

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САЙДАЛИЕВА ФЕРУЗА АВАЗХАНОВНА**

**ҚУШТОРОН ЎСИМЛИГИ (*POLYGONUM AVICULARE*) АСОСИДА  
ОЛИНГАН ЯНГИ ДОРИ ВОСИТАЛАР ФАРМАКОЛОГИЯСИ**

**14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Сайдалиева Феруза Авазхановна**

Кушторон ўсимлиги (*Polygonum aviculare*)

асосида олинган янги дори воситалар фармакологияси..... 3

**Сайдалиева Феруза Авазхановна**

Фармакология новых лекарственных

средств на основе горца птичьего

(*Polygonum aviculare*)..... 23

**Saydaliyeva Feruza Avazhanovna**

Pharmacology of new medicines based on knotweed

(*Polygonum aviculare*)..... 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 ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САЙДАЛИЕВА ФЕРУЗА АВАЗХАНОВНА**

**ҚУШТОРОН ЎСИМЛИГИ (*POLYGONUM AVICULARE*) АСОСИДА  
ОЛИНГАН ЯНГИ ДОРИ ВОСИТАЛАР ФАРМАКОЛОГИЯСИ**

**14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2021**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib492 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Фармацевтика институтида 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:**

**Файзиёва Зиёда Тўраевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Даминова Лола Турғунпулатовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Аллаева Мунира Жўрақуловна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «3» ноябрь соат 13<sup>00</sup> 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 (493 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 2021 йил «18» октябрь да тарқатилди.  
(2021 йил «18» октябрь даги 314 рақамли реестр баённомаси).



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

**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.** Қон кетиши, айниқса, жарроҳликда, акушерлик патологиясида, отоларингологияда, юқумли касалликларда, антикоагулянтлар дозаси ошириб юборилганда, шунингдек, жароҳатланишларда ва тарқалган қон-томир ичи қон ивиш синдроми каби организмнинг турли касалликлари ҳамда ҳолатларида энг хавфли асоратлардан бири бўлиб ҳисобланади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...меъда яра касаллиги билан оғриган беморларнинг 71,3% да кузатиладиган ўткир гастродуоденал қон кетишлар сони сезиларли даражада ошган...»<sup>1</sup>. Дорилардан, антикоагулянтларнинг дозаси ошириб юборилганда, бир вақтнинг ўзида антикоагулянт ва салицилатларнинг ҳамда сульфаниламидлар ва антибиотикларнинг қўлланилиши сабабли келиб чиқадиган қон кетиш ҳолатлари 3,9-10% беморларда кузатилади. Шу сабабли гемостатик дори воситаларни маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан излаш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш ўта долзарбдир.

Дунё бўйлаб турли сабаблар туфайли келиб чиқадиган қон кетишларни юқори самарали комплекс даволаш ва олдини олиш учун ҳар хил табиий ҳамда синтетик дори воситаларини қўллаш борасида тадқиқотлар ўтказишга жиддий эътибор қаратилган. Шунга асосланиб, янги дори воситаларининг гемостатик таъсирини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бир қаторда, қон кетишини тўхтатиш самарадорлигини оширишда янги илмий асосланган натижалар талаб қилинади. Оптимал таъсир этувчи дори миқдори ва концентрациясини белгилаш, шунингдек, тажриба ҳайвонлари организмига ўрганилаётган воситаларнинг умумфармакологик таъсирини тавсифлаш ҳамда қон кетишларнинг турли моделларига, жароҳатдан кейинги қон кетишлар хусусиятларини баҳолаш ва уларни самарали даволаш механизмини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамызда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»<sup>2</sup> каби вазифалари белгиланган. Юқорида қайд этилган вазифалар касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш, аҳоли ҳаёт давомийлигини ошириш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифати яхшилашга хизмат қилади.

---

<sup>1</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death.2020 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2020.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони



Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижий давлатлар олимлари томонидан *Polygonum aviculare* ўсимлигидан ажратиб олинган биологик актив моддалар ўрганилган ва стандартлаштирилган. Naeng Park (2014) олиб борган тажрибаларида қушторон ўсимлиги спиртли экстракти антисклеротик таъсири борлигини исботлаган. Granica S. (2013) ва бошқа ҳаммуаллифлар томонидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатдики, қушторон ўсимлигидан ажратиб олинган флавоноидлар антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсирлари бор. Milan P.B. (2011) қушторон экстрактини лаборатор ҳайвонлар сперматогенез жараёнларига таъсирини аниқлашган. Шунинг учун қушторон ўсимлиги тиндирмасини сийдик таносил органлари сурункали касалликларида ва организмда минерал алмашинуви бузилиш ҳолатларида тавсия этилади (Park S.H. 2018, Saremi J. 2018).

Адабиётлар таҳлили асосида олинган маълумотлар шуни кўрсатадики МДХ давлатлари олимлари томонидан гемостатик дориларнинг фармакологик хусусиятлари ўрганилган. В.Волкова (2004) қушторон ўсимлиги таркибли 20 дан ортиқ йиғмаларнинг фармакологик таъсирини аниқлаган. Н. М. Петухова (2009) ва А.А. Потапова (2016) қон реологиясига таъсир ижобий этувчи ўсимлик препаратлари билан фармакологик тадқиқотлар олиб боришган. Е.Д.Гармаева (2014) *Urtica dioica* L. барглари, *Polygonum aviculare* L. ўти, *Achillea millefolium* L. ўти ҳамда *Zingiber officinalis* L. ва *Cinnamomum cassia* L.ларнинг ўта майдаланган қуқунлари қуқуқ экстрактдан тайёрланган «Эритрофит» номли ўсимлик дори воситасининг фармакологияси устида илмий тадқиқот олиб борган.

Ўзбекистонда гемостатик препаратларни ишлаб чиқиш ва тиббий амалиётга маҳаллий олимлар томонидан жорий этилган. Х.У.Алиев ва М.Ж.Аллаева (2009) «Инебрин» номли лагохилус қуқуқ экстрактини қон ивиш жараёнларига таъсирини аниқлашган. Д.Т.Тураева ва Н.Л.Выпова (2010) лаговинни зардоб гемостазига таъсирини аниқлашган. Д. С. Казанцева ва

бошқалар (2008 ва 2010) «Антибовосин» препаратининг гемостатик таъсирини аниқлашган. Р.З. Умурзақова оддий зирк ўсимлиги асосида олинган препаратларни тромбоцитопоз жараянларига таъсирини аниқлашган.

Ушбу соҳада эришилган ютуқларга қарамай, янада янги гемостатик хусусиятга эга бўлган воситаларни излаб топиш муаммоси ҳанузгача ўз ечимини кутмоқда. Бироқ ҳозирги кунга қадар қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўти асосида олинган - гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг фармакологик, гемостатик ва токсикологик хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган. Буларнинг барчаси олиб борилган диссертациянинг ҳар жиҳатдан долзарблиги ҳамда илмий ва амалий аҳамиятини белгилаб беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг илмий тадқиқот режасига мувофиқ №01970005204 “Доривор ўсимликлар асосида олинган янги маҳаллий препаратларнинг фармакологик хусусиятларини ўрганиш” мавзуси доирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** *Polygonum aviculare* асосида олинган гемостат суюқ экстракти ҳамда қушторон настойкасининг фармако-токсикологик хусусиятларини турли тажриба усулларида кўриб чиқиш, организм учун хавфсизлигини исботлаш ва уларни амалий тиббиётда қўллаш имкониятларини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

скрининг тажрибалар асосида қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўт йиғмасини энг самарали нисбатини аниқлаш;

гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасинининг гемостатик фаоллигини гемостатик тажриба моделларида аниқлаш;

гемостат суюқ экстрактининг гемостатик таъсир механизминини аниқлаш;

гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг умумий фармакологик ва токсикологик хусусиятларини аниқлаш;

гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг сурункали захарлилигини аниқлаш;

гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг тажриба ҳайвонларининг асосий ички аъзолари ҳамда тизимларига таъсирини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё кафедрасида *Polygonum aviculare* асосида олинган янги дори воситалари – гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкаси олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг гемостатик хусусиятини ва асосий ички аъзо ва тизимлар фаолиятига таъсирини баҳолаш учун тажриба ҳайвонлари-қуён, мушук, каламуш, сичқонлар, уларнинг қони, қон зардоби, ички аъзолари материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда фармакологик, гематологик (қон кетиш давомийлиги ва қон йўқотиш ҳажми, тромбоцитлар адгезияси, тромбоцитлар спонтан агрегацияси, қон ивиш ретракцияси, қон ивиш умумий

кечиш жараёни, умумий қон анализи), биокимёвий (АЛТ, АСТ), иммунологик, морфологик, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор қушторон настойкасининг гемостатик фаоллиги жағ-жағ суюқ экстракти билан таққосланган ҳолда каламушларда қон кетиш вақтини ва қон йўқотиш миқдорини сезиларли даражада камайтириши исботланган;

гемостат суюқ экстрактининг қон ивиш тизимини рағбатлантириши яъни қон ивишининг I ва II босқичларига таъсир қилиб тромбопластин ва тромбиннинг ҳосил бўлиши ва фаоллигини ошириши аниқланган;

гемостат ва қушторон настойкасининг таъсир механизми тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси ҳамда тромбоцитларнинг ретрактил қобиляти билан боғлиқлиги кўрсатилган;

гемостат ва қушторон настойкаси организмга узоқ муддат юборилганда салбий таъсири юзага келмаганлиги ва гистологик тадқиқотларда тажриба ҳайвонларнинг ички органларида патоморфологик ўзгаришлар кузатилмаганлиги аниқланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг тажрибаларда яққол гемостатик таъсирга эга эканлиги аниқланган;

гемостат ва қушторон настойкаси кам захарли бўлиб, узоқ муддат давомида юборилганда тажриба ҳайвонлари томонидан яхши қабул қилинган ва гематологик, биокимёвий кўрсаткичлар ҳамда тана тўқималарининг гистоструктурасида сезиларли ўзгаришларга олиб келмаслиги аниқланган;

гемостат ва қушторон настойкаси тажриба ҳайвонлари асосий ички аъзолари ва тизимларининг функциясини сезиларли даражада ўзгартирмаслиги аниқланган;

олиб борилган тадқиқотлар организмдаги турли сабаблар туфайли юзага келадиган қон кетишини тўхтатиш учун маҳаллий доривор ўсимлик ҳомашёларидан олинган янги ҳамда юқори самарали фитопрепаратлар истиқболини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлиги.** Илмий тадқиқот ишида назарий ёндошувлар ва усулларни қўллаш, услубий жиҳатдан тўғри амалий тадқиқотлар, ҳайвонларнинг сони тажриба учун етарлича бўлганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирувчи фармакологик, патофизиологик, биокимёвий, морфологик, гематологик, иммунологик ва токсикологик усулларга асосланган илмий тадқиқотлар ва гемостат суюқ экстракти, қушторон настойкасининг гемостатик фаоллигини, фармакологик самарадорлигини баҳолаш учун олинган материалларни қайта ишлашнинг статистик усуллари, хорижий ва маҳаллий тадқиқотларнинг тасдиқланган натижалари билан таққосланганлиги, шунингдек олинган хулоса ва натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий ўсимлик *Polygonum aviculare* асосида илк мартаба гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг қон ивиш тизимининг босқичларига таъсирида



тромбопластин ва тромбиннинг ҳосил бўлиши ва фаоллигини ошириши, тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси ҳамда тромбоцитларнинг ретрактил қобиляти билан боғлиқлиги, уларнинг махсус фаоллиги ва хавфсизлиги тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши, *Polygonum aviculare* асосида олинган гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг муайян патологик жараёнларни даволашда кенг қўлланилиб келинаётган дори воситаларга нисбатан анча афзал бўлиб, гемостатик таъсирга эга бўлган потенциал восита сифатида амалиётга жорий этиш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Polygonum aviculare* ўсимлиги асосида олинган гемостат суюқ экстракти гемостатик таъсирга эга бўлган потенциал восита сифатида баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

гемостат суюқ экстрактининг специфик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Гемостат суюқ экстрактининг специфик хусусиятлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/253-сонли маълумотномаси) Мазкур услубий тавсиянома илмий тадқиқот лабораторияларида тажриба жараёнида гемостатик дори воситаларини таъсирини баҳолай олиш имконини берган;

қушторон настойкаси гемостатик таъсирга эга бўлган потенциал восита сифатида баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Қушторон настойкасининг гемостатик хусусияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/253-сонли маълумотномаси) Мазкур услубий тавсиянома тадқиқотларда гемостатик дори воситаларини хусусиятлари фаоллигини қисқа вақтда аниқ натижаларини олиш имконини берган;

*Polygonum aviculare* ўсимлиги асосида олинган гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг гемостатик таъсирини фармакологик баҳолаш бўйича олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги жумладан Тошкент тиббиёт академияси фармако-токсикологик текширувлар марказий илмий тадқиқот лабораторияси ҳамда Ўсимлик моддалар кимёси институти фармакология ва токсикология лабораторияларини амалий фаолиятига тадбиқ этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 25 июндаги 08.09/6576-сон маълумотномаси). Услубий тавсияномалар дори воситаларининг гемостатик таъсирга мукамал баҳо беришга йўналтирилган. Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши дори воситаларининг гемостатик фаоллигини қисқа вақт давомида ва сифатли аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 13 та илмий анжуманда, жумладан 3 та халқаро ва 10 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон

Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси маҳаллий ва 2 таси халқаро журналларда чоп этилган.

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

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг истиқболли йўналишларига мувофиқлиги, муоммонинг ўрганилганлик даражаси, шунингдек диссертация мавзусини диссертация бажарилган муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари билан мувофиқлиги кўрсатиб ўтилган. Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, унинг объекти, предмети ҳамда тадқиқот усуллари кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган ҳамда уларни амалиётга тадбиқ қилиниши бўйича нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилишида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гемостатик дори воситалар фармакологиясининг замонавий аспекти (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобининг «**Синтетик ва табиий бирикмалардан иборат гемостатик таъсирга эга препаратлар**» ва «**Гемостатик хусусиятга эга ва таркибида К витамини сақловчи препаратлар**» номли қисмларида қушторон асосида олинган янги дори воситаларининг фармакологиясига оид тадқиқотларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилиниб, тизимлаштирилган.

Турли хил сабаблар туфайли келиб чиқадиган қон кетишини тўхтатишнинг мавжуд усуллариининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, ушбу муаммонинг етарлича ҳал қилинмаган жиҳатлари аниқланган ва бу иккита кичик гуруҳлардан иборат: Ушбу бобда гемостатик таъсир этувчи дорилар, уларнинг фармакологик таъсири, қўлланилиши, ножўя таъсирлари ва бошқалар батафсил баён этилган. Гемостатик даволашда таркибида К витамини сақловчи дори воситаларнинг ўрни алоҳида таъкидланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектига умумий тавсиф берилган, қўйилган вазифаларни бажаришнинг усул ва услублари келтириб ўтилган. Тадқиқот учун қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўти 1:1:1 нисбатда 70% ли спиртдаги гемостат суюқ экстракти олинди. Гемостат суюқ экстракти ёқимли хидга эга очик жигарранг суюқликдан иборат. Гемостат суюқ экстракти таркибидаги қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўти таркибида қуйидаги макро ва микроэлементлар сақлайди:

-Флавоноид бирикмалари (авикулярин, кверцетин, изорамнетин, мирицетин, кемпферол, лютеолин)

-Флавоноид ҳосилалари (рамназин, гиперозид), ошловчи моддалар, филолохинонлар

-В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, Е, К, витаминлар, каротин, пантотенат кислота, кумаринлар, хлорофил, шунингдек эфир ёғлари, шиллиқлар, ёғлар, шакар, кремний кислотаси ҳосилалари

-кўп миқдорда темир-микроэлементлари, кальций, фосфор, магний ва кумуш.

Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкаси Тошкент фармацевтика институтининг фармацевтик кимё кафедрасида тайёрланган.

Тажрибаларда гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг гемостатик хусусиятлари ўрганилган. Тадқиқот аввалида скрининг тажрибалари ўтказилган. Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг гемостатик таъсирини аниқлаш учун қон кетиш вақтини ва қон йўқотиш ҳажмини аниқлаш муҳим бўлиб ҳисобланади. Қон кетиш давомийлиги ва қон йўқотиш ҳажми И. Е. Ақопов ва М. И. Ибрагимов усули билан аниқланди. Қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўтларининг 10 хил комбинациялари ўрганилиб, улар орасидан энг самаралиси 1: 1: 1 нисбатда эканлиги аниқланди.

Куйидаги тажрибаларда гемостат ва лагоден моддасининг (БОКИ рўй. 07/564/2 20.12.2013) ўзига хос таъсири таққослаб ўрганилган.

Тажрибалар тана массаси 180-200 г бўлган 24 та каламушларда олиб борилди. Каламушлар термостатга эшик бир оз очик ҳолда  $t^{\circ}$  30-31 $^{\circ}$ С да, бир соат давомида жойлаштирилди, шундан кейин улар олиниб, каламуш думининг учи 10 мм узунликда ўткир қайчи билан кесилди ва уни фильтр қоғозга олиб, қон кетиш вақти секундомер орқали қайд этилди.

Фильтр қоғози аввал термостатда қурилди ва кейин электрон тарозида тортилди. Думдан қон кетиши тўхтагач, фильтр қоғоз яна тарозида тортилиб, қон йўқотиш миқдори (мг) ҳисоблаб чиқилди.

Каламушлар 4 гуруҳга ҳар бир гуруҳда 6 тадан бўлинди.

I гуруҳ – назорат, бу гуруҳ каламушларига оғиз орқали 0,9% ли физиологик эритмадан ўрганилаётган модда миқдорида юборилди.

II гуруҳ - тажриба, бу гуруҳ каламушларига оғиз орқали 1 мл/кг миқдорда алкохолсизлантирилган гемостат суюқ экстрактидан бир маротаба юборилди.

III гуруҳ - тажриба, бу гуруҳ каламушларига оғиз орқали 4 мл/кг миқдорда алкохолсизлантирилган гемостат суюқ экстрактидан бир маротаба юборилди.

IV гуруҳ - тажриба, бу гуруҳ каламушларига оғиз орқали 2 мл/кг миқдорда қиёсий препарат сифатида – лагоден дориси берилди.

Ўрганилаётган ва қиёсий дори воситалари каламушларни термостатга жойлаштиришдан бир соат олдин юборилди, шундан сўнг каламушлар термостатдан олинди ва уларнинг қон кетиш вақти секундларда ҳамда қон йўқотиш миқдори мг. да аниқланди.

Кейинги тажрибаларда гемостат суюқ экстрактининг қуёнларда қон ивиш жараёнига таъсирини ўрганиб чиқилди (батафсил методикада кўрсатилган) қон ивиш умумий кечиш жараёни тромбоэластограф-тромб-2 да бажарилган тромбоэластограмма ёзувлари натижаларига қараб баҳоланди.

Тромбоэластография қон ивиш жараёнидаги ўзгаришларнинг умумий йўналиши, протромбиназа, тромбин ва фибрин ҳосил бўлиш фазаларидаги

Ўзгаришлар ҳақида хулоса қилиш ва ўткир фибринолизга ташҳис қўйиш имконини беради.

Гемостат суяқ экстрактининг қон тўхтатиш таъсир механизмини аниқлаш мақсадида унинг тромбоцитлар сони ва функционал фаоллигига таъсири қуёнларда ўрганилди.

Гемостат суяқ экстракти 5 маротаба суялтирилиб, 1 мг/кг миқдорда қўлланилди. Динамикада дастлабки кўрсаткичлари гемостат суяқ экстрактининг юборилгунга қадар ва 30, 60, 120 дақиқадан сўнг олинди. Тромбоцитлар сони гематологик анализатор Миндрай-5000 ВС аппаратида ҳисобланган. Тромбоцитлар адгезияси С.И. Чекалина усули билан, тромбоцитлар спонтан агрегацияси эса Wuib.Noak усули билан, қон ивиш ретракцияси Hirschboeck 1. S. усулида аниқланди. Худди шундай тажрибалар қушторон настойкаси билан 5 мл/кг дозада олиб борилди.

Гемостат суяқ экстрактининг қон ивишига бўлган маҳаллий таъсири Thienes усулида ўрганилди. Ушбу мақсадда каламуш жигари ажратиб олиниб ўткир тифли жисм орқали 10-12 мм узунликда ҳамда 3-4 мм кенликда кесма олинди. Шундан сўнг жигар юза томонига гемостат суяқ экстракти (5-10%ли) сурилди ва филтрли қоғоз ёрдамида қон кетиш вақти ҳамда миқдори аниқланди. Бунинг учун кесилган юзага ҳар 2-3 секундда филтр қоғоз бўлаклари қопланди. Қон кетишининг тўхташи давомийлиги филтр қоғозга ёпишиб, қон қуйқаси ҳосил бўлгандаги вақти ҳисобланди.

Кейинги тажрибаларда гемостат суяқ экстрактининг капиллярлар ўтказувчанлигига бўлган таъсири ўрганилди. Капиллярлар ўтказувчанлигини бузилиш модели К. М. Монаков усуллари билан чақирилди. Тажрибалар массаси  $20,0 \pm 2,0$  г оғирликдаги иккала жинсдаги 60 та оқ сичқонда ўтказилди. Капиллярлар реактивлигининг ўзгаришини миқдорий ўрганиш учун оқ сичқонлар терисининг капилляр ўтказувчанлиги бузилишини ривожланиш вақтини унга стандарт агент п-ксиллол қўллаганда қайд этишга асосланган усул.

Гемостат суяқ экстракти трипан кўки қўлланилишидан олдин оғиз орқали 1 мл/кг дозада бир маротаба 60 дақиқа давомида юборилди. Суяқ экстракт юборишдан олдин дистилланган сувда 10 марта суялтирилди. Назорат гуруҳига худди шу усулда суялтирилган 1 мл сув-спирт эритмаси юборилди. Кверцетин флавоноид гликозид авикуляриндан гидролиз йўли билан ҳосил бўлишини ҳисобга олиб, таққослаш учун Р витамини ва рутин мос равишда 3 мг/кг ва 5 мг/кг миқдорда олинди.

Қушторон настойкасининг қон кетиш вақтига ва қон йўқотиш миқдorigа оид алоҳида қатор тажрибалар таъсири массаси 160-185 г оғирликдаги ҳар иккала жинсдаги 18 та каламушларда ўрганилган. Ушбу тест гемостазнинг қон томир-тромбоцитлар механизмини акс эттиради ва тромбоцитларнинг сони ва ҳолати, уларнинг адгезия ва агрегация қилиш қобилияти билан белгиланади. Қушторон настойкаси 5 ва 10 мл/кг миқдорда юборилди. Қийсий препарат сифатида 5 мл/кг миқдордаги жағ-жағ суяқ экстрактдан фойдаланилди (жағ-жағ суяқ экстракти 20 мл дан МЧЖ “Galenika” Рег. DV/M 00412/11/15).

Кейинги тажрибаларда гемостат суюқ экстрактининг фармако-токсикологик хусусиятлари ўрганилди. Гемостатнинг ўткир захарлилиги И. В. Саноцкий усули билан ўрганилди. Гемостатнинг аллергия таъсирини ўрганиш бўйича тажрибалар ҳар икки жинсдаги 140-170 г оғирликдаги 36 дона оқ каламушларда ўтказилди. Анафилактик шок В. А. Адо усули билан чақирилди. Бундан ташқари ўрганилган дориларнинг маҳаллий қитиқловчи, кумулятив, эмбриотоксик ва тератоген таъсирлари ўрганилди. Алоҳида қатор тажрибаларда гемостат ва қушторон настойкасининг лаборатор ҳайвонлар организмига таъсири сурункали юбориш билан ўрганилди. Тажрибалар ЎЗР ФҚ кўрсатмаларига биноан ҳар иккала жинсдаги массаси 140-160 г оғирликдаги 36 дона каламушда ўтказилган.

Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкаларининг лаборатор ҳайвонлар юрак-қон томир, вегетатив ва марказий нерв тизимига, силлик мушакларга, шунингдек буйрақларнинг экскретор функциясига ва электролит алмашинувига таъсирларини ўрганиш орқали тўлиқ фармакологик хусусиятларини ўрганилди.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Microsoft Office Excel-2013 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишлов берилиб, жумладан, ички статистик ишлов бериш функцияларидан ва Windows учун Биостат амалий пакетидан (5.8.4.3-версия) фойдаланилди.

Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари ўрганилаётган кўрсаткичнинг арифметик ўртача ( $M$ ), ўртача квадратик оғиш ( $G$ ), ўртача стандарт хатолик ( $m$ ) ва нисбий қийматлар (частота, %) ни ҳисоблаш учун қўлланилди. Ўртача миқдорий қийматларни таққослашда олинган ўлчашларнинг статистик аҳамияти Стъудент мезони ( $t$ ) тақсимотнинг нормаллиги (куртоз мезони бўйича) ва умумий вариацияларнинг тенглиги ( $F$  – Fisher мезони бўйича) текширилганда хатолик эҳтимоллиги ( $P$ ) ни ҳисоблаш билан аниқланди.

Диссертациянинг учинчи «**Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг экспериментал ҳайвонларда клиник олди фармако-токсикологик хусусиятларини ва қон ивиш тизимига таъсирини ўрганиш**» номли боби беш қисмдан иборат бўлиб, гемостат суюқ экстракти экспериментал ҳайвонларда қон ивиш тизими ва капиллярлар ўтказувчанлигига таъсири, қушторон настойкасини қон ивиш тизими ва диурезга таъсири, гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг клиник олди фармако-токсикологик характеристикаси, гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг сурункали токсиклигини аниқлаш ва гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг лаборатор ҳайвонлар асосий орган ва тизимларига таъсирлари кўриб чиқилган.

Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Гемостат суюқ экстрактининг қон кетиш давомийлигига ва қон йўқотиш миқдorigа таъсири қийсий препарат лагоден билан таққосланиб ўрганилди.

Тажриба натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1 - жадвал

Гемостат ва лагоден юборилгач 60 дақиқадан кейин каламушлардаги қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдори ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

№	Препаратлар дозалари	Қон кетиш вақти		Қон йўқотиш миқдори	
		сон.	%	мг	%
1	Физиологик эритма (0,9%) ли	335±19	100	284±18	100
2	Гемостат 1 мл/кг	87±7***	26	67±4***	23.6
3	Гемостат 4 мл/кг	132±11***	39,4	132±10***	45,4
4	Лагоден моддаси 2 мл/кг	120±8***	35,8	129±11***	43

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар (\*\*\*) -  $P < 0,001$

Жадвалда кўрсатилганидек, назорат гуруҳида қон кетиш вақти  $335 \pm 19$  секунд бўлиб, қон йўқотиш миқдори  $284 \pm 18$  мг. ни ташкил этган. Ўрганилган суяқ экстракт - гемостат (1 мл/кг) таъсирида қон кетиш вақти назоратга нисбатан 74,0% га, қон йўқотиш миқдори эса 76,4% га камайди.

4 мл/кг дозада суяқ экстракт қўлланилган каламушлар гуруҳида қон кетиш вақти 60,6% га қисқарди ва қон йўқотиш миқдори назорат гуруҳига нисбатан 54,6% га камайди.

Лагоден препаратини 2 мл/кг дозада оғиз орқали юборилган каламушлар гуруҳида қон кетиш вақти назорат гуруҳига нисбатан 64,2% ва қон йўқотиш миқдори 57% га камайди.

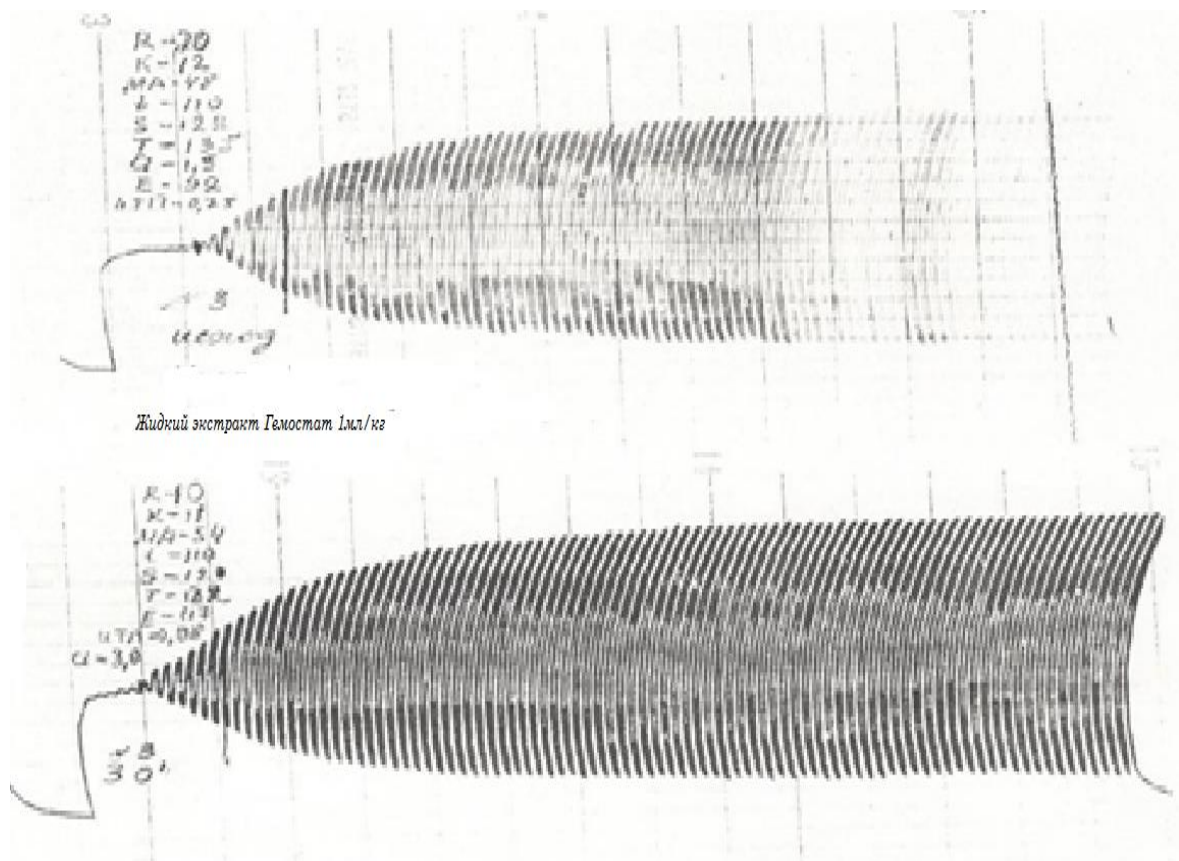
Шундай қилиб, олинган натижалар гемостат суяқ экстрактининг гемостатик хусусиятлари мавжудлигини кўрсатади ва гемостатик фаоллиги бўйича лагодендан кам эмас.

Қуйидаги тадқиқотларда гемостат суяқ экстрактининг қон ивиш жараёнига таъсирини тромбоэластограф-тромб-2 ёрдамида ўрганилди. Тромбоэластография қон ивиш жараёнидаги ўзгаришларнинг умумий йўналиши, протромбиназа, тромбино ва фибрин ҳосил бўлиш фазаларидаги ўзгаришлар ҳақида хулоса қилиш ва ўткир фибринолизга ташхис қўйиш имконини беради.

Гемостат суяқ экстрактининг максимал таъсири 30 минутдан кейин ривожланиши аниқланди. Таъсир давомийлиги 120 дақиқадан ортиқ. Препарат қон ивишининг I ва II босқичларига таъсир қилади-тромбопластин ва тромбиннинг ҳосил бўлиши ва фаоллигини оширади ҳамда плазманинг гепаринга бардошлигига таъсир қилиши мумкин.

2 - жадвалда кўрсатилганидек, гемостат суяқ экстракти 30 минутдан кейин 1 мл/кг дозада К - ретракцияси вақтини 4.5 мартага 454.0 дан 101.0 мм гача чўзган. У қон ивишининг I-босқичини характерлайди ва тромбопластиннинг ҳосил бўлиш тезлигини акс эттиради. 60 дақиқадан сўнг бу кўрсаткич дастлабки натижага нисбатан 202.0 мм ва 2,3 марта кам бўлди. 120 минутдан кейин К - ретракция вақти, 282.0 мм ва 38% гача қисқарди.





**1-расм. Гемостат суюқ экстрактини қуёнларга оғиз орқали 1.0 мл/кг микдорда юборилгандан сўнг тромбоэластограммадаги ўзгаришлар.**

Худди шунингдек, 30-60 дақиқадан сўнг ҳосил бўлган тромбин концентрацияси ва фибриноген миқдорига боғлиқ бўлган К-қон лахтаси ҳосил бўлиш вақти 271,7 дан 70.6 мм гача ёки 74% гача камайди. 120 дақиқадан сўнг бу кўрсаткич 141.0 мм ни ташкил этди ва дастлабки натижага нисбатан 48% қискарди.

R/K - константа протромбиннинг ишлатилиши учун доимий бўлиб, тромбопластин генерацияси тезлигини (K) ҳосил бўлган тромбин миқдорига (K) нисбатини ифодалайди. Доимийликнинг пасайишига тромбиннинг ортиқчалиги эмас, балки унинг ҳосил бўлиш тезлиги таъсир қилади, ўсиш эса кўпроқ фаоллигига ва камроқ тезлигига эга. 2-жадвалда 30 минутдан кейин тромб ҳосил бўлиш тезлиги 18% га, 60 минутдан кейин эса тромб фаоллиги дастлабки натижага нисбатан 71% га ошганлигини кўрсатади. 120 дақиқадан сўнг бу кўрсаткич дастлабки натижадан фарқ қилмади.

R+K - қон ивишининг умумий давомийлигини ифодаловчи ўзига хос бўлмаган коагуляция константаси. Гепаринга плазма толерантлигини аниқлаш билан тахминан бир хил клиник аҳамиятга эга ва антитромбин III таркибини акс эттиради. Тадқиқотларимизда бу кўрсаткичнинг максимал камайиши 30 минут (76%) ва  $17 \pm 1.3$  мм (натижа  $72 \pm 5.2$  мм) ни ташкил этади.

60 дақиқадан сўнг,  $27 \pm 2.0$  мм, ва 120 дақиқадан кейин эса,  $42 \pm 3.0$  мм бўлади.

Қуёнларнинг интакт гуруҳида гемостат суюқ экстрактининг гиперкоагулятивлик таъсири аниқланди ва препаратни қўллашдан кейин 30-

60 дақиқа гиперкоагуляции индекси (Ci) 3.4-2.2 марта ошди. Максимал амплитуда МА ва лахтанинг эластиклиги E дастлабки параметрлар доирасида ўзгаради. Гемостат суяқ экстракти 4 мл/кг миқдорда шунга ўхшаш таъсирга эга эканлиги аниқланди.

## 2-жадвал

**Гемостат суяқ экстрактини қуёнларга оғиз орқали 1 мл/кг миқдорда бир маротаба юборилганда тромбоэластограммалари кўрсаткичларига таъсири, (M±m; n=6)**

ТЭГ кўрсаткичлари	Гемостатни қўллаш пайтидан бошлаб, тадқиқот вақти, дақ.			
	дастлаб	30	60	120
R, мм	45±4,0	10±1,0***	20±2,0***	28±2,0**
K, мм	27±1,7	7±1***	7±0,4***	14±1,0***
R+K, мм	72±5,2	17±1,3***	27±2,0***	42±3,0***
R/K	1,7±0,1	1,4±0,1***	2,9±0,2***	2,0±0,2
МА, мм	45±1,0	47±1,4	48±1,0	45±1,0
t, мм	100±10	100±10	100±10	120±10
S, мм	130±11	107±10	107±10	134±12
T, мм	185±15	117±10**	127±12*	162±14
Ci	0,82±0,05	2,8±0,2***	1,8±0,1***	1,1±0,1*
E	82±6	89±6	92±8*	82±6
ИТП	0,63±0,04	0,84±0,06**	0,86±0,06**	0,61±0,04

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Гемостат суяқ экстрактининг таъсир механизмини тушунтириш мақсадида қуёнлардаги тромбоцитларнинг сони ва функционал фаоллигига таъсири ўрганилди. Натижалар 3-жадвалда кўрсатилган.

## 3-жадвал

**Гемостат суяқ экстрактини қуёнларга оғиз орқали 1 мл / кг миқдорда бир маротаба юборилганда тромбоцитларнинг миқдори ва функционал фаоллигига таъсири, (M±m; n=6)**

№	Кўрсаткичлар % ларда	гемостатни қўллаш пайтидан бошлаб, тадқиқот вақти, дақ.			
		дастлаб	30	60	120
1	Тромбоцитлар, 10 <sup>9</sup> /л	$\frac{400 \pm 12}{100}$	$\frac{550 \pm 20^{***}}{138}$	$\frac{800 \pm 16^{***}}{200}$	$\frac{850 \pm 15^{***}}{212}$
2	Қон лахтаси ретракцияси, дақ.% ларда	$\frac{13 \pm 0,8}{100}$	$\frac{9 \pm 0,6^{**}}{75}$	$\frac{7 \pm 0,4^{***}}{58}$	$\frac{6 \pm 0,4^{***}}{50}$
3	тромбоцитлар адгезияси, % ларда	$\frac{20 \pm 1,0}{100}$	$\frac{28 \pm 3,0^*}{140}$	$\frac{38 \pm 4,0^{**}}{190}$	$\frac{45 \pm 2,4^{***}}{225}$
4	Спонтан агрегация % ларда	$\frac{25 \pm 1,4}{100}$	$\frac{36 \pm 2,6^{**}}{144}$	$\frac{44 \pm 2,4^{***}}{176}$	$\frac{35 \pm 2,4^{**}}{140}$

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

3-жадвалдан кўрсатилганидек, гемостат суюқ экстрактини 1 мл/кг дозада юбориш периферик қондаги тромбоцитлар сонини 38-112 минут давомида 30-60-120% ортишига сабаб бўлган. Бундан ташқари, тромбоцитлар сони максимал ўсиши дори юборишдан бошлаб 120 дақиқани ва мос равишда  $850 \pm 15 \cdot 10^9$ /л ташкил этди.

Гемостат суюқ экстракти таъсири остида қондаги тромбоцитлар функционал фаоллиги ортади. Шу билан бирга 60 минутдан кейин адгезия  $20 \pm 2,0\%$  дан  $38 \pm 4,0\%$  га ёки  $90\%$  га ошди. Адгезиянинг максимал ўсиши 120 дақиқадан сўнг  $20 \pm 1,0\%$  дан  $45 \pm 2,4\%$  ёки  $123\%$  гача кузатилди. Препарат 30 дақиқадан сўнг тромбоцитлар спонтан агрегациясини  $25 \pm 1,4$  дан  $36 \pm 2,6$  ёки  $44\%$  га ўзгартирди. 60 ва 120 дақиқадан сўнг эса препарат  $44 \pm 2,4$  ва  $35 \pm 2,4$  га ёки  $76\%$  ва  $40\%$  га оширди.

Гемостат суюқ экстрактининг тромбоцитлар ретрактил қобилятига таъсири тўғрисида 30 дақиқадан сўнг  $13 \pm 0,8$  дақиқадан  $9 \pm 0,6$  дақиқагача ёки  $25\%$ , 60 дақиқадан сўнг  $7 \pm 0,4$  дақиқагача ёки  $42\%$  га ва 120 дақиқадан кейин  $6 \pm 0,4$  дақиқагача ёки  $50\%$  га қон лахтаси ретракция вақтининг қисқаришини кўрсатди.

Шундай қилиб, юқоридаги тадқиқотларда гемостат суюқ экстрактининг қон ивиш жараёнига таъсири унинг тромбоцитлар сони, адгезияси ва агрегациясига ҳамда тромбоцитларнинг ретрактил қобилятига таъсири билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

Гемостатнинг маҳаллий таъсир қилганда қон кетиш давомийлиги ва қон йўқотиш миқдори бўйича ўрганиш натижалари 4-жадвалда берилган.

#### 4-жадвал

#### Каламушларда гемостат суюқ экстрактининг қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдorigа таъсири. ( $M \pm m$ ; $n=6$ )

	Назорат гуруҳи		Тажриба гуруҳларида гемостат миқдори % ларда			
			5		10	
	I	II	I	II	I	II
M	92,0	28,5	61,5	16,0	48,5	13,2
M	7	4,0	5	3,1	4	2,7
%	100	100	68,3	56,1	53,9	46,3
I – қон кетиш вақти (сонияларда)						
II – қон йўқотиш миқдори ( мг да)						

Олинган натижалар асосида  $5\%$  ли гемостат суюқ экстракти қўлланилганда қон кетиш вақтини  $31,7\%$  гача қисқартирди ва қон йўқотиш миқдори  $43,9\%$  гача камайди,  $10\%$  ли гемостат суюқ экстракти қўлланилганда эса қон кетиш вақтини  $46,1\%$  гача қисқартирди ва қон йўқотиш миқдори  $53,7\%$  гача камайганлиги аниқланди.

Гемостат суюқ экстрактининг капилляр ўтказувчанликка таъсири бўйича олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гемостат суюқ экстракти 1 мл/кг дозада сичқонларда тери бўялиш вақтини  $5,8 \pm 0,25$  дан  $8,9 \pm 0,8$  мин. гача оширди ёки капилляр қаршилигини  $53\%$  га оширган.

Ўрганилган дозаларда РР витамини сичқонларнинг тери бўялиш вақтини мос равишда  $6,8 \pm 0,5$  дақ. дан  $10,0 \pm 1,0$  гача ва  $8,9 \pm 0,9$  дақ. гача ёки 47 ва  $30\%$

гача оширади. Рутин 3 ва 5 мг/кг дозада сичқонларнинг тери бўялиш вақтини  $6,8 \pm 0,5$  дан  $8,6 \pm 0,5$  гача ва  $9,5 \pm 0,6$  гача ёки 26% ва 40% гача оширди.

Шундай қилиб, гемостат суюқ экстракти юборилгандан сўнг бир соат ўтгач, сичқон териси капиллярларининг ўтказувчанлигини 1,5 мартага камайтиради ва РР витамини ва рутинга нисбаттан юқори фаоллик намоён қилди.

Алоҳида қатор тажрибаларда қушторон настойкасининг қон кетиш вақтига ва лаборатор ҳайвонларда қон йўқотиш миқдорига таъсирини ўрганилди. Қушторон настойкасининг таъсири жағ-жағ суюқ экстракти билан таққосланди. Тажриба натижалари 5-жадвалда кўрсатилган.

Ушбу жадвалда кўрсатилганидек, қушторон настойкасининг алкогольсизлантирилган шаклини оғиз орқали юборилгандан 60 дақиқа ўтгач қон ивиш вақти мос равишда 5 ва 10 мл/кг дозаларда  $320 \pm 20$  секунддан  $177 \pm 14$  гача, яъни 1,8-2,2 мартага камайган. Худди шундай шароитда жағ-жағ суюқ экстракти 5 мл/кг дозада қон кетиш вақтини  $211,6 \pm 13,94$  сонияга, яъни 1,5 мартага камайтирди.

Худди шундай натижа қон йўқотиш миқдорини ўрганишда ҳам кузатилади. Демак, назоратда бу кўрсаткич  $407 \pm 24$  бўлиб, қушторон настойкаси таъсирида 5 ва 10 мл/кг дозаларда мос равишда  $140 \pm 12$  ва  $100 \pm 10$  мг ни ташкил этган. Жағ-жағ суюқ экстрактини 5 мл/кг миқдордаги берилганда бу кўрсаткич  $170 \pm 13,93$  мг ни ташкил этди.

#### 5-жадвал

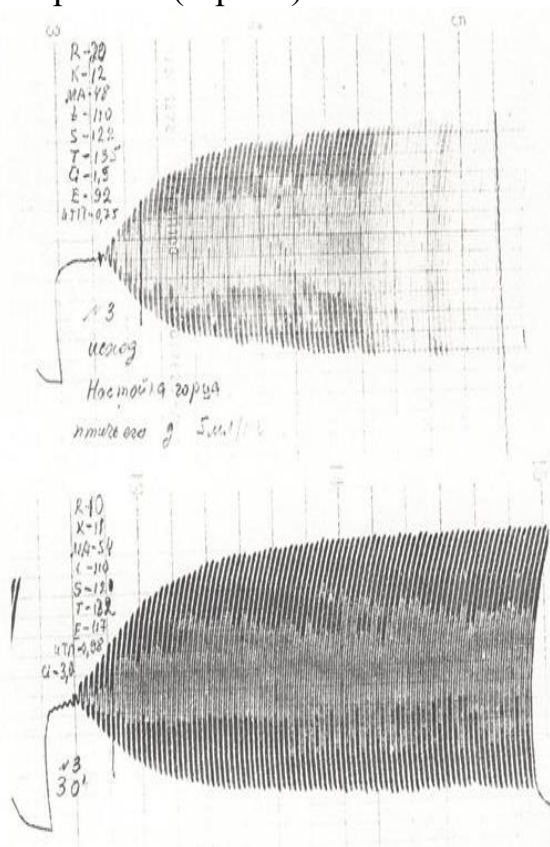
#### Қушторон настойкаси юборилгач 60 дақиқадан сўнг каламушларда қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдори ( $M \pm m$ ; $n=6$ )

№	Тадқиқот олиб борилган дори воситалари ва уларнинг дозалари	қон кетиш вақти сония			қон йўқотиш миқдори		
		сония	%	P	мг	%	P
1	Назорат	$320 \pm 20$	100	-	$407 \pm 24$	100	-
2	Қушторон настойкаси: 5 мл/кг	$177 \pm 14$	55	<0,001	$140 \pm 12$	34	<0,001
3	Қушторон настойкаси: 10 мл/кг	$143 \pm 11$	45	<0,001	$100 \pm 10$	25	<0,001
4	Жағ-жағ суюқ экстракти 5 мл/кг	$211,6 \pm 13,9$	66	<0,001	$170 \pm 13,9$	41,8	<0,001

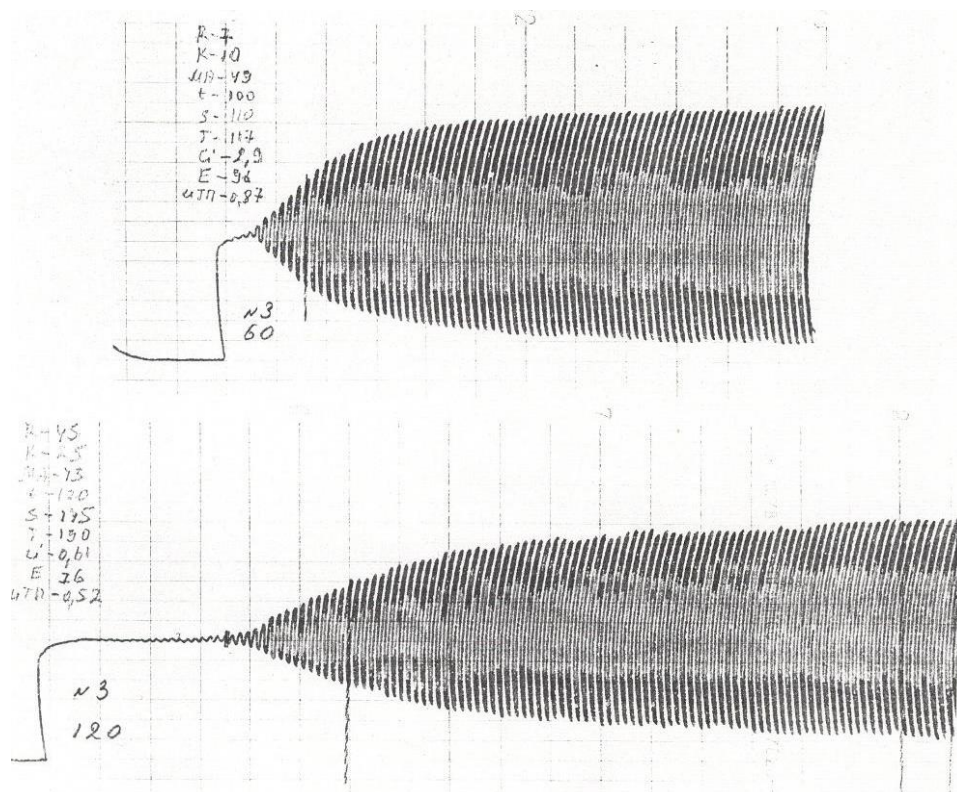
**Изох:** назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар ( $P > 0,05$ )

Шундай қилиб каламушларда қушторон настойкаси қон кетиш вақтини ва қон йўқотиш миқдорини сезиларли даражада камайтиради. Худди шундай таъсир жағ-жағ суюқ экстрактини юборилганда ҳам кузатилди, лекин унда қушторон настойкасига нисбатан камроқ фаоллик намоён қилди.

Қуйидаги тажрибалар қушторон настойкасининг қон ивиш тизимиға таъсирини ўрганиш учун мўлжалланган. Натижалар тромбоэластограмма ёзувларида акс эттирилган (2-расм).



2-расм. Қушторон настойкасини оғиз орқали 5 мл/кг дозада қуёнларға юборилгандан кейинги тромбоэластограммалардаги ўзгаришлар.



2-расмнинг давоми.

ТЭГ натижалари б-жадвалда кўрсатилган.

**6-жадвал**

**Қушторон настойкасини қуёнларга оғиз орқали 5 мл / кг миқдорда бир маротаба юборилганда тромбоэластограммаси кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

ТЭГ кўрсаткичлари	Қушторон настойкасини қўллаш пайтидан бошлаб, тадқиқот вақти, дақ.			
	дастлаб	30	60	120
R, mm	20±2,0	8±0,5***	7±0,5***	45±3,0***
K, mm	12±1,0	10±2,6	10±1,0	25±2,0***
R+K, mm	32±2,2	18±6,0*	17±1,0***	70±5,2***
R/K	1,7±0,1	0,8±0,1***	0,7±0,2***	1,8±0,1
MA, mm	48±1,0	54±1,4**	49±1,0	43±1,0**
t, mm	110±10	110±10	110±10	120±11
S, mm	122±11	120±11***	110±11***	145±13**
T, mm	135±12	128±11	117±11	190±16*

**Изоҳ:** \* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Шундай қилиб, қушторондаги флавоноидлар йиғиндисининг максимал таъсири 30 минутдан кейин юзага келди ва таъсир давомийлиги 120 дақиқадан ортиқ бўлади. Қушторон настойкаси қон ивишининг I ва II босқичларига таъсир қилади яъни тромбопластин, тромбиннинг шаклланишини ва фаоллигини оширади ва плазманинг гепаринга бардошлигига таъсир қилиши мумкин.

Тадқиқотлар давомида қуёнлардаги тромбоцитлар сони ва функционал фаоллигига қушторон настойкасининг таъсирини ўрганиб чиқилди. Натижалар 7-жадвалда кўрсатилган.

**7-жадвал**

**Қушторон настойкаси деалкоголланган шаклининг 5 мл / кг дозада қуёнларга оғиз орқали бир маротаба юборилганда тромбоцитлар сони ва функционал фаоллигига таъсири ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

№	Кўрсаткичлар % ларда	Препаратни қўллаш пайтидан бошлаб, тадқиқот вақти, дақ.			
		Дастлаб	30	60	120
1	Тромбоцитлар, $10^9/л$ %	$\frac{385 \pm 9,0}{100}$	$\frac{525 \pm 14,0***}{136}$	$\frac{730 \pm 12,0***}{189}$	$\frac{760 \pm 11,0***}{197}$
2	Қон лахтаси ретракцияси, дақ % ларда	$\frac{12,2 \pm 0,5}{100}$	$\frac{8,7 \pm 0,3***}{71,3}$	$\frac{7,3 \pm 0,4***}{60}$	$\frac{5,2 \pm 0,2***}{43}$
3	Тромбоцитлар адгезияси, % ларда	$\frac{22,5 \pm 4,0}{100}$	$\frac{28 \pm 2,5}{124,5}$	$\frac{35,8 \pm 3,0*}{159}$	$\frac{41 \pm 5,0*}{182}$
4	Спонтан агрегацияси % ларда	$\frac{23,5 \pm 1,8}{100}$	$\frac{32 \pm 2,0**}{136,2}$	$\frac{41 \pm 2,5***}{174,5}$	$\frac{46 \pm 2,3***}{195,7}$

**Изоҳ:** \* - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )



Ушбу жадвалдан кўрсатилганидек, қушторон настойкасини 5 мл/кг дозада қўллаш периферик қондаги тромбоцитлар сонини 30; 60 ва 120 дақиқадан сўнг, мос равишда 36%, 89% ва 97% га ортишига сабаб бўлган. Бундан ташқари, дори юборилишидан бошлаб 120 дақиқада тромбоцитлар сони максимал ўсишни ташкил этди. 30 дақиқадан кейин қушторон настойкаси таъсирида тромбоцитлар ёпишиши 24.5% га, 60 ва 120 дақиқадан сўнг 59% ва 82% га ошди. Бундан ташқари, ўрганилаётган препарат тромбоцитлар спонтан агрегациясини сезиларли даражада оширди. Қушторон настойкаси 30, 60 ва 120 дақиқадан сўнг ўз-ўзидан агрегацияни 36,2%, 74,5% ва 95,7% га оширди.

Қушторон настойкасининг тромбоцитларнинг ретрактил қобилятига таъсири қон лахтаси ретракция вақтининг камайиши билан кўрсатилади. Қушторон настойкаси 30, 60 ва 120 дақиқадан сўнг, мос равишда 28,7%, 40% ва 57% га, қон лахтасининг ретракция вақтини камайтирди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида қушторон настойкасининг гемостатик таъсири тромбоцитларнинг сони, адгезияси ва агрегациясига, шунингдек тромбоцитларнинг ретрактил қобилятига таъсири билан боғлиқлигини кўрсатди.

Қуйида қатор тажрибаларда гемостат суяқ экстракти ва қушторон настойкасининг фармако-токсикологик хусусиятлари ўрганилди. Ўрганилган дозаларда гемостат ва қушторон настойкаси бир марта қўлланилганда кам захарли дорилар таснифига мансуб эканлиги аниқланди. Шунингдек, гемостат суяқ экстракти ва қушторон настойкаси ўрганилган концентрацияларда маҳаллий китиклаш, аллергия чақириш ва кумулятив таъсирларга эга эмаслиги аниқланди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида гемостат суяқ экстракти ва қушторон настойкасининг лаборатория ҳайвонларининг ҳомиласи учун тератоген ва эмбриотоксик хусусиятларга эга эмаслиги исботланди. Гистоморфологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гемостат суяқ экстракти ва қушторон настойкаси лаборатор ҳайвонлар ички аъзоларида патоморфологик ўзгаришларга олиб келмайди. Гемостат суяқ экстракти ва қушторон настойкаси узок муддат фойдаланилганда токсик таъсир кўрсатмайди.

Ўрганилган дозаларда гемостат ва қушторон настойкаси органлар ва тизимларда функционал ўзгаришларга олиб келмайди яъни марказий ва вегетатив нерв тизимига, юрак-қон томир тизими ва бошқа аъзоларга, ажратилган ичакнинг спазмига ва ажратилган ичакнинг маятник шаклидаги қисқаришининг амплитудасига сезиларли таъсир қилмайди. Бундан ташқари, гемостат ва қушторон настойкаси организмдаги электролит мувозанатига салбий таъсир кўрсатмайди.

## ХУЛОСАЛАР

«Қушторон ўсимлиги (*Polygonum aviculare*) асосида олинган янги дори воситалар фармакологияси» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўтказилган скрининг тажрибалар натижасида қушторон, аччиқторон ва қичитқи ўтларининг ўрганилган 10 комбинациясида энг самаралиси 1:1:1 нисбатда эканлигини аниқланди.

2. Тажриба ҳайвонларида ўтказилган тажрибалар натижасида гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкасининг гемостатик таъсири исботланди.

3. Гемостат суюқ экстрактининг қон ивиш жараёнига таъсири унинг тромбоцитлар сони, адгезияси ва агрегациясига ҳамда тромбоцитларнинг ретрактил қобилиятига таъсири билан боғлиқлиги аниқланди.

4. Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкаси кам захарли дори воситалар бўлиб, аллергия, кумулятив, маҳаллий қитиқловчи таъсир кўрсатмайди. Бундан ташқари, бу дори воситалар тажриба ҳайвонлари ҳомиласига эмбриотоксик ва тератоген таъсир кўрсатмайди.

5. Гемостат суюқ экстракти ва қушторон настойкаси узоқ муддат давомида қўлланилганда периферик қон ва биокимёвий қон кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришларга олиб келмайди. Гистологик тадқиқотларда тажриба ҳайвонларнинг ички органларида патоморфологик ўзгаришлар аниқланмади.

6. Гемостат суюқ экстракти 1мл/кг дозада ва қушторон настойкаси 5 мл/кг. дозада экспериментал ҳайвонларнинг асосий орган ва тизимлари функцияларига сезиларли таъсир кўрсатмайди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САЙДАЛИЕВА ФЕРУЗА АВАЗХАНОВНА**

**ФАРМАКОЛОГИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА  
ОСНОВЕ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО (*POLYGONUM AVICULARE*)**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Tib492.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Файзиева Зиёда Тўраевна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Даминова Лола Тургунпулатовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Аллаева Мунира Жўракуловна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «3» ноября 2021 г. в «13<sup>00</sup>» 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 № 493). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «18» октября 2021 г.

(реестр протокола рассылки № 314 от «18» октября 2021 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.** Кровотечение является одним из наиболее опасных осложнений при различных заболеваниях организма, особенно в хирургии, в акушерской патологии, в отоларингологии, при инфекционных заболеваниях, при увеличении дозы антикоагулянтов, а также при травмах и в таких случаях, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...значительно увеличилось число острых гастродуоденальных кровотечений, наблюдаемых у 71,3% пациентов с язвенной болезнью желудка...»<sup>1</sup>. Из лекарственных средств при увеличении дозы антикоагулянтов случаи кровотечений, вызванных одновременным приемом антикоагулянтов и салицилатов, а также сульфаниламидов и антибиотиков, наблюдается у 3,9-10% пациентов. Поэтому поиск кровоостанавливающих препаратов из местного растительного сырья и внедрение их в медицинскую практику очень актуален.

Во всем мире уделяется серьезное внимание исследованиям, посвященных использованию различных натуральных и синтетических лекарственных средств лечения и профилактики кровотечений, вызванных различными причинами. Исходя из этого, важно изучить кровоостанавливающее действие новых препаратов. В качестве альтернативы требуются новые научно обоснованные результаты для повышения эффективности остановки кровотечения. Особое значение имеет определение оптимального количества и концентрации действующего лекарственного средства, а также описание общепармакологического действия исследуемых средств на организм подопытных животных и разработка механизма их эффективного лечения и оценки особенностей посттравматических кровотечений.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа по развитию медицинской сферы, в том числе по социальной защите населения, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний, увеличению продолжительности жизни населения. «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний путем создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>2</sup>. Вышеуказанные задачи направлены на раннюю диагностику, лечение и профилактику заболеваний, увеличение продолжительности жизни населения, снижение инвалидности и смертности, улучшение качества жизни пациентов.

Указы Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года № УП-5229 «О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической промышленностью», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О

---

<sup>1</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2020.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 16 сентября 2016 года № УП-2595 «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы», Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, определенных в постановлениях ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической промышленности» и других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Биологически активные вещества, выделенные из растения *Polygonum aviculare*, изучены и стандартизированы из зарубежных стран. Naeng Park (2014) проведенных в своих экспериментах, доказал, что спиртовой экстракт растения горца птичьего обладает антисклеротическим действием. Результаты научных исследований, проведенных Granica S. (2013) и другими соавторами, показали, что флавоноиды, извлеченные из растения горца птичьего, оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие. Milan P.V. (2011) обнаружили влияние экстракта горца птичьего на процессы сперматогенеза у лабораторных животных. Поэтому настойка растения горца птичьего рекомендуется при хронических заболеваниях мочеполовых органов и при нарушениях минерального обмена в организме.

Данные, полученные на основе анализа литературы, показывают, что учеными стран СНГ изучены фармакологические свойства кровоостанавливающих препаратов. В. Волкова (2004) определила фармакологическое действие более 20 коллекций сборов содержащих в составе растения горца птичьего. Н. М. Петухова (2009) и А.А. Потапова (2016) провели фармакологические исследования препаратов растительного происхождения, влияющих на реологию крови. Е.Д. Гармаева (2014) провела фармакологическое исследование «Эритрофит», приготовленного из лекарственных трав сухого экстракта сильно измельченного порошка из листьев *Urtica dioica* L., травы *Polygonum aviculare* L., *Achillea millefolium* L., *Zingiber officinalis* L. и *Cinnamomum cassia* L.

В Узбекистане разработаны кровоостанавливающие препараты и внедрены в медицинскую практику отечественными учеными Х.У.Алиев и М.Ж.Аллаева (2009) обнаружили влияние сухого экстракта лагохилус под названием «Инебрин» на процессы свертывания крови. Д.Т.Тураева и Н.Л.Выпова (2015) обнаружили влияние лаговина на сывороточный гемостаз. Д.С. Казанцева (2008 и 2010) выявила гемостатический эффект препарата «Антибовосин». Р.З.Умурзакова определила влияние пепаратов, полученных на основе барбариса обыкновенного на процессы тромбоцитопоза.

Несмотря на успехи в этой области, проблема поиска более новых кровоостанавливающих средств все еще ждет своего решения. Однако до



настоящего времени фармакологические, кровоостанавливающие и токсикологические свойства настойки горца птичьего и жидкого экстракта гемостат на основе горца птичьего горца перечного и крапивы - изучены не полностью. Все это во многом определяет актуальность и научно-практическую значимость проводимой диссертации.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательским планом Ташкентского фармацевтического института (государственный регистрационный номер 01970005204) в рамках темы «Изучение фармакологических свойств новых отечественных препаратов, полученных на основе лекарственных растений» (2018-2020 гг.).

**Целью исследования** является рассмотрение фармако-токсикологических свойств жидкого экстракта гемостат и настойки горца птичьего на основе *Polygonum aviculare* на различных экспериментальных моделях, оценка их безопасности для организма и оценка возможности их применения в прикладной медицине.

**Задачи исследования:**

определение наиболее эффективного соотношения сбора горца птичьего, горца перечного и крапивы на основе скрининговых опытов;

всестороннее изучение гемостатической активности жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего;

определение механизма гемостатического действия жидкого экстракта гемостата;

определение общих фармакологических и токсикологических свойств жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего;

определение хронической токсичности жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего;

выявить влияние жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего на основные внутренние органы и системы подопытных животных.

**Объектом исследования** явились новые препараты на основе *Polygonum aviculare* – жидкий экстракт гемостат и настойка горца птичьего разработанный на кафедре фармацевтической химии Ташкентского фармацевтического института.

**Предметом исследования** были экспериментальные животные - кролики, кошки, морские свинки, крысы, мыши, их кровь, сыворотка крови, внутренние органы и другие материалы - для изучения кровоостанавливающих свойств экстракта гемостата и настойки горца птичьего и их влияния на функционирование основных внутренних органов и систем.

**Методы исследования.** В исследованиях использовались фармакологические, гематологические- (длительность кровотечения и объем кровопотери, адгезия тромбоцитов, самопроизвольная агрегация тромбоцитов, ретракция свертываемости крови, общий процесс свертывания крови, общий анализ крови), биохимические- (АЛТ, АСТ), иммунологические, морфологические, токсикологические и статистические методы.

### **Научная новизна:**

впервые было доказано, что кровоостанавливающая активность настойки горца птичьего значительно снижает время кровотечения и кровопотерю у крыс по сравнению с жидким экстрактом пастушьей сумки;

жидкий экстракт гемостат стимулирует свертывающую систему крови, то есть увеличивает образование и активность тромбопластина и тромбина, влияя на I и II стадии свертывания крови;

было показано, что механизм действия настойки горца птичьего и гемостата связан с адгезией и агрегацией тромбоцитов и ретрактивной способностью тромбоцитов;

определено, что при хроническом введении в организм гемостата и настойки горца птичьего отрицательного эффекта не наблюдалось, а при гистологических исследованиях также не наблюдалось патоморфологических изменений во внутренних органах подопытных животных.

### **Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

в экспериментах установлено, что жидкий экстракт гемостата и настойка горца птичьего оказывают выраженное кровоостанавливающее действие;

гемостат и настойка горца птичьего малотоксичны, хорошо переносятся опытными животными при длительном введении и не вызывают значительных изменений на гематологических, биохимических показателей и гистоструктуры тканей организма;

установлено, что гемостат и настойка горца птичьего существенно не действует на функции основных внутренних органов и систем подопытных животных;

проведенные исследования создали перспективу новых и высокоэффективных фитопрепаратов из местного лекарственного растительного сырья для остановки кровотечений.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается использованием в научно-исследовательской работе теоретических подходов и методов, методологически правильных прикладных исследований, достоверность данных о количестве животных, достаточных для эксперимента, современность применяемых методов, научные исследования, основанные на взаимодополняющих фармакологических, биохимических, иммунологических, морфологических, гематологических, токсикологических и статистических методах обработки полученных материалов для оценки жидкого экстракта гемостата, кровоостанавливающей активности настойки горца птичьего, фармакологической эффективности, сопоставление с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований обосновано тем, что полученные выводы и результаты были подтверждены компетентными структурами.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования:**

Научная значимость результатов исследований связана с получением впервые на основе отечественного растения *Polygonum aviculare* жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего, расширением теоретических

знаний в области фармако-токсикологических исследований, что обусловлено подтверждением их особой активности и безопасности. Это объясняется внедрением в медицинскую практику лекарственных средств, разработанных на основе научных результатов, полученных в ходе исследований. Это обеспечение импортозамещающими лекарственными средствами, имеющими социальное и экономическое значение.

**Внедрение результатов исследования.** Кровоостанавливающий жидкий экстракт, полученный на основе растения *Polygonum aviculare*, был разработан на основе полученных научных результатов для оценки как потенциальное средство с кровоостанавливающим действием:

разработана методическая рекомендация на основе научных результатов, полученных при изучении специфических свойств кровоостанавливающего жидкого экстракта «Специфические свойства жидкого экстракта гемостат» (Заключение №8н-д/253 от 22.12.2020 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан). Данные методические рекомендации доказывают возможность использования направлено на совершенствование оценки действия гемостатических препаратов в лабораторных условиях;

настойка горца птичьего разработана на основе полученных научных результатов как потенциальное средство с кровоостанавливающим действием утверждена методическая рекомендация «Гемостатическая активность настойки горца птичьего» (Заключение №8н-д/253 от 22.12.2020 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан). Данные методические рекомендации способствовали сокращению продолжительности и поведению точности исследования активности гемостатических свойств лекарственных препаратов.

Полученные научные результаты внедрены в практику лаборатории фармако-токсикологических исследований Ташкентской медицинской академии и применяются в практической деятельности Центральной научно-исследовательской лаборатории и лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растений Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. (Заключение № 08.09/6576 от 25.06.2021 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан). Методические рекомендации направлены на то, чтобы дать оценку кровоостанавливающему действию лекарственных средств. Внедрение полученных результатов в практику позволило в короткие сроки и качественно определить кровоостанавливающую активность лекарственных средств.

**Апробация результатов исследования.** Итоги предоставленного исследования были обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования:** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в иностранных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлением развития науки и технологий в Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению полученных результатов в производство, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, **«Современные аспекты фармакологии кровоостанавливающих средств (обзор литературы)»** состоящей из двух разделов: **«Препараты с кровоостанавливающим действием состоящие из синтетических и природных соединений»** и **«Препараты с кровоостанавливающими свойствами и содержанием витамина К»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные фармакологии новых лекарственных средств на основе горца птичьего.

Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов остановки кровотечений различного генеза также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы и в главе подробно описывается препараты с кровоостанавливающим действием, фармакологическое действие, применение, побочные действия и др. Отдельно освещается роль витамин К содержащих препаратов в гемостатической терапии.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** дана общая характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающих решение, поставленных задач. Для исследования применяли жидкий экстракт из горца птичьего, горца перечного и крапивы на 70% спирте, под названием «Гемостат». Препарат представляет собой прозрачную жидкость коричневого цвета с приятным запахом. Жидкий экстракт гемостат из трав горца птичьего, горца перечного и крапивы (1:1:1) содержит:

-флавоноидных соединений (авикулярин, кверцетин, изорамнетин, мирицетин, кемпферол, лютеолин)

-флавоноловых производных (рамназин, гиперозид), дубильных веществ, филлохинона

-витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, Е, К, каротина, пантотеновой кислоты, кумаринов, хлорофилла, а также эфирных масел, слизи, жиров, сахаров, соединений кремниевой кислоты

-значительного количества микроэлементов: железа, кальция, фосфор, кальция, магния и серебра.

Настойка горца птичьего получена методом перколяции. Настойка горца птичьего и жидкий экстракт гемостат приготовлена на кафедре фармацевтической химии ТашфарМИ.

В экспериментах изучали кровоостанавливающие свойства жидкого экстракта гемостат и настойки горца птичьего. Для выявления гемостатического действия настойки горца птичьего и жидкого экстракта гемостат большее значение имеет определение времени кровотечения и величины кровопотери. Длительность кровотечения и величину кровопотери определяли по методу И.Э. Аكوпова и М.И. Ибрагимова. В начале исследований были проведены скрининговые опыты. Выявлено, что из изучаемых 10 комбинаций трав горца птичьего, горца перечного и крапивы, самым эффективным является соотношение 1:1:1.

В следующих опытах сравнительно изучали специфическое действие жидкого экстракта гемостат и субстанции лагодена (ИБОХ рег. 07/564/2 20.12.2013).

Эксперименты проводили на 24 крысах, массой 180-200 г. Животных помещали в термостат, с приоткрытой дверцей, при t° 30-31°С на один час, после чего их извлекали и острыми ножницами отрезали кончик хвоста длиной 10 мм и его подносили к фильтровальной бумаге и засекали по секундомеру время кровотечения. Фильтровальную бумагу, предварительно сушили в термостате и затем взвешивали. После остановки кровотечения из хвоста, бумагу вновь взвешивали и вычисляли величину кровопотери в мг.

Крыс распределили на 4 группы по 6 шт в каждой.

I группа – контрольная, крысам этой группы вводили перорально физиологический раствор 0,9% в объеме испытуемого вещества.

II группа – опытная, крысам этой группы перорально однократно вводили деалкоголизированного жидкого экстракта гемостат в дозе 1 мл/кг.

III группа – опытная, крысам этой группы перорально однократно вводили деалкоголизированного жидкого экстракта гемостат в дозе 4 мл/кг.

IV группа – опытная, крысам этой группы аналогично вводили жидкий экстракт-гемостат, используемый в качестве препарата сравнения – лагоден в дозе 2 мл/кг. Испытуемый препарат и препарата сравнения вводили за один час перед помещением крыс в термостат, после чего крыс извлекали и у них определяли время кровотечения, в сек, а величину кровопотери в мг.

Далее изучали влияние жидкого экстракта гемостат на процесс свертывания крови кроликов (подробно см. методику). Об общей направленности процесса свертывания судили по записям тромбоэластограмм проведенным на тромбоэластографе – Тромб-2. Тромбоэластография дает возможность вынести заключение об общей направленности изменений процесса свертывания крови, изменениях в фазах

протромбиназа, тромбино- и фибринообразования, диагностировать острый фибринолиз.

С целью выявления механизма действия кровоостанавливающего действия гемостата изучали влияние его на количество и на функциональную активность тромбоцитов у кроликов.

Жидкий экстракт - гемостат вводили в дозе 1 мг/кг, которую предварительно разводили в 5 раз. Препарат изучали в динамике: исходные показатели, через 30, 60, 120 минут с начала введения жидкого экстракта-гемостат. Количество тромбоцитов считали гематологическом анализаторе Миндрай-5000 ВС. Адгезия тромбоцитов определяли по методу С.И.Чекалиной, а спонтанную агрегацию тромбоцитов по методу Wuib.Noak, ретракцию сгустка по методу Hirschboeck 1 S. Аналогичные опыты проводили с настойкой горца птичьего в дозе 5 мл/кг.

Местное действие гемостата изучено по методике Thienes. С этой целью обнажалась печень и производился разрез при помощи лезвия длиной 10-12 мм и шириной 3-4 мм. Затем на поверхность печени наносили жидкий экстракт гемостата (5 и 10%) и определяли время кровотечения и количество потерянной крови при помощи фильтровальной бумаги. Для этого кусочки фильтровальной бумаги накладывали на поверхность разреза каждые 2-3 секунды. Окончанием кровотечения считали момент, когда образуется кровяной сгусток, прилипающий к фильтровальной бумаге. В следующих опытах изучали влияние жидкого экстракта гемостат на проницаемость капилляров. Модель нарушения проницаемости капилляров вызывали методами К.М. Монакова. Опыты были поставлены на 60 белых мышах обоего пола массой  $20,0 \pm 2,0$  г. Для количественного изучения изменений реактивности капилляров метод, основанный на регистрации времени развития нарушений проницаемости капилляров кожи белых мышей, при нанесении на нее стандартного агента п-ксилола.

Деалкоголизированную форму жидкого экстракта гемостат вводили орально однократно в дозе 1 мл/кг в течении 60 мин до введения трипанового синего. Жидкий экстракт гемостат предварительно разводили дист. водой в 10 раз. Контрольной группе вводили 1 мл водно-спиртового раствора разведенной аналогичным способом. Учитывая то, что из флавонового гликозида авикулярин путем гидролиза образуется кверцетин, для сравнения брали витамин РР и рутин в дозе 3 мг/кг и 5 мг/кг соответственно.

В отдельной серии опытов на 18 крысах массой 160-185 г, обоего пола изучали влияние настойки горца птичьего на время кровотечения и на величину кровопотери. Этот тест отражает сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза, и определяется количеством и состоянием тромбоцитов их способностью к адгезии и агрегации. Препарат вводили по 5 и 10 мл/кг. В качестве сравнения использовали жидкий экстракт пастушьей сумки по 5 мл/кг (Пастушья сумка жидкий экстракт по 20 мл ООО "Galenika" Рег. DV/M 00412/11/15).

В следующих сериях опытов были изучены безвредность жидкого экстракта гемостат. Острая токсичность гемостата изучалась по методу И. В.



Санацкого. Опыты по изучению аллергического действия гемостата проводили на 36 белых крысах массой 140-170 г обоего пола. Анафилактический шок вызывали по методу В. А. Адо. Кроме того, были изучены местнораздражающее, кумулятивные, эмбриотоксические и тератогенные действия изучаемых препаратов. В отдельной серии опытов изучалось влияние гемостата и настойки горца птичьего на организм животных при многократном их введении. Опыты проводились на 36 крысах массой 140-160 г обоего пола согласно методическим указаниям ФК РУз.

Для получения полной фармакологической характеристики изучалось влияние препаратов на сердечно-сосудистую, вегетативную и центральную нервную систему, гладкую мускулатуру, а также на выделительную функцию почек и электролитный обмен.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2013, включая использование встроенных функций статистической обработки и пакета прикладных программ «Biostat» для Windows (версия 5.8.4.3).

Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $G$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера).

**В третьей главе диссертации «Влияние жидкого экстракта гемостата и настойки горца птичьего на фармако-токсикологические свойства и на свёртывающую систему крови на экспериментальных животных доклинических экспериментах».**

Было убедительно показано влияние гемостата на свертывающую систему крови и проницаемость капилляров у экспериментальных животных, влияние настойки горца птичьего на систему свертывания крови и на диурез, доклиническая фармако-токсикологическая характеристика препарата гемостат и настойки горца птичьего, изучение хронической токсичности гемостата и настойки горца птичьего, влияние препарата гемостат и настойки горца птичьего на функцию основных органов и систем на организм животных.

Было изучено влияние гемостата на длительность кровотечения и величины кровопотери. Эффект препарата сравнивали с лагоденом. Результаты опытов представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что время кровотечения в контроле составило  $335 \pm 19$  сек, а величина кровопотери  $284 \pm 18$  мг. Время кровотечения под влиянием жидкого экстракта гемостат (1 мл/кг) сократилось на 74,0 %, а величина кровопотери на 76,4 % по сравнению к контролю.

Таблица 1

**Время кровотечения и величина кровопотери у крыс через 60 мин. после введения гемостата и лагодена ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

№	Препараты дозы	Время кровотечения		Величина кровопотери	
		сек	%	мг	%
1	Физиологический раствор (0,9%)	335±19	100	284±18	100
2	Гемостат 1 мл/кг	87±7***	26	67±4***	23,6
3	Гемостат 4 мл/кг	132±11***	39,4	132±10***	45,4
4	Субстанция лагоден 2 мл/кг	120±8***	35,8	129±11***	43

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) -  $P < 0,001$ )

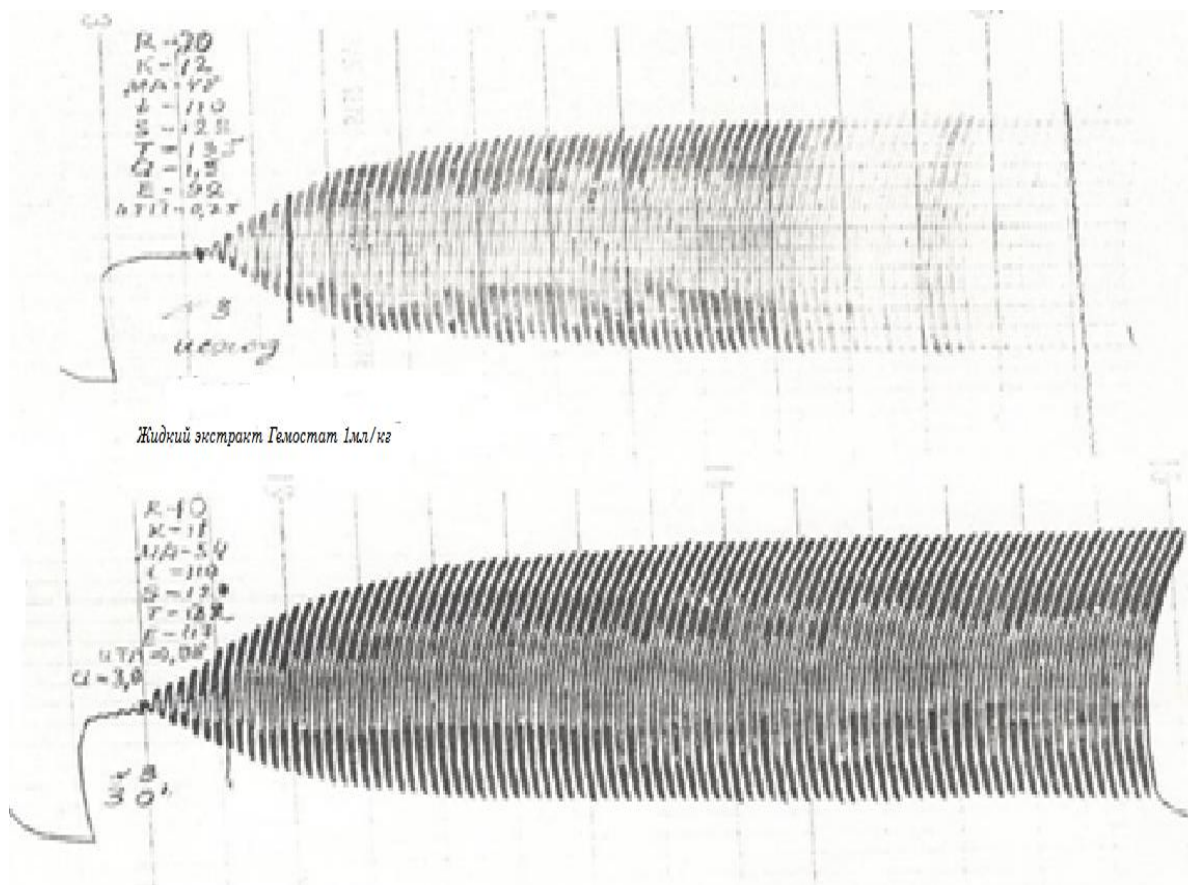
В группе крыс, которым вводили жидкий экстракт-гемостат в дозе 4 мл/кг время кровотечения сократилась на 60, 6 %, а величина кровопотери уменьшилось на 54,6% по сравнению с контрольной группой.

В группе крыс, которым перорально вводили препарата лагоден в дозе 2 мл/кг время кровотечения сократилось на 64,2% а величина кровопотери на 57% по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии гемостатического свойства жидкого экстракта гемостат и по кровоостанавливающей активности не уступает лагодену.

В следующих исследованиях изучали влияние жидкого экстракта гемостат на процесс свертывания крови с помощью тромбозластографа – Тромб-2. Тромбозластография дает возможность вынести заключение об общей направленности изменений процесса свертывания крови, изменениях в фазах протромбина, тромбина и фибринообразования, диагностировать острый фибринолиз.

Выявлено, что максимальное действие жидкого экстракта гемостат наступает через 30 минут. Продолжительность действия более 120 минут. Препарат влияет на I и II фазы свертывания крови – тромбопластинообразование, повышает скорость образования и активность тромбина и возможно влияет на толерантность плазмы к гепарину.

Как видно из таблицы 2, жидкий экстракт гемостат в дозе 1 мл/кг уже через 30 минут в 4,5 раза удлинял время реакции- К с 454,0 до 101,0 мм. Оно характеризует I фазу свертывания крови, и отражает скорость образования тромбопластина. Через 60 минут этот показатель составил 202,0 мм и в 2,3 раза меньше, чем в исходе. Через 120 минут время реакции- К, составило 282,0 мм, и на 38% было короче.



**Рис. 1. Тромбоэластограммы кроликов после перорального введения жидкого экстракта гемостат доза 1,0 мл/кг.**

Аналогично через 30-60 минут показатель времени образования сгустка - К, который зависит от концентрации образующегося тромбина и количества фибриногена сокращался с 271,7 до 70,6 мм или на 74%. Через 120 минут этот показатель составил 141,0 мм и был на 48% короче по отношению к исходу.

R/K – константа, использования протромбина, она выражает отношение скорости генерации тромбопластина (K) к количеству образованного тромбина (K). На снижение константы влияет не столько избыток тромбина, сколько скорость его образования, на повышение – больше активность и меньше скорость. Из таблицы 2 видно, что через 30 минут скорость образования тромбина увеличилась на 18%, а через 60 минут повысилась активность тромбина на 71% по отношению к исходу. Через 120 минут этот показатель не отличалась от исхода.

R+K – неспецифическая константа коагуляции, которая выражает общую длительность свертывания крови. Она имеет, примерно, такое же клиническое значение, как и определение толерантности плазмы к гепарину и отражает содержание антитромбина III. В наших исследованиях максимальное сокращение этого показателя приходится на 30 минут (76%) и составляет  $17 \pm 1,3$  мм (исход  $72 \pm 5,2$  мм). Через 60 минут оно составляет  $27 \pm 2,0$  мм, а через 120 мин  $42 \pm 3,0$  мм.

Таблица 2

**Влияние жидкого экстракта гемостат на показатели тромбозаграмм кроликов при однократном пероральном введении, доза 1 мл/кг (M±m; n=6)**

Показатели ТЭГ	Время исследования, с момента введения гемостата, мин.			
	Исход	30	60	120
R, мм	45±4,0	10±1,0***	20±2,0***	28±2,0**
K, мм	27±1,7	7±1***	7±0,4***	14±1,0***
R+K, мм	72±5,2	17±1,3***	27±2,0***	42±3,0***
R/K	1,7±0,1	1,4±0,1***	2,9±0,2***	2,0±0,2
МА, мм	45±1,0	47±1,4	48±1,0	45±1,0
t, мм	100±10	100±10	100±10	120±10
S, мм	130±11	107±10	107±10	134±12
T, мм	185±15	117±10**	127±12*	162±14
Сi	0,82±0,05	2,8±0,2***	1,8±0,1***	1,1±0,1*
E	82±6	89±6	92±8*	82±6
ИТП	0,63±0,04	0,84±0,06**	0,86±0,06**	0,61±0,04

Примечание: \* - различия относительно данных исход значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

В интактной группе кроликов выявляется гиперкоагуляционное действие жидкого экстракта гемостат, а через 30-60 минут с момента введения жидкого экстракта гемостат увеличивается индекс гиперкоагуляции (Сi) в 3,4-2,2 раза. Максимальная амплитуда МА и эластичность сгустка E изменялись в пределах исходных показателей.

Аналогичным действием обладает жидкий экстракт гемостат в дозе 4 мл/кг.

С целью выяснения механизма действия гемостата изучали влияние его на количество и на функциональную активность тромбоцитов у кроликов. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Влияние жидкого экстракта гемостат на количество и функциональную активность тромбоцитов при однократном введении кроликам в дозе 1 мл/кг (M±m; n=6)**

№	Показатели в %	Время с момента введения гемостата, мин			
		исходное	30	60	120
1	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	<u>400±12</u> 100	<u>550±20</u> *** 138	<u>800±16</u> *** 200	<u>850±15</u> *** 212
2	Ретракция сгустка, мин %	<u>13±0,8</u> 100	<u>9±0,6</u> ** 75	<u>7±0,4</u> *** 58	<u>6±0,4</u> *** 50
3	Адгезия тромбоцитов, в %	<u>20±1,0</u> 100	<u>28±3,0</u> * 140	<u>38±4,0</u> ** 190	<u>45±2,4</u> *** 225
4	Спонтанная агрегация в %	<u>25±1,4</u> 100	<u>36±2,6</u> ** 144	<u>44±2,4</u> *** 176	<u>35±2,4</u> ** 140

Примечание: \* - различия относительно данных исход значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Как видно из таблицы 3 введение жидкого экстракта гемостат в дозе 1 мл/кг вызывало в течении 30-60-120 мин, увеличение количества тромбоцитов в периферической крови на 38-112%. Причем максимальное увеличение количество тромбоцитов приходилось на 120 минут с начала введения препарата и составило соответственно  $850 \pm 15 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Под действием жидкого экстракта гемостат в крови находится тромбоциты с повышенной функциональной активностью. При этом через 60 минут адгезия увеличилась с  $20 \pm 2,0\%$  до  $38 \pm 4,0\%$  или на 90%. Максимальное увеличение адгезии наблюдали через 120 мин с  $20 \pm 1,0\%$  до  $45 \pm 2,4\%$  или на 123%. Препарат через 30 мин изменял спонтанную агрегацию тромбоцитов с  $25 \pm 1,4$  до  $36 \pm 2,6$  или на 44%. А через 60 и 120 мин препарат увеличивал соответственно на  $44 \pm 2,4$  и  $35 \pm 2,4$  или на 76% и 40%. О влиянии изучаемого препарата на ретрактивную способность тромбоцитов свидетельствует сокращение времени ретракции сгустка через 30 мин с  $13 \pm 0,8$  мин до  $9 \pm 0,6$  мин или на 25%, через 60 до  $7 \pm 0,4$  мин или на 42% и через 120 мин до  $6 \pm 0,4$  мин или на 50%.

Результаты изучения гемостата на длительность кровотечения и количество кровопотери при местном воздействии приведены в табл. 4

**Таблица 4**

**Влияние жидкого экстракта гемостат на кровотечение и кровопотери у крыс (n=6)**

	Контрольная группа		Опытная группа концентрация гемостата в %			
			5		10	
	I	II	I	II	I	II
M	92,0	28,5	61,5	16,0	48,5	13,2
m	7	4,0	5	3,1	4	2,7
%	100	100	68,3	56,1	53,9	46,3
I – длительность кровотечения (в сек)						
II-количество кровопотери (в мг)						

Таким образом, проведенные выше исследования позволили предположить, что действие жидкого экстракта гемостат на процесс свертывания крови, связан с его влиянием на количество, адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также ретрактивную способность тромбоцитов.

Результаты показали, что местное применение гемостата в концентрации 5 % длительность кровотечения укорачивается на 31,7 % и количество кровопотери уменьшается на 43,9 %, а при концентрации 10 % длительность кровотечения укорачивается на 46,1 %, количество кровопотери уменьшается на 53,7 %.

Таким образом, гемостат обладает выраженным кровоостанавливающим действием при местном применении.

Исследования по изучению влияния гемостата на проницаемости капилляров показали, что жидкий экстракт в дозе 1 мл/кг увеличивает время, окрашивания кожи мышей с  $5,8 \pm 0,25$  до  $8,9 \pm 0,8$  мин или резистентность

капилляров повышалась на 53%. Витамин Р в изученных дозах увеличивает время окрашивания кожи мышей с  $6,8 \pm 0,5$  мин до  $10,0 \pm 1,0$  и  $8,9 \pm 0,9$  мин или на 47 и 30% соответственно. Рутин в дозе 3 и 5 мг/кг увеличивал время окрашивания кожи мышей с  $6,8 \pm 0,5$  до  $8,6 \pm 0,5$  и  $9,5 \pm 0,6$  или на 26% и 40%.

Таким образом, жидкий экстракт, через час после введения, понижает проницаемость капилляров кожи мышей в 1,5 раза и по активности превосходит действие витамина РР и рутин.

В отдельной серии опытов изучали влияние настойки горца птичьего на время кровотечения и величина кровопотери у животных. Эффект препарата сравнивали с экстрактом пастушьей сумки. Результаты опытов приведены в таблице 5.

**Таблица 5**

**Время кровотечения и величина кровопотери у крыс через 60 мин после введения настойки горца птичьего ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

№	Изучаемые препараты и их дозы	Время кровотечения			Величина кровопотери		
		сек	%	P	мг	%	P
1	Контроль	$320 \pm 20$	100	-	$407 \pm 24$	100	-
2	Настойка горца птичьего: 5 мл/кг	$177 \pm 14^*$	55	<0,001	$140 \pm 12^*$	34	<0,001
3	Настойка горца птичьего: 10 мл/кг	$143 \pm 11^*$	45	<0,001	$100 \pm 10^*$	25	<0,001
4	Жидкий экстракт пастушьей сумки 5 мл/кг	$211,6 \pm 13,9$	66	<0,001	$170 \pm 13,9$	41,8	<0,001

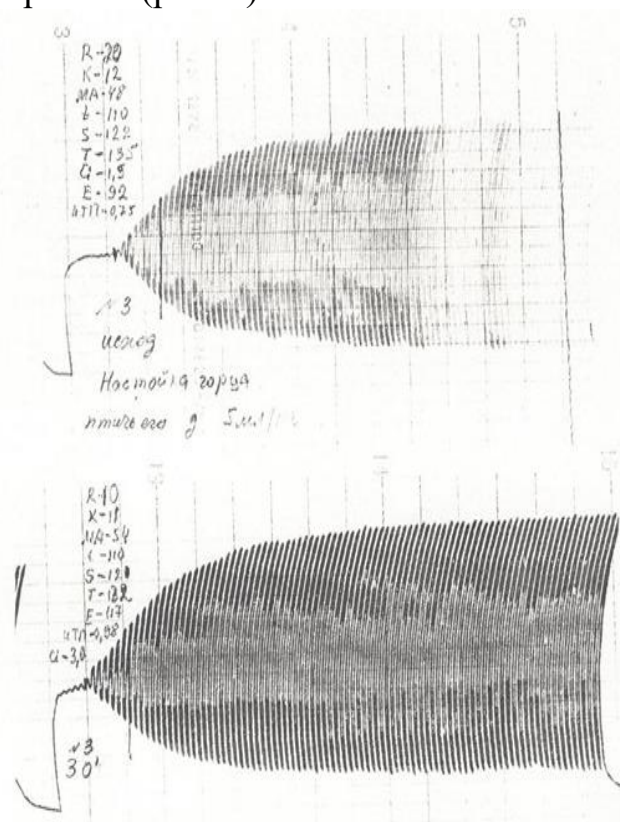
Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) -  $P < 0,001$ )

Как видно из этой таблицы, время свертывания крови через 60 мин после внутрибрюшинного введения настойки изучаемого растения сократилось в дозах 5 и 10 мл/кг соответственно с  $320 \pm 20$  сек до  $177 \pm 14$  то есть в 1,8-2,2 раза. В аналогичных условиях жидкий экстракт пастушьей сумки в дозе 5 мл/кг сократил время кровотечения до  $211,6 \pm 13,94$  сек, то есть в 1,5 раза.

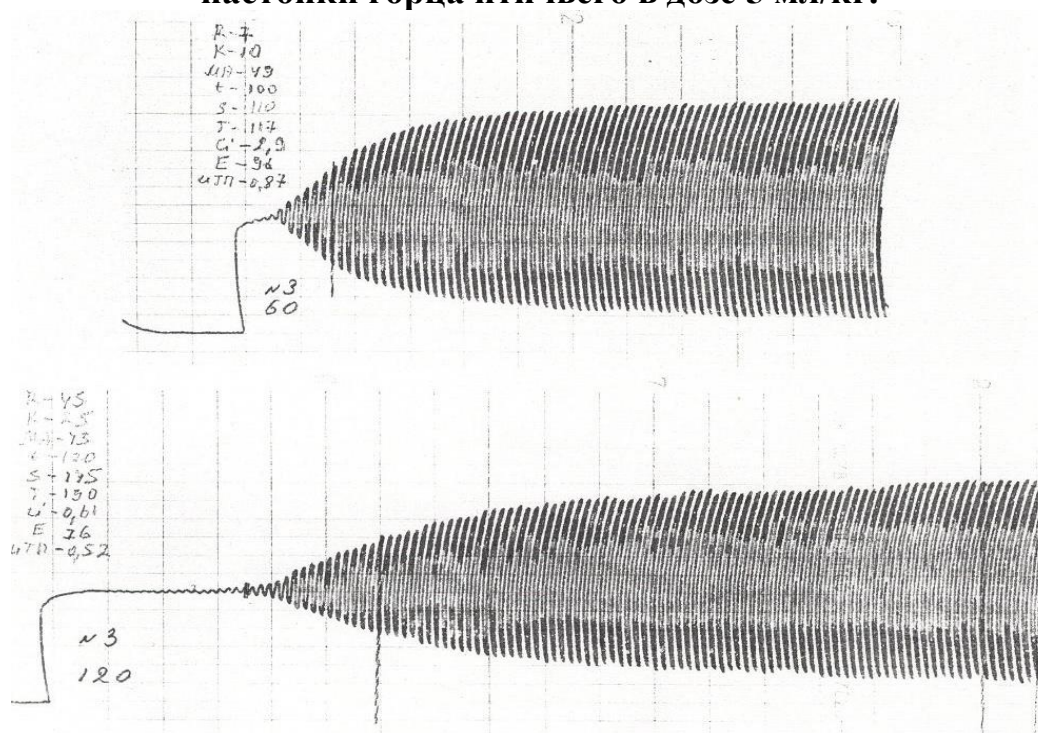
Аналогичная картина отмечается при изучении величины кровопотери. Так, в контроле этот показатель составил  $407 \pm 24$ , а в дозах 5 и 10 мл/кг под влиянием изучаемого препарата составил соответственно  $140 \pm 12$  и  $100 \pm 10$  мг. При введении 5 мл/кг жидкого экстракта пастушьей сумки этот показатель составлял  $170 \pm 13,93$  мг.

Следовательно, настойка горца птичьего выражено сокращает время кровотечения и величину кровопотери у крыс. Подобный эффект отмечается при введении жидкого экстракта пастушьей сумки, но они были относительно менее выражены, чем настойка горца птичьего.

В следующих экспериментах изучали влияние настойки горца птичьего на свертывающую систему крови. Результаты отражаются в записях тромбоэластограммы (рис. 2)



**Рис. 2. Тромбоэластограммы кроликов после перорального введения настойки горца птичьего в дозе 5 мл/кг.**



**Рис. 2. продолжение.**

Полученные результаты ТЭГ отражены в таблице №6



Таблица 6

**Влияние настойки горца птичьего на показатели тромбоэластограмм кроликов при однократном пероральном введении, доза 5 мл/кг (M±m; n=6)**

Показатели ТЭГ	Время исследования, с момента введения препарата, мин.			
	Исход	30	60	120
R, mm	20±2,0	8±0,5***	7±0,5***	45±3,0***
K, mm	12±1,0	10±2,6	10±1,0	25±2,0***
R+K, mm	32±2,2	18±6,0*	17±1,0***	70±5,2***
R/K	1,7±0,1	0,8±0,1***	0,7±0,2***	1,8±0,1
MA, mm	48±1,0	54±1,4**	49±1,0	43±1,0**
t, mm	110±10	110±10	110±10	120±11
S, mm	122±11	120±11***	110±11***	145±13**
T, mm	135±12	128±11	117±11	190±16*

Примечание: \* - различия относительно данных исход значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Таким образом, максимальное действие суммы флаваноидов из горца птичьего наступает через 30 минут. Продолжительность действия более 120 минут. Настойка горца птичьего влияет на I и II фазы свертывания крови - тромбопластинообразование, повышает скорость образования и активность тромбина, и возможно влияет на толерантность плазмы к гепарину.

Далее изучали влияние настойки горца птичьего на количество и на функциональную активность тромбоцитов у кроликов.

Полученные результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

**Влияние настойки горца птичьего на количество и функциональную активность тромбоцитов при однократном внутривенном введении кроликам в дозе 5 мл/кг (M±m; n=6)**

№	Показатели в %	Время с момента введения препарата, мин			
		исходное	30	60	120
1	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л %	<u>385±9,0</u> 100	<u>525±14,0</u> *** 136	<u>730±12,0</u> *** 189	<u>760±11,0</u> *** 197
2	Ретракция сгустка, мин %	<u>12,2±0,5</u> 100	<u>8,7±0,3</u> *** 71,3	<u>7,3±0,4</u> *** 60	<u>5,2±0,2</u> *** 43
3	Адгезия тромбоцитов, в %	<u>22,5±4,0</u> 100	<u>28±2,5</u> 124,5	<u>35,8±3,0</u> * 159	<u>41±5,0</u> * 182
4	Спонтанная агрегация в %	<u>23,5±1,8</u> 100	<u>32±2,0</u> ** 136,2	<u>41±2,5</u> *** 174,5	<u>46±2,3</u> *** 195,7

Примечание: \* - различия относительно данных исход значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Как видно из этой таблицы введение настойки горца птичьего в дозе 5 мл/кг вызывало увеличение количества тромбоцитов в периферической крови на через 30,60 и 120 минут соответственно на 36%, 89 % и 97%. Причем максимальное увеличение количество тромбоцитов приходилось на 120 минут с начала введения настойки горца птичьего. Под действием настойки горца птичьего через 30 мин адгезия тромбоцитов увеличивалось 24,5%, а через 60 и 120 минут на 59 % и 82 %. Кроме того, настойка горца птичьего заметно увеличивает спонтанную агрегацию тромбоцитов. Настойка горца птичьего увеличивает спонтанную агрегацию через 30, 60 и 120 мин соответственно на 36,2 %, 74,5 % и 95,7 %.

О влиянии настойки на ретрактивную способность тромбоцитов свидетельствует сокращение времени ретракции сгустка. Настойка горца птичьего сокращает времени ретракции сгустка через 30, 60 и 120 мин соответственно на 28,7%, 40% и 57%.

Проведенные выше исследования позволили предположить, что гемостатический эффект настойки горца птичьего связан с его влиянием на количество, адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также на ретрактивную способность тромбоцитов.

В следующих сериях опытов было изучено фармако-токсикологическая характеристика препарата гемостат и настойки горца птичьего. Выявлено, что гемостат и настойка горца птичьего является малотоксичными препаратами при разовом введении в изучаемых дозах. Также, изучаемые препараты-гемостат и настойка горца птичьего в изученных концентрациях не обладают местно – раздражающими, алергизирующими и кумулятивными действиями. Исследованиями доказано, что гемостат и настойка горца птичьего не обладает тератогенными и эмбриотоксическими свойствами для плода животных. Гистоморфологические исследованиями выявлено, что препараты не приводят к патоморфологическим изменениям в внутренних органах. Гемостат и настойка горца птичьего не обладают токсическим действием при длительном применении.

Гемостат и настойка горца птичьего в изученных дозах не приводит к функциональным изменениям органов и систем: центральной и вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и др. Гемостат и настойка горца птичьего существенно не влияют на спазм изолированного кишечника и на амплитуду маятнико-образного сокращения изолированного кишечника. Кроме того, жидкий экстракт гемостат и настойка горца птичьего не оказывают отрицательного влияния на электролитный баланс в организме.

## **ВЫВОДЫ**

Проведенная работа на тему диссертации: «Фармакология новых лекарственных средств на основе горца птичьего (*Polygonum aviculare*)», на соискание ученой степени доктора философии по медицинским наукам (PhD) представлена в следующих выводах:

1. Скрининговыми опытами было выявлено, что из изучаемых 10 комбинаций трав горца птичьего, горца перечного и крапивы, самым эффективным является соотношение 1:1:1.

2. В экспериментах у животных доказаны гемостатический эффект жидкого экстракта гемостат и настойки горца птичьего.

3. Действие жидкого экстракта гемостат на процесс свертывания крови, связан с его влиянием на количество, адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также ретрактильную способность тромбоцитов.

4. Гемостат и настойка горца птичьего является малотоксичными препаратами и не обладают аллергизирующими, кумулятивными, местнораздражающими действиями. Кроме того гемостат и настойка горца птичьего не оказывают эмбриотоксического и тератогенного действия на плод животных.

5. Гемостат и настойка горца птичьего при длительном введении не вызывают существенного изменения в периферической крови и биохимических показателей крови. В гистологических исследованиях не были обнаружены патоморфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных.

6. Гемостат и настойка горца птичьего в изученных дозах не оказывают заметного влияния на функции основных органов и систем экспериментальных животных.

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

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**SAYDALIEVA FERUZA AVAZKHANOVNA**

**PHARMACOLOGY OF NEW MEDICINAL TOOLS BASED ON  
KNOTWEED (*POLYGONUM AVICULARE*)**

**14.00.17-Pharmacology and Clinical pharmacology**

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

**TASHKENT– 2021**



**The theme of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2018.1.PHD/Tib492.**

The dissertation has been done at the Tashkent pharmaceutical institute.

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](http://www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and education portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific supervisor:**

**Fayzieva Ziyoda Turaevna**  
Doctor of Medical Sciences, docent

**Official opponents:**

**Daminova Lola Turgunpulanovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Allaeva Munira Jurakulovna**  
Doctor of Biological Sciences, professor

**Leading organization:**

**Tashkent pediatric medical institute**

Defence of the dissertation will be held on «3» November 2021. at 15<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str.2, Almazar district, 100140 Tashkent Tel/Fax (99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@tma.uz](mailto:tta2005@tma.uz)).

The doctoral dissertation can be found at the information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № 493). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy. Phone/Fax (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out on «18» October 2021 year  
(Protocol of maining № 314 on «18» October 2021 year)



**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 research work** is to examine the pharmaco-toxicological properties of the liquid extract of hemostat and Knotweed's tincture based on *Polygonum aviculare* on various experimental models, to assess their safety for the body and to assess the possibility of their use in applied medicine.

**The objects of the research work** was new preparations based on *Polygonum aviculare* – liquid hemostat extract and infusion of Knotweed developed at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Tashkent Pharmaceutical Institute.

### **Scientific novelty of research work:**

for the first time it was proved that the hemostatic activity of the Knotweed's tincture significantly reduces the bleeding time and blood loss in rats in comparison with the liquid extract of the shepherd's purse;

hemostat liquid extract stimulates the blood coagulation system, that is, increases the formation and activity of thromboplastin and thrombin, affecting the I and II stages of blood coagulation;

it was shown that the mechanism of action of Knotweed's tincture and hemostat is associated with adhesion and aggregation of platelets and retractile ability of platelets;

it was determined that with the chronic introduction of the hemostat and tincture of the mountaineer into the body, the bird's negative effect was not observed, and during histological studies, pathomorphological changes in the internal organs of the experimental animals were also not observed.

**Implementation of research results.** A hemostatic liquid extract derived from the *Polygonum aviculare* plant has been developed based on scientific findings to be evaluated as a potential hemostatic agent:

a methodological recommendation was developed based on scientific results obtained in the study of the specific properties of the hemostatic liquid extract "Specific properties of the hemostat liquid extract" (Conclusion No. 8n-d / 253 of December 22, 2020 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). These guidelines prove the possibility of using it aimed at improving the assessment of the action of hemostatic drugs in laboratory conditions;

Knotweed's tincture was developed on the basis of the scientific results obtained as a potential hemostatic agent, the methodological recommendation "Hemostatic activity of Knotweed's tincture" was approved (Conclusion No. 8n-d / 253 of December 22, 2020 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). These guidelines helped to reduce the duration and behavior of the accuracy of the study of the activity of the hemostatic properties of drugs.

The obtained scientific results have been introduced into the practice of the laboratory of pharmaco-toxicological studies of the Tashkent Medical Academy and are used in the practical activities of the Central Research Laboratory and the Laboratory of Pharmacology and Toxicology of the Institute of Plant Chemistry of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. (Conclusion No. 08.09 / 6576 from 25.06.2021 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

Methodical recommendations are aimed at assessing the hemostatic effect of drugs. The implementation of the results obtained in practice made it possible to quickly and qualitatively determine the hemostatic activity of drugs.

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



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Сайдалиева Ф.А., Юнусхўжаева Н.А., Алиев Х.У. Қушторон ўсимлиги настойкасининг фармакологиясига доир // Фармацевтика журнали. – Ташкент, 2008. - №1. - 65-68 б. (14.00.00; №2).

2. Сайдалиева Ф.А., Юнусходжаева Н.А., Казанцева Д.С. Гемостатические свойства сбора из лекарственных растений горца птичьего, горца перечного и крапивы // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012. - №4. - С. 76-79. (14.00.00; №15).

3. Yunuskhodjaeva N.A., Saydalieva F.A. Preclinical study of hemostatic activity of the sum of flavonoids from Polygonum aviculare // Health Education Research.-Oxford University Press. - 2017. - №6 (2). - P. 1526-1534. (IF-1,66).

4. Файзиева З.Т., Сайдалиева Ф.А., Топтемирова Ч.Т., Саъдуллаев Ш.Ф. Қушторон ўсимлиги асосида олинган янги дори воситаларининг электролитлар алмашинувига таъсирини ўрганиш // “Тиббиётда янги кун” Электрон журнал. – Бухоро, 2020. - №2(30/2). - 355-357 б. (14.00.00; №22).

5. Feruza Saydalieva, Nodira Yunuskhodjaeva, Ziyoda Fayzieva, Manzura Mullajonova, Rokhila Umurzakova, Shakhzoda Ramazonova. Study Of Specific Activity of The Hemostat Liquid Extract // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. - 2020. – Vol.07, Issue 03. - P. 3362-3374.

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Сайдалиева Ф.А., Юнусходжаева Н.А., Алиев Х.У. Қушторон ўсимлиги тиндирмасининг марказий нерв системасига таъсири // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2009. - С. 330-331.

7. Сайдалиева Ф.А. Қушторон тиндирмасининг жигарга токсик таъсирини ўрганиш натижалари // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари. Тошкент, 2010. - 364-365 б.

8. Сайдалиева Ф.А., Шильцова Н.В. Қушторон тиндирмасининг диурезга таъсирини ўрганиш натижалари // ”Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2011. - 409-410 б.

9. Сайдалиева Ф.А., Алиев Х.У., Зайнуддинов А., Усманова З.У. Қушторон тиндирмасининг иситмага қарши таъсирини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2012. - 490-491 б.

10. Сайдалиева Ф.А., Алиев Х.У. Изучение общего действия и острой токсичности жидкого экстракта из сбора горца птичьего, горца перечного и крапивы // Актуальные вопросы медицинской науки- Ярославль-2013.

11. Сайдалиева Ф.А., Туляганов Р.Т., Юнусходжаева Н.А. Изучение влияния жидкого экстракта сбора из трав горца птичьего, горца перечного и крапивы на центральную нервную систему // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». - Ташкент, 2013. - С. 524-526.

12. Сайдалиева Ф.А., Усманова З.У., Ражапов А.Ж., Зайнутдинов А. Изучение влияния жидкого экстракта сбора из лекарственных растений горца птичьего, горца перечного и крапивы на диурез // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». - Ташкент, 2013. - С. 526-527 б.

13. Sayidalieva F.A., Shamshiddinova M.X. The results of the study of pharmacological action of the gel which is obtained from the dry extract of kno. Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2016. - 431 б.

14. Сайдалиева Ф.А., Файзиева З.Т., Алимджанова Г.А., Рамазонова Ш.Ш. Изучение хронической токсичности настойки горца птичьего // Міністерство Охорони здоров'я України національний фармацевтичний університет лікі-людині Сучасні проблеми фармакотерапії І призначення засобів. - Харьков, 2020. - С. 482-484

15. Сайдалиева Ф.А., Юнусходжаева Н.А., Узоқбоев Ш.Н. Қушторон тиндирмаси ва аччикторон суюқ экстрактини қон ивишига таъсирини қиёсий таҳлили //«Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения»: сб. тез. – Бухоро, 2020. - С.75-76.

16. Сайдалиева Ф.А., Рамазонова Ш.Ш. Қушторон тиндирмасини яллиғланиш кечимига таъсирини ўрганиш натижалари // Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар мавзусидаги конференциялар материаллари Тошкент, 2020. - Б. 12-13.

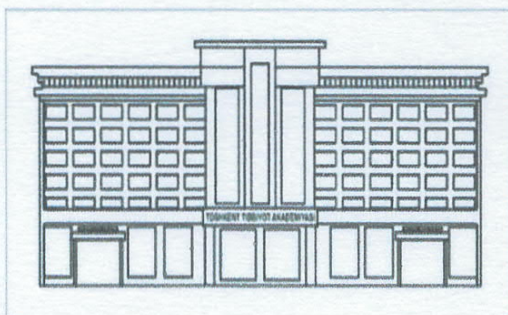
17. Сайдалиева Ф.А., Наимова М.Н., Узоқбоев Ш.Н. Изучение жидкого экстракта из сбора лекарственных трав горца птичьего, ромашки и календулы на сердечно-сосудистую систему//Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2020. - С. 196.

18. Сайдалиева Ф.А., Файзиева З.Т., Давронова Х.А. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия настойки горца птичьего // Міністерство Охорони здоров'я України національний фармацевтичний університет лікі-людині Сучасні проблеми фармакотерапії І призначення засобів. - Харьков, 2020. – С. 167.

19. Сайдалиева Ф.А., Файзиева З.Т., Шильцова Н.В. Гемостатическая активность настойки горца птичьего: Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. – 23 с.

20. Сайдалиева Ф.А., Файзиева З.Т., Шильцова Н.В. Специфическая активность препарата гемостат: Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. – 26 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 18 октября 2021 года  
Объем – 2,4 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1187 -2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru