукейр дори воситасидан сезиларли даражада устунликка эгадир.

Фитодиабетол дори воситаси бир мартаба юборилганда гипергликемия ҳолатида ва давомли берилганда аллоксанли ва дитизонли диабетда самарали гипогликемик таъсирга эга бўлиб, уни 2-тип қандли диабетни даволашда монотерапия ёки бошқа диабетга қарши воситалар билан бирга тавсия қилиш мумкин.

Кейинги тажрибаларда фитодиабетолнинг гипогликемик таъсир механизми ўрганилди. Организмда инсулин етишмаслиги натижасида тўқималарда глюкоза миқдорининг камайиши ва энергия манбаи ҳисобланган гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез жараёнларининг бузилишига сабаб бўлади. Дитизонли диабет фонида тўқималарда гликогеннинг захираси сезиларли даражада камаяди. Шу мақсадда тажриба

хайвонлари жигари ва мушакларида гликоген миқдори ўрганилди. Дитизонли диабет фонида қуёнлар жигаридаги гликоген миқдори интакт кўрсаткичларга нисбатан тажрибанинг 7-қунида 38,1 % га камайди. Фитодиабетол билан даволанганда (6 мг/кг) тўқималарда гликоген миқдори назоратга нисбатан 23,9% га ошди ($P < 0,05$), аммо, тўлиқ тикланмади. 60 мг/кг миқдорда унинг миқдори мос равишда 52,6% га ($P < 0,01$) ошди ва интакт кўрсаткичларга яқинлашди. Мушаклардаги гликоген миқдорига фитопрепарат сезиларли даражада (3,8% ва 8,9%) ва таъсир кўрсатмади (5-жадвалга қаранг). Буни мушаклардаги гликогеннинг қондаги глюкозанинг гомеостазида иштирок этмаслиги билан изоҳлаш мумкин.

5-жадвал

Дитизонли диабетда Фитодиабетол дори воситасининг жигар ва мушаклар даги гликоген миқдорига таъсири, (n = 3, M±m)

Грухлар	Гликоген миқдори, мг/г тўқима			
	Жигарда	P1/P2	Мушакларда	P1/ P2
Интакт	36,5±3,16		17,4±1,82	
Дитизонли диабет +дист.сув	22,6±1,34	<0,05	15,8±1,8	>0,05
Дитизонли диабет+фитодиабетол, 6 мг/кг	28,0±2,10	<0,05/<0,05	16,4±1,7	>0,05/>0,05
Дитизонли диабет+фитодиабетол, 60 мг/кг	34,5±1,4	<0,05/<0,05	17,2±1,9	>0,05/>0,05

Изох: P1 - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончилилик даражаси;
P2 - назорат хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончилилик даражаси

Гликолиз, осмотик лизис ва углевод захирасини меъёрда ушлаб туришда гексокиназа фаоллигининг пасайишига жавобан глюкогенезнинг кучайиши ва фосфогексокиназ жараёнида фруктоза-6-фосфат шаклланишининг ошиши муҳим аҳамиятга эга. Шунинг учун тажриба хайвонларида Фитодиабетол дори воситасининг мушакларда гексокиназ ва жигардаги глюкокиназ фаоллигига таъсирини ўргандик.

Дитизонли диабетда мушакларда гексокиназ ва жигардаги глюкокиназ фаоллиги интакт хайвонларга нисбатан 9,2% ва 38,1% га камайди. Бу эса тўқималарда глюкозанинг метаболизми сусайганлигини билдиради. Фитодиабетол 6 мг/кг миқдорда мушакларда гексокиназ ва жигардаги глюкокиназ фаоллигини назорат гурухига нисбатан 3,8% ва 23,9% га, 60 мг/кг миқдорда эса мос равишда 8,86% ва 52,6% га фаоллаштирди. Ўрганилган миқдорларда (айниқса 60 мг/кг) Фитодиабетол мушакларда гексокиназ фаоллигига жигардаги глюкокиназ фаоллигига нисбатан самаралироқ таъсир кўрсатиб, органларда глюкозанинг метаболизмини кучайтирди.

Олинган натижалар асосида айтиш мумкинки, Фитодиабетол дори воситасининг гипогликемик таъсир механизми тўқималарда глюкозанинг метаболизмини кучайтириш билан боғлиқ.

Маълумки, фосфорилаза ферменти гликогеннинг парчаланишини тезлаштириб, қонда гликемияни ривожлантиради. Худди шундай, дитизонли диабет кечимида хайвонлар мушагида фосфорилаза ферменти фаоллиги тажрибанинг 10- ва 30-кунларида интакт кўрсаткичларга нисбатан 45,6% ва 42,1% га ошди (6-жадвалга қаранг). Демак, тажриба куёнлари тўқималарида гликогенолиз жараёни кучайди ва диабетга хос бўлган гипергликемия ривожланди. Фитопрепарат 6 ва 60 мг/кг миқдорларда тажрибанинг 10- ва 30-кунларида фосфорилаза фаоллигини назорат гуруҳига нисбатан 26,3% ва 36,7 % ҳамда 34,9% ва 37,8% га камайтирди.

Хулоса қилиш мумкинки, Фитодиабетолнинг гипогликемик таъсир механизмларидан бири унинг тўқималарда фосфорилаза фаоллигини сусайтириши ва гликогенолиз жараёнини секинлаштириши, яъни тўқималарда глюкозанинг ўзлаштирилишининг кўчайиши билан боғлиқ.

6- жадвал

Фитодиабетол дори воситасининг мушакдаги фосфорилаза фаоллигига таъсири (n = 3, M±m)

Гуруҳлар	Фосфорилаза фаоллиги инкубациядан сўнг (ХБ)			
	10 кун		30 кун	P1/P2
Интакт	20,4±2,8		26,6±3,5	
Дитизонли диабет +дист.сув	29,7±3,5	<0,05	37,8±2,2	<0,05
Дитизонли диабет +фитодиабетол, 6 мг/кг	21,9±1,7	>0,05/<0,05	24,6±1,4	>0,05/<0,05
Дитизонли диабет +фитодиабетол, 60 мг/кг	18,8±3,8	>0,05/<0,05	23,5±2,7	>0,05/<0,05

Изох: P1 - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси; P2 назорат хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси

Маълумки, қандли диабетнинг 1-типида липолиз жараёни кучайиб, қон зардобиди триглицеридлар миқдори ошади. 2-тип қандли диабетда эса семизлик ривожланади. Шунинг учун навбатдаги тажрибаларда фитодиабетолнинг дитизонли диабетда қон зардобидидаги липидлар миқдорига таъсири ўрганилди. Дитизонли диабет фонида қон зардобидидаги умумий липидлар миқдори назорат гуруҳига нисбатан 9,3±0,2 г/л дан 17,0±0,6 г/л га (82,8%; P<0,001), триглицеридлар 2,15±0,14 ммоль/л дан 3,47±0,21 ммоль/л га (61,4%; P<0,001), холестерин 1,30±0,13 ммоль/л дан 8,41±0,19 ммоль/л га (646%; P<0,00001) ва β-липопротеидлар 2,32±0,17 г/л дан 2,84±0,11 г/л га (22,4 %; P<0,05) ошганлиги аниқланди (7-жадвалга қаранг).

Фитодиабетол билан даволанганда умумий липидлар миқдори назорат гуруҳига нисбатан 6 ва 60 мг/кг миқдорларда 40% га (10,2±0,5 г/л; P<0,01) ва 42,3% га (9,8±0,4 г/л; P<0,01) сезиларли даражада камайиб, интакт

кўрсаткичлардан фарқ қилмади. Қиёсий гиполипидемик дори воситаси (α -липой кислота) таъсирида эса унинг миқдори мос равишда 45,3 % га ($9,3 \pm 0,7$ г/л; $P < 0,01$) камайди.

Қондаги холестерин ва триглицеридлар миқдори ҳам фитопрепарат таъсирида ўрганилган дозаларда сезиларли даражада назорат гуруҳига нисбатан 44,8 ва 47% га ҳамда 47,3% ва 52,5% га камайганлиги, қиёсий препарат α -липой кислота таъсирида қондаги холестерин миқдори мос равишда 54,6% га камайганлиги, триглицеридлар миқдори эса интакт кўрсаткичларидан ҳам паст бўлганлиги кузатилди. Шунингдек, β -липопротеинларнинг қондаги миқдорини камайтирувчи (13,7% ва 18,7%) таъсири бўйича ҳам α -липой кислотадан қолишмаганлиги аниқланди.

7-жадвал

Фитодиабетол дори воситасининг тажриба кўёнлари қон зардобдаги липидлар спектрига таъсири ($n = 3$, $M \pm m$)

Гуруҳлар	Липидлар спектри кўрсаткичлари		
	Холестерин, ммоль/л	Триглицеридлар, ммоль/л	β -липопротеидлар, г/л
Интакт	$1,30 \pm 0,13^{\wedge\wedge}$	$2,15 \pm 0,14^{\wedge\wedge}$	$2,32 \pm 0,17^{\wedge\wedge}$
Дитизонли диабет +дист.сув	$8,41 \pm 0,19^{\wedge}$	$3,47 \pm 0,21^{\wedge}$	$2,84 \pm 0,11^{\wedge}$
Дитизонли диабет + α -липоев кислота	$3,82 \pm 0,33^{\wedge\wedge\wedge}$	$1,64 \pm 0,12^{\wedge\wedge\wedge}$	$2,25 \pm 0,23^{\wedge\wedge}$
Дитизонли диабет +Фитодиабетол, 6 мг/кг	$4,64 \pm 0,25^{\wedge\wedge\wedge}$	$1,83 \pm 0,15^{\wedge\wedge\wedge}$	$2,45 \pm 0,22^{\wedge\wedge}$
Дитизонли диабет +Фитодиабетол, 60 мг/кг	$4,45 \pm 0,12^{\wedge\wedge\wedge}$	$1,65 \pm 0,21^{\wedge\wedge\wedge}$	$2,31 \pm 0,05^{\wedge\wedge}$

Изох: \wedge - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$), $\wedge\wedge$ - назорат хайвонларда олинган натижаларга нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$).

Олинган натижалар кўрсатишича, Фитодиабетол дори воситасини 2-тип қандли диабет касаллигида гипергликемини даволаш билан бир қаторда гиперлипидемия ҳамда гиперхолестеринемияни коррекциялаш учун ҳам тавсия этиш мумкин.

Олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, Фитодиабетол дори воситасининг гипогликемик таъсир механизми фосфорилаза ферментининг сусайиши ва периферик тўқималарда глюкоза метаболизмининг кучайиши натижасида инсулин ажралишининг ва гликоген захирасининг ортиши, гликогенолиз жараёнининг секинлашиши билан боғлиқдир.

Кейинги тажрибалар асосида фитопрепаратнинг аллергик, кумулятив, маҳаллий қитиқловчи таъсирларни келтириб чиқармаслиги, юрак ва нафас фаолиятига, қон босимга салбий таъсир этмаслиги аниқланди. Фитодиабетол захарлилиги бўйича IV синф препаратларига мансуб (LD_{50} -606,41 (512,29-698,53) бўлиб, организмга сурункали берилганда (6,60,120 мг/кг) каламушлар

қон зардобидаги IgE, IgG и IgM иммуноглобулинлар миқдорига, қон шаклли элементларига сезиларли даражада таъсир кўрсатмайди.

ХУЛОСАЛАР

«*Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L. ўсимликлари асосида олинган Фитодиабетол препаратининг гипогликемик таъсири» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Скрининг тажриба натижалари алиментар, адреналинли гипергликемияда, дитизонли ва аллоксанли диабет турларида «Фитодиабетол» дори воситаси таъсирида сезиларли даражада қанд миқдорини камайишини кўрсатди, «Фитодиабетол», айниқса 60 мг/кг миқдорда диабетга қарши «Глукейр» дори воситаси сингари самарали гипогликемик таъсирга эга эканлиги аниқланди.

2. «Фитодиабетол» қиёсий «Глукейр» дори воситаси каби интакт ҳайвонларда, постпрандал, алиментар, адреналинли гипергликемияларда ва аллоксанли диабетда гипергликемияни камайтиради, экзоген инсулин таъсирини кучайтиради, ҳайвонларнинг углеводли юкламага чидамлилигини оширади.

3. Дитизонли диабет моделида «Фитодиабетол» асосан жигардаги, шунингдек, мушаклардаги камайган гликоген миқдорини, жигардаги сусайган глюкокиназа, кўпроқ мушаклардаги гексокиназа фаоллигини оширади, фаоллиги юқори бўлган мушаклардаги фосфорилаза фаоллигини камайтиради ва липидлар алмашинувини меёрлаштиради.

4. Аллоксанли диабетли каламушлар жигари ва патоморфологик текширувлари «Фитодиабетол» ва қиёсий «Глукейр» дори воситалари таъсирида Лангерганс оролчаларидаги β -ҳужайраларини регенератив қобилиятини ошиши, яллиғланиш ва дистрофик жараёнларини камайиши, уларнинг секретор фаолиятини ошиши аниқланди. Аллоксан таъсирида жигарда қайд этилган яллиғланиш ва дисциркулятор ўзгаришлар камайди. «Фитодиабетол» ва қиёсий «Глукейр» дори воситаси билан даволанганда яллиғланиш ва дисциркулятор ўзгаришлар камайди, экскретор ва синтетик фаолияти ошди.

5. «Фитодиабетол» захарли, кумулятив, маҳаллий китикловчи, аллергия таъсирларга эга эмас, ҳаёт учун муҳим бўлган аъзолар фаолиятига салбий таъсир кўрсатмайди ва безарарлиги бўйича кам захарли (IV-синф) дори воситалар гуруҳига мансубдир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЧИЛОВ ДИЛШОД ДИЛМУРАТОВИЧ

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО ФИТОДИАБЕТОЛА,
ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ
VACCINIUM MYRTILLUS L., GALEGA OFICINALIS L.**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/Tib673.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz. и в Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" по адресу: www.ziyo.net

Научный руководитель:

Аллаева Мунира Журакуловна
доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Файзиева Зиеда Тураевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Научно-исследовательский институт Химии
растительных веществ**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в «__» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2020 г.).



А.Г. Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день сахарный диабет является одной из глобальных медицинских и социальных проблем в системе здравоохранения мира. По данным Международной федерации диабета (IDF) «...подчеркнуто, что в 2019 году во всем мире насчитывалось более 425 миллионов пациентов с диабетом II типа. Делается прогноз, что в 2040 году число людей с диабетом достигнет 642 миллиона...»¹. Медицинское и социальное значение диабета объясняется серьезными осложнениями болезни, высокой частотой инвалидности и количеством летальных исходов. Поэтому для профилактики и лечения данной патологии важно изучить фармакотоксикологические свойства препаратов, полученных из местных растений.

В мировом масштабе проводятся научные исследования по эффективности гипогликемического эффекта экстрактов растений *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L. Однако комбинированные гипогликемические эффекты двух растений еще не изучены. Важное значение имеет обоснование гипогликемических свойств фитодиабетолога на различных моделях диабета, оценка эффективности при коррекции постпрондиальной гипергликемии, а также раскрыть ее механизмы гипогликемического эффекта, провести догоспитальные исследования и внедрение в медицинскую сферу.

В нашей стране для развития медицинской сферы, разработки современных и доступных лекарственных средств при эффективной диагностике и лечении различных соматических заболеваний, адаптации медицинской системы по мировым стандартам определены следующие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»². Данные задачи способствуют сократить случаи инвалидности и смертности в результате осложнений путем поднятия на новый уровень медицинской службы при диагностике и лечении сахарного диабета среди разных слоев населения, а также совершенствования использования современных технологий снижению заболеваний, возникающих от нарушения обмена веществ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в

¹Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительностей прогноз профилактики / Современные проблемы науки и образования. 2017, № 6.

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности Республики на 2016–2020 годы» от 16 сентября 2016 года, № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Зарубежными учёными проводятся научные исследования по установлению молекулярных механизмов развития инсулинозависимого (СД-1 типа) и инсулиннезависимого (СД-2 типа) сахарного диабета, разработке лекарственных средств с гипогликемическими свойствами, в частности, на основе черники и лекарственной травы галеги, их биологической активности. Исследования данного направления интенсивно развиваются следующими международными учеными – R.Zhao, Q.Li, B.Xiao, X.Yang, Zeng Xetal, S.Umamaheswari, P.S.Mainzen Prince, G.Roglic, M.R.Shahraki, M.R.Arab, L.S.Geiss, W.H.Herman, P.J.Smith и из стран СНГ – Т.В.Якимовым, О.Н.Насановым, А.И.Венгеровским, Л.А.Лапыниным, Л.А.Ашаевым, Б.Р.Григоряном, Е.Н.Гриценко, В.Д.Коротковым, М.Д.Губиным, В.П.Красновым, А.А.Перелыгиным, Т.Е.Трумпе, Л.Ф.Найданов, А.Ф.Бабякин, А.М.Халецкий и др. В частности, проводятся исследования по изучению механизма действия и фармакологических свойств лекарственных средств растительного происхождения, для оценки их антигипергликемического действия. Несмотря на доступность большого количества препаратов для лечения диабета, их эффективность остается в значительной степени неудовлетворительной. Поэтому поиск современных высокоэффективных препаратов с низкой токсичностью для лечения диабета 2 типа продолжается.

В нашей стране учеными Х.Х.Халматовым, Т.П.Пулатовым, Х.У.Алиевым, Ф.Ф.Урмановой, С.Н.Аминовым, В.Н.Абдуллабековой, Н.А.Юнусходжаевой разрабатываются различные настойки и экстракты из растительного сырья с антидиабетическими свойствами. Одной из них является настойка Фитодиабетол, полученная на основе лекарственных растений черники и галеги.

Экстракт галеги уменьшает концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, увеличивает содержание белка в липопротеинах высокой плотности, восстанавливает чувствительность рецепторов к инсулину.

В экстракте листьев черники, давно применяемых в народной медицине для лечения больных сахарным диабетом, был обнаружен гликозид неомиртиллин, обладающий гипогликемическими свойствами, обладающее Р-витаминными свойствами аглюкон, производное галлоновых кислот. Однако их комбинированное действие в качестве лекарственного средства на

сегодняшний день не изучено, что указывает на необходимость комплексных исследований для изучения механизмов его молекулярного действия. Такие исследования важны для создания новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2-типа.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 03-4974.2712.2018 в рамках темы: «Изучение фармакологических свойств новых местных препаратов, полученных на основе лекарственных растений» (2018–2020).

Целью исследования является изучение специфического гипогликемического действия препарата Фитодиабетол на различных экспериментальных моделях сахарного диабета и с целью оценить его безопасность для организма.

Задачи исследования:

доказать наличие гипогликемических свойств препарата Фитодиабетол на различных моделях экспериментальных гипергликемий (алиментарная, адреналиновая, аллоксановая, дитизоновая);

оценить эффективность Фитодиабетола в коррекции постпрандиальной гипергликемии;

раскрыть механизм гипогликемического действия препарата Фитодиабетол на модели дитизонового диабета;

провести морфологическую оценку влияния Фитодиабетола на печень и поджелудочную железу на модели аллоксанового диабета;

провести доклинические исследования нового гипогликемического препарата Фитодиабетол.

Объектом исследования явилось новое соединение Фитодиабетол, созданное сотрудниками Ташкентского фармацевтического института; коммерческий препарат Глукейр; крысы на модели гипергликемии и диабета, кролики, экспериментальные животные для доклинических исследований.

Предметом исследования взяты ультратонкие срезы печени, поджелудочной железы, кровь и сыворотка крови животных для определения гипогликемических свойств фитодиабетола.

Методы исследования. При выполнении работы использованы фармакологические, биохимические, морфологические, токсикологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обосновано, что на различных моделях гипергликемии и диабета гипогликемическая активность Фитодиабетола не уступает коммерческому препарату Глукейр по гипогликемическим свойствам, эффективная доза и длительность введения Фитодиабетола;

доказана высокая эффективность применения Фитодиабетола в коррекции постпрандиальной гипергликемии у интактных животных, на различных моделях гипергликемии и диабета, а также потенцирование

действия экзогенного инсулина и его особенности повышения толерантности животных к углеводной нагрузке;

доказан механизм действия фитодиабетолла на модели сахарного диабета; активация глюкокиназы в печени и гексокиназы в мышцах, увеличение поглощения глюкозы тканями в результате усиления синтеза гликогена, замедления распада, снижение активности мышечной фосфорилазы и нормализации метаболизма липидов;

доказано повышение регенераторного потенциала β -клеток островков Лангерганса, снижение воспалительных и дистрофических процессов, повышение их секреторной функции при фармакотерапии аллоксанового диабета фитодиабетоллом и глукейром и восстановление структурно-функциональных параметров печени под воздействием этих препаратов;

доказано отсутствие токсических, кумулятивных, аллергизирующих, сенсibiliзирующих свойств и отрицательного действия на жизненно важные органы экспериментальных животных нового препарата фитодиабетол.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

дана оценка преимущества использования фитодиабетолла, полученного из местного сырья в дозе 60 мг/кг в качестве альтернативного метода лечения сахарного диабета;

при использовании Фитодиабетолла в сравнении с Глукейром доказано снижение постпрандиальной гипергликемии, препарат потенцировал действие экзогенного инсулина, повышал толерантность животных к углеводной нагрузке, улучшал метаболизм липидов, что позволило рекомендовать его для лечения сахарного диабета 2-типа легкой формы;

установлено, что использование фитодиабетолла в качестве лекарственного средства при сахарном диабете 2-типа имеет превосходство зарубежным аналогам по гипогликемическому и гиполипидемическому действию.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством выбранного материала, достаточным количеством лабораторных животных и лекарственных препаратов, современностью примененных методов, на основе взаимодополняющих фармакологических, биохимических, морфологических, токсикологических и статистических методов, гипогликемические свойства фитодиабетолла были сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в том, что раскрывает механизм гипогликемического и гиполипидемического действия нового отечественного фитопрепарата фитодиабетол, в условиях острой (алиментарная и адреналиновая) и хронической (дитизоновая и

аллоксановая) гипергликемий наличие гипогликемических свойств изучаемого препарата, механизм данного действия связан с активацией синтеза и замедлением распада гликогена, активизацией глюкокиназы и гексокиназы в печени и мышцах, восстановлением структурно-функциональных параметров поджелудочной железы и печени, что приводит к ускоренному поглощению глюкозы тканями.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанный ТашФарМИ препарат фитодиабетол является эффективным гипогликемическим препаратом для лечения легких форм сахарного диабета 2-типа, обладает гиполипидемическим действием, что позволяет его рекомендовать при наличии ожирения и гиперхолестеринемии. Фитодиабетол не обладает токсическими, кумулятивными, аллергизирующими свойствами, по токсикологической классификации лекарственных препаратов он относится к классу препаратов со слабыми токсикологическими свойствами (класс IV), что позволяет рекомендовать его к применению в качестве гипогликемического средства Государственным центром экспертизы и стандартизации медицинских материалов и медицинской техники Республики Узбекистан. Внедрение данного препарата в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения больных сахарным диабетом 2-типа, снизить себестоимость лечения и является заменителем импортных средств. Создание данного импортозамещающего препарата способствует выполнению программ по производству лекарственных средств из местного сырья в Республике Узбекистан.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по гипогликемическому свойству фитодиабетола, полученного на основе растений *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L.:

утверждены методические рекомендации «Методы оценки антидиабетических свойств лекарственных средств» (Заключение № 8н-д/27 Министерства здравоохранения от 20 февраля 2020 года). Методические рекомендации позволили снизить гипергликемию пероральным применением Фитодиабетола в дозе 60 мг/кг, активизировать гексокиназу (глюкокиназу), замедлять распад гликогена в печени и мышцах, а также усилить синтез, ускорить метаболизм глюкозы, потенцировать действие инсулина при постпрандиальной гипергликемии и поддержать гомеостаз глюкозы в организме при риске развития диабетических осложнений;

Полученные научные результаты по обоснованию гипогликемического эффекта фитодиабетола, полученного на основе растений *vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L. внедрены в лаборатории синтеза координационных соединений и фармако-токсикологических исследований Ташкентского фармацевтического института и Межвузовской лаборатории Ташкентской медицинской академии (Заключение № 8н-з/103 Министерства здравоохранения от 17 августа 2020 года). Агентством «Узстандарт» утверждены технические условия – Ts26140431-001:2019 для производства Фитодиабетола и Центром Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики

Узбекистан подтверждена технологическая инструкция (ТИ 26140431-001:2019), а также изготовлено и полученные результаты внедрены ООО “АКТASH”.

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 3 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, обосновано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, изложена структура диссертации и количество опубликованных работ.

В первой главе диссертации под названием **«Современное состояние фармакотерапии сахарного диабета»** представлена информация о причинах сахарного диабета и лекарствах, используемых при лечении данного заболевания, в частности, о диабете 2-типа и его фармакотерапии. Также подробно освещены широкое применение лекарственных средств, изготовленных из растений в фитотерапии сахарного диабета, и их преимущества. Проведен сравнительный анализ антидиабетических эффектов препаратов, полученных на основе натуральных растений и полученных синтетическим путем. В связи с растущим интересом к лекарственным препаратам, полученным на основе лекарственных растений, большое значение было уделено изучению их фармакологических свойств.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки гипогликемического эффекта фитодиабетол, полученного на основе растений *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L.»** приводится общая характеристика материалов исследования, подробно освещены методы исследования. При проведении исследований использованы белые мыши с массой 18–24 г, белые крысы с массой 160–195 г, кролики с массой 2,4–3,8 кг, морские свинки с массой 250–300 г и кошки с весом 5,0–6,0 кг.

Специфический эффект препарата фитодиабетол изучался на 4 экспериментальных моделях: гипергликемия, аллоксановый диабет,

адреналиновый диабет и дитизоновый диабет. Эксперименты проводились в 3 направлениях: в экспериментах 1-й серии гипогликемический эффект фитопрепарата изучали с помощью упомянутых выше экспериментальных моделях сахарного диабета. Во 2-й серии опытов механизм гипогликемического действия фитодиабетол сравнивали с Глукейр и α -липоевой кислотой; фармакологические и токсикологические исследования фитодиабета были изучены в 3-й серии экспериментов.

Экспериментально острую гипергликемию вызывали путем введения гипертонического раствора глюкозы в дозе 4,5 г/кг в брюшину крыс, голодавших в течение 4–6 часов (Ремизова О.В., Кураева Т.Л., 2003). За 30 минут до введения глюкозы фитодиабетол вводили перорально с использованием зонда – через 30, 60, 90 и 120 минут ферментативным методом определяли количество глюкозы в крови.

Адреналиновый диабет. Влияние фитодиабетол на течение адреналиновой гипергликемии. Фитодиабетол вводили перорально экспериментальным крысам, голодавшим в течение 8 часов, в дозах 6 и 60 мг/кг и крысам контрольной группы была подана дистиллированная вода соответствующего объёма. Через 30 минут вводили адреналина гидрохлорид в дозе 50 мг/кг, а количество сахара в крови определяли ферментативными методами (Баранова В.Г., 2006).

Метод аллоксанового диабета. Лабораторным крысам аллоксан вводили внутривенно однократно в дозе 150 мг/кг, количество глюкозы в крови определяли ферментативно. Через 24 часа после введения аллоксана перорально вводили фитодиабетол в дозах 6 и 60 мг/кг, а также препарат сравнения глукейр в дозе 50 мг/кг (Ремизова О.В., Кураева Т.Л., 2003).

Влияние фитодиабетол на гистологическое строение печени и поджелудочной железы изучали на 36 крысах-самцах с аллоксановым сахарным диабетом в стандартных условиях. Экспериментальным крысам вводили фитодиабетол перорально в дозах 6, 60 и 120 мг/кг в течение 1 месяца. Контрольной группе давали в соответствующем объеме дистиллированную воду. В конце эксперимента были взяты срезы для панкреатических и гистологических исследований. Гистологические исследования проводились в сотрудничестве с директором Республиканского центра патологоанатомии профессором Р.И.Исраиловым.

Дитизоновый диабет. Дитизон (дифенилтиокарбазон) растворяли в водном растворе аммиака в дозе 25–50 мг/кг и вводили в ушную вену кроликов один раз в день в течение 30 дней. Было изучено действие фитодиабетол в дозах 6 и 60 мг/кг при сахарном диабете легкой и средней тяжести. Первая группа включала животных с уровнем гипергликемии 11,5–13,5 ммоль/л, а вторая группа включала животных с гипергликемией 20,0–23,0 ммоль/л. Для сравнения антидиабетический препарат Глукейр (50 мг/кг) вводился при точно таких условиях в течение 30 дней. Уровень гликемии определяли на 15 и 30 сутки эксперимента.

Влияние фитодиабетол на уровень С-пептида в крови при выяснении механизма гипогликемического действия фитодиабетол в экспериментах 2-

серии изучали в условиях аллоксанового сахарного диабета на 24 белых крысах массой 165–186 г. Лабораторным крысам давали фитопрепарат перорально в дозе 6 и 60 мг/кг, а глюкоз – 50 мг/кг в течение 2-х недель. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор в соответствующем объеме. На 7-й и 14-й дни опыта определяли уровень С-пептида в крови радиоиммунным методом.

Влияние фитодиабетолола на содержание гликогена в печени изучали на 12 кроликах массой 2,6–3,8 кг. Животным опытной группы вводили фитопрепарат перорально в дозе 6 и 60 мг/кг в течение 3 суток и животным контрольной группы вводили физиологический раствор соответственно. В конце опыта определяли содержание гликогена в печени и мышцах с помощью антронового реактива (Юнусходжаев А.Н., 2000).

Влияние фитодиабетолола на активность ферментов гексокиназы и фосфоорилазы определили на 12 кроликах массой 2,5–3,5 кг в течении дитизонового диабета. Животным опытной группы фитопрепарат вводили в дозах 6 мг/кг и 60 мг/кг в течение двух недель и контрольной группе вводили физиологический раствор соответственно. До введения дитизона и после определяли активность ферментов в биоматериале. Для определения активности гексокиназы измеряли исходное количество глюкозы (контрольная проба) и количество глюкозы, оставшееся в пробах после гексокиназной реакции (опытная проба), а также по разности между контрольными и опытными пробами вычисляли активность гексокиназы. Биохимические показатели в сыворотке крови определили унифицированным методом: аспартат-аминотрансферазу (AST) и аланинаминотрансферазу (ALT) – методом Рейтмана-Франкеля, щелочную фосфатазу (ALP) – нитрофенилфосфатным методом, уровень глюкозы (Glu) – колориметрическим фермеетативным глюкозооксидазным методом; общий белок (TP) – колориметрическим биуретовым методом; билирубин (TBil, DBil) – колориметрический ДМСО (CYPRESS Diagnostics, с помощью реактивов Бельгийской фирмы в биохимическом анализаторе ВА-88 А (Mindray, P.R.China)).

На 3-й серии экспериментов с использованием общепринятых фармакологических методов были изучены местно-раздражающее действие, аллергизирующие, кумулятивные эффекты, острая и хроническая токсичность препарата фитодиабетолола, а также его влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы (Хабриев Р.У., 2005). Общее количество иммуноглобулинов IgE, IgG, IgM изучено в иммуноферментном анализаторе с использованием набора Вектор-Бест (РФ).

Все данные проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента с помощью метода вариационной статистики STATISTICA версия 6. StatSoft, inc. (2006).

Результаты экспериментального исследования диссертации и их обсуждение представлены в разделах «Изучение гипогликемического эффекта фитодиабетолола на различных моделях диабета», «Выявление

некоторых механизмов гипогликемического действия фитодиабетолоа» и «Изучение клинических мер предосторожности фитодиабетолоа».

При острой алиментарной гипергликемии (ОАГ), при которой гипертонический раствор глюкозы вводился внутривенно, уровень глюкозы в крови через 30, 60 и 120 минут эксперимента возрастал соответственно на 73,5; 76,7 и 60,5% ($P < 0,05$) (см. табл. 1).

При острой алиментарной гипергликемии (ОАГ), вызванной внутривенным введением гипертонического раствора глюкозы, уровень глюкозы в крови составлял 73,5; 76,7 и 60,5% ($P < 0,05$) через 30, 60 и 120 минут эксперимента относительно интактных показателей (см. табл. 1) Наблюдалось увеличение на 76,7 и 60,5% (см. табл. 1). Полученные результаты показали, что в организме интактных крыс может быть инсулин миметическое действие.

Таблица 1

Влияние препарата фитодиабетолоа и его компонентов на уровень глюкозы в крови при острой алиментарной гипергликемии ($M \pm m$; $n=6$)

Группы	Количество, (ммоль / л)		
	30 мин	60 мин	120 мин
Интактная	4,50±0,38	4,72±0,53	5,02±0,40
При острой алиментарной гипергликемии + физ.раствор	7,81±0,20 *^^	8,34±0,50 *^^	8,06±0,30* ^^
При острой алиментарной гипергликемии + экстракт черники	5,62±0,20*^ ^^	5,46±0,70*^ ^^	6,24±0,62* ^^
При острой алиментарной гипергликемии + экстракт галеги	5,18±0,18* ^	5,03±0,52*^	5,25±0,14*
При острой алиментарной гипергликемии + фитодиабетолоа	5,02±0,20* ^	4,80±0,30*^	4,70±0,40*^ ^^
При острой алиментарной гипергликемии + Глукейр	5,10±0,24* ^	4,97±0,70* ^	5,01±0,30^

Примечание: * – достоверность по отношению к интактным значениям (* – $P < 0,05$);

^ – достоверность по отношению к контрольной группе (^ – $P < 0,05$);

^^ – достоверность по отношению к значениям Глукейр (^^ – $P < 0,05$).

Под влиянием экстракта черники (50 мг/кг) количество сахара в крови через 30, 60 и 120 минут уменьшилось соответственно на 28,0%, 34,5% и 22,6% по сравнению с контрольной группой. Под действием экстракта галеги (70 мг/кг) этот показатель составляет 33,7%; 39,7% и 34,9%. При введении фитодиабетолоа уровень гипергликемии составил 35,7% через 30 минут, 42,4% через 60 минут и 41,7% через 120 минут. Для сравнения, препарат Глукейр оказывал тот же эффект, что и экстракт галеги. Таким образом, препарат Фитодиабетолоа в дозе 60 мг/кг обладает более эффективным

гипогликемическим действием, чем экстракты галеги и черники, и не уступает сравниваемому лекарственному средству по активности.

Известно, что адреналин усиливает процесс гликогенолиза в печени, вызывая состояния гипергликемии и глюкозурии. Увеличение количества глюкозы в крови после введения адреналина в некоторой степени определяет состояние запасов углеводов в организме, поэтому его можно использовать как показатель нарушения углеводного обмена. С другой стороны, увеличение глюкагона или адреналина в печени также является патогенетическим фактором гомеостаза глюкозы при диабете. Доказательством этого является наличие гипогликемии под влиянием α - и β -адреноблокаторов.

Таким образом, влияние фитодиабетолола на гипергликемию, вызванную адреналином, было изучено на экспериментальных крысах. В опытах было показано, что фитопрепарат в дозах 6, 60, 120 мг/кг обладает эффективным гипогликемическим эффектом при течении адреналиновой гипергликемии. Под влиянием адреналина уровень сахара в крови повысился с $4,72 \pm 0,20$ ммоль/л до $7,85 \pm 0,33$ ммоль /л ($p < 0,01$) и наблюдалась гипергликемия (см. рис. 1). У крыс, получавших лечение фитодиабетололом в дозах 6 и 60 мг/кг, уровень сахара в крови через 30 минут уменьшился с $7,85 \pm 0,33$ ммоль/л до $6,15 \pm 0,50$ и $6,02 \pm 0,43$ ммоль/л (21, 7% и 23,3%), через 60 минут соответственно снизился до $5,50 \pm 0,45$ и $5,10 \pm 0,6$ ммоль/л (29,9% и 35,0%) ($P < 0,01$). Фитопрепарат, введенный в дозе 120 мг/кг снизил содержание глюкозы в крови через 30 минут с $7,81 \pm 0,39$ ммоль/л до $6,45 \pm 0,58$ ммоль/л (17,4%; $P < 0,05$), а также через 60 минут до $5,43 \pm 0,84$ ммоль/л (30,5%; $P < 0,01$).

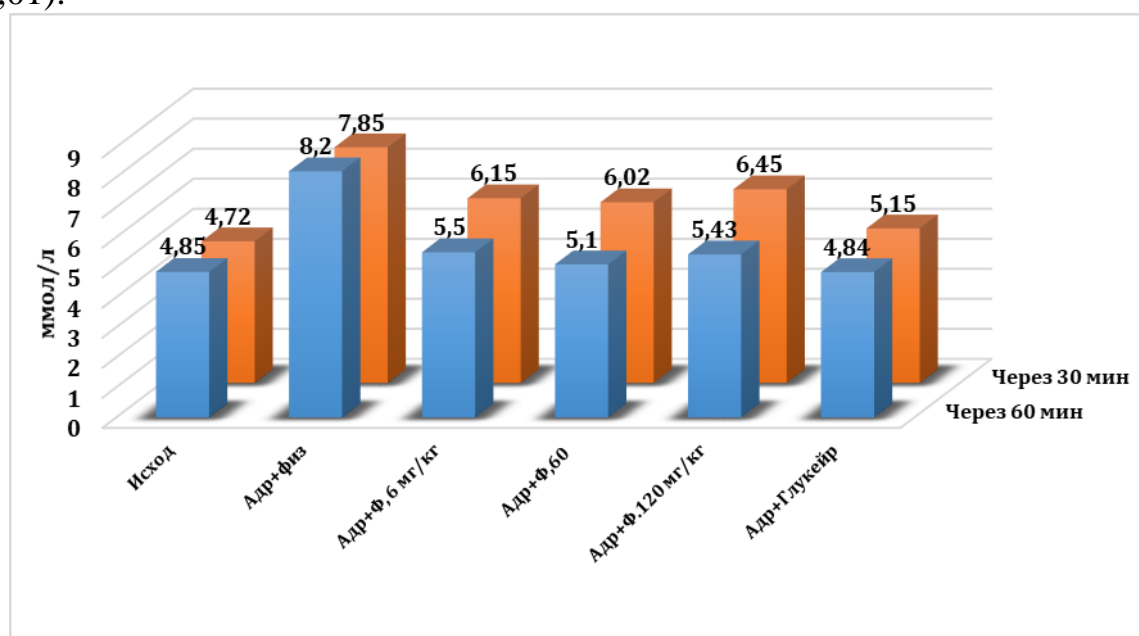


Рис. 1. Изменения количества глюкозы в крови животных при адреналиновой гипергликемии под воздействием лекарств

В тоже время, препарат сравнения Глукейр снизил уровень глюкозы в крови по сравнению с группой контроля как Фитодиабетолол до $5,15 \pm 0,43$ ммоль/л и $4,84 \pm 0,38$ ммоль /л (34,4% и 38,0% соответственно). На основании

полученных результатов можно сделать вывод, что фитодиабетол в исследуемых дозах, особенно в дозе 60 мг/кг, обладает эффективным гипогликемическим свойством при гипергликемии, вызванной адреналином, и регулирует гомеостаз глюкозы в организме.

Следует отметить, что в описанных выше экспериментальных моделях сахарного диабета инсулиновый аппарат поджелудочной железы не был поврежден, и поэтому количество инсулина в периферической крови оставалось на физиологическом уровне. Однако при диабете 1-го типа наблюдается дефицит инсулина из-за атрофии бета-клеток островков Лангерганса.

По имеющимся данным, аллоксан вызывает сахарный диабет смешанного типа, а также в зависимости от введенной дозы воздействует слабой, умеренной и тяжелой степени. С целью определения терапевтической эффективности фитодиабетола относительно типа сахарного диабета, мы изучили его влияние при легкой степени течения аллоксанового диабета.

Через 24 часа после введения аллоксана (150 мг/кг) экспериментальным крысам фитодиабетол и препарат сравнения Глукейр вводили перорально в дозах 6, 60 и 120 мг/кг один раз в день в течение 30 дней.

Под воздействием аллоксана определили повышение уровня глюкозы в крови у крыс в 2,19 раза, по сравнению с интактной группой, т.е. на 8,91 ммоль/л ($P < 0,001$) (см. табл. 2).

Таблица 2

Изменение уровня глюкозы в крови у крыс при легкой форме аллоксанового диабета под влиянием фитопрепаратов ($M \pm m$; $n=6$)

Группы	Глюкоза, ммоль/л	P_1/P_2
Интактная	4,06±0,34	
Аллоксановый диабет+H ₂ O (контроль)	12,97±0,83	<0,001
Аллоксановый диабет + Фитодиабетол, 6 мг/кг	5,63±0,38	<0,05/<0,001
Аллоксановый диабет + Фитодиабетол, 60 мг/кг	4,93±0,33	<0,05/<0,001
Аллоксановый диабет + Фитодиабетол, 120 мг/кг	5,11±0,17	<0,05/<0,001
Глукейр, 50 мг/кг	5,84±0,42	<0,05/<0,01

Примечание: P1 – достоверность к интактной группе;

P2 – достоверность к контрольной группе

При введении фитодиабетола в дозах 6, 60 и 120 мг/кг уровень глюкозы снизился до 7,34 ммоль /л ($P < 0,001$), по сравнению контрольной группы (аллоксановый диабет + H₂O); 8,04 ммоль/л ($P < 0,001$) и 7,86 ммоль/л ($P < 0,001$). Референсный препарат Глукейр в дозе 50 мг/кг снизил уровень глюкозы крови по сравнению с контрольной группой на 7,13 ммоль/л (P

<0,002). При течении экспериментального аллоксанового диабета фитодиабетол в дозе 60 мг/кг оказывал более эффективный гипогликемический эффект, и при применении в течении 20 дней был близок к интактному показателю.

В очередных экспериментах при аллоксановом диабете под воздействием аллоксана из-за развившегося некроза β -клеток секреция С-пептида заметно снизилась и при лечении лекарственным препаратом фитодиабетол в дозе 6 мг/кг повысилось с $0,34 \pm 0,06$ пг/мл до $0,41 \pm 0,03$ пг/мл (20,6%) и на 14-й день с $0,35 \pm 0,06$ пг/мл до $0,46 \pm 0,08$ пг/мл (31,4%). Фитопрепарат в дозе 60 мг/кг действовал более эффективно, так, на 7-й день лечения секреция С-пептида повысилась с $0,34 \pm 0,06$ пг/мл до $0,47 \pm 0,06$ пг/мл (38,2%; $P < 0,05$) и на 14-й день до $0,55 \pm 0,04$ пг/мл (57,1 %; $P < 0,05$) соответственно. Под влиянием препарата Глюкейр его количество увеличилось на 23,5 и 45,7% соответственно по сравнению с контрольной группой.

При течении аллоксанового диабета была изучена толерантность к инсулину изучаемого препарата и было обнаружено, что при дозе 60 мг/кг у 55% лабораторных крыс повышена чувствительность к инсулину.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что препарат Фитодиабетол в исследуемых дозах, особенно в дозе 60 мг/кг, при лечении аллоксанового диабета, обладает более эффективным гипогликемическим действием, чем препарат Глюкейр. Фитопрепарат повышает секрецию С-пептида, повышает чувствительность к инсулину, увеличивает транспорт глюкозы в периферических тканях.

Эффективность действия фитодиабетола при аллоксановом диабете также была доказана на основании гистоморфологических исследований поджелудочной железы (рисунки – 2, 3, 4, 5).

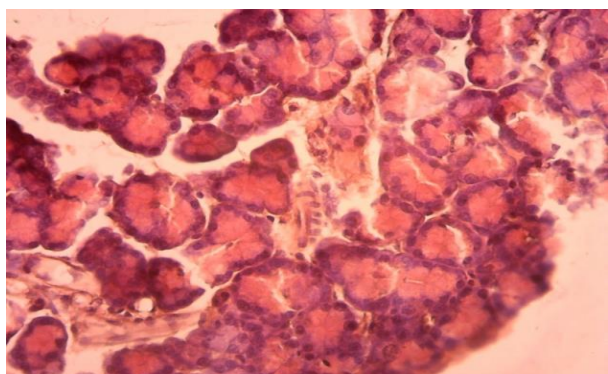


Рис. 2. Внешний вид поджелудочной железы крыс на фоне аллоксанового диабета. Краситель: Г-Э. ок.10, об. 20.

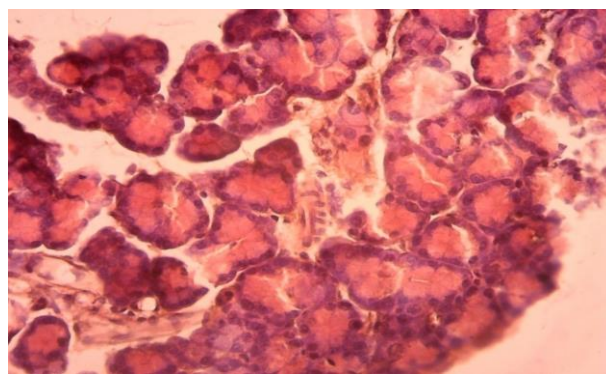


Рис. 3. Внешний вид поджелудочной железы контрольной группы крыс. Краситель: Г-Э. ок.10, об. 20.

Было доказано, что под влиянием фитопрепарата при аллоксановом диабете у лабораторных крыс повышается кровоснабжение эндокриноцитов поджелудочной железы, усиливаются пролиферативные и регенеративные процессы в островке поджелудочной железы. В результате улучшается функциональное состояние и повышается секреция инсулина.

Известно, когда количество сахара в крови увеличивается, количество цинка в β -клетках островков поджелудочной железы Лангерганса уменьшается вместе с инсулином. Поэтому в последующих экспериментах изучали влияние фитодиабетолола на лабораторных кроликах при дитизиновом экспериментальном диабете. При введении дитизон в дозах 25 и 50 мг/кг у экспериментальных кроликов были вызваны легкие и умеренные уровни дитизинового диабета.

При легком течении дитизинового диабета выявлено, что уровень глюкозы в крови кролика увеличился в 2,0 раза ($P < 0,001$) по сравнению с интактной группой (см. табл. 3).

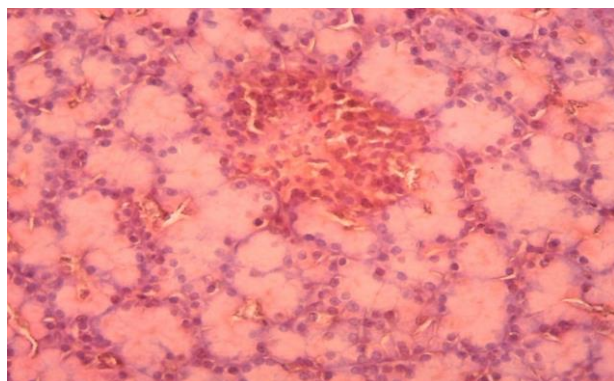


Рис. 4. Внешний вид поджелудочной железы при лечении аллоксановом диабете фитодиабетолом (6 мг/кг)
Краситель: Г-Э. ок.10, об. 20.

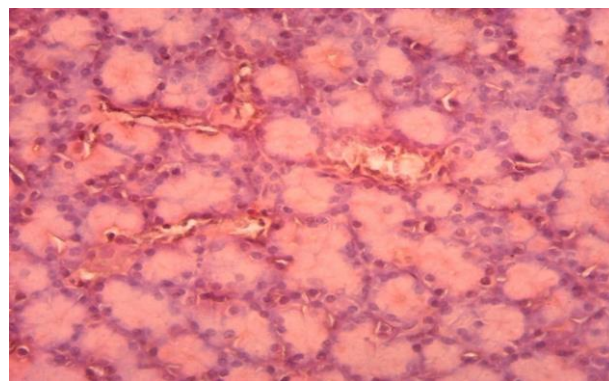


Рис. 5. Внешний вид поджелудочной железы при лечении аллоксановом диабете фитодиабетолом (60 мг/кг)
Краситель: Г-Э. ок.10, об. 20.

Таблица 3

Изменение уровня глюкозы в крови под влиянием фитодиабетолола при легкой форме дитизинового диабета ($n = 3$; $M \pm m$)

Группы	При вызывании дитизинового диабета	После лечения, в днях	
		10	30
Глюкоза, ммоль/л			
Интактная	$5,5 \pm 0,8$ ^^	$5,3 \pm 0,5$ ^^	$5,8 \pm 0,2$ ^^
Дитизиновый диабет + дист. вода	$11,0 \pm 0,2$ ^	$10,5 \pm 0,3$ ^	$10,0 \pm 1,0$ ^
Дитизиновый диабет + фитодиабетол, 6 мг/кг	$10,5 \pm 0,4$ ^	$6,6 \pm 0,9$ ^^	$6,4 \pm 0,5$ ^^
Дитизиновый диабет + фитодиабетол, 60 мг/кг	$11,4 \pm 0,9$ ^	$5,8 \pm 0,6$ ^^	$6,0 \pm 0,4$ ^^
Дитизиновый диабет + Глюкейр, 50 мг/кг	$10,6 \pm 0,3$ ^	$6,2 \pm 0,5$ ^^	$6,5 \pm 0,5$ ^^

Примечание: ^ – достоверность к интактной группе ($P < 0,05$);

^^ – достоверность к контрольной группе ($P < 0,05$)

При лечении фи тодиабетолом в дозах 6; 60 мг/кг уровень глюкозы снизился на 37,1% и 36% ($P < 0,001$), а также на 44,8 и 40,0% соответственно на 10-й и 30-й дни эксперимента со степенью достоверности относительно контрольной группы (дитизиновый диабет+H₂O) ($P < 0,002$). Референсный препарат глукейр в дозе 50 мг/кг снизил уровень глюкозы в крови на 41% ($P < 0,001$) на 10-й день эксперимента по сравнению с контрольной группой. При умеренном дитизиновом диабете гипогликемическая эффективность фитопрепарата была низкой: 7,41% и 4,26% в дозе 6 мг/кг, 10,6% и 8,5% в дозе 60 мг/кг, а под действием Глукейра 12,7% и 10,6% (см. табл. 4).

Таблица 4

Изменение уровня глюкозы в крови под влиянием фитодиабетолола при дитизиновом диабете средней степени тяжести (n = 3; M ± m)

Группы	Интакт	После лечения, в днях	
		10	30
Глюкоза, ммоль/л			
Интактная	6,6 ± 0,8 [^]	6,3 ± 1,0 ^{^^}	6,5 ± 1,0 ^{^^}
Дитизиновый диабет + дист.вода	19,0 ± 1,1 [^]	18,9 ± 1,4 [^]	18,8 ± 1,4 [^]
Дитизиновый диабет + фитодиабетол, 6 мг/кг	20,6 ± 1,2 ^{^ ^^}	17,5 ± 0,9 ^{^ ^^}	18,0 ± 1,5 [^]
Дитизиновый диабет + фитодиабетол, 60 мг/кг	21,0 ± 1,2 ^{^ ^^}	16,9 ± 0,9 ^{^ ^^}	17,2 ± 0,8 ^{^ ^^}
Дитизиновый диабет + Глукейр, 6 мг/кг	20,0 ± 0,8 [^]	16,5 ± 0,3 ^{^ ^^}	16,8 ± 0,8 ^{^ ^^}

Примечание: [^] – достоверность к интактной группе ($P < 0,05$);

^{^^} – достоверность к контрольной группе ($P < 0,05$)

Таким образом, фитодиабетол, в частности в дозе 60 мг/кг, оказывает положительное влияние на развитие форм диабета с недостаточностью цинка и в этом отношении имеет значительное преимущество перед лекарственным средством Глукейр.

Фитодиабетол оказывает эффективное гипогликемическое действие в случае гипергликемии при однократном введении и при продолжительном применении при аллоксановом и дитизиновом диабете и может быть рекомендован в сочетании с монотерапией или другими противодиабетическими средствами при лечении диабета 2-типа.

В последующих экспериментах был изучен механизм гипогликемического действия фитодиабетолола. В результате дефицита инсулина в организме приводит к снижению количества глюкозы в тканях и нарушению процессов гликогенолиза, липолиза, глюконеогенеза, которые являются источником энергии. На фоне дитизинового диабета значительно снижаются запасы гликогена в тканях. В связи с этим, изучали количество гликогена в печени и мышцах экспериментальных животных. На фоне дитизинового диабета количество гликогена в печени кроликов уменьшилось на 38,1% на 7-й день эксперимента по сравнению с интактным показателем.

При введении фитодиабетол (6 мг/кг) количество гликогена в тканях увеличивалось на 23,9% ($P < 0,05$), но не восстанавливалось полностью. В дозе 60 мг/кг его содержание увеличивалось примерно на 52,6% ($P < 0,05$) и приближалось к нормальному уровню. Фитопрепарат не оказал значительного влияния на количество гликогена (3,8% и 8,9%) в мышцах (см. табл. 5). Это можно объяснить тем, что мышечный гликоген не участвует в гомеостазе глюкозы в крови.

Таблица 5

Влияние лекарственного средства Фитодиабетол на уровень гликогена в печени и мышцах при дитизиновом диабете (n = 3; $M \pm m$)

Группы	Количество гликогена, мг/г в тканях			
	в печени	P1/P2	в мышцах	P1/ P2
Интактная	36,5±3,16		17,4±1,82	
Дитизиновый диабет + дист.вода	22,6±1,34	<0,05	15,8±1,8	>0,05
Дитизиновый диабет + Фитодиабетол, 6 мг/кг	28,0±2,10	<0,05/<0,05	16,4±1,7	>0,05/>0,05
Дитизиновый диабет + Фитодиабетол, 60 мг/кг	34,5±1,4	<0,05/<0,05	17,2±1,9	>0,05/>0,05

Примечание: P1 – достоверность к интактной группе;

P2 – достоверность к контрольной группе.

Повышенный гликогенез и повышенное образование фруктозо-6-фосфата в ответ на снижение активности гексокиназы важны для поддержания нормального гликолиза, осмотического лизиса и углеводного запаса. Поэтому на экспериментальных животных изучали влияние препарата Фитодиабетол на активность гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени.

При дитизиновом диабете активность гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени снижается на 9,2% и 38,1% по сравнению с интактными животными – это означает, что метаболизм глюкозы в тканях снижается. Фитодиабетол в дозе 6 мг/кг активировал активность гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени на 3,8% и 23,9% по сравнению с контрольной группой и в дозе 60 мг/кг на 8,86% и 52,6% соответственно. В исследуемых дозах (особенно 60 мг/кг) фитодиабетол увеличивал метаболизм гексокиназы в мышцах более эффективно, чем активность глюкокиназы в печени, и повышал метаболизм глюкозы в органах.

На основании полученных результатов можно сказать, что механизм гипогликемического действия фитодиабетол связан с увеличением метаболизма глюкозы в тканях.

Известно, что фермент фосфорилаза ускоряет расщепление гликогена и способствует гликемии крови. При течении дитизинового диабета активность фермента фосфорилазы в мышцах животных увеличилась на 45,6% и 42,1%

соответственно на 10 и 30 дни эксперимента по сравнению с интактными показателями (см. табл. 6). Таким образом, процесс гликогенолиза в тканях экспериментальных кроликов усиливалось и развивалась диабетическая гипергликемия. Фитопрепарат в дозах 6 и 60 мг/кг на 10-й и 30-й дни эксперимента снижал активность фосфорилазы на 26,3% и 36,7%, а также на 34,9% и 37,8% по сравнению с контрольной группой.

Можно сделать вывод, что один из механизмов гипогликемического действия фитодиабетолоа связан со снижением фосфорилазной активности в тканях и замедлением процесса гликогенолиза, т.е. усилением усвоения глюкозы в тканях.

Таблица 6

Влияние лекарственного средства фитодиабетолоа на активность фермента фосфорилазы в мышцах (n = 3; M±m)

Группы	Активность фосфорилазы после инкубации (ХБ)			
	10 день		30 день	P1/P2
Интактная	20,4±2,8		26,6±3,5	
Дитизоновый диабет + дист. вода	29,7±3,5	<0,05	37,8±2,2	<0,05
Дитизоновый диабет + Фитодиабетол, 6 мг/кг	21,9±1,7	>0,05/<0,05	24,6±1,4	>0,05/<0,05
Дитизоновый диабет + Фитодиабетол, 60 мг/кг	18,8±3,8	>0,05/<0,05	23,5±2,7	>0,05/<0,05

Примечание: P1 – достоверность к интактной группе;
P2 – достоверность к контрольной группе.

Известно, что при диабете 1-типа процесс липолиза усиливается, а количество триглицеридов в сыворотке крови увеличивается, при диабете 2-типа развивается ожирение. Поэтому в последующих экспериментах изучалось влияние фитодиабетолоа на количество липидов в сыворотке крови при дитизоновом диабете. На фоне дитизонового диабета общее количество липидов в сыворотке крови увеличилось от 9,3 ± 0,2 г/л до 17,0 ± 0,6 г/л (82,8 %; P <0,001), триглицеридов от 2,15±0,14 ммоль/л до 3,47±0,21 ммоль/л (61,4 %; P <0,001), холестерина от 1,30±0,13 ммоль/л до 8,41±0,19 ммоль/л (646%; P <0,00001) и β-липопротеидов от 2,32±0,17 г/л до 2,84±0,11 г/л (22,4%; P <0,05) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 7).

При лечении фитодиабетолом в дозах 6 и 60 мг/кг общее количество липидов уменьшалось на 40% (10,2±0,5 г/л; P <0,01) и на 42,3 % (9,8±0,4 г/л; P <0,01) соответственно по сравнению с контрольной группой, достоверно не отличалось от интактных показателей. Под влиянием сравниваемого гиполлипидемического препарата (α-липоевая кислота) это количество снижалось на 45,3% (9,3 ± 0,7 г/л; P <0,01).

Уровень холестерина и триглицеридов в крови в изученных дозах был значительно снижен на 44,8 и 47%, а также на 47,3% и 52,5% по сравнению с

контрольной группой под влиянием фитопрепарата, а под влиянием препарата сравнения α -липоевой кислоты холестерин в крови был снижен на 54,6% соответственно, а уровень триглицеридов был ниже, чем интактных показателей.

Также было обнаружено, что по снижающему эффекту уровня β -липопротеинов в крови не отставал от α -липоевой кислоты (13,7% и 18,7%).

Таблица 7

Влияние лекарственного средства Фитодиабетол на липидный спектр в крови экспериментальных кроликов (n = 3; M \pm m)

Препараты	Показатели липидного спектра		
	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	β -липопротеиды, г/л
Интактная	1,30 \pm 0,13 ^{^^}	2,15 \pm 0,14 ^{^^}	2,32 \pm 0,17 ^{^^}
Дитизоновый диабет + дист.вода	8,41 \pm 0,19 [^]	3,47 \pm 0,21 [^]	2,84 \pm 0,11 [^]
Дитизоновый диабет + α -липоевая кислота	3,82 \pm 0,33 ^{^^^}	1,64 \pm 0,12 ^{^^^}	2,25 \pm 0,23 ^{^^}
Дитизоновый диабет + Фитодиабетол, 6 мг/кг	4,64 \pm 0,25 ^{^^^}	1,83 \pm 0,15 ^{^^^}	2,45 \pm 0,22 ^{^^}
Дитизоновый диабет + Фитодиабетол, 60 мг/кг	4,45 \pm 0,12 ^{^^^}	1,65 \pm 0,21 ^{^^^}	2,31 \pm 0,05 ^{^^}

Примечание: ^ – степень достоверности результатов полученных на интактных животных (P<0,05), ^^ – степень достоверности результатов полученных на контрольных животных (P<0,05).

Экспериментальные данные показывают, что лекарственный препарат фитодиабетол может быть рекомендован для лечения гипергликемии у пациентов с диабетом 2-типа, а также для коррекции гиперлипидемии и гиперхолестеринемии.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что механизм гипогликемического действия препарата Фитодиабетол связан со снижением фермента фосфоорилазы и увеличением метаболизма глюкозы в периферических тканях, увеличением секреции инсулина и запасов гликогена, замедлением гликогенолиза.

На основании последующих экспериментов было установлено, что фитопрепарат не вызывает аллергическое, кумулятивное, местно-раздражающее действия, не оказывает отрицательного воздействия на сердечную и дыхательную функции, артериальное давление. Фитодиабетол по токсичности относится к IV классу (LD₅₀ -606,41 (512,29-698,53) и при хроническом введении в организм (6,60,120 мг/кг) не оказывает существенного влияния на количество иммуноглобулинов IgE, IgG и IgM в сыворотке крови и форменных элементов крови крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD) на тему «Изучение гипогликемической активности фитодиабетол, полученного из растений *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L.» сформулированы следующие выводы:

1. Скрининговые экспериментальные исследования при алиментарной и адреналиновой гипергликемии, дитизоновой и аллоксановой моделях диабета показали значительное снижение сахара под влиянием лекарственного средства Фитодиабетол, особенно в дозе 60 мг/кг. Фитодиабетол имеет эффективное гипогликемическое влияние как противодиабетическое лекарственное средство Глукейр.

2. Фитодиабетол, как и лекарственное средство Глукейр, снижает гипергликемию у интактных животных при постпрандиальных, алиментарных, адреналиновых гипергликемиях и аллоксановом диабете, потенцирует действие экзогенного инсулина, повышает толерантность животных к углеводной нагрузке.

3. На модели дитизонового диабета Фитодиабетол повышает низкий уровень гликогена в мышцах, особенно в печени, повышает низкую активность глюкокиназы печени и, особенно гексокиназы мышц, снижает высокую активность фосфоорилазы в мышцах, и нормализует обмен липидов.

4. При патоморфологических исследованиях печени и поджелудочной железы крыс с аллоксановым диабетом, под влиянием Фитодиабетол и сравнимого Глукейра, выявлено повышение регенераторного потенциала β -клеток островков Лангерганса, снижение воспалительных и дистрофических процессов, повышение их секреторной функции. Выявленные в печени дисциркуляторные и воспалительные изменения при воздействии аллоксана уменьшились. При терапии Фитодиабетол и сравнимым Глукейром воспалительные и дисциркуляторные изменения замедлялись, повышалась экскреторная и синтетические функции.

5. Фитодиабетол не обладает токсическим, кумулятивным, местно-раздражающим и аллергизирующим действиями, не оказывает отрицательного влияния на деятельность жизненно-важных органов и по токсикологическим классификациям лекарственных препаратов он относится к классу препаратов со слабыми токсикологическими свойствами (класс IV).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL INSTITUTE

ACHILOV DILSHOD DILMURATOVICH

**HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF PHYTOBIABETOL OBTAINED
BASED ON PLANTS VACCINIUM MYRTILLUS L., GALEGA
OFFICINALIS L.**

14.00.17-Pharmacology and Clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT
THE DOCTOR OF PHILOSOPHY(PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT– 2020

The theme of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2018.2.PhD/Tib673.

The dissertation has been done in the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of "ZiyoNet" information and education portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor:

Allayeva Munira Jurakulovna
Doctor of biological sciences, docent

Official opponents:

Daminova Lola Turgunpulanovna
Doctor of medical sciences, professor

Fayzieva Ziyoda Turaevna
Doctor of medical sciences, docent

Leading organization:

Research institute of Chemistry of plant Substances Republic of Uzbekistan

Defence of the dissertation will be held on «__» _____ 2020. at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: Farabi str.2, Almazar district, 100140 Tashkent Tel/Fax (99878)150-78-25, e-mail: tta2005@tma.uz).

The doctoral dissertation can be found at the information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy. Phone/Fax (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2020 year
(Protocol of maining № ____ on _____ 2020 year)



[Handwritten signatures in blue ink]

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: to study the specific hypoglycemic effect of the drug Phytodiabetol in various experimental models of diabetes mellitus and its harmlessness to the body.

The object of the research work: the new Phytodiabetol compound created by employees of TashFarMI, the commercial drug Gluckeyr, rats with modeling of hyperglycemia and diabetes, experimental animals for preclinical studies.

The scientific novelty of the research work is following:

for the first time on various models of hyperglycemia and diabetes, the hypoglycemic activity of Phytodiabetol has been proved, its effective dose and duration of administration have been established, its hypoglycemic properties are not inferior to the commercial drug Gluckeyr;

the high efficiency of the use of Phytodiabetol for the correction of postprandial hyperglycemia in intact, on various models of hyperglycemia and diabetes has been proved; the drug potentiates the action of exogenous insulin, increases the tolerance of animals to carbohydrate load;

the mechanism of action of Phytodiabetol on the model of dithizone diabetes has been clarified: this is due to increased synthesis and slowdown of the breakdown of glycogen in the liver and muscles, activation of glucokinase in the liver and hexokinase in muscles, together determining the increased use of it by cells;

proved increase in the regenerative potential of β -cells of islets of Langerhans, a decrease in inflammatory and dystrophic processes, an increase in their secretory function during pharmacotherapy of alloxan diabetes with Phytodiabetol and Gluckeyr; the restoration of the structural and functional parameters of the liver under the influence of these drugs has been established;

proved the absence of toxic, cumulative, allergic, sensitizing properties and negative effects on the vital organs of experimental animals of the new drug Phytodiabetol.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the hypoglycemic properties of phytodiabetol obtained from the plants *Vaccinium myrtillus* L., *galega officinalis* L.:

approved guidelines "methods for evaluating antidiabetic properties of medicines" (Conclusion No. 8n-d/27 of the Ministry of health of February 20, 2020). The guidelines allowed reducing hyperglycemia by oral administration of Phytodiabetol at a dose of 60 mg/kg, activating hexokinase (glucokinase), slowing down the breakdown of glycogen in the liver and muscles, as well as enhancing synthesis, accelerating glucose metabolism, potentiating the effect of insulin in postprandial hyperglycemia, and maintaining glucose homeostasis in the body at the risk of diabetic complications;

Scientific results on the justification of the hypoglycemic effect of fittable derived from plants of *vaccinium myrtillus* L., *galega oficinalis*. L. introduced in the laboratory synthesis of coordination compounds and pharmaco-Toxicological studies of the Tashkent pharmaceutical Institute and the Interuniversity laboratory of Tashkent medical Academy (Conclusion No. 8n-z/103 of the Ministry of health

dated 17 august 2020). Uzstandart Agency approved the technical conditions – Ts26140431-001:2019 for the production of Phytodiabetol and the Center for State sanitary and epidemiological supervision of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan confirmed the technological instruction (Ts 26140431-001:2019), as well as manufactured and implemented the results obtained by “AKTASH” LLC.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion and list of materials used, and it is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

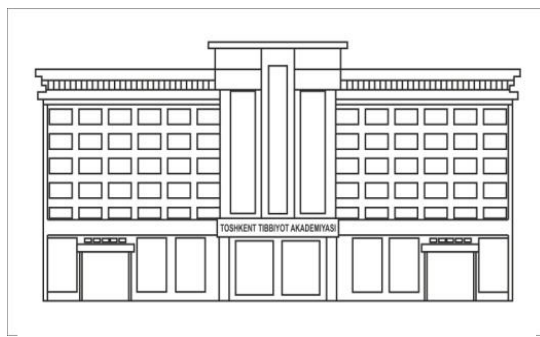
1. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д. Фармакологическое изучение нового иммуностимулятора, полученного на основе лекарственных растений. – Фармацевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2017. - № 1. – С. 72–74 (15.00.00; № 2).
2. Аллаева М.Ж. Ачилов.Д.Д. Изучение субхронической токсичности Фитодиабетол // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019. - № 1. – С. 10–19 (14.00.00; № 15).
3. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д., Махсумов Ш.М., Зайцева О.А., Мамаджанова М.А. Study of acute and subchronic toxicity of «Phytodiabetol». International Journal of Pharmaceutical Research (Scopus). Vol.11, oct-dec., India, 2019. P. 641–648. ISSN: 0975-2366 (14.00.00; (3)).
4. Ачилов Д.Д, Аллаева М.Ж., Джанаев Г.Ю., Худойбердиев Х.И. Фитодиабетол – современный гипогликемический препарат // «Тиббиётда янги кун». Электронный журнал – 2(30/2). Бухоро, 2020. – С. 240–243 (14.00.00; № 22).

II бўлим (II часть; II part)

5. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д. Оценка хронической токсичности «Фитодиабетол» // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии, № 4(84) 2018, том VIII – С. 33-34.
6. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д., Наимова М.Н. Определение иммунологической активности БАД к пище «Фитодиабетол» // «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг далзарб муоммолари, ютуқлари ва истиқболлари» Республика илмий-амалий анжумани халқаро иштирок билан Материаллари тўплами. Бухоро. 8-9 ноябр 2018, 37-38 бетлар.
7. Аллаева М.Ж, Ачилов Д.Д. Фармакология йўналишидаги ислохатлар, муаммолар ва уларни ечими // «Тиббий таълим реформалари, муаммолари ва уларнинг ечими». Тошкент, 2018. – 37-38 бетлар.
8. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д. «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар». Ҳалқаро хамкорлар иштирокида ташкиллаштирилган Республика илмий амалий анжумани материаллари тўплами, Тошкент, 2019. 437–439 бетлар
9. Ачилов Д.Д., Аллаева М.Ж., Рахимбаев С.Д. Влияние фитодиабетол на артериальное давление и дыхание в экспериментальных условиях // Материалы конференции I Республиканской научно-практической конференции фармакологов с международным участием, 28-29 мая 2020 года, г. Бухара, Узбекистан. – С. 16-17.

10. Аллаева М.Ж., Ачилов Д.Д. Методы оценки антидиабетические свойства лекарственных средств. // Методические рекомендации. Ташкент, 2020. – 20с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 06 октября 2020 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0709 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

