

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАЖАПОВ АЛИШЕР ЖУМАБАЕВИЧ

**«ФИТОФЕРОН» ДОРИВОР ЙИҒМАСИНИНГ
ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.17-фармакология ва клиник фармакология

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

УДК: 615.856.541.49.546.73

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ражапов Алишер Жумабаевич

«Фитоферон» доривор йиғмасининг фармако-токсикологик хусусиятлари..... 3

Ражапов Алишер Жумабаевич

Фармако-токсикологические свойства лекарственного сбора «Фитоферон»..... 21

Rajapov Alisher Jumabaevich

Pharmaco-toxicological characteristics of medicinal collection «Phytopheron»..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАЖАПОВ АЛИШЕР ЖУМАБАЕВИЧ

**«ФИТОФЕРОН» ДОРИВОР ЙИҒМАСИНИНГ
ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.17-фармакология ва клиник фармакология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**



Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/B159 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме) илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: Эргашева Мукаррам Журабаевна
биология фанлари доктори

Турсунходжаева Феруза Муратовна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот: Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Фаг.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «14» 07 соат 12.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38 факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (81 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2021 йил «28» 06 кун тарқатилди.
(2021 йил «28» 06 даги 21 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризасев
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С.Кариена
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш илмий котиби, ф.ф.д.,
профессор

Б.Ш.Шоисломов
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан берилган маълумотларга кўра, темир танқислиги анемияси билан касалланган беморлар сони йилдан йилга ошиб бормоқда. Темир танқислиги анемияси айникса, хомиладор аёллар ва ёш болалар ўртасида кенг тарқалган бўлиб, келажак авлоднинг сиҳат-саломатлигига ва мамлакатимизнинг иқтисодий – ижтимоий тараққиётига салбий таъсир кўрсатади. Шунинг учун маҳаллий хом-ашёлар асосида олинган анемияга қарши дори воситаларини яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда темир танқис анемиясини даволаш ва унинг олдини олишда доривор ўсимликлардан фойдаланиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада табиий хомашёлар асосидаги антианемик дори воситаларни фармако-токсикологик хусусиятларини ҳамда уларни гепатотроп ва иммун тизимига таъсирини аниқлаш, қондаги темир миқдорини ошириш механизминини ҳамда безарарлигини белгилаш, ушбу фармакотерапевтик гуруҳ воситаларининг ассортиментини кенгайтиришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда олиб борилётган ислоҳотлар натижасида маҳаллий доривор ўсимликлар асосида турли патологияларни олдини олиш ва даволаш учун дори воситаларни яратиш, терапевтик фаоллигини исботлаш, аҳолини безарар ва арзон препаратлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, анемия касаллигини даволаш учун ўсимлик манбалардан янги юқори самарадорликка эга, хавфсиз ва арзон дори воситаларни ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш муҳим илмий аҳамиятга эга ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва 2018 йил 23 январдаги ПК-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ 3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид бошқа мсъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий ўсимликлар асосида анемияга қарши дори воситаларини кимёвий таркибини ўрганиш, стандартлаш, уларни фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, ишлаб чиқиш, тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги Х.У.Алиев, Х.М.Комилов, М.С.Бахрамов, Х.К.Фирманкулов, С.Н.Аминов, А.А.Буглашов, А.А.Абдусаматов, А.Х.Анвон, Ф.Ф.Урманова, М.Ж.Аллаева каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё микёсида анемияга қарши ўсимликлар асосида дори воситаларини технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёриларини белгилаш, терапевтик фаоллиги ва безарарлигини ўрганиш, таъсир этиш механизминини белгилаш ва тиббиёт амалиётига қўллаш учун тавсиялар бериш бўйича тадқиқотлар қўйидаги олимлар томонидан олиб борилган: Д.С.Круглов, К.Г.Гуреевич, Л.И.Дворецкий, П.А.Воробьёв, R.O.Narasnga, P.S.Killi, S.F.Clark, H.Murekawa, P.W.Whiting, A.Clouston ва б.

Мазкур диссертация иши илк бор маҳаллий доривор ўсимликлар асосидаги йиғмалар ва улардан олинган курук экстрактниинг организм учун безарарлигини аниқлаш, фармакологик хусусиятларини ва самарадорлигини баҳолаш, янги антианемик дори воситаси сифатида тиббиёт амалиётида қўланиш тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Физиологик фаол моддалар ва биологик фаол қўшимчаларнинг фармако-токсикологиясини ўрганиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади «Фитоферон» дори воситасининг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

темир танқис анемиянинг турли тажриба моделларида «Фитоферон» дори воситасининг антианемик таъсирини аниқлаш;

«Фитоферон» дори воситасининг самарадорлигини гемолитик анемия кечимида баҳолаш;

«Фитоферон» дори воситасининг антианемик таъсир механизминини аниқлаш;

«Фитоферон» дори воситасининг гепатотроп ва иммун тизимига таъсирини ўрганиш;

«Фитоферон» дори воситасининг безарарлигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тубулғибаргли бўймадарон (*Achillea millefolium* L.), куштарон (*Polygonum aviculare* L.), ширин мия (*Glycyrrhiza glabra* L.), сув калампери (*Polygonum hydropiper* L.) ва доривор мойчечак

(*Matricaria chamomilla* L.) ўсимликлари курук экстрактлари, «Фитоферон» дори воситаси, «Фераск» дори воситаси, тажриба ҳайвонлари олинган.

Тадқиқотнинг предметини лаборатория ҳайвонларида моделлаштирилган нормал ва турли анемик ҳолатлар (кон зардоби, кон шаклли элементлари, суяк кўмиги, ферритин, эркин темир миқдори ва бошқа) ҳамда тажрибавий жигар, иммун тизимнинг бузилиши каби патологик ҳолатларга «Фитоферон»нинг фармакологик таъсирини аниқлаш ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишини бажариш давомида замонавий фармакологик, гематологик, биокимёвий, морфологик, токсикологик, иммунологик ва статистик қайта ишлаш усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор темир танқис анемиясининг тажриба усулларида «Фитоферон»нинг антианемик фаоллиги таниқли анемияга қарши «Фераск» дори воситасидан кам бўлмаган самарали таъсирга эгаллиги исботланган;

постгеморрагик анемия (ПГА) кечимида «Фитоферон» дори воситасининг антианемик таъсир механизми кон зардобиде камайган эркин темир ва ферритин миқдорларининг ошиши, суяк кўмиги қизил кон таначаларининг ишлаб чиқарилишининг кучайиши билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор «Фитоферон» дори воситасининг оксиллар синтезини ошириши, жигарни биосинтетик жараёнини фаоллаштириши, гепатотроп таъсирга эгаллиги ва иммун тизимни кучайтириши исботланган;

янги «Фитоферон» дори воситасининг маҳаллий қитиқлаш, кумулятив, аллергик, эмбриотоксик ва тератоген таъсирларга эга эмаслиги ҳамда юрак кон-томир, марказий ва периферик нерв тизими фаолиятига, ички органларнинг гистоморфологиясига салбий таъсир этмаслиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

«Фитоферон» темир танқислиги анемиясининг постгеморрагик турида гемо- ва эритропозс жараёнларини рағбатлантирувчи таъсири бўйича фераск препаратидан кам эмаслиги исботланган;

«Фитоферон» темир танқислиги билан боғлиқ бўлмаган анемиянинг гемолитик турида коамид дори воситаси каби самарали таъсир кўрсатиши аниқланган;

«Фитоферон» йиғмаси асосида яратилган биологик фаол қўшимчаниннг фармакологик самарадорлиги асосланган ҳамда безарарлиги аниқланган;

темир танқислиги анемиясини олдини олиш ва комплекс даволашда «Фитоферон» препаратини тавсия қилиш мумкинлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси лаборатория ҳайвонларининг етарли миқдордалиги, адекват фармакологик, биокимёвий, гематологик, морфологик, иммунологик усуллари қўлланилганлиги, олинган натижаларни статистик таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти «Фитоферон» дори воситасининг

постгеморрагик, алиментар, гемолитик анемия шаклларида анемияга қарши самарадорликни ва турли моделлаштирилган тажрибаларда жигар ва иммун тизимини фармакологик мувофиқлаштирувчи таъсирини намоён қилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анемияга қарши «Фитоферон» йиғмаси асосидаги БФҚнинг амалиётга татбиқ этилганлиги ҳамда «Фитоферон» дори воситасининг клиник олди ҳужжатлар жамланмаси тайёрланганлиги билан изоҳланади, бу эса уни темир танқис анемиясини моно-ва комплекс даволашда тавсия қилишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «Фитоферон» йиғмасининг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Фитоферон» фиточойи биологик фаол қўшимча учун техник шартлар «Ўзстандарт» агентлигини томонидан тасдиқланган (TS 02026972-001:2019) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 02026972-001:2019). Натижада, маҳаллий хомашё асосида самарали антианемик таъсирга эга БФҚни ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ қилиш имконини берган;

«Эритропоз жарраёнини баҳолаш усули» (19.02.2020 й., №8н-р/57) услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 16 мартдаги 8н-з/51-сон маълумотномаси). Натижада, анемия касаллигининг даражаларини, кечимини тўғри баҳолашда ёрдам берадиган тажрибавий усулларни коррекциялаш ва ривожландирган касалликларни эрта таъхислаш ҳамда даволаш тизимини такомиллаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 13 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олинган учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган нашрларда 8 та илмий мақолалар, жумладан 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазибалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда унинг амалий натижалари ўз

ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби адабиётлар шарҳи 2 қисмдан иборат. «**Темир танқис анемия касаллигининг патогенези ва заионавий фармакотерапияси**» деб номланган қисмида анемия турлари, келиб чиқиш сабаблари, ривожлантирувчи омиллар, мазкур касалликни даволашда қўлланиладиган дори воситалари, айниқса, темир этишмаслиги билан боғлиқ анемия турлари ва уларнинг замонавий фармакотерапияси ҳақидаги маълумотлар келтирилган. «**Доривор ўсимликларнинг анемия касаллигини даволашдаги аҳамияти**» қисмида анемияни даволашда ишлатиладиган ўсимликлар ва улардан тайёрланган дори воситаларнинг фармакологик таъсирлари қиёсий таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларда қўлланилган материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларининг умумий тавсифи келтирилган, тадқиқот усуллари тўлиқ баён этилган. Тадқиқотлар ўтказишда оғирлиги 18-24 г бўлган 144 та оқ сичқонлардан, оғирлиги 150-185 г бўлган 340 та оқ қаламушлардан, оғирлиги 2,5-3,8 кг бўлган 30 та қуёнлардан, оғирлиги 315-360 г бўлган 18 та денгиз чўчқаларидан ва оғирлиги 4,5-6,0 кг бўлган 8 та мушуклардан фойдаланилган.

«Фитоферон» дори воситасининг постгеморрагик анемияга таъсири Ўз.Р Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти ва ТТЛ қошидаги ОТМИТЛ билан ҳамкорликда олиб борилди. Бунда ваъни 146-172 г.ли 18 та лаборатория қаламушларида ва 12 та ваъни 2,5-3,8 кг.ли қуёнларда тақририй (8-9 мартаба) қон йўқотиш усули (М.М.Миррахимов ва б., 1976) бўйича ўрганилди: Фитопрепарат 30 кун мобайнида оғиз орқали лаборатория қаламушларига 0,75 - 1,5 мл. ваъни ҳисобида 5 мг/кг, 10 мг/кг ҳамда қуёнларга эса 0,5 мг, 1,0 мг/кг ҳисобида оғиз орқали берилди. Назорат гуруҳи ҳайвонларига таникли ангианемик препарат фераск (25 мг/кг) бериб борилди. Периферик қон кўрсаткичларининг таҳлили ВС-3000 (Mindray, P.R.China) гематологик анализаторида ўрганилди. Қон зардобидаги эркин темир миқдори унифицирланган калориметрик усул ёрдамида CYPRESS Diagnostics реактивлари (Бельгия) воситасида BA-88 A (Mindray, P.R.China) биокимёвий анализаторда аниқланди. Қон зардобидаги махсус ферритин оксиленинг миқдори каттик фазали иммунофермент усули ёрдамида «Алкор Био» компанияси (Россия) «ИФА-ферритин» реактивлари асосида MR-96A (Mindray, P.R.China) русумли микронланшетли ридерда ва қон зардобидаги биокимёвий кўрсаткичлар унифицирланган усул ёрдамида аниқланди.

Фитопрепаратнинг анемияни алиментар кечимига таъсири лаборатория қуёнларида кунига 50 г.дан қарам ва старли даражадаги сув 12-14 кун давомида парҳез ёрдамида чақирилди (Муҳидова Ф.М., 1999). Қон таҳлили тажриба бошлангунча, анемия ҳолатида ҳамда тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида ўтказилди.

«Фитоферон»нинг гемолитик камқонликка таъсири каллмушлар тери остига фенилгидразин гидрохлоридни 1 % ли эритмасидан 25 мг/кг дозада 5 кун давомида ҳар куни бир маротабадан юбориш орқали юзага чиқарилди. Анемияли каламушлар 30 кун давомида фитопрепарат (0,5 мг/кг; 10 мг/кг) билан даволанди. Таққослаш учун коамид дори воситаси ва назорат гуруҳи хайвонларига физиологик эритма оғиз орқали бериб борилди. Қон таҳлиллари анемиягача, анемия ҳолатида ва даволашнинг 15- ва 30-кунларида ўтказилди.

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

Диссертациянинг “Экспериментал изланишларнинг натижалари” деб номланган учинчи бобида олиб борилган тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси тақдим этилган.

«Фитоферон» дори воситасини анемиянинг постгеморагик турига таъсири лаборатория каламушларида ва қуёнларида ўрганилди. Каламушлардан такрорий қон чиқарилгандан сўнг қондаги гемоглобин миқдори нормага нисбатан 43% га, эритроцитлар миқдори эса 40% га камайди, ретикулоцитлар миқдори эса 48% га ошди. «Фитоферон» дори воситаси билан даволаш натижасида тажрибанинг 20-кунда 5 мг/кг миқдорда периферик қон кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 29,98 % ва 24,44 % га, 10 мг/кг да эса 35,6 % ва 31,1 % га ошганлиги ҳамда ретикулоцитлар миқдори 47,8 % га камайганлиги қайд этилди. Лейкоцитлар миқдорида деярли ўзгариш аниқланмади.

Навбатдаги тажрибаларда 10 мг/кг да фитопрепарат самарали таъсир этганлиги учун қуёнларда фақат шу миқдорда унинг таъсири ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

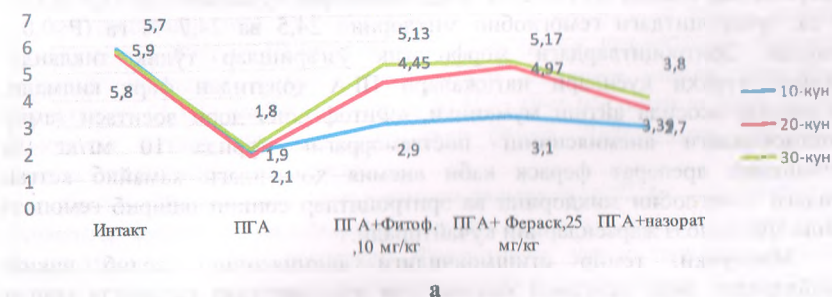
Экспериментал ПГА кечимида 9-кундаги лаборатория қуёнларининг гематологик кўрсаткичлари (n = 3, M±m)

Гуруҳлар	Лейкоцитлар, 10 ⁹ /л WBC	Лимфоцитларнинг абс. миқдори, 10 ⁹ /л	Моноцит, базофил, эозинофиллар аралашмасини абс. миқдори, 10 ⁹ /л	Гемоглобин, г/л	Эритроцитлар, г/л RBC	Гематокрит, % НСТ	Тромбоцитлар абс. сони, 10 ⁹ /л PLT	Тромбоцитлар, % РСТ
I гуруҳ (соғлом)	8,43±0,11	2,40±0,32	1,66±0,33	136±2,99	5,77±0,13	36,83±0,42	473,33±28,79	0,400±0,02
II гуруҳ, ПГА	7,03±0,06*	3,53±0,06**	1,0±0,07	55±1,83****	1,87±0,06****	20,37±0,30**	197,67±2,08****	0,150±0,01**
III гуруҳ, ПГА	7,43±0,09*	3,33±0,11**	1,40±0,16*	44±1,08****	1,83±0,04****	17,97±0,27**	199±1,10***	0,150±0,01**
IV гуруҳ, ПГА	7,40±0,19*	3,67±0,09**	1,15±0,10	48,10±1,30*	2,03±0,06****	23,07±0,40**	198±1,10***	0,180±0,01***

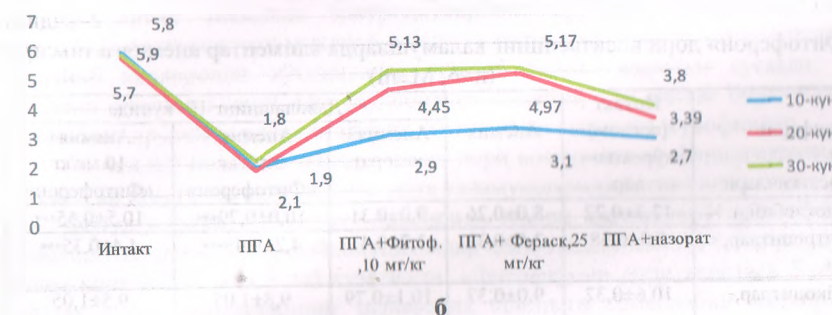
Изоҳ: * -интакт гуруҳга нисбатан ишонччилик даражаси ва фарқи, P≤0,01
 ** -интакт гуруҳга нисбатан ишонччилик даражаси ва фарқи, P≤0,02
 *** -интакт гуруҳга нисбатан ишонччилик даражаси ва фарқи, P≤0,05
 **** -интакт гуруҳга нисбатан ишонччилик даражаси ва фарқи, P≤0,001

Тажриба қуёнларидан қон чиқаришнинг 9-кунда периферик қондаги гемоглобин миқдори 63,7% (P≤0,001), эритроцитлар миқдори 65,5% (P≤0,001), гематокрит кўрсаткичи 41,4 % га интакт кўрсаткичларга нисбатан камайганлиги ва эритроцитлар морфологиясида анизоцитоз, пойкилоцитоз каби ўзгаришлар аниқланди.

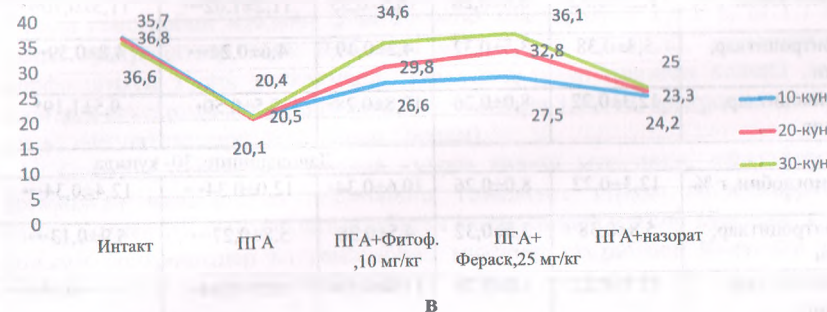
Гемоглобин, г/л



Эритроцитлар, 10⁹/л



Гематокрит кўрсаткичи, %



1-расм. «Фитоферон» дори воситасининг постгеморрагик анемияда қондаги гемоглобин (а), эритроцитлар (б) миқдори ва гематокрит кўрсаткичига (в) таъсири

Шунингдек, қондаги лейкоцитлар, тромбоцитлар сони, тромбоцит кўрсаткичи ҳам ишончлилиқ даражасида қамайди. «Фитоферон» (10 мг/кг) ва таққослаш учун олинган фераск дори воситаси даволашнинг 10-қунидан бошлаб ПГАда гемо- ва эритропозга самарали таъсир кўрсатди, тажрибанинг 30-қунида энг юқори натижа кўрсатиб назорат гуруҳига нисбатан қондаги гемоглобин миқдорини 26,4 ва 30,8% га (1-расм), эритроцитлар сонини 28,7 ва 29,4 % га, гематокрит кўрсаткичини 11,5 ва 15,4 % га, эритроцитдаги гемоглобин миқдорини 24,5 ва 24,7 % га ($P<0,05$) оширди. Эритроцитлардаги морфологик ўзгаришлар тўлиқ тикланди. Назорат гуруҳи қуёнлари натижалари ПГА ҳолатидан фарк қилмади. Натижалар асосида айтиш мумкинки, «Фитоферон» дори воситаси темир етишмовчилиги анемиясининг постгеморрагик турида 10 мг/кг да антианемик препарат фераск каби анемия ҳолатидаги қамайиб кетган қондаги гемоглобин миқдорини ва эритроцитлар сонини ошириб гемопоэз ҳамда эритропоз жараёнларини қучайтиради.

Маълумки, темир етишмовчилиги анемиясининг келиб чиқиш сабабларидан бири истеъмол қилинаётган озиқ-овқатлар таркибида етарли даражада оксиллар, витаминлар, макро- ва микроэлементларнинг, хусусан темир моддасининг етишмовчилигидир. (2-жадвал).

2-жадвал

«Фитоферон» дори воситасининг қаламушларда алиментар анемияга таъсири ($n=6, M\pm m$)

Периферик қон кўрсаткичлари	Интакт (соғлом) кўрсаткичлар	Анемия	Даволашнинг 10- қунида		
			Анемия+ назорат	Анемия+ 5 мг/кг «Фитоферон»	Анемия+ 10 мг/кг «Фитоферон»
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	9,0±0,31	10,0±0,79***	10,5±0,55***
Эритроцитлар, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	3,7±0,41	4,2±0,49***	4,4±0,35***
Лейкоцитлар, минг	10,6±0,32	9,0±0,37	10,1±0,79	9,8±1,05	9,5±1,05
Даволашнинг 20- қунида					
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	10,5±0,55	11,2±1,02***	11,5±0,70***
Эритроцитлар, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	4,2±0,49	4,6±0,24***	4,8±0,59***
Лейкоцитлар, минг	12,3±0,22	8,0±0,26	10,8±0,28*	9,5±0,50*	9,5±1,19*
Даволашнинг 30- қунида					
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	10,6±0,34*	12,0±0,34***	12,4±0,34***
Эритроцитлар, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	4,5±0,38	5,8±0,27***	5,9±0,13***
Лейкоцитлар, минг	12,3±0,22	8,0±0,26	11,0±0,33*	10,5±0,44*	10,4±0,258

Изох: *- назоратга нисбатан ишончлилиқ даражаси ва фарқи, $P<0,05$

** - анемияга нисбатан ишончлилиқ даражаси ва фарқи, $P<0,05$

«Фитоферон» дори воситаси таркибидаги ўсимликлар айнан оксиллар, витаминлар, макро- ва микроэлементларнинг, яъни темир моддаси ва унинг организмда ўзлаштирилишига ёрдам берувчи кобальт, мис, рух ва бошқа микроэлементларга бой бўлганлиги учун навбатдаги тажрибаларда унинг анемиянинг алиментар кечимида таъсири ўрганилди.

Алиментар анемия чақирилганда тажрибадаги қуёнлар периферик қондаги гемоглобиннинг миқдори дастлабки кўрсаткичларга қарағанда 35% га, эритроцитлар сони 39,7 % га қамайди. «Фитоферон» билан даволаш натижасида 5 мг/кг ва 10 мг/кг миқдорларда таъсир тажрибанинг 10-қунида уларнинг қондаги қамайган гемоглобин миқдори анемия ҳолатидаги кўрсаткичга (АХК) нисбатан 25 % ва 30 % га ($P<0,05$) ошди ва даволашнинг 30-қунида интакт кўрсаткичларга тенг бўлди. Лейкоцитлар миқдорида деярли ўзгаришлар қузатилмади.

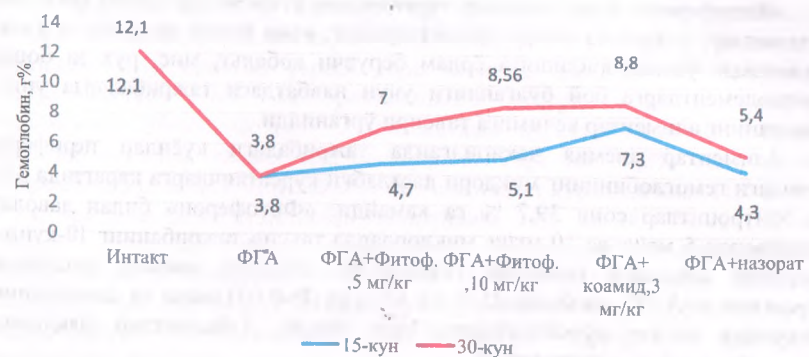
Демак, «Фитоферон» дори воситаси анемиянинг ПГА туридаги сингари алиментар кечимида ҳам самарали анемияга қарши таъсирга эга бўлиб, гемо- ва эритропозни рағбатлантиради. Фикримизча, унинг таркибидаги темир моддаси эндоген темир захирасининг ошишига олиб келади. Кобальт, рух, мис ва бошқа микроэлементлар эса темирнинг ўзлаштирилишига ижобий таъсир кўрсатади.

Гемолитик анемияда эритроцитларнинг ёрилиши натижасида қон зардобиди эритроцитлар миқдори ошади ва натижада гемдаги унинг миқдори қамайиб кислородни тўқималарга етказиб бериш жараёни сусаяди. Бу ҳолатни яхшилаш учун қон зардобиди темирни гем билан бирикшиши рағбатлантирувчи дори воситаларни тавсия этиш мақсадга мувофиқдир.

Айнан шу мақсадда «Фитоферон» дори воситасининг фенилгидразинли анемия кечимида таъсири лаборатория қаламушларида ўрганилди.

Фенилгидразин (25 мг/кг) таъсирида юқори даражадаги нейтрофили лейкоцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитозлар қайд этилди ва 43% қаламушларда ўлим ҳолати (7 тадан 3 та) қузатилди. «Фитоферон» дори воситаси 5 мг/кг дозада олган ҳайвонларнинг периферик қондаги гемоглобин миқдорини тажрибанинг 15-қунида 0,9 г % га, эритроцитлар сонини 0,3 млн. га, 10 мг/кг дозада эса мос равишда 1,3 г % ва 0,45 млн. га оширди. Даволашнинг 30-қунида гемоглобин миқдори 5 ва 10 мг/кг миқдорларда 1,6 г % ва 1,7 г % ҳамда эритроцитлар сони 0,55 млн ва 0,5 млн га ошди, эритроцитлар морфологияси тўлиқ тикланмади. Таққослаш учун олинган коамид дори воситаси таъсирида қондаги гемоглобин миқдори 3,5% га, эритроцитлар сони эса интакт натижаларга тенглашди (2-расм).

Олинган натижалар асосида ҳулоса қилиш мумкинки, «Фитоферон» ўрганилган миқдорларда анемиянинг гемолитик турида постгеморрагик ҳамда алиментар кечимларига нисбатан самарасизроқ таъсир кўрсатди, яъни қондаги эритроцитлар ва гемоглобин миқдори тажрибани 30-қунида ҳам интакт кўрсаткичларга тенглашмади.



а



б

2-расм. «Фитоферон» дори воситасининг гемолитик анемияда қондаги гемоглобин (а) ва эритроцитлар (б) миқдорига таъсири

Навбатдаги тажрибаларда «Фитоферон» дори воситасининг лаборатория қуёнларида постгеморрагик анемияда суяк кўмиги кўрсаткичларига таъсири ўрганилганда, эритробластлар ва пронормоцитлар назорат гуруҳига нисбатан 2,0 ва 1,5 мартага ошганлиги аниқланди (3-жадвал). Суяк кўмигининг оқ қон таначаларига, хусусан, лимфоцитлар, базофиллар, эозинофиллар, моноцитлар, нормобластлар ва бошқа кўрсаткичларига деярли таъсир этмади. Нормага ва назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқлар аниқланмади (3-жадвал).

Демак, «Фитоферон» дори воситаси 10 мг/кг миқдорда эритробластлар сонини ошириб, суяк кўмигидан қизил қон таначаларини ишлаб чиқарилишини кучайтиради, эритропоэз жараёнига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади.

3-жадвал

«Фитоферон» дори воситасининг экспериментал постгеморрагик анемияда суяк кўмиги элементларига таъсири (M±m; n=3)

Суяк кўмиги элементлари, % да	Норма	«Фитоферон» йиғмасы	Назорат
Миелобластлар	2,45±0,3	2,3±0,1	2,3±0,1
Нейтрофилли:			
- промиелоцитлар	4,5±0,4	4,3±0,8	4,7±0,7
- миелоцитлар	14,0±0,4	13,6±0,9^	13,0±0,2^
- метамиелоцитлар	15,0±0,5	16,0±0,6*	18,0±0,3^
- таёкчадроли	18,3±0,4	18,6±0,3*	17,7±0,4^
- сегментядроли	18,9±0,3	18,6±0,6*	17,0±1,0^
Эозинофиллар	0,2±0,01	0,2±0,02*	0
Базофиллар	0,1±0,03	0,2±0,02*	1,0±0,06^
Лимфоцитлар	4,64±0,4	4,4±0,2	5,0±0,9
Плазматик хужайралар	0	0	0
Моноцитлар	0,3±0,1	0	0
Ретикуляр хужайра	1,7±0,2	1,8±0,5*	2,0±0,4^
Эритробластлар	1,1±0,1	2,4±0,1*^	1,4±0,07
Пронормоцитлар	0,8±0,2	1,3±0,02*^	0,6±0,03^
Нормоцитлар:			
- базофилли	2,6±0,2	2,9±0,03*^	2,3±0,05
- полихроматофилли	11,4±0,4	12,0±1,2*^	11,6±0,7
- оксифилли	1,0±0,3	1,4±0,4*^	0,9±0,08^

Изоҳ: ^ нормага нисбатан ишончлилиқ даражаси ва фарқи P≤0,05

*- назоратга нисбатан ишончлилиқ даражаси ва фарқи P≤0,05

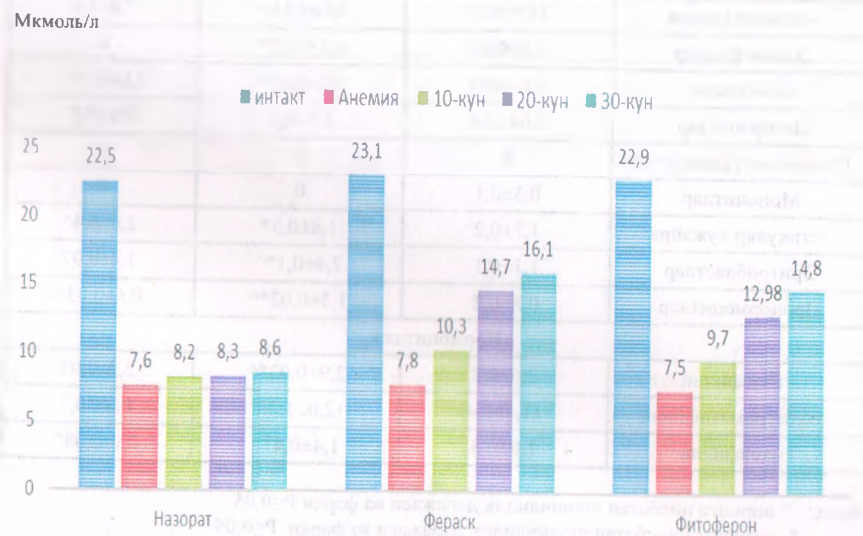
Маълумки, темир етишмовчилиги анемиясида қон зардобидаги эркин темир миқдори ва темирнинг ташилишини бошқарувчи трансферрин, ферритин оксилларининг миқдорлари муҳим аҳамиятга эга.

Шунинг учун темир танқис анемиясининг диагностикаси ва дифференциялашувини тулиқ баҳолаш мақсадида навбатдаги тажрибаларда лаборатория қуёнларида «Фитоферон» дори воситасининг темир етишмовчилиги билан боғлиқ анемиянинг постгеморрагик турида қон зардобидаги эркин темир ҳамда ферритин миқдорларига таъсири аниқланди ва таҳлил қилинди.

Олинган натижалар 3- ва 4-расмларда келтирилган.

Постгеморрагик анемия чақирилганда лаборатория қуёнлари қон зардобида гемоглобин, эритроцитлар, тромбоцитлар, эритроцитдаги

гемоглобин миқдорлари ва гематокрит кўрсаткичларидан ташқари эркин темир ҳамда ферритин оксилнинг миқдорлари ҳам камайиб кетди (3,4-расм). «Фитоферон» дори воситаси билан 10 мг/кг миқдорда тажрибанинг 10- ва 20-кунига келиб уларнинг миқдорлари назоратга нисбатан $P < 0,01$ аниқлик даражасида ошганлиги, 30-кунда эса $P < 0,001$ ишончлилик даражасида ошиб нормага тенглашгани аниқланди. «Фитоферон» дори воситаси тажрибанинг 10-кунидан бошлаб қон зардобидаги эркин темир миқдорини анемияга ва назоратга нисбатан 9,43 ва 8,7 мкмоль/л га ($P < 0,05$) аниқлик даражасида оширди. Даволашнинг 20-кунда мос равишда 12,4 ва 10,5 мкмоль/л га ($P < 0,05$) ва 30-кунда препаратнинг самарадорлиги ($22,8 \pm 0,12$ мкмоль/л) интакт кўрсаткичларга ($22,87 \pm 0,17$ мкмоль/л) тенглашди.



3-расм. «Фитоферон» дори воситасининг постгеморрагик анемияда қон зардобидаги эркин темир миқдорига таъсири

Таққослаш учун олинган анемияга қарши фераск дори воситаси таъсирида қон зардобидаги эркин темир миқдори даволашнинг 10-, 20-кунларида анемияга ва назоратга нисбатан 9,5 ва 9,07 мкмоль/л га ($P < 0,05$) ҳамда 12,9 ва 11,3 мкмоль/л га ($P < 0,01$) ошганлиги, 30-кунда эса интакт кўрсаткичларга тенглашганлиги аниқланди. Назорат гуруҳида ($22,53 \pm 0,19$ мкмоль/л) қон зардобидаги эркин темир миқдори тажрибанинг 30-кунда ($14,67 \pm 0,15$ мкмоль/л) ҳам нормадан анча паст бўлганлиги қайд этилди (3-расм).



4-расм. «Фитоферон» дори воситасининг постгеморрагик анемияда қондаги ферритин миқдорига таъсири

«Фитоферон» дори воситаси 10 мг/кг миқдорда қон зардобидаги ферритин оксили миқдорига ҳам самарали таъсир этиб, даволашнинг 10-кунда анемия ва назорат кўрсаткичига нисбатан 1,5 ва 0,7 нг/мл. га ($P < 0,01$), 20-кунда 2,42 ва 0,98 нг/мл. ($P < 0,001$) га оширди. Даволашнинг 30-кунда эса интакт кўрсаткичларга тенглашди. Таққослаш учун олинган фераск дори воситаси қон зардобидаги ферритин миқдорига даволашнинг 10- ва 20-кунларида «Фитоферон»га нисбатан самаралироқ таъсир кўрсатиб анемияга нисбатан 1,56 ва 2,73 нг/мл га ($P < 0,001$) оширди. Даволашнинг 30-кунда эса «Фитоферон» дори воситаси билан бир хил таъсир кўрсатди.

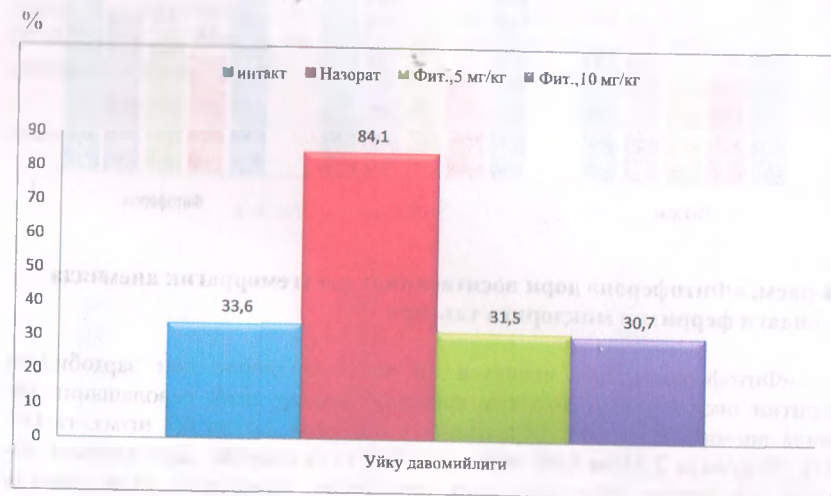
Назорат гуруҳида даволашнинг 30-кунда ҳам қон зардобидаги ферритин миқдори интактга нисбатан ($8,4 \pm 0,51$ нг/мл) жуда пастлиги ($5,0 \pm 0,16$ нг/мл) аниқланди (4-расм).

Олинган натижалардан хулоса қилиш мумкинки, «Фитоферон» дори воситасининг антианемик таъсир механизмини суяк қўмигидан қазил қон таначаларининг ажралишини кучайтириши ва уларнинг периферик қондаги миқдорини ошириши, қон зардобидаги етишмаётган темир ва темирнинг ўзлаштирилишида муҳим аҳамиятга эга бўлган ферритин миқдорини ошириши билан изоҳлаш мумкин.

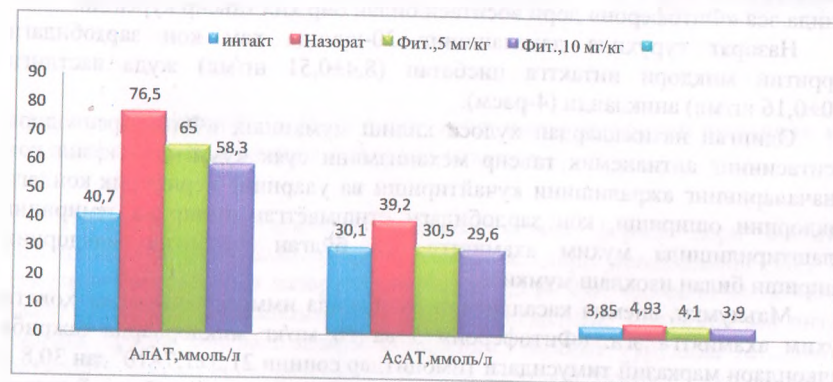
Маълумки, анемия касаллигини даволашда иммун тизимининг ҳолати муҳим аҳамиятга эга. «Фитоферон» 5 ва 10 мг/кг миқдорларда тажриба сичқонлари марказий тимусидаги тимоцитлар сонини $21,3 \pm 1,7 \times 10^6$ дан $30,8 \pm 2,4 \times 10^6$ ва $31,9 \pm 2,5 \times 10^6$ ва (1,45 ва 1,50 марта) га оширди. Суяк қўмидаги ҳужайраларнинг пролиферациясини кучайтириб, суяк қўмиги ҳужайраларининг миқдорини назорат гуруҳидагига нисбатан 1,60 ва 1,53

мартага кўпайтирди. Шунингдек, периферик орган лимфа безларининг хужайралар сонини назоратга қараганда ўрганилган миқдорларда 1,70 ва 1,64 мартага ($10,9 \pm 0,6 \times 10^6$ дан $18,5 \pm 1,1 \times 10^6$ ва $17,9 \pm 1,0 \times 10^6$) гача оширди. Демак, «Фитоферон» дори воситаси кўй эритроцитларига нисбатан бирламчи иммунологик жавоб реакциясини ҳамда периферик қонда эритроцитларга нисбатан антизиддитаначалар ҳосил бўлишини кучайтиради.

Навбатдаги тажрибаларда «Фитоферон» дори воситасининг жигарнинг биосинтетик фаоллигига таъсири ўрганилди (5-расм).



5-расм. «Фитоферон» дори воситасининг ўткир токсик гепатитда уйку давомийлигига таъсири



6-расм. «Фитоферон» дори воситасининг ўткир токсик гепатитда биокимёвий кўрсаткичларга таъсири

Фитопрепарат таъсирида каламушларда жигарнинг гепатоцит хужайраларидаги сусайган монооксигеназа ферментлар фаоллиги (ўткир гепатит кечимида) ошганлиги аниқланди. Олинган натижаларга кўра, «Фитоферон» таъсирида 3 кун давомида «Тексенал билан юзага чиқарилган уйку» вақтини назорат гуруҳига нисбатан 5 мг/кг миқдорда 52,5 % гача, 10 мг/кг да эса 53,3 % га қисқартирилганлиги (5-расм), нормага нисбатан ошган АлТ, АсТ ва билирубин миқдорини ($40,7 \pm 4,2$ дан $76,5 \pm 3,45$ гача ва $30,1 \pm 3,21$ дан $37,2 \pm 8,3$ гача) 10 мг/кг миқдорда назорат гуруҳига нисбатан 24%, 20,4 % ва 16,4% га камайтирилганлиги аниқланди.

Олинган натижалар 6-расмда келтирилган.

Демак, «Фитоферон» жигарнинг биосинтетик фаоллигини кучайтириб оксиллар синтезини оширади ва организмдаги темир алмашинуви жараёнларини кучайтиради.

Кейинги тажрибаларда «Фитоферон» дори воситасининг кливик олди текширувлари ўтказилди. «Фитоферон» 5-10 мг/кг миқдорларда адреналин таъсирида кўтарилган лаборатория ҳайвонларининг қон босимига деярлик таъсир кўрсатмади. 25-50 мг/кг миқдорларда қон босимини 25-40 мл рт.ст.гача 40-60 дақиқа давомида туширди. 5-15 мг/кг миқдорда қисқа муддатга тажрибадаги ҳайвонларнинг юрак уришини сезиларли даражада (8-14%) камайтирди. Ушбу миқдорларда фитопрепарат нафас олиш частотасига таъсир қилмади.

Фитопрепаратнинг ўткир заҳарлилиги лаборатория сичқонларида 6,2 мг/кг - 52,4 мг/кг миқдорларда ўрганилганда, кичик миқдорларда ҳайвонларнинг ҳолатига салбий таъсир этмаганлиги, нисбатан катта дозаларда (50 мг/кг - 80 мг/кг) уларнинг нафас олиш частотасини оширилганлиги ва безовталаниш қақирганлиги кузатилди, лекин ўлим ҳолати қайд этилмади.

Демак, «Фитоферон» кам заҳарли дори воситалари (IV-синф) қаторига киради. Унинг сурункали заҳарлилиги ўрганилганда, қон шаклли элементлари, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари ҳамда каламуш органларининг гистоморфологик тузилишига салбий таъсир этмаслиги аниқланди.

«Фитоферон» дори воситаси маҳаллий, аллергия таъсирлардан ҳоли бўлиб, унинг миқдори оширилганда ҳам орган ва тўқималарда тўпланмаслиги, шунингдек каламушлар ҳомиласига ва унинг ривожланишига салбий таъсир этмаслиги тажрибалар асосида исботланди.

ХУЛОСАЛАР

1. «Фитоферон» дори воситаси темир танқислиги анемиясининг постгеморрагик ва алиментар турларида анемияга қарши самарадор ва бу таъсири бўйича «Фераск» дори воситасидан қолишмаслиги намоён бўлди.
2. «Фитоферон» дори воситасининг анемияга қарши таъсир механизми организмнинг қон ҳосил бўлиш жараёнини рағбатлантириши, қон зардобидаги эркин темир, ферритин миқдорларини ошириши билан боғлиқлиги белгиланди.

3. «Фитоферон» гемолитик анемия кечимида антианемик самарадорлиги буйича коамид препаратидан қолишмаслиги аниқланди.
4. «Фитоферон» гепатотроп таъсир кўрсатиб, оқсиллар синтезини ошириши, жигарни биосинтетик жараёнини фаоллаштириши ва иммун тизимни кучайтириб темир танқис анемиясини патогенетик даволашга асос солиши белгиланди.
5. «Фитоферон» дори воситасининг кам захарлилиги, маҳаллий қитиқлаш, кумулятив, аллергияк, эмбриотоксик ва тератоген таъсирларни келтириб чиқармаслиги, юрак қон-томир, нафас, марказий ва периферик нерв тизими фаолиятига салбий таъсир этмаслиги намоён бўлди.

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
РАЗОВЫЙ УЧЕНЫЙ СОВЕТ
НА БАЗЕ УЧЕНОГО СОВЕТА № DSc.04/30.12.2019.Far.32.01
ПО ПРИСВОЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

РАЖАПОВ АЛИШЕР ЖУМАБАЕВИЧ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА «ФИТОФЕРОН»**

14.00.17-Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**



Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В 2019.4.PhD/B 159.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (по адресу www.zivonet.uz)

Научный руководитель: Аллаева Мунира Журакуловна
Доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: Эргашева Мукаррам Журабаевна
Доктор биологических наук

Турсунходжаева Феруза Муратовна
Доктор биологических наук

Ведущая организация: Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится на «14» 07 2021 года в 12.00 часов на заседании Разового 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 8А. Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «28» 06 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 21 от «28.06» 2021 года).



К.С.Ризаев

Президент Разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Ё.С.Кариева

Член секретарь Разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.ф.н., профессор

Б.Ш.Шоисломов

Председатель научного семинара Разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество больных железодефицитной анемией (ЖДА) увеличивается из года в год. ЖДА особенно распространена среди детей младшего возраста и беременных женщин, и оказывает негативное медико-социальное значение на здоровье будущего поколения и социально-экономического развития Республики. Поэтому разработка антианемических препаратов, полученных на основе местного растительного сырья, является весьма актуальной.

В мире проводятся научные исследования по использованию лекарственных растений для лечения и профилактики железодефицитной анемии. В связи с этим особое внимание уделяется определению фармако-токсикологических свойств противоанемических препаратов на основе природного сырья, а также их гепатотропного действия и влияния на иммунную систему, установления механизма повышения содержания железа в крови и безвредности, расширения ассортимента лекарственных средств данной фармакотерапевтической группы.

В результате широкомасштабных мер, принимаемых сегодня в республике, достигаются определенные результаты в дальнейшем развитии обеспечения населения эффективными, безвредными лекарственными средствами. В четвертой главе Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям по дальнейшему развитию Республики Узбекистана 2017-2021 годы определены важные задачи дальнейшего развития «фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями...»¹. В связи с этим важное научное имеет создание новых высокоэффективных, безопасных и недорогих лекарственных средств и биологически активных добавок из растительных сырья для лечения анемии.

В связи с этим, одной из актуальных научных и практических задач является поиск лекарственных средств с антианемическими свойствами особенно среди растительных источников, создание на их основе медицинских препаратов и биологически активных добавок.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также Указом Президента Республики Узбекистан УП-5707 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП – 4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В области изучения химического состава, стандартизации противоанемических лекарственных средств, созданных на основе местных растений, изучения их фармако-токсикологических характеристик, внедрение их в медицинскую практику, особое значение имеют научные исследования таких ведущих местных ученых, таких как: Х.У.Алиев, Х.М.Камилов, М.С. Бахрамов, Х.К.Фарманкулов, С.Н.Аминов, А.А.Бугланов, А.А.Абдусаматов, А.Х.Авазов, Ф.Ф.Урманова, М.Ж.Аллаева.

В мировой практике следующими учеными были проведены исследования с целью разработки технологии антианемических средств из растительного сырья, установления стандартов качества, изучения терапевтической активности и безвредности, определения механизма действия и разработка рекомендаций для применения в медицинской практике: Д.С.Круглов, К.Г.Гуреевич, Л.И.Дворецкий, П.А.Воробьев, R.O. Narasnga, P. S.Killi, S.F. Clark, H. Murekawa, P.W. Whiting, A.Clouston и др.

Настоящая диссертация является первым научным исследованием по определению безвредности для организма, сухих экстрактов и их сборов на основе местных лекарственных растений и оценке их фармакологических свойств, эффективности, рекомендации их использования в медицинской практике в качестве нового антианемического препарата.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Изучение фармако-токсикологии физиологически активных веществ и биологически активных добавок».

Целью исследования является определение фармако-токсикологической характеристики «Фитоферон».

Задачи исследования:

определение антианемического действия препарата «Фитоферон» при различных экспериментальных железодефицитных анемиях;

оценка эффективности препарата «Фитоферон» при экспериментальной гемолитической анемии;

изучение механизма антианемического действия препарата «Фитоферон» при постгеморрагической анемии;

изучение гепатотропного действия «Фитоферон» и влияние на иммунную систему организма;

изучение безопасности препарата «Фитоферон».

Объект исследования. Объектом исследования явились тысячелистник

обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), горец птичий (*Polygonum aviculare* L.), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), горец перечный (*Polygonum hydropiper* L.), ромашка лекарственная (*Matricaria chamomilla* L.), БАД, полученные на их основе, а также сбор сухих экстрактов – препарат «Фитоферон», препарат фераск, лабораторные животные.

Предмет исследования. Предмет исследования составляет определение фармакологического действия фитоферона в норме и различных модулируемых анемических состояниях, у лабораторных животных (сыворотка, кровяные элементы, костный мозг, ферритин, содержание свободного железа и т. д.), а также при патологических состояниях печени и иммунной системы.

Методы исследования. В ходе выполнения научной работы были использованы современные фармакологические, гематологические, биохимические, морфологические, токсикологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые экспериментальными методами лечения железодефицитной анемии доказано, что антианемическая активность «Фитоферона» не менее эффективна, чем у известного препарата «Фераск»;

установлено, что механизм антианемического действия «Фитоферон» при постгеморрагической анемии связан с повышением концентрации сниженного свободного железа и ферритина в сыворотке крови у экспериментальных кроликов и с усилением выработки красных кровяных телец в костном мозге;

впервые доказано, что препарат «Фитоферон» увеличивает синтез белка, активизирует биосинтетические процессы в печени, оказывает гепатотропное действие и укрепляет иммунную систему;

доказано, что новый препарат «Фитоферон» не обладает местно раздражающим, кумулятивным; алергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действием, а также не оказывает негативного действия на деятельность сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной систем, на гистоморфологию внутренних органов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показано, что «Фитоферон» не менее эффективен, чем препарат фераск, в стимуляции гемо- и эритропоэза при постгеморрагической форме железодефицитной анемии;

доказано, что «Фитоферон» при гемолитической анемии оказывает такое же антианемическое действие, как и препарат коамид.

установлена фармакологическая эффективность и безопасность биологически активной добавки, полученного на основе сбора Фитоферон.

было установлено, что «Фитоферон» можно рекомендовать для профилактики и комплексного лечения железодефицитной анемии.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием достаточного числа лабораторных животных, с использованием адекватных фармакологических,

биохимических, гематологических, морфологических, иммунологических методов, с применением статистической обработкой полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость результатов исследования подтверждается тем, что препарат «Фитоферон» проявляет антианемический эффект при постгеморрагической, алиментарной, гемолитической анемии и оказывает фармакокорректирующее действия на печень и иммунную систему в различных экспериментальных моделях.

Практическая значимость результатов исследования объясняется внедрением биологически активной добавки полученного на основе антианемического сбора «Фитоферон», а также составлением комплекта доклинической документации препарата «Фитоферон», который служит для рекомендации в моно- и комплексном лечении железодефицитной анемии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по фармакологической эффективности препарата «Фитоферон»:

утверждены Агентством «Узстандарт» технические условия (Тс 02026972-001:2019) на разработанный фиточай «Фитоферон» (биологическую активную добавку), технологическая инструкция (ТИ 02026972-001:2019) утверждена Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№ 112/009796. 19.03.2019. В результате дана возможность внедрения БАДа, обладающая антианемическим действием на основе местного сырья;

разработаны методические рекомендации на тему: «Метод оценки процесса эритропоэза» и утверждены министерством здравоохранения Республики Узбекистан (справка № 8 н-з/51 от 16 марта 2021 года). Данные методические рекомендации дают возможность коррекции экспериментальных методов, способствующие правильной оценке степени и течения анемии, ранней диагностике развивающегося заболевания и совершенствования системы лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 2 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 23 научных работ, из них 8 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 6 статьи опубликованы в республиканских и 2 статья в зарубежном журнале.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность, значимость и востребованность темы диссертации и проведенных исследований, освещена степень изученности проблемы, определены цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость исследования. Представлены сведения по внедрению в практику и апробации результатов исследования, об опубликованных работах по теме диссертации, а также об объёме и структуре диссертации.

Первая глава диссертации включает обобщение научной литературы и состоит из двух частей. В первой части под наименованием «Патогенез и современная фармакотерапия железодефицитной анемии» приведены сведения о видах анемии, причинах ее возникновения, факторах развития, лекарственных средствах, применяемых в лечении данного заболевания, в особенности, о видах анемии, связанных с дефицитом железа, и их современной фармакотерапии. Во второй части под наименованием «Значение лекарственных средств в лечении анемии» приведен сравнительный анализ растений, используемых в лечении анемии, и фармакологического действия изготовленных из них лекарственных средств.

Во второй главе диссертации «Материал и методы исследования» приведена общая характеристика материала и методов исследования. При проведении экспериментов были использованы 144 белых мышей массой 18-24 г, 340 белых крыс массой 150-185 г, 30 кроликов массой 2,5-3,8 кг, 18 морских свинок массой 315-360 г. и 8 кошек массой 4,5-6,0 кг.

Изучение воздействия препарата «Фитоферон» на постгеморрагическую анемию велось в сотрудничестве с НИИ Гематологии и переливания крови РУз и МНИЛ при ТМА. При этом на 18 лабораторных крысах массой 146-172 г. и 12 кроликах массой 2,5-3,8 кг проведены исследования (8-9 циклов) методом кровопотери (М.М.Миррахимов и др., 1976): Фитопрепарат в течение 30 дней вводили лабораторным крысам перорально в дозе 0,75 - 1,5 мг, из расчета 5 мг/кг, 10 мг/кг, а также кроликам перорально в дозе 0,5 мг, из расчета 1 мг/кг. Животным контрольной группы вводили известный антианемический препарат фераск (25 мг/кг). Анализ показателей периферической крови проводился с помощью гематологического анализатора BC-3000 (Mindray, P.R.China). Содержание свободного железа в сыворотке крови исследовалось путем унифицированного калориметрического метода с помощью реактивов CYPRESS Diagnostics (Бельгия) на биохимическом анализаторе BA-88 A (Mindray, P.R.China). Концентрация специфического белка ферритина в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом на базе твердой фазы, с помощью реактивов «ИФА-ферритин» компании «Алкор Био» (Россия) на микропланшетном ридере марки MR-96A (Mindray, P.R.China).

Биохимические показатели сыворотки крови определялись унифицированным методом.

Действие фитопрепарата на течение алиментарной анемии изучалось у лабораторных кроликов с помощью диеты: 50 г капусты и воды вводили каждый день в течение 12-14 дней (Мухидова Ф.М., 1999). Анализы крови проводились до начала опытов и при алиментарной анемии, а также на 10-й, 20-й и 30-й день опытов.

Действие препарата «Фитоферон» на гемолитическую анемию изучалось на основе анемии, вызванной путем ежедневного однократного подкожного введения крысам 1 % раствора фенилгидразина хлоргидрата в дозе 25 мг/кг в течение 5 дней.

После вызванной анемии, лабораторным животным в течение 30 дней вводили фитопрепарат в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг. Для сравнения, другой группе давали перорально препарат коамид, а животным контрольной группы – физиологический раствор. Анализы крови проводились до анемии, в состоянии вызванной анемии и на 15-й и 30-й день лечения.

Все полученные результаты были проанализированы с помощью вариационных статистических методов с использованием t-критерия Стьюдента, на базе программы STATISTICA version 6. Stat Soft, inc. (2006).

В третьей главе диссертации под наименованием «**Результаты экспериментальных исследований**» представлены результаты проведенных исследований и их обсуждение.

Влияние препарата «Фитоферон» на постгеморрагическую анемию изучалось на лабораторных крысах и кроликах. После повторной кровопотери у крыс содержание гемоглобина в крови снизилось по сравнению с нормой на 43%, содержание эритроцитов на 40%, а содержание ретикулоцитов понизилось на 48%. В результате лечения препаратом «Фитоферон» в дозе 5 мг/кг на 20-й день опытов отмечено, что показатели периферической крови увеличились по сравнению с показателями контрольной группы на 29,98 % и 24,44 %, а при дозе 10 мг/кг на 35,6 % и 31,1 % соответственно, а содержание ретикулоцитов снизилось на 47,8 %. Изменений в содержании лейкоцитов практически не выявлено.

Поскольку фитопрепарат проявлял эффективное действие в дозе 10 мг/кг, в последующих опытах на кроликах изучалось его действие только в данной дозе.

Как показали опыты, на 9-й день кровопотери у кроликов содержание гемоглобина в периферической крови снизилось на 63,7 % ($P \leq 0,001$), содержание эритроцитов - на 65,5 % ($P \leq 0,001$), показатель гематокрита - на 41,4 % по сравнению с показателями интактных животных, и в морфологии эритроцитов были выявлены такие изменения, как анизоцитоз, пойкилоцитоз. Количество лейкоцитов, тромбоцитов в крови ($P \leq 0,05$), тромбоцитный показатель ($P \leq 0,05$), количество ряда мононуклеарных клеток ($P \leq 0,05$) также снизились на достоверном уровне.

Полученные данные приведены в таблице 1 и рис. 1.

Таблица 1

Гематологические показатели у лабораторных кроликов при экспериментальной ПГА (9-й день, $M \pm m$)

Группы	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ WBC	Абс. количество лимфоцитов, $10^9/\text{л}$	Моноциты, базофилы, эозинофилы абс. количество, $10^9/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, г/л RBC	Гематокрит, % HCT	Тромбоциты абс. количество, $10^9/\text{л}$ PLT	Тромбоцит % PCT
I группа (норма)	8,43±0,11	2,40±0,32	1,66±0,33	136±2,99	5,77±0,13	36,83±0,42	473,33±28,79	0,400±0,02
II группа	7,03±0,06*	3,53±0,06**	1,0±0,07	55±1,83* ***	1,87±0,06 ****	20,37±0,30** **	197,67±2,08****	0,150±0,01**
III группа	7,43±0,09*	3,33±0,11**	1,40±0,16	44±1,08* ***	1,83±0,04 ****	17,97±0,27** **	199±1,10****	0,150±0,01** *
IV группа	7,40±0,19*	3,67±0,09**	1,15±0,10	48,10±1,30****	2,03±0,06 ****	23,07±0,40** **	198±1,10****	0,180±0,01** *

Примечание:

*- степень достоверности и расхождение относительно с интактной группой, $P \leq 0,01$

** - степень достоверности и расхождение относительно с интактной группой, $P \leq 0,02$

*** - степень достоверности и расхождение относительно с интактной группой, $P \leq 0,05$

**** - степень достоверности и расхождение относительно с интактной группой, $P \leq 0,001$

«Фитоферон» (10 мг/кг) и препарат сравнения фераск, начиная с 10-го дня лечения при ПГА, оказали эффективное действие на гемо- и эритропоз, на 30-й день опытов был зафиксирован наивысший результат, по сравнению с контрольной группой содержание гемоглобина в крови повысилось на 26,4 и 30,8%, количество эритроцитов – на 28,7 % и 29,4 %, гематокритный показатель - на 11,5 % и 15,4 % (рис.1), содержание гемоглобина в эритроцитах - на 24,5 % и 24,7 % ($P < 0,05$). Морфологические изменения в эритроцитах были полностью устранены. Результаты у кроликов контрольной группы не отличались от показателей при ПГА. На основании данных результатов можно сказать, что препарат «Фитоферон», как и антианемический препарат фераск, при постгеморрагическом виде железодефицитной анемии в дозе 10 мг/кг повышает содержание гемоглобина в крови, снижающееся в состоянии анемии, и усиливает процессы гемопоэза и эритропоза.

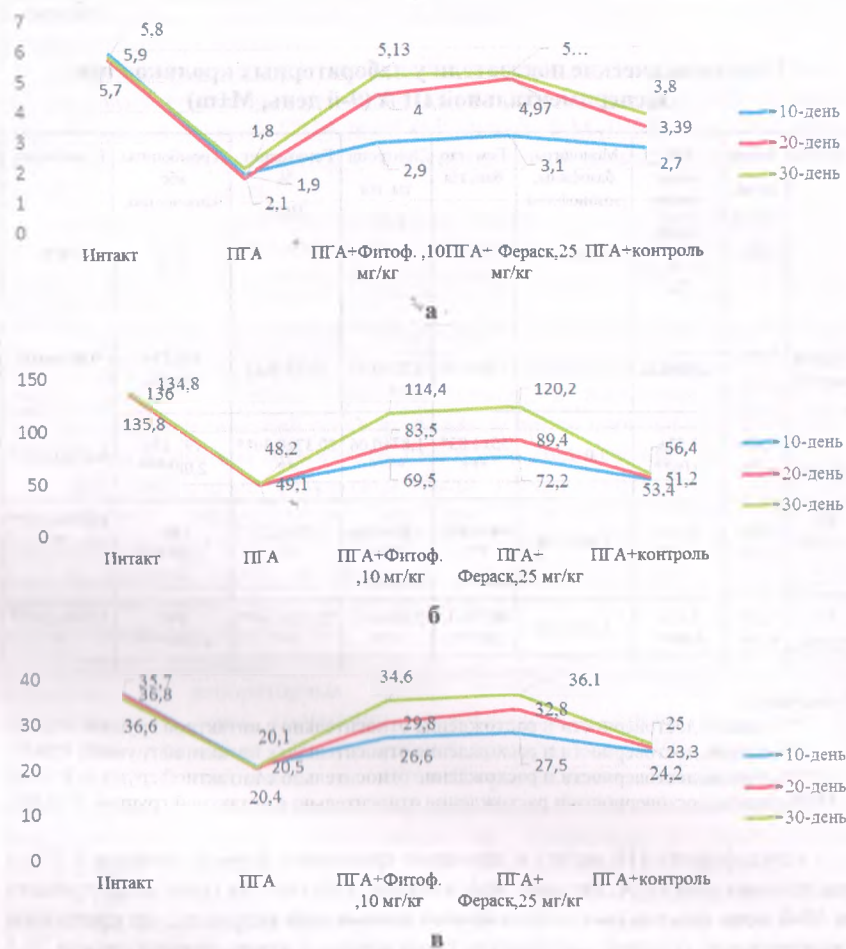


Рис.1. Влияние «Фитоферон» на количества гемоглобина (а), эритроцитов (б) и на гематокрит (в) в крови при экспериментальной постгеморрагической анемии (ПГА).

Как известно, одной из причин возникновения железодефицитной анемии является недостаток в составе рациона (потребляемых продуктов питания) белков, витаминов, макро- и микроэлементов, в частности, железа в достаточном объеме. Поскольку растения, входящие в состав препарата «Фитоферон», богаты различными веществами, а именно белками, витаминами, макро- и микроэлементами, в частности, железом, а также веществами, способствующими его усвоению в организме - микроэлементами кобальтом, медью, цинком и другими, то в последующих

опытах изучалось их действие на течение алиментарной анемии. При вызванной алиментарной анемии содержание гемоглобина в периферической крови кроликов снизилось по сравнению с исходными показателями на 35 %, количество эритроцитов на 39,7 % (табл.2).

Таблица 2
Влияние сбора «Фитоферон» на течение алиментарной анемии у крыс (n=6, M±m)

Показатели периферической крови	Интакт (здоров) показатели	Анемия	На 10-й день лечения		
			Анемия+ контрольная	Анемия+ 5 мг/кг «Фитоферон»	Анемия+ 10 мг/кг «Фитоферон»
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	9,0±0,31	10,0±0,79***	10,5±0,55**
Эритроциты, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	3,7±0,41	4,2±0,49***	4,4±0,35***
Лейкоциты, тыс.	10,6±0,32	9,0±0,37	10,1±0,79	9,8±1,05	9,5±1,05
На 20-день лечения:					
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	10,5±0,55	11,2±1,02***	11,5±0,70**
Эритроциты, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	4,2±0,49	4,6±0,24***	4,8±0,59***
Лейкоциты, тыс.	12,3±0,22	8,0±0,26	10,8±0,28*	9,5±0,50*	9,5±1,19*
На 30-день лечения:					
Гемоглобин, г %	12,3±0,22	8,0±0,26	10,6±0,34*	12,0±0,34***	12,4±0,34**
Эритроциты, млн	5,8±0,38	3,5±0,32	4,5±0,38	5,8±0,27***	5,9±0,13***
Лейкоциты, тыс.	12,3±0,22	8,0±0,26	11,0±0,33*	10,5±0,44*	10,4±0,258

Примечание: * - степень точности и расхождение по сравнению с интактной группой P<0,05
** - степень точности и расхождение по сравнению с интактной группой P<0,05

Таким образом, препарат «Фитоферон» обладает эффективным противоанемическим действием при алиментарной анемии, так и при ПГА, и стимулирует гемо- и эритропоз. По нашему мнению, содержащиеся в его составе железо приводит к увеличению эндогенных запасов этого элемента. А кобальт, цинк, медь и другие микроэлементы оказывают положительное влияние на усвояемость железа.

При видах анемии, не связанных с дефицитом железа, в частности, при гемолитической анемии из-за гемолиза эритроцитов повышается содержание эритроцитов в сыворотке крови, в результате чего снижается содержание в них гема, и ослабевает процесс доставки кислорода к тканям. Для улучшения данного состояния целесообразно рекомендовать пациентам лекарственные средства, стимулирующие соединения содержащие в своём составе железа с

гемом в сыворотке крови. Именно с этой целью было изучено действие препарата «Фитоферон» на течение фенилгидразиновой анемии на лабораторных крысах.

Полученные данные приведены в рис.2.

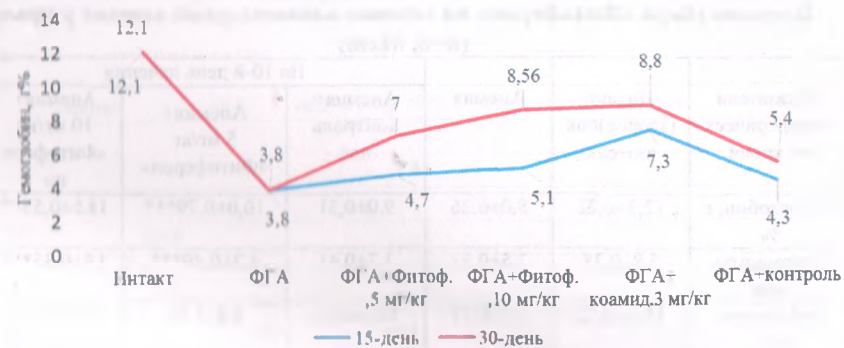


Рис.2.б. Влияние сбора Фитоферона на количество эритроцитов в крови при гемолитической анемии (M±m, n=6)

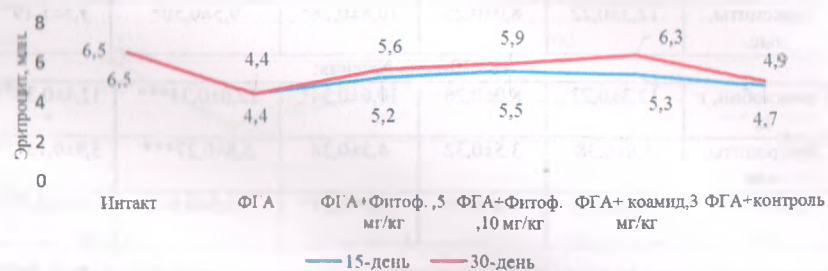


Рис.2. Влияние «Фитоферон» на уровень гемоглобина (а) и эритроцитов (б) в крови при гемолитической анемии

Под действием фенилгидразина (25 мг/кг) отмечалось наличие нейтрофильного лейкоцитоза, анизоцитоза, пойкилоцитоза в высокой степени, у 43 % от общего числа крыс наблюдался летальный исход (у 3 крыс из 7).

У животных, получавших препарат «Фитоферон» в дозе 5 мг/кг, содержание гемоглобина в периферической крови повысилось на 15-й день опытов до 0,9 г %, количество эритроцитов до 0,3 млн (рис.2.б), а в дозе 10 мг/кг повысилось до 1,3 г % и 0,45 млн, соответственно. На 30-й день лечения при получении препарата в дозах 5 и 10 мг/кг содержание

гемоглобина повысилось до 1,6 г % и 1,7 г %, а количество эритроцитов до 0,55 млн и 0,5 млн соответственно, морфология эритроцитов полностью не восстановилась. Под действием препарата Коамид, взятого для сравнения, содержание гемоглобина в крови повысилось на 3,5%, а количество эритроцитов стало равным показателю интактных животных (рис. 2.а.б).

Таблица 3

Влияние лекарственного сбора «Фитоферон» на элементы костного мозга при экспериментальной постгеморрагической анемии (30-й день, M±m)

Элементы костного мозга, в %	Норма	«Фитоферон»	Контрольная группа
Миелобласты	2,45±0,3	2,3±0,1	2,5±0,1
Нейтрофильные:			
- промиелоциты	4,5±0,4	4,3±0,8	4,7±0,7
- миелоциты	14,0±0,4	13,6±0,9^	13,0±0,2^
- метамиелоциты	15,0±0,5	16,0±0,6*	18,0±0,3^
- палочкоядерные	18,3±0,4	18,6±0,3*	17,7±0,4^
- сегментоядерные	18,9±0,3	18,6±0,6*	17,0±1,0^
Эозинофилы	0,2±0,01	0,2±0,02*	0
Базофилы	0,1±0,03	0,2±0,02*	1,0±0,06^
Лимфоциты	4,64±0,4	4,4±0,2	5,0±0,9
Плазматические клетки	0	0	0
Моноциты	0,3±0,1	0	0
Ретикулярные клетки	1,7±0,2	1,8±0,5*	2,0±0,4^
Эритробласты	1,1±0,1	2,4±0,1*^	1,4±0,07
Пронормоциты	0,8±0,2	1,3±0,02*^	0,6±0,03^
Нормоциты:			
- базофильные	2,6±0,2	2,9±0,03*^	2,3±0,05
- полихроматофильные	11,4±0,4	12,0±1,2*^	11,6±0,7
- оксифильные	1,0±0,3	1,4±0,4*^	0,9±0,08^

Примечание:

^уровень достоверности и расхождения по сравнению с нормой, P<0,05

* - уровень достоверности и расхождения по сравнению с контрольной группой, P<0,05

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что препарат «Фитоферон» в исследованных дозах обладает сравнительно менее эффективным действием при гемолитических по сравнению с постгеморрагической и алиментарной анемиями, и оказывает антианемическое действия по подобию коамида.

При изучении действия препарата «Фитоферон» на показатели костного мозга при постгеморрагической анемии у лабораторных кроликов

установлено, что количество эритробластов и пронормоцитов увеличилось в 2 и 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, соответственно (табл.3).

Препарат почти не повлиял на содержание белых кровяных телец, в частности, лимфоцитов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, нормобластов и иных показателей костного мозга. Заметных расхождений по сравнению с нормой и контрольной группой не выявлено (табл. 3).

Таким образом, препарат «Фитоферон» в дозе 10 мг/кг способствует повышению количества эритробластов, усиливает выработку красных кровяных телец в костном мозге, оказывает стимулирующее действие на процессы эритропоэза.

Как известно, при железодефицитной анемии важное значение имеют количество свободного железа в сыворотке крови, а также содержание белков трансферрина, ферритина, управляющих транспортировкой железа.

Поэтому в целях проведения диагностики ЖДА, полной оценки и дифференцирования с другими видами, проанализировано действие препарата «Фитоферон» на содержание свободного железа в сыворотке крови у лабораторных кроликов при ПГА, связанной с дефицитом железа (рис.3).



Рис.3. Влияние «Фитоферон»а на концентрацию свободного железа в сыворотке крови лабораторных кроликов при постгеморрагическом виде анемии

При вызванной ПГА в сыворотке крови лабораторных кроликов помимо снижения содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, содержания гемоглобина в эритроцитах и гематокритных показателей, также снизилось содержание свободного железа и белка ферритина (рис.3,4).

В ходе лечения препаратом «Фитоферон» в дозе 10 мг/кг, начиная с 10-го дня лечения их содержание повышалось, и на 20-й день лечения в ходе опытов их содержание по сравнению с контрольной группой увеличилось со степенью достоверности $P < 0,01$, а на 30-й день лечения повысилось со степенью достоверности $P < 0,001$, и стало равным показателям нормы.

В ходе применения препарата «Фитоферон», начиная с 10-го дня опытов, повысилось содержание свободного железа в сыворотке крови по сравнению с группой анемии и контрольной группой на 9,43 и 8,7 мкмоль/л соответственно, со степенью достоверности ($P < 0,001$). На 20-й день лечения оно увеличилось на 12,4 и 10,5 мкмоль/л соответственно ($P < 0,0001$) и на 30-й день лечения в результате эффективного действия препарата содержание ($22,8 \pm 0,12$ мкмоль/л) стало равным интактным показателям ($22,87 \pm 0,17$ мкмоль/л). Также установлено, что под действием взятого для сравнения противоанемического препарата фераск содержание свободного железа в сыворотке крови повысилось на 10-й, 20-й день лечения на 9,5 и 9,07 мкмоль/л по сравнению с группой анемии и контрольной группой ($P < 0,001$) а также на 12,9 и 11,3 мкмоль/л соответственно ($P < 0,0001$), на 30-й день лечения показатели стали равными показателям интактных животных. Также отмечено, что в контрольной группе на 30-й день опытов содержание свободного железа в сыворотке крови ($14,67 \pm 0,15$ мкмоль/л) было гораздо ниже нормы ($22,53 \pm 0,19$ мкмоль/л).



Рис.4. Влияние сбора «Фитоферон» на содержание ферритина в сыворотке крови у лабораторных кроликов при постгеморрагическом виде анемии

Препарат «Фитоферон» в дозе 10 мг/кг также обладал эффективным действием на содержание белка ферритина в сыворотке крови, и способствовал его увеличению на 10-й день лечения на 1,5 и 0,7 нг/мл по сравнению с показателями группы анемии и контрольной группы ($P < 0,01$), а на 20-й день лечения - на 2,42 и 0,98 нг/мл соответственно ($P < 0,001$). На 30-й день лечения его значение стало равным показателям интактных животных. Сравнительный препарат фераск оказывал более эффективное действие на содержание белка ферритина в сыворотке крови по сравнению с «Фитоферон», и способствовал его увеличению на 1,56 и 2,73 нг/мл соответственно на 10-й и 20-й день лечения по сравнению с группой анемии ($P < 0,001$). На 30-й день лечения показатели его действия стали равными с

показателями действия препарата «Фитоферон» (рис.4). Установлено, что в контрольной группе и на 30-й день лечения содержание ферритина в сыворотке крови было очень низким ($4,5 \pm 0,16$ нг/мл) по сравнению с показателями интактных животных ($8,4 \pm 0,51$ нг/мл).

Из полученных результатов можно сделать вывод, что механизм антианемического действия препарата «Фитоферон» можно объяснить усилением выработки и выделения красных кровяных телец из костного мозга и повышением их содержания в периферической крови, а также повышением содержания железа, недостаточность которого отмечалась в сыворотке крови, и белка ферритина, имеющего важное значение в усвоении железа организмом.

Как известно, состояние иммунной системы (иммунный статус) имеет важное значение при лечении анемии. Препарат «Фитоферон» в дозах 5 и 10 мг/кг, содействовал увеличению количества тимоцитов в центральном тимусе лабораторных мышей с $21,3 \pm 1,7 \times 10^6$ до $30,8 \pm 2,4 \times 10^6$, и до $31,9 \pm 2,5 \times 10^6$ (в 1,45 и 1,50 раз). Усиливая пролиферацию клеток в костном мозге, он повышал количество клеток костного мозга по сравнению с контрольной группой в 1,60 и 1,53 раз. Также, в исследованных дозах он способствовал увеличению количества клеток лимфоузлов периферических органов по сравнению с контрольной группой в 1,70 и 1,64 раз (с $10,9 \pm 0,6 \times 10^6$ до $18,5 \pm 1,1 \times 10^6$ и до $17,9 \pm 1,0 \times 10^6$).



Рис.5. Влияние препарата «Фитоферон» на продолжительность сна при остром токсическом гепатите

Таким образом, установлено, что препарат «Фитоферон» усиливает первичную иммунологическую реакцию ответа в отношении эритроцитов, а также образование антител в отношении эритроцитов в периферической крови.

В ходе очередных опытов было исследовано действие препарата «Фитоферон» на биосинтетическую активность печени.

Полученные результаты приведены в рисунках 5 и 6.

Установлено, что при остром течении гепатита под действием фитопрепарата у крыс повышалась ранее снизившаяся активность монооксигеназных ферментов в клетках печени.

Согласно полученным результатам, выявлено, что под действием препарата в дозах 5 и 10 мг/кг «Фитоферон», вводимый в течение 3-х дней, сократил время сна, вызванного действием гексенала, по сравнению с контрольной группой на 52,5% и 53,3% (рис.5). Содержание повышенных по сравнению с нормой ферментов АлТ, АсТ и билирубина снизил в дозе 10 мг/кг на 24%, 20,4 % и 16,4% соответственно, а в дозе 5 мг/кг эти показатели снизились соответственно на 15,1%, 22,2% и 16,3% (рис.6).

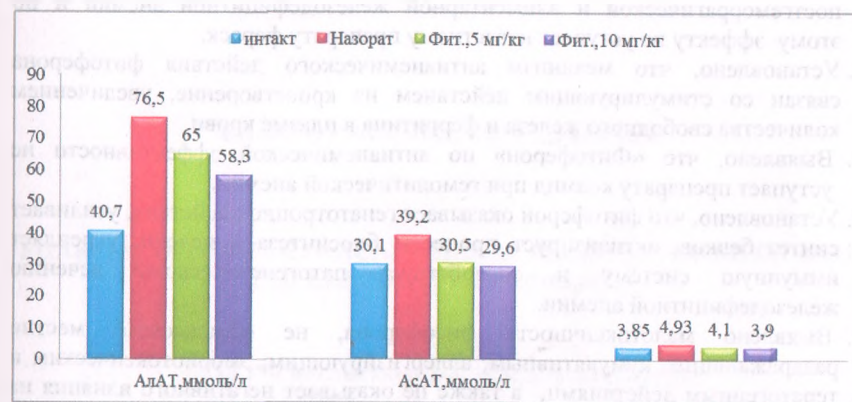


Рис.6. Влияние препарата «Фитоферон» на некоторые биохимические показатели при остром токсическом гепатите

Таким образом, препарат «Фитоферон» усиливает биосинтетическую активность печени, стимулирует увеличение синтеза белков и повышает процессы обмена железа в организме.

В последующих опытах были проведены доклинические исследования препарата «Фитоферон». «Фитоферон» в дозах 5 и 10 мг/кг почти не влиял на кровяное давление лабораторных животных, повысившееся под действием адреналина. В больших дозах (25 и 50 мг/кг) он снижал артериальное давление на 25 и 40 мл рт.ст. в течение 40 – 60 минут. В дозе 5 и 10 мг/кг препарат на 8 и 14% на короткий срок снижал пульс лабораторных животных. В изучаемых дозах фитопрепарат не влиял на частоту дыхания.

При исследовании острой токсичности фитопрепарата на лабораторных мышцах в малых дозах 6,2 мг/кг - 52,4 мг/кг не оказывал отрицательного влияния на состояние животных, в относительно больших дозах (50 мг/кг - 80 мг/кг) наблюдалось учащение дыхания, беспокойство, но летальных исходов не было.

Таким образом, «Фитоферон» является малотоксичным лекарственным средством (IV класс). При изучении его хронической токсичности было

обнаружено, что на кроветворные элементы, биохимические параметры крови и гистоморфологическую структуру органов крыс отрицательного воздействия не оказывал.

Эксперименты показали, что препарат «Фитоферон» не вызывает местного аллергического действия, не накапливается в органах и тканях даже при увеличении дозы, а также не оказывает отрицательного воздействия на плод и его развитие у крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено, что Фитоферон оказывает антианемический эффект при постгеморрагической и алиментарной железодефицитной анемии и по этому эффекту не уступает известному препарату фераск.
2. Установлено, что механизм антианемического действия фитоферона связан со стимулирующим действием на кроветворение, увеличением количества свободного железа и ферритина в плазме крови.
3. Выявлено, что «Фитоферон» по антианемической эффективности не уступает препарату коамид при гемолитической анемии.
4. Установлено, что фитоферон оказывает гепатотропное действия, усиливает синтез белков, активизирует процессы биосинтеза в печени, укрепляет иммунную систему и способствует патогенетическому лечению железодефицитной анемии.
5. Выявлено малотоксичность фитоферона, не обладающий местно раздражающим, кумулятивным, аллергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действиями, а также не оказывает негативного влияния на деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной и периферической нервной системы.

SCINETIFIC COUNCIL ON AWORD OF SCIENTIFIC

DEGREE OF DSc. 04/30.12.2019.Far.32.01

AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

RAJAPOV ALISHER JUMABAEVICH

**PHARMACO-TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEDICINAL
COLLECTION PHYTOPHERON**

14.00.17-Pharmacology and clinical pharmacology

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



Tashkent – 2021

The title of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B 2019.4.PhD/B 159.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific adviser: Allaeva Munira Juraqulovna
Doctor of biological sciences, associate professor

Official opponents: Ergasheva Mukarram Jurabaevna
Doctor of biological sciences

Tursunxodjaeva Feruza Muratovna
Doctor of biological sciences

Leading organization: Tashkent Pediatric Medical Institute

Defense will take place on "14" 07 2021 12⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek St, 45. Phone:(+99871) 256-37-38), fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

The dissertation has been registered at the Information Resource Center of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 21) address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek St, 45. Phone (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on "28" 06 2021.
(Protocol at the register № 27 dated "28" 06 2021).



K.S.Rizaev
Chairman of the one-time Scientific Council
on award of scientific degrees, D. M.Sc.

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 the Doctor of philosophy (PhD))

The aim of the study is to study the pharmaco-toxicological characteristics of "Fitoferon" a.

Object of study. The object of the study was yarrow (*Achillea millefolium* L.), bird knotweed (*Polygonum aviculare* L.), licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.), peppermint (*Polygonum hydropiper* L.), chamomile (*Matricaria chamomilla* L.), BAA obtained on their basis, as well as collection of dry extracts - the drug "Fitoferon", the drug ferask, laboratory animals.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, experimental methods of treating iron deficiency anemia proved that the antianemic activity of "Fitoferon" is no less effective than that of the well-known drug "Ferask";

it was found that the mechanism of antianemic action of "Fitoferon" and in posthemorrhagic anemia is associated with an increase in the concentration of reduced free iron and ferritin in the blood serum of experimental rabbits and with an increase in the production of red blood cells in the bone marrow;

for the first time, the drug "Phytoferon" has been shown to increase protein synthesis, activate biosynthetic processes in the liver, have a hepatotropic effect and strengthen the immune system.

as a result of preclinical studies, it was proved that the new drug "Fitoferon" does not have a locally irritating, cumulative, allergenic, embryotoxic and teratogenic effect, and also does not have a negative effect on the activity of the cardiovascular system, central and peripheral nervous systems, on the histomorphology of internal organs.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the pharmacological effectiveness of the drug "Fitoferon":

approved by the Uzstandard Agency technical conditions (Ts 02026972-001: 2019) for the developed phytotea Fitoferon a (biological active additive), technological instruction (TI 02026972-001: 2019) approved by the Center for State Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No. 112/009796 03/19/2019) As a result, it was possible to introduce a dietary supplement with antianemic action based on local raw materials;

methodological recommendations were developed on the topic: "Method for assessing the process of erythropoiesis" and approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (certificate No. 8 nr / 57 dated February 19, 2020). These guidelines make it possible to correct experimental methods, contributing to the correct assessment of the degree and course of anemia, early diagnosis of the developing disease and improvement of the treatment system.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of used literature. The volume of the thesis is 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Ражапов А.Ж., Асабаев Ч.А., Алиев Х.У. Доривор ўсимликлар йиғмасининг алиментар анемия кечимида таъсири // Фармацевтика журнали. -Тошкент. - 2004. - № 2.- Б 72-74. (15.00.00., № 2)
2. Ражапов А.Ж., Асабаев Ч.А., Азимов К.М., Алиев Х.У. Хроническая токсичность нового лекарственного сбора антианемического действия //Фармацевтический журнал.-Ташкент.-2004.- № 4.-С.63-65.(15.00.00., № 2)
3. Аллаева М.Ж., Ражапов А.Ж., Алиев Х.У., Гаппарова Х.Р. Маҳаллий гиптанемик препаратларнинг феррокинетиқ кўрсаткичларига таъсири //Фармацевтика журнали. - Тошкент.-2012.-№ 2.-Б.60-62. (15.00.00., № 2).
4. Rajapov A.J., Allaeva M.J., Saidov S.A. Antianemic effects of gathering herb by experimental posthemorrhagic anemia in rabbits // Asian Journal of Research.-Ovako -2017 -Vol. 3 (3) - P. 108-115. (SJIF=6,07).
5. Ражапов А.Ж., Алиева М.Ж. «Фитоферон» препаратининг ўткир гепатит кечимида жигар феолиятига таъсири //Фармацевтика журнали.-Тошкент. - 2017. - № 1. - Б 103-108. (15.00.00., № 2).
6. Ражапов А.Ж., Алиева М.Ж., Мухаммадиев С.А. «Фитоферон» дори воситасининг сурункани захарлигини ўрганиш//Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. -Тошкент. - 2018. - № 4/2017.-Б. 30-33. (15.00.00., № 4).
7. Аллаева М.Ж., Ражапов А.Ж., Хамраев Т.Т. Ўсимликлар йиғмасининг иммуногенетиқ таъсири//Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. -Тошкент.- 2018. - № 4/2017- Б. 24-27. (15.00.00., № 4).
8. Rajapov A.J., Toxicological characteristics of the new medicinal product "Phytoferon"// International Journal For Innovative Engineering and Management Research, Volume 10, Issue 04, Pages: 452-455 (ISSN 2456-5083), IFSIJ (2021)-7,125

II бўлим (II часть; II part)

9. Ражапов А.Ж., Алиев Х.У. Изучение хронической токсичности некоторых препаратов полученных из местных лекарственных растений//профессор Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Табийй хом опёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлил ва қўлланилишидаги ютуқлар» мавзусидаги республика илмий амалий анжумани материаллари. - Тошкент. - 2006. - Б. 233
10. Ражапов А.Ж., Асабаев Ч.А., Алиев Х.У. Доривор ўсимликлардан олинган моддаларни қон параметрларига таъсирини ўрганиш // «Фармацияда таълим, Фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» мавзусидаги илмий-амалий анжумани. - Тошкент.-2007. - Б. 291-292.
11. Ражапов А.Ж., Асабаев Ч.А., Алиев Х.У. Янги ўсимликлар йиғмасининг гемолитик анемия кечимида таъсири//«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш» нинг долзарб масалалари мавзусидаги илмий-амалий анжумани. - Тошкент.-2008. - Б. 366.
12. Ражапов А.Ж., Набиева Н.М., Исследование эмбриотоксических и тератогенных свойств комплексного соединения антианемического действия

препарата//Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». -Ташкент.-2009. - С.340-341.

13. Аллаева М.Ж., Ражапов А.Ж., Махмудова Д.С. Маҳаллий антианемик дори воситаларининг қон плазмасидаги эркин темир микдорига таъсири // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжумани. -Тошкент. - 2010.- Б. 362-363.
14. Ражапов А.Ж., Аллаева М.Ж., Казанцева Д.С. Эффект сбора трав на модели экспериментальной постгеморрагической анемии//Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент.- 2010.- С. 363-364.
15. Ражапов А.Ж. «Фитоферон»нинг юрак- қон томир тизимида таъсирини ўрганиш//«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжумани. -Тошкент.-2011.- Б. 404-405.
16. Ражапов А.Ж., Сайдалиева Ф.А., Алиев Х.У. Ўрганилаётган фитофероннинг пешоб ажралишига таъсири // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжумани. -Тошкент.- 2013.- Б. 516-518.
17. Ражапов А.Ж. «Фитоферон»нинг маҳаллий китиклаш аллергия ва кумулятив таъсири//Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари. - Тошкент.-2015.- Б.376-377.
18. Ражапов А.Ж., Аллаева М.Ж. «Фитоферон» дори воситасининг организм имун тизимида таъсири//«Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш» республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари. - Тошкент.- 2017. - Б. 443-444.
19. Ражапов А.Ж., Аллаева М.Ж., Мустанов Т.С., Мухаммадиев С.А. «Фитоферон» дори воситасининг Марказий асаб тизими феолиятига таъсири //«Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари, ютуқлари ва истиқболлари» республика илмий-амалий анжумани халқаро иштирок билан материаллари тўплами. - Бухоро.- 2018. - Б. 202-203.
20. Ражапов А.Ж., Аллаева М.Ж., Мухаммадиев С.А. «Фитоферон» - новое антианемическое средство//Материалы VI международной научной конференции молодых ученых и студентов, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана - Елбасы и Южно-Казахстанской медицинской академией, «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», г. Шымкент, Республика Казахстан. Вестник Республиканский научный журнал. - № 4 (84), 2018, том VIII. - С. 33-34.
21. Аллаева М.Ж., Ражапов А.Ж. «Фитоферон» йиғмасининг анемия кечимида биохимёвий кўрсаткичларга таъсири // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» (халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари). -Тошкент. -2019. - Б. 435-437.
22. Шадманов К.К., Ражапов А.Ж., Ильясов Ш.Т., Нарзуллаев Д.З. Применение лекарственного сбора «Фитоферон» в начале цикла подготовки спортсмена к соревнованиям//Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар III халқаро илмий-амалий анжумани мақолалар тўплами. - Тошкент.- 2020. - Б. 209-211.

Автореферат «Фармацевтика» журнали таҳриридан ўтказилди ҳамда ўзбек,
рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 25.06.2021 й. Бичими: 60x84 ¹/₁₆.

Рақамли босма усулда босилди. «Times New Roman» гарнитураси.

Шартли босма табағи: 3,0. Адади 100. Буюртма № 388.

“SAYDANA-PRINT” босмахонасида чоп этилди.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Қамарнисо кўчаси, 3-уй.