

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ЎЗБЕКИСТОН RESPУБЛИКАСИ ФАҢЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ЎСИМЛИК МОДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

**НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА**

**МАХАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМАНШЎСИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН  
ПОЛИМЕР ПРОАНТОЦИАНДИНЛАР БИЛАН ОРГАНИЗМДАГИ  
ГИПОКСИК ХОЛАТЛАРНИ ФАРМАКОЛОГИК  
МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология

**БИОЛОГИЯ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

УДК: 615.322:612.015.3+616.003

Филсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати муҳтавожи

Оғлавлари автореферата, диссертация доктори философи (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

**Нарбутаева Дилдора Абдусаматовна**  
Маҳаллий ўсимлик хомшўбидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар билан организмдаги гипоксин ҳолатларни фармакологик мувофиқлаштириш..... 3

**Нарбутаева Дилдора Абдусаматовна**  
Фармакокоррекция гипоксических состояний организма препаратами полимерных проантоцианидинов из местного растительного сырья..... 21

**Narbutaeva Dildora Abdusamatovna**  
Pharmacocorrection of hypoxic conditions of the organism with preparations of polymeric proanthocyanidins from local plant materials..... 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати  
Список опубликованных работ  
List of published works..... 44

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАҢЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА

МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМ АШЎБИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН  
ПОЛИМЕР ПРОАНТОЦИАНИДИНЛАР БИЛАН ОРГАНИЗМДАГИ  
ГИПОКСИК ҲОЛАТЛАРНИ ФАРМАКОЛОГИК  
МУВОФИҚЛАШТИРИШ

14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология

БИОЛОГИЯ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маъжаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/B286 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация авторферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.phatmi.uz) ва «Ziyou» Аxbорот тақдим порталида (www.ziyoue.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна  
биология фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** Аминов Салоҳиддин Джурасвич  
тиббийёт фанлари доктори

Гильдиева Маргарита Сабировна  
Биология фанлари доктори, профессор

**Этакчи ташкилот:** Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси  
академик О.С. Содиқов номидаги «Биоорганик  
кимё институти»

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги  
DSc.04/30.12.2019, Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг «28» 04.06.2024 2020 йил соат 13  
даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100015, Тошкент ш. Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45.  
Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: phatmi@phatmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Аxbорот ресурслар марказида танишиш  
мумкин (11 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани,  
Ойбек кўчаси, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация авторферати 2020 йил «16» октябрь куни тарқатилди.  
(2020 йил «16» сентябрь) даги 11 рақамли реестр баённомаси).



К.С. Ризаев  
Илмий раҳбарлар берувчи бир маргалик  
илмий кенгаш раиси т.ф.д., профессор

Г.Ш. Шонқомов  
Илмий раҳбарлар берувчи бир маргалик  
илмий кенгаш раиси т.ф.д., профессор

## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда гипоксия ривожланиши билан боғлиқ касалликлар (инсулт, юрак ишемик касалликлари, миокард инфаркти ва бошқалар) йилига 20 млн. аҳолида учрайди. Мия ва юрак тўқимасида, кислород етишмовчилигига сезувчанлиги фарқи холда, гипоксиянинг турли шакллари, шу билан бир қаторда ишемия ҳам церебрал инсултининг асосий сабабларидан ҳисобланади. Жаҳонда йилига сурункали юрак етишмовчилиги сабабли 200 миң ва церебрал инсултидан 4,7 млн. инсон вафот этади. Шунинг учун маҳаллий ўсимлик хом ашёларидан фойдаланган холда гипоксик ҳолатларни даволаш учун қўлланиладиган препаратларни яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида гипоксия сабабли юзага келувчи касалликларни даволаш ва олдини олиш борасида табиий бирикмалардан фойдаланиш билан боғлиқ кенг қамровли изланишларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада гипоксияга қарши препаратларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, турли тажрибавий гипоксик ҳолатларга таъсирини ўрганиш, ҳамда ушбу дори воситаларини хилма-хиллигини кенгайтириш катта аҳамият касб этади.

Республикамызда бугунги кунда фармацевтика саноатини ривожлантириш ва яхшилашга катта эътибор қаратилмоқда, шу билан бир қаторда маҳаллий хом ашё манбалари асосида гипоксияга қарши таъсирга эга сифатли дори воситаларини яратиш бўйича муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Харакатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббийёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббийёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, ўсимлик манбаларидан гипоксияга қарши дори воситаларини излаб топиш ва улар асосида хавфсиз ва арзон тиббий препарат яратиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги «Дори воситалари ва тиббийёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тارتибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3489-сонли ва 2018 йил 14 февралдаги «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3532-сонли қарорлари шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрельдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур фаолиятга оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегияси тўғрисида»ги ПҚ-0947-сон Фармони

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёлари асосида гипоксияга қарши таъсирга эга потенциал дори воситалари ва биологик фаол қўшмачаларни яратиш, уларнинг кимёвий-биологик хусусиятларини ўрганиш, гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирга эга, организмда бузилган моддалар алмашинувига ижобий таъсир кўрсатувчи экстрактив препаратлар ажратиб олиш бўйича республикада олимларидан Э.Х. Батиров, М.И. Исаев, Х.Х. Холматов, А.Г. Курмуков, В.Н. Сиров, Х.У. Алиев, С.З. Нишанбаевларнинг илмий ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида турли синф бирикмаларини ўрганиш асосида гипоксияни даволовчи фитопрепаратлар яратиш ушбу бирикмаларнинг патологик ҳолатларда моддалар алмашинувининг маълум бир қисмига таъсир кўрсатиши натижасида марказий нерв тизими, юрак-қон-томир ва организмнинг бошқа тизимларининг функционал фаоллигида маълум ижобий ўзгаришларни олиб келишини аниқлаш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: В.М. Виноградов, А.Е. Александрова, Д.С. Суханов, С.В. Оковит, А.В. Смирна, А.Н. Смагина, G.Biurok, K.Blach, L.Novak, R.Ossuoh ва б.

Мазкур диссертация иши полимер проантоцианидинлар ва бир қатор флавоноид бирикмаларнинг биологик хусусиятларини ҳамда уларнинг турли хил этиологияга эга патологик ҳолатларда организмни химояловчи, яъни гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирини ўрганиш ва ушбу синф бирикмалари асосида безарар, биологик таъсирининг кенг спектрли янги дори воситаларни яратиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш хисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти (ЎМКИ) илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А10-Т196 «Метаболик синдром бузилишида фармакологик мувофиқлаштириш учун қўлланилувчи терпеноидлар, алкалоидлар ва фенол табиий бирикмалари асосида бешта маҳаллий препарат яратиш» (2011-2014), ФА-А7-Т-187 «Данпшень ва Катацин маҳаллий препаратларини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ қилиш» (2012-2014); ПЗ-20170928194 «Гипоксияга қарши ва антиоксидант «Геранил» препаратининг субстанциясини олиш технологияси ва дори шакллари яратиш» (2018-2020) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади полимер проантоцианидинлар ва флавоноидларга хос бирикмаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант хусусиятларини, ҳамда уларнинг гипоксик ҳолатларда қўллаш

самарадорлигини баҳолаш ва организмдаги бузилган метаболик жараёнларга таъсирини аниқлашдан иборат.

#### Тадқиқотнинг вазифалари:

нормал ва турли гипоксик ҳолатлардаги хайвонларда ўтказиладиган скрининг тажрибаларида ЎМКИда мавжуд полимер проантоцианидинлар субстанцияларини ҳамда индивидуал ва йиғма флавоноид сакловчи препаратларни гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирга эга потенциал воситалар сифатида ўрганиш;

турли гипоксия чақирилган хайвонларда гипоксияга қарши энг юқори фаоллиқга эга бўлган субстанциялар самарадорлигини баҳолаш, ўрганилаётган субстанцияларни ушбу таъсирга эга клиник амалиётда қўлланилаётган воситалар билан гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирларини солиштирган ҳолда ўрганиш;

юқори фаоллиқка эга бирикмаларнинг давомли қўлланилганда турли оғирлик босқичидаги тажрибавий патологияли хайвонларда (ўпка шиши, инфаркт миокарда ва б.) оксидланишга стресс оқибатларини олдини олиши, бузилган метаболизмни мўтадиллаштириши, хужайра тизими энергопотенциалини тиклаш имкониятлари орқали гипоксияга қарши самарадорлиги ва имкониятларини баҳолаш;

гипоксияга қарши ва антиоксидант самарадорликка эга юқори фаол ва ҳозирги кунда амалий аҳамиятга эга бўлган воситаларнинг, миокард ва ўпканинг бузилган метаболизмни нормаллаштириш нуктаи назаридан, таъсир механизмининг асосий томонларини очиқ бериш. Ўрганилаётган субстанцияларнинг самарадорлигини тиббиёт амалиётида қўлланиб келаётган гипоксияга қарши дори воситаси милдронат (АЖ «Гридекс», Латвия) билан солиштириб ўрганиш;

юқори фаоллиқка эга полимер проантоцианидинларнинг потенциал гипоксияга қарши восита сифатида инсон амалий фаолиятига таъсирини умумий фармакологик ва токсикологик позициялар орқали асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида маҳаллий флорада ўсувчи *Geranium saxatile* Kar. et Kir, *Polygonum coriatum* Grig ўсимликларидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар, *Thermopsis alterniflora* va *Vexibia alorcsuroides* ажратиб олинган индивидуал ва йиғма флавоноидлар, ҳамда лаборатория хайвонлари: оқ сиққон, оқ каламушлар танланган.

Тадқиқотнинг предмети лаборатория хайвонларида моделлаштирилган нормал ва турли гипоксик ҳолатлар (нормобарик, гемик, тўқима ва бошқа) ҳамда тажрибавий ўпка шиши ва инфаркт миокард каби патологик ҳолатларга полимер проантоцианидинларнинг фармакологик таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда фармакологик, физиологик, патофизиологик ва биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *Geranium saxatile* Kar. et Kir. (геранил) ва *Polygonum coriatum* (катацин) ўсимликларидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар

ҳамда *Thermopsis alterniflora* дан ажратиб олинган йиғма флавоноид препаратларнинг (флаверон) гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллиги мавжудлиги аниқланган;

илк бор, проантоцианидинлар геранил ва катацин, референс-кавергал препарати каби ўпка шиши шароитида гипоксик ҳолатлар белгиларини камайтирибгина қолмасдан, организмнинг антиоксидант химиясини оширган ҳолда субстратларнинг азоб оксидланшини турғунлаштириши ва энергия ҳосил бўлиши гомеостазини нормаллаштириши исботланган;

юқори фаолликка эга ўрганилаётган полимер проантоцианидинлар – геранил ва катацин, солиштириш препаратлари милдронат ва кавергал каби тажрибавий инфаркт миокардда тажриба ҳайвонларида насос функциясини тиклашга ёрдам бериши аниқланган;

илк бор, юқори фаолликка эга воситалар нормабарик ва гемик гипоксияларда гипоксияга қарши самарадорликни намён қилиши таниқли милдронат дори воситасига нисбатан устуңлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

айрим полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар юқори самарадорликка эга воситалар ҳисобланиб, улар организмда кислород алмашинувини яхшилаши ҳамда аъзо ва тўқималарнинг кислород билан тўйинишини камайтириши, шу билан бирга гипоксияга чидамлилигини ошириши аниқланган;

илк бор, юқори фаолликка эга деб топилган бирикмалар гипоксияга қарши восита сифатида, мустақил қўлладда, ҳамда маълум антигипоксантлар билан бирга оғиз орқали рационал шароитда қўлладда амалий кизиқиш уйғотиши мумкинлиги исботланган;

ишлаб чиқилаётган препаратлар, ўзининг таъсир хусусияти ва ноҳўя таъсири йўқлиги билан хозирда қўлланилаётган гипоксияга қарши воситалардан самарадорлиги аниқланган;

биологик-фаол флавоноидлар ва полимер проантоцианидинлар сакловчи янги фитопрепаратларни ҳамда улар асосида юқори самарадорликка эга гипоксияга қарши воситалар яратиш истиқболини очиб бериши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси адекват фармакологик, физиологик, биокимёвий, гематологик ва токсикологик усулларни қўлланилганлиги, лаборатория ҳайвонларининг етарли миқдордалиги, олинган натижаларни статистик таҳлил қилинганлиги, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ қилинганлиги, республика ва халқаро анжуманларида муҳокамадан ўтказилганлиги, тадқиқот натижаларининг тавсия этилган илмий нашрларда чоп этилганлиги ҳамда гувоҳнома рўйхатга олинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти айрим полимер проантоцианидинларнинг ҳамда флавоноидларнинг нормоборик, гемик ва тўқима гипоксия шароитларида гипоксияга қарши самарадорликни ва турли моделлаштирилган гипоксия тажрибаларида организмни бузилган жараёнларини фармакологик

мувофиқлаштирувчи ва химояловчи таъсирни намён қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўтказилган тажрибалар натижасида полимер проантоцианидинларнинг (катацин) гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликка эга, организмдаги моддалар алмашинувини яхшилаовчи восита сифатида амалий қўлладш имкониятларини очиб бериши ҳамда таркибда флавоноид сакловчи препарат – флавероннинг гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирини аниқлашга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Маҳаллий ўсимлик хомашёсидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар билан организмдаги гипоксик ҳолатларни фармакологик мувофиқлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

катацин-гипоксияга қарши воситаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» давлат унитар корхонасида рўйхатга (№01558/06/17, 06.06.2017 й.) олинган. Натижада маҳаллий хом ашёдан самарали гипоксияга қарши фаолликка эга бўлган восита яратиш имконини берган;

флаверон-гиполипидемик таъсирга эга воситаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» давлат унитар корхонасида рўйхатга (№00198/07/15, 17.07.2015й.) олинган. Натижада ушбу препаратнинг гиперлипидемия ва атеросклерозда гипоксияга қарши таъсирини намён қилиши ва қўлланилишини янада кенгайтириш имконини берган;

*Geranium saxatile Kar. et Kir.* (геранил) ўсимлигидан олинган полимер проантоцианидинларнинг биологик фаоллиқларини ҳамда кимёвий тузилишини аниқлашдан олинган маълумотлардан юқори импакт факторли (IF) 4 хорижий журналларда мазкур синф бирикмаларини биологик фаоллиқларини тавсифлашда фойдаланилган (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rasitit'logo Syg'ya Royal Society, 2017 (2), P. 127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rasitit'logo Syg'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). Натижада моддаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллиқлари тўғрисида маълумотлар олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва хажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг хажми 106 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети аниқланган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “Гипоксия ва организмни кислород етишмовчилигидан химоя қилиш муаммолари” деб номланган биринчи бобида (адабиётлар шарҳи) гипоксия, умумий ҳолатда митохондриялар оксидланиши фосфорилланиш тизими энергия маҳсулотларида хужайралар энергия талабининг мос келмаслиги кўринишида аниқлаш мумкинлиги кўриб чиқилган. Қўланиб келинаётган гипоксияга қарши воситалар ҳақида маълумотлар келтирилган ва уларнинг таъсир механизми очиб берилган. Асосий эътибор индивидуал ўсимлик бирикмаларига қаратилган, улар орасида тиббиёт амалиётида қўллаш истикболига эгалари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг “Тадқиқотда қўлланилган тажриба хайвонлари ва тадқиқот усуллари” деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган объектлар ва услубий ёндашувлар, қўйилган масалалар ечими ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу диссертация ишида ЎЗР ФА ЎМКИ кумаринлар и флавоноидлар кимёси лабораторияси ходимлари томонидан маҳаллий ўсимлик хом ашёидан ажратиб олинган проантоцианидин ва флавоноид бирикмалар кимёвий тузилиши нуктаи назардан, типик С6-С3-С6-флавоноид скелетли бирикмалар ўрганилган. Индивидуал флавоноидлардан: цинарозид, лютеолин, рутин, глаброл, галангин ва *Thermopsis alterniflora* дан олинган йиғма флавоноид сакловчи препарат – флагерон, ўзида: лютеолин, формонетин, цинарозид ва бошқаларни сакловчи препарат ўрганилган.

Шу қаторда *Rhodiola Semenovi* Boriss., *Punica granatum* L., *Platanus orientalis* L., *Hypericum perforatum* L., *Geranium saxatile* Kar.et.kir. (шаргли номланиши геранил), *Geranium Collinum* (шаргли номланиши ангерон), *Geranium pusillum, rotundifolium, charlesi, transversale, Polygonum coriariatum* (шаргли номланиши қатақон) олинган полимер проантоцианидинлар ўрганилган. Референс препаратлар сифатида гипоксияга қарши ва антиоксидант препаратлар: кавергал (Россия *Quercus robur* эман пўстлогидан олинган) ва синтетик дори воситаси – милдронат олинган.

Флавоноидлар, полимер проантоцианидинлар антигипоксант ва антиоксидант восита сифатида баҳолаш бўйича тажрибалар эркак-сичқонлар (18-20г) ва эркак-каламushларда (170-200г) олиб борилди. Ўрганилаётган бирикмалар хайвонларга оғиз орқали: проантоцианидинлар 20-40 мг/кг (корин бўшлиғига), 100-150 мг/кг дозада оғиз орқали берилди. Референс – препаратлар милдронат, кавергал аналогик тартибда 100 мг/кг дозада юборилди. Тадқиқотлар нормобарик гипоксия ўткир моделида сичқонларни гермокамерага жойлаштириш орқали чақирилган тажрибаларда олиб борилди. Гемик гипоксия сичқонлар корин бўшлиғига натрий нитритни 300 мг/кг дозада юбориш орқали чақирилди. Тўқима гипоксияси натрий нитропруссидни 20 мг/кг дозада корин бўшлиғига юбориш орқали Р.У. Хабриев (2005) тахрири остида ёзилган “Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» да келтирилган усуллар орқали чақирилди.. Хайвонлар яшовчанлиги гипоксиянинг ўткир моделлари шароитида моддаларнинг берилишдан то ўлим ҳолатигача бўлган дақиқалар орқали баҳоланди, нафас ва юракнинг тўлиқ тўхташи рўйхатга олинди. Фармакологик воситаларнинг самарадорлиги бўйича олиб бориладиган тадқиқотлар хайвонларда адекват патологик моделларни қўллаш муҳим аҳамиятга эга. Ўрганилаётган бирикмаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант самарадорликка эгаллигини аниқлашда ўпка шипси ва инфаркт миокард - тажрибавий чақирилган патологиялар шароити уларнинг таъсирини ўрганиш учун қўлланилди. Ўпка шипси тиомочевинанинг 1,5%ли эритмасини корин бўшлиғига (к/б) юбориш орқали чақирилди (Х.М. Байсанова ва ҳаммуалиф., 1974); инфаркт миокард – каламушларнинг чап коронар артерияси бирлашмаган шохчалари окклюзияси орқали чақирилди (А.Н. Миронова, “Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2012).

Қон зардоби ва тўқима гомогенатидаги умумий оксил микдори Lowry O.H. et al. усули ёрдамида аниқланди. Миокард, ўпка ва жигардаги (M. tibialis ant.) гликоген микдори Lo S. et al. (1970) усули бўйича, сут кислота ва пирозум кислота микдори (СутК ва ПУК) Камышников В.С. усули бўйича (2009) аниқланди. СутК-ПУК тизими оксидланиш-кайтарилиш потенциали (ОҚП) Райскина М.Е. ва ҳаммуалл. (1970) усули бўйича ҳисобланди. Тўқималарда холестерин микдори Abel L.L. (1952) усули бўйича аниқланди. Липидларнинг перекисли оксидланиш (ЛПО) жараёнларининг жадаллиги малон диальдегиди (МДА) микдорининг ўзгариши билан баҳоланди (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), супероксиддисмутаза (СОД) микдори Дубинина Е.Е. (1983) усули бўйича, каталаза фаоллиги Королок М.А. (1988) усули бўйича аниқланди. NO-эргик тизим фаоллиги Gutmann I., Wahlefeld A.W. (1974) усули бўйича аниқланди. Ўрганилаётган субстанцияларнинг митохондрия нафас олишига таъсири ўрганиш Nedergaard J. (1979) усули ёрдамида аниқланди. Антирадикал фаоллик дифенилпикрил-гидразинли (ДФПГ) қўллаш орқали (Хабриев Р.У. “Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2005)

бўйича аниқланди. Шунингдек, ЎЗР ССВ “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази” ДУКнинг “Фармакологик воситаларни клиникагача бўлган безарарлигини текшириб куриш кўрсатмалари”га (2000) мос ҳолатда умумфармакологик ва токсикологик фаолликларини ўрганиш умум қабул қилинган усуллар ҳамда янги фармакологик моддаларнинг (клиникагача) тажрибавий ҳолати бўйича ўрганилди. Тадқиқотнинг бажарилишида олинган сонли маълумотлар Фишер Стьюдент t-критериясидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули ёрдамида Windows Excel-2010 дастурида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг “Марказий Осиё ҳудудидан олинган полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар асосида гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликка эга воситаларни излаб топиш” деб номланган учинчи бобда проантоцианидинлар ва флавоноидларнинг гипоксияга қарши фаоллигини солиштирма ҳолда ўрганилган ўткир нормобарик гипоксик гипоксия тажрибаларидан олинган натижалар келтирилган. Тажрибаларнинг биринчи қисмида флавоноидларнинг гипоксияга қарши хусусияти ўрганилган, флаторон ва фланорин йиғма препаратларнинг таъсирида сичқонларнинг яшовчанлиги 44,5%га ошганлиги кўрсатилган, галангин, глаброл таъсири- 21,4%, цинарозид, рутин, лютеолиннинг таъсири – 24,8; 36,4 ва 27,2% ни ташкил қилди.

Олиб борилган тажрибалар шунни кўрсатдики, нормобарик гипоксик гипоксия шароитида сичқонларга полимер проантоцианидинларни 20 мг/кг дозада (қорин бўшлиғига, бир марталик, 40%, 80% экстрактлар) Семенова олтин илдизи, шарқ платани, оқ тол, олтин илдиз, қоя ёронгули ва б., яшовчанлики 10-20% оширади. Яққол даражада қоя ёронгули ва Чарлиз, ҳамда оддий анор гулларининг проантоцианидинлари этилацетатли ва бутанолли фракциялари (25,0 дан 32,0% гача) хайвонлар яшовчанлигини оширади. Ёронгулнинг турли хил турларидан (пакана ёронгул, юмалоқ баргли, қирқма баргли, оддий), қоя ёронгули ва ошловчи торонидан (20 мг/кг) олинган проантоцианидинлар яшовчанлики 34-45,0%га оширди. Юқорида келтирилган субстанцияларнинг 40 мг/кг дозада (қорин бўшлиғига) берилганда тажриба остидаги хайвонларнинг яшовчанлиги 86-87%га ошди, рег ос берилганда эса самадорлик камроқ бўлди. Ўрганилаётган проантоцианидинларнинг антиоксидант фаоллиги in vitro тажрибаларида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнининг жадаллигига таъсири (МДА) миқдори бўйича баҳоланди. Яққол таъсирга флаторон ва фланорин (81,0-80,0% гача ингибиради) эга бўлди, индивидуал флавоноидлар: цинарозид, галангин, рутин, глаброл, лютеолин 60 - 70,0% ни ташкил қилди. In vitro тажрибаларида ўрганилаётган проантоцианидинлар липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнига турли даражада 16,0 дан 85,0% гача бўлган ингибирловчи таъсир кўрсатди. Қоя ёронгули, тепалик ёронгули, ошловчи торони, оддий эманнинг ер остки қисмидан олинган проантоцианидинларнинг 10<sup>-5</sup> г/мл - концентрацияда (85,0-87,0%), солиштириш учун олинган витамин Е ва милдронат (85,0-84,0%) препаратлари

фаоллигига мос равишда яққол самарадорликни намоён қилди. Шу муносабат билан ушбу проантоцианидинлар потенциал гипоксияга қарши восита сифатида ўрганиш давом эттириш учун танлаб олинди.

Геранил, ангерон, катацин, катарин ва солиштириш учун олинган кавергал ва милдронат препаратларнинг гипоксияга қарши солиштирма ўрганиш нормобарик, гемик ва тўқима (гистотоксик) гипоксия моделларида олиб борилди. Геранил, ангерон, катацин, кавергал препаратлари хайвонларнинг яшовчанлигини 63,9-67,8% га оширган ҳолда яққол гипоксияга қарши фаоллики намоён қилди. Гемик гипоксия шароитида ўрганилаётган препаратларнинг берилиши билан хайвонларнинг яшовчанлиги 31,9-46,6% ни ташкил қилди. Ўткир нормобарик гипоксия шароитида ўрганилаётган ва референс препаратларнинг самарадорлиги ўхшаш бўлди. Гемик гипоксия шароитида геранил хайвонлар яшовчанлигини милдронатга нисбатан кўпроқ узайтирди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

Геранил, ангерон, катацин, кавергал ва милдронатларнинг рег ос юборилганда ўткир нормобарик, гемик ва гистотоксик гипоксия шароитида сичқонлар яшовчанлигига таъсири (M±m, n=6-8)

Тажриба шароити	Доза, мг/кг	Сичқонлар яшовчанлиги	Япаш давомийлиги, %
Нормобарик гипоксия			
Назорат	-	18,3 ± 0,365	-
Геранил	150	30,7 ± 1,202*	67,8
Ангерон	150	30,5 ± 1,102*	67,3
Катацин	100	30,3 ± 1,545*	65,6
Кавергал	100	30,0 ± 0,730*	63,9
Милдронат	100	30,0 ± 0,545*	63,9
Гистотоксик гипоксия			
Назорат	-	13,3 ± 1,88	-
Геранил	150	20,5 ± 1,12*	54,1
Ангерон	150	19,8 ± 1,12*	48,9
Катацин	100	19,6 ± 1,31*	47,4
Кавергал	100	18,7 ± 1,21*	40,6
Милдронат	100	19,0 ± 1,31*	42,9
Гемик гипоксия			
Назорат	-	16,3 ± 1,12	-
Геранил	150	23,9 ± 2,34*	46,6
Ангерон	150	23,0 ± 2,34*	41,1
Катацин	100	22,7 ± 3,43*	39,3
Кавергал	100	21,7 ± 2,15*	33,1
Милдронат	100	21,5 ± 2,78*	31,9

Эслатма: \* - Назорат хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик (p<0,05).

Ўрганилаётган препаратлар берилганда гистотоксик гипоксия шароитида сичқонларнинг яшовчанлигини 40,6-54,1%га оширди. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, полимер проантоцианидин – геранил (54,1%) яққол фаоллики

намоён килди. Катациннинг самарадорлиги кавергал ва милдронат препаратлари билан ўхшаш бўлди. Геранил фаоллиги нормобарик ва тўқима гипоксия шароитидаги каби кавергал фаоллигидан устун бўлди.

Диссертациянинг “Геранил ва катациннинг интакт ва патологик шароитдаги хайвонлар организмдаги бир катор метабolik жараёнлардаги тажрибавий натижаларини ўрганиш” деб номланган тўртинчи бобда организмнинг турли аъзо ва тизимларини зарарловчи бир қатор тажрибавий-патологик шароитларда ўрганилаётган субстанцияларнинг организмнинг умумий шартсиз қаршилигини оширувчи восита сифатида қўллаш мумкинлиги кўрсатиб ўтилган.

Полимер проантоцианидинларни тажрибадаги каламушларга 10 кун давомида берилганда, назорат хайвонлар миокардида ва кон зардобидagi углевод алмашинуви кўрсаткичларига ушбу препаратларнинг таъсири намоён бўлди, айниқса гипоксия шароитида бу яққол даражада кўзга ташланди. Уларнинг фаолликлари нисбати назорат хайвонлардаги каби (моделланган патологияли хайвонларда ҳам) сақланиб қолганини ва улар орасидаги фарқ хар доим ҳам аниқ бўлмаганини таъкидлаш лозим. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилаётган препаратларнинг берилиши уларнинг солиштириш учун олинган препаратлар билан бир мақсадда берилиши назорат хайвонлар кон зардобидa углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсирида намоён бўлди. Аниқланган ўзгаришлар турли даражада содир бўлди. Геранил ва катациннинг таъсирида назоратга нисбатан кон зардобдаги глюкоза миқдори 31,3%, 26,1% га камайди, кавергал ва милдронат таъсирида эса мос равишда 23,4%, ва 17,8% камайди. Шу муносабат билан (ОҚП) СутК/ПУК кўрсаткичи геранил ва катацин таъсирида мос равишда 9,1 ва 8,4 мВ, кавергал таъсирида 6,1 ва милдронат таъсирида 7,3 мВга ошди.

Шуни таъкидлаш лозимки, геранил ва катацин таъсирида бошқа тажрибаларда ҳам фаолликлар нисбати тўлиқ сақланиб қолди. Улар орасидаги аниқланган фарқ деярли ишончсиз бўлди. Ушбу тажрибада юракдаги гликоген миқдорини назорат гуруҳига нисбатан геранил 44,7%, катацин эса 41,4% га оширди. Милдронат таъсирида гликоген миқдори 39,6%га, кавергал таъсирида эса 38,5%га ошди ва ушбу таъсир бўйича деярли ўхшаш бўлгани аниқланди. Препаратлар таъсирида, геранил 25,4%, катацин 33,1% ва солиштирма препаратлар кавергал ва милдронат 14,6 - 24,2% қабул қилган гуруҳларда юрак мушгадаги ПУК миқдори ошиши аниқланди. Оксидланиш – қайтарилиш потенциали ОҚП СутК/ПУК ўрганилаётган препаратлар ва солиштирма препаратлар таъсирида бир хил йўналишда ошиб борди. Геранил таъсирида кон зардобда ҳамда миокардда яққол ўсиш кузатилди. Гипоксия шароитида миокардда ўрганилаётган препаратлар таъсирида гликоген, ПУК ва ОҚП СутК/ПУК тизими миқдорининг ошиши уларнинг углевод алмашинувига ижобий таъсирга эгаллигини исботлайди.

Ўрганилаётган препаратлар берилганда жигар тўқимасидаги ПУК (44,2; 41,4; 34,9 ва 36,2%га) ошгани ва СутКнинг (29,9; 28,9; 25,8 ва 27,8%га) камайгани кузатилди, мос равишда. Препаратлар юқоридаги биологик кўрсаткичларда интакт хайвонларга нисбатан ортикча лактатнинг манфий

ўлчамли кўрсаткичларини етарли даражада юқори (-10,1; -9,6; -8,6 и -9,6 мВ) сақлаб қолди. Геранил 150 мг/кг дозада 19,7 - 24,4%, катацин 100 мг/кг - 17,1 ва 23,5%га берилган каламушлар гуруҳида кон зардобидagi ва миокард тўқимасидаги СОД миқдори ошди.

Каламушларнинг кавергал қабул қилган гуруҳида СОД кўрсаткичи кон зардоби ва миокард тўқимасида 13,7 ва 19,1%га ошди, милдронат таъсирида мос равишда 14,3 ва 21,2% ошди. Каталаза миқдори геранил таъсирида кон зардобда 21,9%га, миокард тўқимасида 23,8%га мос равишда ошди, интакт хайвонларга нисбатан. Катацин таъсирида эса ушбу кўрсаткич 17,4% - 21,8%га ошди. Кавергал ва милдронат берилганда ушбу субстратлардаги каталаза фаоллигини 8,4 - 5,4% ва 14,0 - 10,5%га оширишга эришди. Кавергал ва милдронат берилганда хайвонларнинг кон зардоби ва миокард тўқимасидаги МДА микдорининг ижобий томонга силжиши кузатилди. МДА микдори геранил берилганда 26,6 ва 42,6%га камайди, катацин таъсирида эса 100 мг/кг дозада 22,01 ва 41,5%га камайди. Кавергал берилган вақтда МДА микдорини 17,4 ва 31,9%га пасайтирди, мос равишда, милдронат берилганда эса кон зардоби ва миокарддаги МДА микдори 17,4 ва 39,7%га камайди. Бунинг натижасида NO кўрсаткичлари геранил таъсирида кон зардобда 38,9%га ошди, миокардда ҳам 41,4%га ошди. Катацин берилганда NO ни ошишини таъминлади, кон зардоби ва миокардда бироз камроқ даражада 34,9 ва 37,8%га оширишга эришди. Солиштирма препаратлар – кавергал ва милдронат таъсирида ҳам кон зардоби ва миокардда NO микдори ошиши кузатилди. Кавергал берилганда ўрганилаётган кўрсаткич 31,7 ва 22,6%га ошди, милдронат берилганда 35,7 ва 23,7%га мос равишда ошди.

Геранилнинг антиоксидант фаоллигини тасдиқлаш учун унинг мия ва жигар митохондрияси мембранасида липидларнинг перекисли оксидланиши махсулоти-МДА микдори таъсири ўрганилди. Геранил таъсирида назорат гуруҳга нисбатан мия митохондрия мембранасида 0,1 мкг концентрацияда МДА микдори ўртача 35,0% камайди, концентрацияни 10 мкг га оширганда мембранадаги МДА микдори статистик таҳлил натижасида назоратга нисбатан камроқ фонзни ташкил қилди (2-жадвал).

**2-жадвал**  
**Геранилнинг каламушлар жигар ва мия митохондрияси мембранасида МДА микдори бўйича, липидларнинг перекисли оксидланиш миқдори таъсири (n=15)**

Тажриба шароити	МДА микдори (нмоль/мг оксил), M ± m	
	Жигар	Мия
Бошланш	3,65 ± 0,07	5,96 ± 0,17
Назорат	24,81 ± 0,65	21,35 ± 0,62
Геранил, 10 мкг/мл	22,88 ± 0,67	12,69 ± 0,37
Геранил, 1 мкг/мл	18,08 ± 0,40*	8,27 ± 0,24*
Геранил, 0,1 мкг/мл	16,15 ± 0,31*	7,88 ± 0,23*

Эслатма: \* - назорат хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик (p<0,05).



Олинган натижалардан геранил мия гўқималарида жигар гўқимасига нисбатан яққол антиоксидант фаоллиқни намоён қилди. Геранил 0,1 мкг/мл концентрацияда юқори фаоллиқни намоён қилиб назоратга нисбатан МДА микдорини 65,0% га камайттирди.

Геранилнинг жигар митохондрия оксидланишли фосфорилланиш фаоллигига таъсирини ўрганиш 0,1 мкг/мл концентрацияда вояга етган каламушларнинг жигар митохондрия оксидланишли фосфорилланиш геранил таъсирини ажралишни амалга оширди. Ажралиш митохондрияларда кислоталар таъминотининг тезлиги камайиши билан намоён бўлди, оксидланишли фосфорилланиш классик ажратувчиси иштирокида (карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон) назоратга нисбатан 25,0% га ошди (2-жадвал). Бунинг натижасида  $V_3$  – ҳолатида нафас олиш тезлиги назоратга нисбатан ўртача 5,0%га камайиши билан кечди. Нафас олиш тезлиги  $V_4$  ҳолатида эса қарама-қарши равишда 15,0%га ошди. Геранил таъсирида нафас назорати коэффицентини, митохондриянинг умумий функционал бутунлиги бир мунча камроқ бўлди, нафас занжирининг ишининг умумий самардорлигини характерловчи АДФ/О нисбати, деярли назорат кўрсаткичларидан фарқ қилмади.

In vitro тажрибаларини давом эттириш натижасида геранил каламушлар мияси гомогенатидати липидларнинг перекисли оксидланишини гидропероксид третбутил (t-BHP) ёрдамида ингибирлаши етарлича юқори бўлгани намоён бўлди. Аммо геранилнинг антиоксидант фаоллигининг ундан ҳам юқорилик натижаси, яъни радикалларга қарши таъсири чидамли эркин радикални боғлаб олиши бўлди. 25 мкг/мл дозада ДФП ни боғлаб олиш фони 66,3%, 50 ва 100 мкг/мл дозада эса – 77,6 ва 77,1% ни ташкил қилди, мос равишда.

Шундай қилиб, олинган натижалар шундан далолат берадики, полимер проантоцианидин - геранил, яққол антирадикал таъсирга ва биологик субстратларнинг тикланишига ёрдам бериши намоён бўлди. *Sesquiterpene* ва *Polysoprenol* соғлиқдан олинган полимер проантоцианидинлар – геранил ва катацинни солиштирма ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар уларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллиқка эгаллиги ҳамда in vitro ва in vivo тажрибаларида ҳам олдий эман пўстлоғидан олинган кавергал препаратининг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллигига яқин самардорлиқни намоён қилиши аниқланди.

Кейинги тажрибалар босқичида геранил ва катациннинг хайвонларда қақчилган инфаркт миокард таъсири ўрганилди. Олинган натижалар шунини кўрсатдики, инфаркт миокард қақчилганда каламушлар яшовчанлиги камайириб, операциядан кейин 15 кунни ташкил қилди. Геранил, катацин, кавергал ва милдронат препаратлари билан даволанганда хайвонларнинг яшовчанлиги 45,0-50,0% га ошди. 15 кунлик назорат каламушларда сохта операция қилинган хайвонларга нисбатан аортадаги қон оқшининг ўртача тезлиги камаяди, бу эса юракнинг қисқариш фаоллигини пасайишидан

3-жадвал  
Геранил, катацинларнинг кавергал ва милдронат билан солиштирган ҳолда инфаркт миокард шартотидаги каламушлар юрагида кечувчи ўтлевод алмашинуви ва антиоксидант тизимининг бир қатор кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )

Тажриба шартоти	Сохта операция қилинган каламушлар	Инфаркт миокард қақчилган каламушлар	Геранил+ инфаркт миокард	Катацин+ инфаркт миокард	Кавергал+ инфаркт миокард	Милдрона Т +инфаркт миокард
Гликоген, мг/%	295,0±10,2	215,0±10,2*	334,0±7,54	327,9±5,92	324,0±9,4	326,7±9,3
ПВК, мг/%	1,10±0,09	0,87±0,13*	1,28±0,1**	1,16±0,1**	1,12±0,1**	1,02±0,1**
МК, мг/%	3,7±0,29	4,4±0,33*	3,2±0,23**	3,3±0,24**	3,4±0,15**	3,3±0,27**
Экссесс лактат	2,92±0,01	3,36±0,02*	2,86±0,01*	2,86±0,02*	2,67±0,02*	2,65±0,02*
ОҚП	-223,6	-247,6	-240,8*	-241,6	-243,3*	-241,6*
УТ/ЛУК, мВ						
АНТИОКСИДАНТ ТИЗИМИ КўРСАТКИЧЛАРИ						
NO, нмоль/мг оксил	0,078±0,02	0,058±0,01*	0,09±0,01**	0,091±0,02	0,087±0,01	0,088±0,01
МДА, нмоль/мг оксил	0,073±0,01	0,152±0,04*	0,06±0,04**	0,07±0,03**	0,08±0,006	0,07±0,01*
СОД, УЕ/мг/мл оксил	0,98±0,005	0,56±0,004*	0,96±0,04**	0,094±0,03**	0,09±0,004	0,95±0,04*
Каталаза, моль/мг оксил	11,9±0,53	8,20±0,45*	11,2±0,45**	10,9±0,18**	10,5±0,31	10,3±0,23

Эслатма. \* -Йиғрак хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик, \*\* -инфаркт миокардда хайвонларга нисбатан аниқлик ( $p < 0,05$ ).

далолат беради. Бунинг натижасида инфаркт миокардда назорат хайвонлариди артериал босим, систолик ва юрак бўшаши сохта операция қилинган хайвонларга нисбатан ушбу кўрсаткичлар бўйича фарқ қилмайди, юрак қисқариши частотаси 7,0-11,7%га ошди, ҳамда юрак бўшаши ишонли даражада 8,0-13,5%га ошди. Геранил, катацин ва кавергал билан даволанган хайвонларда назорат гуруҳига нисбатан биокимёвий кўрсаткичларнинг нормаллашганини кўришимиз мумкин. Аниқландики, 15 кунлик даволаш миокардда гликоген микдорини геранил таъсирида 55,3%, катацин 52,5%, кавергал 50,6%, милдронат 51,9%га оширди. 3-жадвалдан кўришиб турибдики, геранил, катацин берилганда гликоген захирасини сақлаб қолган ҳолда, инфаркт миокард шартотида пластик метаболитлар микдорини ва энергетик алмашинуви оптималлаштирди. Назорат гуруҳларида ЛПО (МДА микдори ошди) жараёнлари кескин фаоллашди, каталаза ва СОД фаоллиги 48,1 ва 42,8%га камайдди. Бунинг натижасида NO-эргик тизимнинг асосий метаболити 63,0%га камайдди (3-жадвал). Шу ўринда таъкидлаш лозимки, ўрганилаётган субстанциялар таъсирида (геранил ва катацин юқорилик таъсирга эга бўлди) организмнинг антиоксидант тизими ҳолати нормаллашди ва сезиларли даражада ошди. Ўрганилаётган препаратлар юрак мушакларида

метаболизмни гемодинамиканинг асосий кўрсаткичларини муҳим босқичда сақлаб қолган ҳолда нормаллаштиради.

Маълумки, гипоксия ўпка шишида марказий патологик компонентлардан бири ҳисобланади. Замонавий мулоҳазаларга қараганда ўпка шишининг ривожланиш омилларидан бири, унинг келиб чиқиши ёки ҳосил бўлиши альвеолалардаги капилляр ўтказувчанликнинг бузилиши ҳисобланади. Шунинг учун фармакотерапиянинг ўпка шишини профилактикаси ва даволаш учун янги воситаларни излаш муҳим вазифалардан ҳисобланади. Ушбу йўналишда антигипоксантлар ўзда катта қизиқиш уйғотади, биз ўрганаётган полимер проантоцианидинлар каби. Ушбу тажрибаларда препаратларнинг 1,5%ли тиомочевина эритмаси билан чақирилган ўпка шиши бор ҳайвонларнинг углевод алмашинуви кўрсаткичларига ва антиоксидант ҳимояси ҳолатига таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, қон зардобидagi глюкозанинг кескин камайиши СутК ва ПУК (сут кислота микдорининг 31,8%га ошишини ва пирозум кислотанинг 26,9%га камайишига олиб келди) микдорларининг нисбатиға таъсир кўрсатди, оксидланиш жараёнларининг анаэробиз томонга силжиши учун характерли бўлиб, мос равишда, энергия ҳосил бўлиш жараёнларининг ёмонлашишига олиб келади. Бу эса қон зардобидa СутК/ПУК ОҚП нинг 6,9 мВ камайишига олиб келишини кўрсатди. Гипоксия шароитида 7 кун давомида ҳайвонларни геранил, катацин ва кавергал билан даволаш қон зардобидa ПУК микдорини 41,0; 38,5 ва 35,9 %га оширди, СутК микдорини 47,5; 47,0 ва 45,0%га камайтирди. Ҳашаш таъсир билан солиштирма препарат милдронат таъсирида қон зардобидa ПУК микдори 34,6%га ошди, қарама-қарши таъсир билан СутК микдори 45,8%га камайди. Катацин ва геранил берилганда каламушлар қон зардобидaги глюкоза кескин камайди, даволанмаган ҳайвонларға нисбатан унинг микдори ўрганилаётган препаратлар таъсирида 34,6–44,6% юқори бўлди. Шу муносабат билан геранил, катацин, кавергал, милдронат таъсирида углевод метаболизмнинг ўзгариши СутК/ПУК ОҚП микдорининг кўпайиши кузатилди ва назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига мос келди. Токсик ўпка шиши шароитида ўпка тўқимасидаги углевод алмашинувидаги ўзгаришлар қуйдагича бўлди: гликоген микдори 25,6%га камайди, СутК микдори 35,7%га ошди, ПУК 27,7%га камайди. Натижада СутК/ПУК ОҚП 8,0 мВ га камайди. Геранил ва катацин препаратлари 150-100 мг/кг дозада берилганда, улар ПУК микдорини 31,3 ва 31,9%га оширишга эришди, СутК 22,0 ва 22,9%га камайди биологик намуналарға нисбатан. Кавергал ва милдронат 100 мг/кг дозада берилганда эса ўпка тўқимасида пирозум кислота микдори ошиши ва (28,4 ва 29,9 %га) ва лактат микдори (17,7 ва 19,8%) камайиши кузатилди, бунинг натижасида ортқча лактатнинг салбий томонга силжиди. Бундан ташқари, геранил ва катацин ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда ўпкадаги гликоген микдорини (28,5-26,2%га) ҳамда СутК/ПУК ОҚП ошишиға олиб келди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўпка шиши даволанмаган ҳайвонларда қон зардобидaги NO метаболитлари микдори 26,7%га камайди,

ўпкада эса 20,5%га камайди. Ўпка шиши таъсирида қон зардобидaги СОД ва каталаза фаоллигининг (23,2 ва 23,5%га), ўпка тўқимасида (58,6 ва 31,6%га) камайиши организмда салбий ўзгаришларға сабаб бўлди. Ўрганилаётган субстанциялар таъсирида назорат ҳайвонларға нисбатан ҳам бир неча бор юқориқ даражада эндотелиал NO-синтаза фаоллиги 62,3 ва 62,9%га ошди. Геранил берилганда назорат гуруҳиға нисбатан NO концентрацияси қон зардобидa 1,7 ва ўпкада 1,4 марта ошди. Препаратлар ўпка шиши шароитида антиоксидант тизими калит ферментларининг фаоллаштирди. Каталаза микдори назорат гуруҳиға нисбатан геранил, катацин ва кавергал таъсирида 37,0; 32,4 ва 25,9%га ошди, супероксиддисмутаза фаоллиги 38,5; 34,5 ва 31,2 %га кўтарилди. Бунинг натижасида липидларнинг перекисли оксидланиши охириги махсулоти бўлган малон диальдегида микдори 27,7; 23,4 ва 20,3%га ингибирланди. Ўпка шиши чақирилган ҳайвонлар ўпка тўқимасида назорат гуруҳиға нисбатан геранил, катацин, кавергал ва милдронат қабул қилган ҳайвонларда СОД ва каталаза ферментлар фаоллиги 42,3; 41,0; 34,8 ва 37,8% ва 37,1; 32,2; 26,2 ва 28,7%га мос равишда ошди. Геранил ва катацин таъсирида назорат гуруҳиға нисбатан (ўпка шиши) МДА микдори ўпкада 50,5 ва 49,7%га камайди. Олинган натижалардан шу маълум бўлдики, антиоксидант таъсирни намоен қилувчи ўрганилаётган проантоцианидинлар йиғмаси токсик ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда МДА, СОД ва каталаза кўрсаткичларига кавергал ва милдронатға нисбатан яққол ижобий таъсирға эга бўлди.

Ўрганилаётган субстанциялар гипоксияға қарши ва антиоксидант таъсирни намоен қилиши ва улар асосида юқори самарадор гипоксияға қарши восита яратиш учун биологик фаол полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар сакловчи янги фитопрепаратлар яратиш истиқболини очиб бериши кўрсатиб берилган. Улар таъсирида қўлланилаётган дозада организмнинг асосий функционал имкониятларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланмади. Индивидуал ва йиғма препаратларнинг LD<sub>50</sub> 5000 мг/кг дан юқори, уларни узоқ вақт давомида организмға киритилганда ҳеч қандай заҳарли таъсири кузатилмади.

Хулоса қисмида олинган натижалар кўпгина адабиёт манбаларини қўллаган ҳолда муҳокама қилинган. Ишончли далиллар билан полимер проантоцианидинлар ва флавоноидларнинг турли хил ноқулай шароитларда ва патологик ҳолатларда бузилган метаболик жараёнларни нормаллаштириши кўрсатиб берилди.

## ХУЛОСАЛАР

1. 21 та проантоцианидинлар ва 9 та флавоноидлар антигипоксантиоксидант фаолликка текширилганда улар орасидан яққол гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирга эга бирикмалар аниқланиб, геранил ва катацин проантоцианидинлари юқори фаолликка эгаллиги белгиланди.

2. Геранил ва катацин проантоцианидинлари тажрибавий ҳайвонларда углевод алмашинувига мўтадиллаштирувчи таъсир кўрсатиши, юрак мушакларида гликоген миқдорини ва сут ва пирозум кислоталарнинг оксидланиш-қайтарилиш тизими потенциалини ошириши, нагжада тажриба ҳайвонларининг аэробик жараянини ижобий томонга силжишига олиб келиши белгиланди.

3. Геранил ва катацин ҳамда кавертал ва милдронат билан даволаш ўпка шиши чақирилган каламушларни гипоксияга характерли белгиларни бартараф қилиш билан бир қаторда, аэроб оксидланиш жараёнлари субстратларини стимуллаши ва энергия маҳсулотлари гомеостазини нормаллаштириши, каталаза ва супероксиддисмутаза ферментларини фаоллигини ошириб, организмнинг антиоксидант химоясини кучайтириши ва липидларнинг перекисли оксидланишини ингибирлаши топилди.

4. Геранил ва катацинларнинг антигипоксантиоксидант фаоллиги интакт ҳайвонлардаги каби ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда ҳам тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган милдронат дори воситаси самарадорлиги билан ўхшаш бўлиши белгиланди.

5. Геранил ва катацинларнинг инфаркт миокардада юрак мушакларида жиддий салбий оксидланган кечувчи метаболизмга мувофиқлаштирувчи таъсир яққол намоён бўлди. Ҳарактеристикан бирикмалар ва милдронат билан даволаш липидларнинг перекисли оксидланишини ингибирлади, кескин қайтаган пластик ва энергетик алмашинуви нормаллаштириши белгиланди.

6. Геранил проантоцианидиннинг самарадорлигини ўсиш тартибини билвосита ўрганиш натижасида у митохондрия мембрананинг кальций ионига сезувчанлигини камайтириши, ушбу митохондриянинг функционал ҳолатини белгилувчи кичик бир белги уни ўсиб борувчи ўзгаришлар билан боғлиқ бир қатор митохондрия дисфункцияларининг мувофиқлаштирилишида қўллаш учун асос бўлишини характерлайди.

РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ  
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
ОРГАНИЗМА ПРЕПАРАТАМИ ПОЛИМЕРНЫХ  
ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ ИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО СЫРЬЯ

14.00.17 – фармакология и клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ



Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/B286.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

**Научный руководитель:** Хусбактова Зайнаб Абдурахмановна  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Аминов Салохиддин Джурасвич  
доктор медицинский наук

Гильдиева Маргарита Сабировна  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** Институт биоорганики химии АН РУз

Защита диссертации состоится «18» февраля 2020 года в 13 часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 11) Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «16» февраля 2020 года  
(Реестр протокола рассылки № 11 от «16» февраля 2020 года)



**К.С. Ризаев**  
Председатель Научного совета по  
присуждению учёных степеней, д.м.н.

**Ё.С. Каримова**  
Учёный секретарь Научного  
совета по присуждению учёных степеней,  
д.ф.н., профессор

**Б.Ш. Шовсламов**  
Председатель Научного семинара разового  
Научного Совета по присуждению учёны  
степеней, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире, болезнью связанной с развитием гипоксии в органах и тканях (инсульты, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) в год страдают более 20 млн. человек. В мозге и сердце, отличающимися исключительной чувствительностью к дефициту кислорода, различные формы гипоксии, в том числе и ишемия, являются основной причиной церебральных инсультов. В мире ежегодно умирают от хронической сердечной недостаточности не менее 200 тыс. человек и от церебрального инсульта около 4,7 млн. человек. Поэтому поиск и создание новых эффективных антигипоксических средств, на основе местного растительного сырья для лечения заболеваний различного генеза, является крайне актуальной задачей современной фармакологии.

В настоящее время в мире большое внимание уделяется для профилактики и лечения заболеваний связанных с развитием гипоксии используют различные природные соединения. В связи этим большое значение имеет поиск и изучение фармако-токсикологических свойств антигипоксических препаратов на различных моделях экспериментальных гипоксий вызванных у животных, с целью расширения их разнообразия является требованием времени.

В последние годы в нашей стране большое внимание уделяется развитию и совершенствованию фармацевтической промышленности, в связи с чем, проводятся широкомасштабные работы по созданию качественных лекарственных средств, в том числе и с антигипоксической направленностью действия на основе отечественных сырьевых источников. Так, в 4-ом направлении Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 г. основными задачами определены «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями...». В связи с этим, имеет важное значение поиск и создание на их основе медицинских средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени также служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года, «О мерах по регулированию производства и импорта лекарственных средств и предметов медицинского назначения» и ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистан УП-5707 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в этой сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Особое место занимают работы ученых республики Узбекистан: А.Г. Курмукова, Х.У. Алиева, Э.Х. Батирова, М.И. Исаева, Х.Х. Холмагова, В.Н. Сырова, С.З. Нишанбаева. Их химико-биологические исследования по изысканию потенциальных антигипоксических средств на основе отечественного лекарственного растительного сырья позволило обнаружить эффективные соединения с антигипоксической и антиоксидантной активностью позитивно влияющих на нарушенный метаболизм организма.

В мировой практике значимы научные исследования, по изучению свойств различных классов веществ позволили разработать фитопрепараты для лечения гипоксических состояний и установить, что по целому ряду показателей воздействия на организм эти соединения имеют определенное сходство. Прежде всего, это касается нормализующего их влияния на определенные звенья обменных процессов при патологических состояниях, приводящих к благоприятным изменениям функциональной активности центральной нервной система (ЦНС), сердечно – сосудистой системы (ССС) и других систем организма. проведенные следующими учеными: В.М. Виноградовым, А.Е. Александровой, Д.С. Сухановым, С.В. Оковитым, А.В. Смирновой., G. Biogok, K. Blach, R. Ossloh, H. Oberprichter, T. Vack, S. Horig и др.

Особый интерес представляли полимерные проантоцианидины и соединения ряда флавоноидов, полифенолов и других веществ. Низкая токсичность, широкий спектр биологического действия выводят их в ряд перспективных средств для создания новых лекарственных препаратов. Исследования биологических свойств этих соединений, до сих пор не давали четкого представления о наличии у них антигипоксического действия, его взаимосвязи с протекторным эффектом на организм, особенно при патологических состояниях разной этиологии. Всё это и определило актуальность и научно-практическое значение выполняемой работы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ и прикладных проектов института химии растительных веществ (ИХРВ) АН РУз: прикладного проекта ФА-А10-Т196 «Разработка пяти отечественных препаратов на основе природных терпеноидов, алкалоидов и фенольных соединений для фармакокоррекции нарушений при метаболическом синдроме» (2011-2014), ФА-А7-Т-187 «Разработка и подготовка к внедрению в медицинскую практику отечественных препаратов «Дангшень» и «Катацин» (2012-2014); ПЗ-20170928194 «Разработка технологии получения субстанции и лекарственной формы антигипоксического и антиоксидантного препарата «Геранил» (2018-2020).

**Целью исследования** является выявление антигипоксических и антиоксидантных свойств у соединений, относящихся к полимерным проантоцианидинам, флавоноидам, и оценка эффективности использования их при гипоксических состояниях и нарушенных метаболических процессах в организме.

**Задачи исследования:** в скрининговых исследованиях провести изучения имеющихся в ИХРВ субстанций полимерных проантоцианидинов, а также индивидуальных и суммарных флавоноидсодержащих препаратов, в качестве потенциальных средств с антигипоксическим и антиоксидантным свойствами в опытах на интактных животных и животных с различными гипоксическими состояниями;

оценить эффективность наиболее активных в этом плане средств на животных с различными формами гипоксий, провести сравнительную оценку выраженности антигипоксического и антиоксидантного действия между представителями отдельных групп исследуемых субстанций, а также с применяемыми в клинической практике антигипоксантами;

оценить антигипоксическую эффективность и возможность длительного применения наиболее активных соединений на животных в условиях экспериментальных патологий (отек легких, инфаркт миокарда) различной степени тяжести по их способности нивелировать проявление окислительного стресса, оптимизировать нарушенный метаболизм, восстанавливать энергопотенциал клеточных систем;

выявить основные стороны механизма антигипоксического и антиоксидантного эффекта наиболее активных и представляющих на сегодня практический интерес средств, с точки зрения их нормализующего влияния на нарушенный метаболизм миокарда (с оценкой гемодинамических показателей) и легких. Сопоставить эффективность исследуемых субстанций с применяемым в медицинской практике антигипоксантами лекарственным средством милдронатом (АО «Гриндекс», Латвия.);

обосновать с обще-фармакологических и токсикологических позиций целесообразность использования наиболее активных полимерных проантоцианидинов в качестве потенциальных антигипоксантов в практической деятельности человека.

**Объектами исследования** являются полимерные проантоцианидины выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile Kar. et Kir.*, тарана дубильного – *Polypodium scolopium Grig.*, а также отдельные индивидуальные и суммарные флавоноиды, выделенные из отечественной флоры, лабораторные животные.

**Предметом исследования** явилось определение антигипоксического и антиоксидантного действия полимерных проантоцианидинов и флавоноидов на лабораторных животных с нормальным и различными гипоксическими состояниями, а также животных с моделируемыми экспериментальным отеком легких и инфарктом миокарда.

**Методы исследования.** В экспериментах использованы фармакологические, патофизиологические, физиологические и биохимические методы.

**Научная новизна** заключается в следующем:

впервые показано, что полимерные проантоцианидины, выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile Kar. et Kir.* (геранил), проантоцианидины из тарана дубильного *Polygonum coriariu* (катацин), также как и из коры дуба обыкновенного - *Quercus robur* (кавергал), суммарный флавоноидный препарат- флагерон выделенный из *Theophrastis alterniflora* проявляют выраженную антигипоксическую и антиоксидантную активности;

впервые доказано проантоцианидины из герани скальной - геранил, из тарана дубильного - катацин, как и кавергал из дуба обыкновенного, в условиях отека легких не только устраняли характерные признаки гипоксического состояния, но и стимулировали процессы аэробного окисления субстратов, повышая антиоксидантную защиту организма;

показано, что наиболее активные из изучаемых проантоцианидинов – геранил, катацин как милдронат и кавергал в условиях экспериментального инфаркта миокарда способствовали поддержанию насосной функции сердца у подопытных животных, что очевидно связано с компенсаторными процессами в условно интактных зонах сердечной мышцы;

впервые выявлено, что наиболее активные средств по способности оказывать антигипоксический эффект при нормобарической и гемической гипоксиях имеют определенные преимущества перед известным лекарственным средством таким как милдронат;

**Практические результаты исследований** заключаются в следующем:

показано, что отдельные полимерные проантоцианидины и флавоноиды являются высокоэффективными средствами, способствующими улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей и тем самым суммарно повышающими устойчивость к гипоксии;

впервые доказано, что наиболее активные из них могут представлять практический интерес в качестве антигипоксических средств, как при самостоятельном применении, так и в условиях рационального сочетания с применяемыми пероральными антигипоксантами;

установлено, что некоторые из разрабатываемых препаратов имеют преимущества, перед применяемыми антигипоксическими средствами по выраженности, характеру действия и отсутствию побочных эффектов;

открывают перспективу создания новых фитопрепаратов, содержащих биологически - активные полимерные проантоцианидины и флавоноиды для разработки на их основе высокоэффективных антигипоксических средств.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается тем, что экспериментальные данные получены на достаточном количестве лабораторных животных с использованием адекватных фармакологических, физиологических, биохимических, гематологических и токсикологических методов, статистической обработкой полученных результатов, практического реализаций результатов исследований, их обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, публикацией результатов исследования в рецензируемых научных изданиях, а также получением патента и регистрационных удостоверений.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые столь многогранно показана способность отдельных полимерных проантоцианидинов и флавоноидов оказывать антигипоксический эффект в условиях острой нормобарической, гипоксической, гемической и тканевой гипоксии, а также фармакокорригирующий эффект на нарушенные процессы при различных смоделированных в эксперименте гипоксиях.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что в результате проведенных экспериментов открыта перспектива создания и широкого практического использования полимерных проантоцианидинов (катацин) как средств с антигипоксической и антиоксидантной активностями, способствующих нормализации обменных процессов в организме, а также доказано наличие антигипоксического и антиоксидантного действия у флавоноидсодержащего препарата флагерон.

**Внедрение результатов исследования.** Зарегистрирован в Государственного унитарного предприятия «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники» на антигипоксическое средство - катацин (№01558/06/17, 06.06. 2017 г.). Ведется разработка субстанции, с целью разработки лекарственной формы катацина и передачи на проведения клинических испытаний в трех клиниках Республики.

Зарегистрирован в Государственного унитарного предприятия «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники» на средство, обладающее гиполипидемическим действием – флагерон (№ 00198/07/15, 17 июля 2015 г.). В результате вновь полученных данных о способности флагерона оказывать антигипоксическое действие при гиперлипидемиях и атеросклерозе существенно расширяются возможности его применения.

Данные по фармакологической активности и определению структуры полимерных проантоцианидинов, выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile Kar. et Kir.* (геранил ) были использованы в опубликованных зарубежных журналах (4) с высоким импакт-фактором (IF) для анализа биологических свойств аналогичных соединений (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (2), P.127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). Это дало возможность получить информацию об антигипоксических и антиоксидантных свойствах соединений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования прошли апробацию на 5 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 8 статей опубликовано в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертации

на соискание ученой степени доктора философии (PhD). В том числе 4 статьи опубликованы в републиканских и 4 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 106 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования. Приведено соответствие выполненной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, по опубликованным работам и по структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Гипоксия и проблемы защиты организма от кислородной недостаточности» (обзор литературы) рассмотрена гипоксия, которую в наиболее общем виде можно определить, как несоответствие энергопотребности клетки в энергопродукции системы митохондриального окислительного фосфорилирования. Представлены сведения о применяемых антигипоксических средствах и отражен механизм их действия. Определенное внимание уделено индивидуальным растительным соединениям, проанализирована потенциальная перспектива использования некоторых из них в медицинской практике.

Во второй главе диссертации «Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях» приведены сведения об объектах исследования и методологических подходах, обеспечивающих решение поставленных задач. В работе были изучены полимерные проантоцианидины и флавоноидные соединения с точки зрения химического строения, имеющие типичный С6-С3-С6- флавоноидный скелет, выделенные сотрудниками лаборатории химии кумаринов и флавоноидов ИХРВ АН РУз из местного растительного сырья. В ряду индивидуальных флавоноидов были рассмотрены: цинарозид, летеолин, рутин, глаброл, галангин и суммарный флавоноидсодержащий препарат – флагерон, выделенный из *Thermopsis alterniflora*, который в своем составе содержит: летеолин, формонетин, цинарозид и др.

Наряду с этим изучены полимерные проантоцианидины выделенные из *Rhodiola Semenovi Bortiss.*, *Punica granatum L.*, *Platanus orientalis L.*, *Hypericum perforatum L.*, *Geranium saxatile Kar.et.kir.* (условное название геранил), *Geranium Collinum* (условное название ангерон), *Geranium pusillum, rotundifolium, charlesi, transversale, Polygonum coriartium* (условное название катацин). Референс препаратами служили антигипоксический и антиоксидантный препараты: кавергал (выделен из коры дуба *Quercus gobur*) и синтетическое лекарственное средство милдронат.

Эксперименты по оценке активности флавоноидов, полимерных проантоцианидинов в качестве потенциальных антигипоксических и антиоксидантных средств были проведены на мышах-самцах (18-20 г) и крысах-самцах (170-220 г). Исследуемые субстанции вводили внутрь в дозах: проантоцианидины 20-40 мг/кг (внутрибрюшинно), 100-150 мг/кг внутрь. Референс – препараты милдронат, кавергал вводили аналогичным образом в дозах 100 мг/кг. Эксперименты проведены в опытах на моделях острой нормобарической гипоксии, вызывали помещая мышей в гермокамеру. Гемическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением мышам раствора нитрита натрия в дозе 300 мг/кг. Тканевую гипоксию вызывали путем внутрибрюшинного введения нитропруссиды натрия в дозе 20 мг/кг по методике проф. Р.У.Хабриев (2005), описанной в «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Продолжительность жизни животных в условиях острых моделей гипоксии оценивали в минутах от момента введения вещества до гибели, которая регистрировалась при полной остановке дыхания и сердца. При исследовании эффективности фармакологических средств в экспериментальных условиях большое значение имеет воспроизведение у животных адекватной патологической модели. Для подтверждения выявленной антигипоксической и антиоксидантной эффективности у исследуемых соединений было изучено их действие и в условиях экспериментально-вызванных патологий – отек легких и инфаркт миокарда. Отек легких воспроизводили введением внутрибрюшинно 1,5% раствора тиомочевины (Х.М. Байсанова и др., 1974); инфаркта миокарда – окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии у крыс по методике А.Н.Миронов (2012). «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Общий белок сыворотки крови и в гомогенатах ткани определяли по методу Lowry O.H. et al. Гликоген в миокарде, легких и печени – по Russell Lo S. et al. (1970), пировиноградную и молочную кислоты (ПВК, МК) по описанию Камышников В.С. (2009). Окислительно-восстановительный потенциал системы МК-ПВК рассчитывали по Райскиной М.Е. и др. (1970). Уровень холестерина в ткани определяли по методу Abel L.L. (1952). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по изменению уровня малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активность супероксиддисмутазы – СОД по Дубининой Е.Е. и др. (1983), активность каталазы определяли по описанию Королук М.А. и др. (1988). Активность NO-эргической системы – по Gutmann I., Wahlefeld A.W. (1974.). Изучение влияния исследуемых субстанций на дыхание митохондрий проводили по методу Nedergaard J. (1979). Антирадикальную активность определяли с применением дифенилпикрил-гидразила (ДФПГ) по методике Р.У. Хабриев (2005). Изучение общефармакологических и токсикологических эффектов проведено по общепринятым методам, в соответствии с «Инструкцией по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств» выпущенные ФК МЗ РУз (2000). Полученные в

ходе экспериментов цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Фишера - Стьюдента в программе Windows Excel-2010.

В третьей главе диссертации «Поиск средств, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью в ряду флавоноидов и полимерных проантоцианидинов, выделенных из флоры центрально-азиатского региона» представлены данные, полученные при проведении сравнительных исследований антигипоксической активности в ряду проантоцианидинов и флавоноидов в опытах острой нормобарической гипоксической гипоксии. Так в первой серии опытов, где изучались антигипоксические свойства флавоноидов выявлено, что наиболее выражено, увеличивалась продолжительность жизни мышей под действием суммарных препаратов флаверона и флаворина на - 44,5%, тогда как под действием галангина и глаброла - на 21,4%, а цинарозид, рутин, лютеолина увеличивали продолжительность жизни на 24,8; 36,4 и 27,2% соответственно.

Проведенные эксперименты показали, что в условиях гипоксической нормобарической гипоксии введение полимерных проантоцианидинов мышам в дозе 20 мг/кг (внутрибрюшинно, однократно экстракты 40%, 80%) родиолы Семенова, платана восточного, ивы белой, родиолы розовой, герани скальной и др., способствуют увеличению продолжительности жизни на 10 - 20%. Несколько в более выраженной степени (от 25,0 до 32,0%) увеличивают продолжительность жизни животных введение проантоцианидинов из этилацетатной и бутанольной фракции герани скальной и Чарлиза, а также цветков граната обыкновенного. Введение проантоцианидинов из разных видов герани (герань низкая, круглолистная, поперечная, холмовая), водного экстракта надземной части герани скальной и тарана дубильного (20 мг/кг) увеличивали продолжительность жизни на 34,0-45,0%. Введение выше указанных субстанций в дозе 40 мг/кг (внутрибрюшинно) увеличивало продолжительность жизни подопытных животных до 86-87%, тогда как при введении рег ос эффект был несколько ниже. Антиоксидантная активность исследуемых проантоцианидинов определялась по их влиянию на интенсивность процесса перекисного окисления липидов, которую оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в опытах *in vitro*. Наиболее выраженной искомой активностью обладают флагерон и флаворин (ингибируют на 81,0-80,0%), тогда как индивидуальные флавоноиды: цинарозид галангин, рутин, глаброл, лютеолин на 60-70,0%. Исследуемые проантоцианидины проявляли разной степени выраженности ингибирующее влияние от 16,0 до 85,0% на процессы перекисного окисления липидов в опытах *in vitro*. Наиболее выраженный эффект отмечен у проантоцианидов из надземной части герани скальной, холмовой, тарана дубильного, дуба обыкновенного в концентрации  $10^{-5}$  г/мл (на 85,0-87,0%), что было сопоставимо с активностью препаратов сравнения - витамина Е и милдроната (85,0-84,0%). В этой связи именно эти проантоцианидины в дальнейшем и были более подробно изучены в плане их характеристики в качестве потенциальных антигипоксических средств.

Сравнительное изучение антигипоксической активности геранила, ангерона, катаина и референс - препаратов кавергала и милдроната проводили на модели нормобарической, гемической и тканевой (гистотоксической) гипоксии (табл.1). Препараты геранил, ангерон, катаин, кавергал проявляли выраженную антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных на 63,9-67,8%. В условиях же гемической гипоксии увеличение продолжительности жизни животных при введении изучаемых препаратов составляло 31,9-46,6%. Эффект исследуемых и референс препаратов в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии были сопоставимыми. Тогда как при гемической гипоксии геранил удлиняет продолжительность жизни животных значительно больше, чем милдронат (табл.1). Введение исследуемых препаратов увеличивало продолжительность жизни мышей при гистотоксической гипоксии на 40,6-54,1%. Из таблицы 1 видно, что наиболее выраженную активность проявлял полимерный проантоцианидин - геранил (54,1%). Эффект катаина был вполне сопоставим с эффектом кавергала и милдроната. Тогда как эффект геранила, превосходил эффект кавергала как в условиях нормобарической, так и тканевой гипоксии.

**Таблица 1**  
**Влияние геранила, ангерона, катаина, кавергала и милдроната рег ос на продолжительность жизни мышей в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии, гемической и гистотоксической гипоксий (M±m, n=6-8)**

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни мышей	Удлинение жизни, %
Нормобарическая гипоксическая гипоксия			
Контроль	-	18,3 ± 0,365	-
Геранил	150	30,7 ± 1,202*	67,8
Ангерон	150	30,5 ± 1,102*	67,3 65,6
Катаин	100	30,3 ± 1,545*	63,9 63,9
Кавергал	100	30,0 ± 0,730*	
Милдронат	100	30,0 ± 0,545*	
Гистотоксическая гипоксия			
Контроль	-	13,3 ± 1,88	-
Геранил	150	20,5 ± 1,12*	54,1
Ангерон	150	19,8 ± 1,12*	48,9
Катаин	100	19,6 ± 1,31*	47,4
Кавергал	100	18,7 ± 1,21*	40,6
Милдронат	100	19,0 ± 1,31*	42,9
Гемическая гипоксия			
Контроль	-	16,3 ± 1,12	-
Геранил	150	23,9 ± 2,34*	46,6
Ангерон	150	23,0 ± 2,34*	41,1
Катаин	100	22,7 ± 3,43*	39,3
Кавергал	100	21,7 ± 2,15*	33,1
Милдронат	100	21,5 ± 2,78*	31,9

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям соответствующего контроля при  $p < 0,05$ .



В четвертой главе диссертации «Результаты экспериментального изучения геранила и катапина на некоторые метаболические процессы организма интактных животных и животных в условиях патологии» показана целесообразность использования исследуемых субстанций как средств антигипоксического и антиоксидантного действия и повышающих в связи с этим общую неспецифическую сопротивляемость организма в условиях некоторых экспериментально-патологических состояний, поражающих различные органы и системы организма.

Так при многократном введении в течение 10 дней исследуемых полимерных проапонцианидинов подопытным крысам, воздействие этих препаратов, прежде всего, отражалось на показателях углеводного обмена как в сыворотке крови, так и в миокарде у интактных животных, но ещё в более выраженной степени отражалось в условиях гипоксии. Причем необходимо отметить, что соотношение их активности как у интактных животных (так и на животных с модулированными патологиями) в целом сохранялось, и отмечаемые различия между ними не всегда были достоверны. Как показали полученные результаты, при введении исследуемых препаратов отмечалось их одностороннее влияние, как и препаратов сравнения на показатели углеводного обмена в сыворотке крови интактных животных. Однако, отмечаемые изменения были разной степени выраженности. Так под действием геранила и катапина глюкоза в сыворотке крови уменьшалась на 31,3%, 26,1% по отношению к контролю, тогда как под действием кавергала и милдроната на 23,4%, и 17,8% соответственно. При этом показатель ОВП МКЛПВК под действием геранила и катапина повышался на 9,1 и 8,4 мВ, а под действием кавергала на 6,1 и милдроната 7,3 мВ соответственно.

Необходимо отметить, что соотношение активностей геранила и катапина в целом сохранялось и в других сериях экспериментов. Отмечаемые различия между ними были практически недостоверными. Тем не менее, в данном эксперименте, геранил увеличивал содержание гликогена в сердце на 44,7%, а катапин на 41,4% по отношению к контролю. Практически аналогично - направленное действие наблюдалось под действием милдроната - содержание гликогена увеличивалось на 39,6%, тогда как под действием кавергала на 38,5%. Наряду с этим в сердечной мышце под влиянием препаратов наблюдалось повышение содержания ПВК: в группе получавшей геранил на 25,4%, катапин на 33,1% и препараты сравнения кавергал и милдронат на 14,6 - 24,2%. Окислительно - восстановительный потенциал - ОВП МКЛПВК под действием испытуемых препаратов и препаратов сравнения возрастал односторонне. Но наиболее выраженное его увеличение наблюдалось как в сыворотке крови, так и в миокарде при введении геранила. Повышение уровня гликогена, ПВК и увеличения окислительно - восстановительного потенциала системы МКЛПВК, отмечаемые под действием исследуемых средств в миокарде при гипоксии свидетельствуют о позитивном их влиянии и на течение углеводного обмена.

При введении исследуемых препаратов наблюдалось повышение содержания в ткани печени содержание пировиноградной кислоты (на 44,2; 41,4; 34,9 и 36,2%) и снижение лактата (на 29,9; 28,9; 25,8 и 27,8%), соответственно. В тех же биологических пробах препараты сохраняли достаточно высокую (-10,1; -9,6; -8,6 и -9,6 мВ) отрицательную величину показателей ОВП МКЛПВК по сравнению с интактными животными. Активнейший СОД в сыворотке крови и в ткани миокарда в группе крыс, получавшей геранил в дозе 150 мг/кг увеличивалась на 19,7-24,4%, в группе, получавшей катапин 100 мг/кг - на 17,1 и 23,5%. В группе крыс, получавшей кавергал показатели СОД увеличивались в сыворотке крови и в ткани миокарда на 13,7 и 19,1%, а милдронат - на 14,3 и 21,2%. При этом уровень катапазы под действием геранила повышался на 21,9% в сыворотке крови, а в ткани миокарда на 23,8%, по сравнению с интактными животными. При введении катапина этот показатель повышался на 17,4-21,8%. При введении кавергала и милдроната наблюдалось также увеличение активности катапазы в данных субстратах на 8,4 и 5,4% и 14,0-10,5%. В содержании МДА как в сыворотке крови, так и ткани миокарда у животных, получавших кавергал и милдронат, также наблюдались позитивные изменения. Уровень МДА при введении геранила снижался на 26,6% и 42,6%, а при введении катапина в дозе 100 мг/кг на 22,0% и 41,5%. В то время как введение кавергала способствовало снижению МДА на 17,4 и 31,9%, а введение милдроната способствовало снижению МДА в сыворотке крови и миокарде на 17,4 и 39,7%. При этом показатели NO под действием геранила увеличивались как в сыворотке крови на 38,9%, так и миокарде на 41,4%. Введение катапина также способствовало увеличению NO, но в несколько в менее выраженной степени - на 34,9 и 37,8% в сыворотке крови и миокарде.

При этом введении препаратов сравнения - кавергала и милдроната также оказывало увеличение NO в сыворотке крови и миокарде. При введении кавергала исследуемый показатель увеличивался на 31,7 и 22,6%, в то время как при введении милдроната на 35,7 и 23,7%, соответственно.

Для подтверждения антиоксидантного эффекта геранила было также изучено его влияние на накопление в мембранах митохондрий мозга и печени конечного продукта перекисного окисления липидов - МДА. При использовании геранила в концентрации 0,1 мкг снижение уровня МДА в мембранах митохондрий мозга в среднем составляло 35,0% по сравнению с контролем, однако с увеличением концентрации до 10 мкг статистически значимое снижение количества накопленного в мембранах МДА было выражено несколько в меньшей степени (табл.2).

Как показали полученные данные, геранил в тканях мозга оказывал более выраженное антиоксидантное действие по сравнению с таковым в печени. Наибольший эффект при применении геранила наблюдался в концентрации 0,1 мкг/мл (по сравнению с контролем на 65,0% снижал уровень накопленного МДА).

**Таблица 2**  
**Влияние геранилы на уровень перекисного окисления липидов, определяемый по накоплению МДА в мембранах митохондрий печени и мозга крыс (M ± m, n=15)**

Условия эксперимента	Количество МДА (нмоль/мг белка)	
	Печень	Мозг
Старт	3,65 ± 0,07	5,96 ± 0,17
Контроль	24,81 ± 0,65	21,35 ± 0,62
Геранил, 10 мкг/мл	22,88 ± 0,67	12,69 ± 0,37
Геранил, 1 мкг/мл	18,08 ± 0,40	8,27 ± 0,24
Геранил, 0,1 мкг/мл	16,15 ± 0,31	7,88 ± 0,23

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям соответствующего контроля (p<0,05).

При изучении влияния геранилы на эффективность окислительного фосфорилирования митохондрий печени было также обнаружено, что в концентрации 0,1 мкг/мл он способен значительно расширить окислительное фосфорилирование митохондрий печени взрослых крыс. Разобщение выражалось в снижении скорости потребления кислорода митохондриями в присутствии классического разобщителя окислительного фосфорилирования (карбонилианид-м-хлорфенилгидразона) более чем на 25,0% по сравнению с контролем, при этом отмечено незначительное снижение скорости дыхания в состоянии V<sub>3</sub> - в среднем на 5,0%. Однако скорость дыхания в состоянии V<sub>4</sub> при этом, напротив, увеличилась на 15,0%. Коэффициент дыхательного контроля, отражающий общую функциональную целостность митохондрий в присутствии геранилы был несколько снижен, отношение АДФ/О<sub>2</sub> характеризующее общую эффективность работы дыхательной цепи, практически не отличалось от контрольных значений.

Продолжая исследования в опытах *in vitro*, было установлено, что геранил оказывает достаточно выраженное ингибирующее влияние на перекисное окисление липидов и в гомогенате мозга крыс, инцизируемое добавлением гидропероксида третбутила (t-VHP). Но наиболее яркий антиоксидантный эффект геранилы выражался в его способности связывать устойчивый свободный радикал дифинилкрилгидразила (ДФП). В дозе 25 мкг/мл процент связывания ДФП составлял 66,3%, в дозах 50 и 100 мкг/мл - 77,6 и 77,1% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что полимерный проантоцианидин - геранил, проявляет выраженное антирадикальное действие и обладает способностью к восстановлению биологических субстратов. При проведении сравнительных исследований атигипоксической и антиоксидантной активности, полимерных проантоцианидинов - геранилы и катапина, выделенных из герани скальной - *Geranium saxatile* и тарана дубильного *Polygonum sagittatum*, было установлено, что исследуемые проантоцианидины проявляют близкую по степени выраженности атигипоксическую и антиоксидантную активность с кавергалом, выделенного из коры дуба обыкновенного, как в опытах *in vitro* так и *in vivo*.

На следующем этапе было исследовано влияние геранилы и катапина на животных с экспериментальным инфарктом миокарда. Полученные данные показали, что воспроизведение инфаркта миокарда значительно уменьшается выживаемость крыс в течение 15 дней после операции. Лечение геранилом, катапином, кавергалом и милдронатом увеличивало на 45,0-50,0% выживаемость животных. У контрольных крыс с 15 дневным инфарктом миокарда по сравнению с ложно-оперированными животными существенно уменьшается среднее ускорение кровотока в аорте, которое свидетельствует об угнетенном состоянии сократительной и сердечной выносливости. При этом артериальное давление, систолический и диастолический значительно не отличается от этих животных с инфарктом миокарда статистически значимо. Частота сердечных показателей у ложно-оперированных животных, частота сердечных сокращений увеличивалась на 7,0-11,7%, а также сердечный выброс достоверно увеличивалась на 8,0-13,5%. У животных леченных геранилом, катапином и кавергалом в отличие от животных контрольной группы практически наблюдалась нормализация исследуемых биохимических показателей. Установлено, что 15 дневное лечение способствовало некоторому повышению в миокарде содержания гликогена под действием геранилы на 55,3%, катапина на 52,5%, кавергала на 50,6%, милдроната на 51,9%. Из таблицы 3 видно, что препаративное введение геранилы, катапина оптимизировало содержание метаболитов пластического и энергетического обмена миокарда в условиях инфаркта миокарда, обеспечивая большую сохранность фонда гликогена. Резко активировались процессы ПОЛ (повышалось содержание МДА) активность каталазы и СОД снижалась на 48,1 и 42,8%, а также уровень основного метаболита NO-эргической системы снижался на 63,0% (табл.3).

**Таблица 3.**  
**Влияние геранилы, катапина в сравнении с кавергалом и милдронатом на некоторые показатели углеводного обмена, антиоксидантной системы сердца у крыс в условиях инфаркта миокарда (M ± m, n=6-8)**

Условия эксперимента	Ложнооперированные крысы		Геранил+инфаркт миокарда		Катапин+инфаркт миокарда		Кавергал+инфаркт миокарда		Милдронат+инфаркт миокарда	
	Крысы	инфаркт миокарда	Крысы	инфаркт миокарда	Катапин+инфаркт миокарда	инфаркт миокарда	Кавергал+инфаркт миокарда	инфаркт миокарда	Милдронат+инфаркт миокарда	инфаркт миокарда
<b>ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА</b>										
Гликоген, мг%	95,0±10,2	215,0±10,2	334,0±7,54	327,9±5,92	324,0±9,4	326,7±9,3	1,12±0,1**	1,02±0,1**	1,02±0,1**	1,02±0,1**
ГЛВК, мг%	1,10±0,09	0,87±0,13*	1,28±0,1**	1,16±0,1**	1,12±0,1**	1,12±0,1**	3,4±0,15**	3,3±0,27**	3,3±0,27**	3,3±0,27**
МК, мг%	3,7±0,29	4,4±2,3*	3,2±0,23**	3,3±0,24**	3,4±0,15**	3,4±0,15**	2,86±0,02*	2,67±0,02*	2,65±0,02*	2,65±0,02*
Экспесс лактата	2,92±0,01	3,36±0,02*	2,86±0,01*	2,86±0,01*	2,86±0,01*	2,86±0,01*	2,41,6	2,43,3*	2,41,6*	2,41,6*
ОВП МК/ПВК, мВ	223,6	247,6	240,8*	240,8*	240,8*	240,8*	0,090±0,01	0,091±0,02	0,087±0,01	0,088±0,01
<b>ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ</b>										
NO, нмоль/мг белка	0,078±0,02	0,058±0,01	0,090±0,01	0,091±0,02	0,087±0,01	0,087±0,01	0,07±0,07	0,08±0,006	0,07±0,07	0,07±0,07
МДА, нмоль/мг белка	0,073±0,01	0,152±0,04	0,152±0,04	0,152±0,04	0,152±0,04	0,152±0,04	0,09±0,004	0,09±0,004	0,09±0,004	0,09±0,004
СОД УЕ/милл/мг белка	0,98±0,005	0,56±0,004	0,56±0,004	0,56±0,004	0,56±0,004	0,56±0,004	11,2±0,45	10,9±0,18	10,5±0,31	10,3±0,23
Катапала, моль/мин/мг белка	11,9±0,53	8,20±0,45	11,2±0,45	11,2±0,45	11,2±0,45	11,2±0,45	10,5±0,31	10,5±0,31	10,5±0,31	10,3±0,23

Примечание: \* - достоверность по отношению к показателям интактных животных, \*\* - достоверность по отношению к показателям животных с инфарктом миокарда

При этом следует отметить, что у крыс под действием исследуемых субстанций значительно увеличивалось и нормализовалось состояние антиоксидантной системы организма (более выражено действовали геранил и катацин). Изучаемые препараты, способствуют нормализации метаболизма в сердечной мышце, обеспечивая тем самым поддержание на должном уровне основные показатели гемодинамики.

Известно, что гипоксия является одним из центральных компонентов патологического процесса при отеке легких. Согласно современным представлениям одним из факторов, который вызывает или способствует развитию отека легких, является нарушение капиллярной проницаемости альвеол. Поэтому одной из актуальных задач фармакотерапии является поиск новых средств для профилактики и лечения отека легких. Поскольку, наибольший интерес в этом плане представляют антигипоксанты, нами были исследованы полимерные проантоцианидины. В этих экспериментах было изучено влияние исследуемых препаратов на показатели углеводного обмена и состояние антиоксидантной защиты у животных с воспроизведенным отеком легких, вызванным 1,5% раствором тиомочевины. Из полученных результатов видно, что в сыровотке крови резко сниженным было содержание глюкозы, изменялось соотношение в содержании МК и ПВК (наблюдалось повышение содержания молочной кислоты на 31,8% и снижение пировиноградной кислоты на 26,9%), характерное для сдвига окислительных процессов в сторону анаэробноза и, соответственно, ухудшения процессов энергообразования. На это указывало и уменьшение величины ОВП МК/ПВК в сыровотке крови на 6,9 мВ.

Лечение животных геранилом, катацином и кавергалом в условиях гипоксии в течение семи дней способствовало увеличению в сыровотке крови содержания ПВК на 41,0; 38,5 и 35,9 %, снижению уровня МК на 47,5; 47,0 и 45,0%. Аналогичные изменения наблюдались и под действием препарата сравнения милдроната. Эти изменения характеризовалось увеличением в сыровотке крови содержания ПВК на 34,6% и, напротив, уменьшением уровня МК на 45,8%. Введение катацина и геранила предотвращало резкое снижение глюкозы в сыровотке крови у крыс, её содержание под действием испытуемых, препаратов было выше на 14,6 – 24,6%, чем уровень глюкозы у нелеченных животных с отеком легких. Благодаря этим изменениям в метаболизме углеводов наблюдалось увеличение величины ОВП МК/ПВК под действием геранила, катацина, кавергала, милдроната и соответствовало аналогичным величинам интактных животных. Непосредственно в ткани легких изменения в углеводном обмене при токсическом отеке легких были следующие: содержание гликогена снижалось на 25,6%, содержание МК увеличивалось на 35,7%, а ПВК уменьшалось на 27,7%. В результате ОВП МК/ПВК уменьшался на 8,0 мВ. Эффективность препаратов – геранила и катацина более отчетливо проявлялась при применении их в дозе 150-100 мг/кг, когда они способствовали увеличению ПВК на 31,3 и 31,9%, снижению МК на 22,0 и 22,9% соответственно в тех же биологических пробах. При введении кавергала

и милдроната в дозе 100 мг/кг наблюдалось повышение содержания в ткани легких пировиноградной кислоты (на 28,4 и 29,9 %) и снижение лактата (на 17,7 и 19,8%), при этом отмечались и отрицательная величина избыточного лактата. Кроме этого показано, что геранил и катацин у животных с отеком легких способствуют повышению содержания гликогена в легких (на 28,5-26,2%).

Как показывают полученные данные, у животных с нелечённым отеком легких уровень метаболитов NO в сыровотке крови снижался на 26,7%, а в легких на 20,5%. Весьма негативной стороной влияния отека легких на организм было уменьшение активности СОД и каталазы в сыровотке крови (на 23,2 и 23,5%), ткани легких (на 58,6 и 31,6%).

Под действием исследуемых субстанций активность эндотелиальной NO-синтазы увеличивалось на 62,3 и 62,9%, что даже несколько превосходило уровень интактных животных. Концентрация NO при введении геранила значительно повышалась в сыровотке крови в 1,7 раз и легких в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой животных. Более того исследуемые субстанции способствовали активации ключевых ферментов антиоксидантной системы в сыровотке крови в условиях отека легких. Уровень каталазы повышался под действием геранила, катацина и кавергала на 37,0; 32,4 и 25,9%, а активность супероксиддисмутазы возрастала на 38,5; 34,5 и 31,2% по сравнению с контрольными животными. При этом ингибировалось процессы перекисного окисления липидов, поскольку, содержание одного из конечных продуктов этих реакций – малонового диальдегида снижалось на 27,7; 23,4 и 20,3%. Выявлено, что у крыс, в ткани легких животных с отеком легких получавших геранил, катацин, кавергал и милдронат активность ферментов СОД и каталазы повышалась по сравнению с контролем на 42,3; 41,0; 34,8 и 37,8% и 37,1; 32,2; 26,2 и 28,7%, под влиянием геранила и катацина уровень МДА снижался в легких на 50,5 и 49,7% относительно контрольной группы (отек легких). Как показывают полученные данные, исследуемая сумма проантоцианидинов, обладающая антиоксидантным действием, на показатели МДА, СОД и каталазы оказывала более выраженное положительное действие, чем кавергал и милдронат у животных с токсическим отеком легких.

Показано, что исследуемые нами субстанции обладают выраженными антигипоксическими и антиоксидантными действиями и открывают перспективу создания новых фитопрепаратов, содержащих биологически - активные полимерные проантоцианидины и флавоноиды для разработки на их основе высокоэффективных антигипоксических средств. Под их влиянием в использованных дозах не выявлено негативного влияния на основные функциональные показатели организма. LD<sub>50</sub> всех исследуемых индивидуальных и суммарных препаратов больше 5000 мг/кг, их длительное введение в организм не сопровождается какими-либо токсическими эффектами.

В заключении приводится обсуждение полученных результатов с использованием большого количества литературных источников.

Убедительно обосновывается факт наличия у полимерных проантоцианидинов и флавоноидов способности нормализовать нарушенные метаболические процессы при различных неблагоприятных ситуациях и патологических состояниях.

### **ВЫВОДЫ**

1. Антигипоксантная и антиоксидантная активности исследованы в ряду 9 индивидуальных и суммарных флавоноидсодержащих препаратов и 21 проантоцианидина, обнаружены перспективные в этом отношении соединения, проявляющие выраженный антигипоксический и антиоксидантный эффекты у нормальных животных и животных с гипоксиями. Особого внимания заслуживают проантоцианидины геранил и катацин.
2. Проантоцианидины геранил и катацин в опытах на нормальных животных оказывают оптимизирующее влияние на углеводный обмен, повышают содержание гликогена в сердечной мышце и способствуют увеличению окислительно-восстановительного потенциала системы молочная и пировиноградная кислоты, что указывает на превалирование благоприятного процесса аэробноза в организме подопытных животных.
3. Наиболее четко корригирующее действие геранила и катацина на метаболизм сердечной мышцы наблюдается при происходящих в нём серьёзных негативных сдвигах, обусловленных инфарктом миокарда. Лечение исследуемыми соединениями как и милдронатом ингибирвало процессы перекисного окисления липидов, способствуя тем самым нормализации резко угнетённых как пластического, так и энергетического обменов.
4. Лечение геранилом и катацином, как и милдронатом не только устраняло характерные признаки гипоксического состояния в условиях отека легких крыс, но и стимулировало процессы аэробного окисления субстратов и нормализовало гомеостаз энергопродукции, способствовало активации ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, повышая антиоксидантную защиту организма и ингибируя процессы перекисного окисления липидов.
5. Эффективность атигипоксической и антиоксидантной активности катацина и геранила, как у интактных животных, так и у животных с отеком легких была сопоставима по своей выраженности с широко используемым в медицинской практике лекарственным средством милдронатом.
6. Изучение возраст – опосредованных эффектов проантоцианидина геранила показало, что он снижает чувствительность митохондриальных мембран к ионам кальция, характеризующий его как очень тонкий инструмент регуляции функционального состояния митохондрий и дает основание для использования в коррекции некоторых митохондриальных дисфункций связанных с возрастными изменениями.

ONE-OFF ADVICE TO THE SCIENTIFIC COUNCIL  
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL  
INSTITUTE ON CONFERRMENT OF SCIENTIFIC DEGREE  
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES  
ACADEMY SCIENCES OF REPUBLIC UZBEKISTAN

NARBUTAeva DILDORA ABDUSAMATOVNA

### **PHARMACOCORRECTION OF HYPOXIC CONDITIONS OF THE ORGANISM WITH PREPARATIONS OF POLYMERIC PROANTHOCYANIDINS FROM LOCAL PLANT MATERIALS**

14.00.17 - pharmacology and clinic pharmacology

DISSERTATION ABSTRACT  
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON BIOLOGICAL SCIENCES



Tashkent-2020

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number -----

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances of the acad. S.Yu. Yunusov

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information and education portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific adviser:**  
Khushbaktova Zaynab Abduraxmanovna  
doctor of biological science, professor

**Official opponents:**  
Aminov Salohiddin Djuraevich  
doctor of medical science

Gildieva Margarita Sabirovna  
doctor of biological science, professor

**Leading organization:**  
Institute of Bioorganic Chemistry  
Academy sciences of republic Uzbekistan

Defense will take place "28<sup>th</sup> December 2020 13<sup>00</sup>" at the meeting of scientific council number DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38; Fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information-resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 111). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on « 16<sup>th</sup> December 2020 » (protocol at the register No 41 dated « 16<sup>th</sup> » December 2020).



**E.S. Karieva**  
Scientific secretary of Scientific Council of the one-time on award of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

**B.Sh. Shoislomov**  
Chairman of a one-time scientific seminar at Scientific Council on award of scientific degrees, D.M.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is the identification of antihypoxic and antioxidant properties of compounds related to polymeric proanthocyanidins, flavonoids, and the assessment of the effectiveness of their use in hypoxic conditions and disturbed metabolic processes in the organisms.

The objects of the research work are polymeric proanthocyanidins isolated from geranium rock - *Geranium saxatile* Kar. et Kir., Battering ram - *Polygonum coriartum* Grig., as well as individual and total flavonoids isolated from the native flora.

### Scientific novelty of research work:

for the first time it was shown that polymeric proanthocyanidins isolated from geranium - *Geranium saxatile* Kar. et Kir. (geranyl), as well as proanthocyanidins from the ram of the tanning *Polygonum coriartum* (catacin), from the bark of the common oak - *Quercus robur* (cavergal), the total flavonoid preparation, flaterone isolated from *Thermopsis alterniflora*, exhibit pronounced antihypoxic and antioxidant activity in intact animals survival under conditions of normobaric and hemic hypoxia;

it has been proved that the proanthocyanidins from rock geranium - geranyl, from tanning ram - katechin, like cavergal from common oak, in conditions of pulmonary edema not only eliminated the characteristic signs of a hypoxic state, but also stimulated the processes of aerobic oxidation of substrates, increasing the antioxidant defense of the body.

it was shown that the most active of the studied proanthocyanidins - geranyl, catacin as mildronate and cavergal - under conditions of experimental myocardial infarction contributed to the maintenance of the pumping function of the heart in experimental animals, which is obviously associated with compensatory processes in the conditionally intact zones of the heart muscle;

it has been revealed that the most active of the studied drugs in terms of their ability to exert an antihypoxic effect in normobaric and hemic hypoxia have certain advantages over a known preparation such as mildronate;

**Implementation of the results.** When studying the antihypoxic efficacy of a number of polymeric proanthocyanidins in various experimental pathological conditions, a substance with pronounced antihypoxant and antioxidant activity was revealed and a method for its isolation was developed.

registered in the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" for the antihypoxic agent - catacin (No. 01558/06/17, 06.06.2017). The substance is being developed in order to develop a dosage form of catacin and transfer it to clinical trials in three clinics of the Republic.

registered in the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" for a drug with a hypolipidemic effect - flateron (No. 00198/07/15, July 17, 2015). As a result of the newly obtained data on the ability of flateron to have an antihypoxic effect in

hyperlipidemia and atherosclerosis, the possibilities of its use are significantly expanded.

*Geranium saxatile Kar. et Kir.* Data from the determination of the biological activity and chemical structure of polyterpenthocyanidins derived from the (geranyl) plant have been used in 4 foreign journals to describe the biological activity of this class of compounds with high impact factor (IF) (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (2), P.127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). As a result, was possible to obtain information about the antihypoxic and antioxidant activities of the substances.

**The structure and volume of the thesis.** Dissertation contains 106 pages of text, introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices.

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

##### И бўлим (I часть; I part)

1. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Нуридинов Д.Ш., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Антигипоксические и антиоксидантные свойства проантоцианидинов из некоторых растений Узбекистана. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент -2011.-№3.-С. 94-98. (03.00.00; №7).
2. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Противогипоксические свойства проантоцианидинов из некоторых растений Узбекистана. // Доклады Академии Наук Республики Узбекистан, 2011.- №5.- С.58-60. (03.00.00; №6).
3. Siddikov D.R., Nishanbaev S.Z., Narbutaeva D.A., Bobakulov Kh.M., Abdullaev N.D. Polyphenols from *Geranium saxatile* // Chemistry of Natural Compounds, 2011.- Vol. 47.- No. 4.- P. 630-631. (IF-0,50).
4. Siddikov D.R., Narbutaeva D.A., Nishanbaev S.Z., Bobakulov Kh.M. Secondary metabolites from the aerial part of *Geranium saxatile* // Chemistry of Natural Compounds, 2013.- Vol. 49.- No. 2.- P. 343-344. (IF-0,50).
5. Narbutaeva D.A., Abdullaeva M.I., Inoyatova F.Kh., Siddiqov D.P. Changes In Biochemical Indexes Of Rats' Blood During Chronic Ethanol Poisoning And Treatment Them With Herbal Preparations // International Journal of scientific & technology research volume 9, issue 03, march 2020, p,701-709. (Scopus)
6. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Арипова С.Ф., Хушбақтова З.А., Об антигипоксической и антиоксидантной активности катанина и кавергала, выделенных из растений флоры Узбекистана, в сравнении с милдронатом//

Инфекция, иммунитет и фармакология, 2020.- №2.- С. 110-117. (03.00.00; №7).

7. Нарбутаева Д.А., Нишанбаев С.З., Сиддиқов Д.Р., Арипова С.Ф., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Влияние геранила, катанина в сравнении с кавергалом и милдронатом на течение инфаркта миокарда. // Фармацевтический журнал.- 2020.- №1.- С. 92-97. (03.00.00; №2).
8. Nishanbaev S.Z., Bobakulov N.M., Narbutaeva D.A., Arifova S.F., Khushbaktova Z.A., Abdullaev N.D. Flavonoids of the aerial parts of *Alhagi persarum* flora of Uzbekistan and their biological activity. Chemistry of Natural Compounds. 2020. V.57 (4) P. 729-731. (IF-0,60).

##### II бўлим (II часть; II part)

9. Нарбутаева Д.А., Хушбақтова З.А., Назруллаев С.С., Нишанбаев С.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н. Об антигипоксических свойствах проантоцианидинов из растений Центрально-Азиатского региона Химия и полная переработка биомассы леса. Тезисы докладов VI Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ» Санкт-Петербург (пос.Репино), 14-18 июня 2010 г. С. 344. ✓
10. Царук А.В., Нарбутаева Д.А., Негенова М.Е., Сиддиқов Д.Р. Оценка антиоксидантной активности проантоцианидинов из растений Центрально-Азиатского региона. Конференция. Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 12-13 октября 2010 г. г.Ташкент, С. 94. ✓
11. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Сравнительная оценка антигипоксической эффективности проантоцианидинов из растений Центрально-Азиатского региона. Конференция. Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 12-13 октября 2010 г. г.Ташкент. С. 85. ✓
12. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Проантоцианидины растений Центрально-Азиатского региона и оценка их антигипоксической активности. Конф. "Интеграция образования, науки и производства в фармации", посвящённая Году гармонично развитого поколения, 19-20 октября 2010 г. С. 332. ✓
13. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Нишанбаев С.З., *Geranium saxatile* Kar.et Kir ўсимлиги флавоноиди, "Фаннинг долзарб муаммолари ёш олимлар нигоҳида" мавзусидаги Республика илимий-амалий конференция материаллари. Тошкент-2010-г, 29-октябрь, С. 50.
14. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Выделение и биологическая активность полифенолов *Geranium saxatile* Kar.et Kir. Тез. докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова 17 марта, Ташкент-2011 г, С. 58. ✓
15. Нарбутаева Д.А., Сиддиқов Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбақтова З.А. Влияние проантоцианидинов из *Geranium saxatile* на состояние

- антиоксидантной системы крови крыс при токсическом отёке легких. Материалы конференции молодых ученых, «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова 19 марта, Ташкент–2012 г. С. 28. ✓
16. Нарбутова Д.А., Сыров В.Н., Хушбакова З.А. Оценка антигипоксических и антиоксидантных свойств проантоцианидинов из герани скальной. Наука и инновации XXI века – Материалы I Всероссийской конференции молодых ученых -Сургут, 2012, Т II – С. 138-1142. ✓
17. Nazrullaev S.S., Narbutova D.A., Sagdullaev Sh.Sh., Ahmedhodjaeva H.S., Aripova S.F., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Evaluation of antioxidant activity of proanthocyanidins of *Polygonum coriariun*. X<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of natural compounds Adstracts, Tashkent-Bukhara, 2013, P. 111. ✓
18. Нарбутова Д.А., Сыров В.Н., Хушбакова З.А. Сравнительное фармакологическое изучение проантоцианидина Геранила с Кавергалом и Катамином. Сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конферен. молодых ученых, Ташкент, 18 декабря, 2014. С.132. ✓
19. Нарбутова Д.А., Геранил препаратининг тажрибавий мия ўткир гипоксия хотагда антигипоксик таъсирини баҳолаш. Akademik O.S.Sodiqov xotirasiga bagishlangan VIII Respublika yosh kimyogarlar anjumanii materiallari, Namangan, 21-22 noyabr, 2014, 34 b. ✓
20. Нарбутова Д.А., Сыров В.Н., Хушбакова З.А. Оценка длительного применения антигипоксантов на сократительную функцию и некоторые показатели метаболизма сердца при инфаркте миокарда у крыс. ✓
21. Narbutova D.A., Shakhidovatov R.Kh., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Valuation of antihypoxic activity of proanthocyanidins from *Polygonum coriariun*. Abstr.1 2th Internat. Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Sept.7-8, 2017. P. 273. ✓
22. Narbutova D.A., Charishnikova O.S., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Comparative study of flavonoids antioxidant activity in vitro. 13<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, Uzbekistan. September 7-8, 2017, P 79. ✓
23. Narbutova D.A., Nishanbaev S.Z., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A, Polymeric proanthocyanidines as effective antihypoxic products. 13<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Shangai, China. October 16-19, (2019), P 153. ✓
24. Нарбутова Д.А., Сиддиқов Д.Р., Рахмедова М.Т., Болтаева К.Ш. Геранил как эффективный антиоксидант. Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 79-80.
25. Нарбутова Д.А., Сиддиқов Д.Р., Рахмедова М.Т., Мадаминава М.А. Антигипоксантные эффекты Геранила. Международная конференция

молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 81-82.

26. Нарбутова Д.А., Нишанбаев С.З., Арипова С.Ф., Сыров В.Н., Хушбакова З.А. Оценка антигипоксической и антиоксидантной активности суммы проантоцианидинов-Катамина. Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 79-80.
27. Абдуллаева М.И., Нарбутова Д.А. Pharmacological correction of alcoholic brain injury in rats by herbal preparation. MEDICAL SCIENCES / Colloquium-journal №13 (65), 2020, P. 29.
28. Нарбутова Д.А. Антигипоксическая и антиоксидантная активность проантоцианидинов из *Geranium saxatile* и *Polygonum coriariun*. « Tabiiy fanlarni O'qitishdagi innovatsiyalar, Ekologik xavfsizlik, Ekotizimni rivojlantirish istiqbollari» mavzusidagi ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari, Toshkent, 14 aprel 2020. с. 34.
29. Нишанбаев С.З., Бобакулов Х.М., Нарбутова Д.А., Арипова С.Ф. Выделение и биологическая активность флавоноидов *Alhagi persarum* // V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», 20-23 мая 2020 г., г. Уфа. С. 116-117.

Авторферат «Фармацевтика» журналі тахририятгида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 15.12.2020 йил.  
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 60 нусха.  
Буюртма №22.

“Go To Print” ХК босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100