

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**ХАБИБУЛЛАЕВ БЕХЗОД БАХОДИРЖАНОВИЧ**

**ИККИЛАМЧИ ИММУНТАНҚИСЛИК ХОЛАТЛАРИДА  
МАҲАЛЛИЙ ХОМАШЁЛАР АСОСИДА ЎСИМЛИК ВА СИНТЕТИК  
МОДДАЛАРДАН ОЛИНГАН ЯНГИ ВОСИТАЛАРНИНГ  
ИММУНОТРОП ФАОЛЛИГИ МЕХАНИЗМИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc)диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской (DSc)диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Хабибуллаев Бехзод Баходиржанович**

Иккиламчи иммунтанқислик холатларида маҳаллий  
хомашёлар асосида ўсимлик ва синтетик моддалардан  
олинган янги воситаларнинг иммунотроп фаоллиги механизми..... 5

**Хабибуллаев Бехзод Баходиржанович**

Механизм иммунотропной активности новых растительных и  
синтетических средств, полученных на основе местного сырья,  
при вторичных иммунодефицитах ..... 27

**Khabibullaev Bekhzod Bakhodirjanovich**

Mechanism of immunotropic activity of new plant and synthetic  
means, obtained on the basis of local raw materials at secondary  
immunodeficiency..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 58

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**ХАБИБУЛЛАЕВ БЕХЗОД БАХОДИРЖАНОВИЧ**

**ИККИЛАМЧИ ИММУНТАНҚИСЛИК ХОЛАТЛАРИДА  
МАҲАЛЛИЙ ХОМАШЁЛАР АСОСИДА ЎСИМЛИК ВА СИНТЕТИК  
МОДДАЛАРДАН ОЛИНГАН ЯНГИ ВОСИТАЛАРНИНГ  
ИММУНОТРОП ФАОЛЛИГИ МЕХАНИЗМИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/Tib210 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Батирбеков Акрам Анварович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Уразметова Маиса Дмитриевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Сыров Владимир Николаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шахмурова Гульнора Абдуллаевна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** Россия Фанлар академияси Урал бўлими «Иммунология ва физиология институти» Федерал давлат илмий муассасаси

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломовкўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: [immunology2015@mail.ru](mailto:immunology2015@mail.ru))

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкентшаҳри, Я.Ғуломовкўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2018 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

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

**З.С.Камалов**

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

**А.А.Исмаилова**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда ўсимликлар хом-ашёсидан олинган дори воситалари турли этиологияли касалликларини даволашда кенг қўлланилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ривожланган мамлакатлар аҳолисини даволашда ўсимликлар хом-ашёсидан тайёрлаган янги дори воситаларини қўллаш 50% ни, қолган давлатларда эса бу кўсаткич 35-40% ташкил этмоқда»<sup>1</sup>. Ушбу йўналишда дунёнинг кўплаб мамлакатлари соғлиқни сақлаш ташкилотлари янги ўсимликлархом-ашёсидан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида дори воситалари ишлаб чиқаришга катта эътибор қаратмоқда. Бу борада, айниқса, иммун тизим фаолиятига таъсир қилувчи, яллиғланишга қарши ва гипогликемик дори воситаларига талаб ўсиб бормоқда.

Бугунги кунда маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосидаги препаратлар кўпаймоқда. Янги иммуотроп дори воситаларининг иммунопатологик жараёнларига таъсирини аниқлашга эътибор ортмоқда. Бу борада биологик фаол моддаларнинг тажрибавий ҳайвонлар аъзолари, ҳужайра ва ҳужайра ичи даражасида таъсир механизмини аниқлаш; иммуотроп дори воситаларини ҳужайра антиоксидант тизимига таъсирини аниқлаш; *Radix Glizirryiae* ўсимлиги экстрактининг аъзолар кўчириб ўтказишда митохондрияларга таъсирини аниқлаш; *Abies nephrolepsis* - оқ қарағайдан олинган эфир мойининг туберкулез ривожланишига қарши таъсирини аниқлаш; *Ferula sinkiangensis* сувли экстрактининг эндокрин тизим фаолиятига таъсирини аниқлаш; турли кимёвий ва ўсимликлардан ажратилган фаол моддаларини қўшиш асосида олинган иммунмодулловчи, яллиғланишга қарши ва гипогликемик дори воситаларини организмга таъсир механизмини аниқлаш; маҳаллий шароитда ўсадиган ўсимликлардан тайёрланган дори воситаларини амалиётга тадбиқ қилишилмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизаҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммуотроп фаоллигини аниқлаш ва амалиётга тадбиқ қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш»<sup>2</sup> вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, иммунмодулловчи хусусиятли ўсимлик ва синтетик воситалардан иммунмодулловчи хусусиятли фаол моддаларни ажратиб олиш

<sup>1</sup>World Health Organization, 2010

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги

Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясига сўғришида» ПФ-4947-сон Фармони..

ва уларни иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида қўллашни ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 16 сентябрдаги «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги ПҚ-2595-сон ва 2016 йил 31 октябрдаги «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида» ПҚ-2647-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Иккиламчи иммунтанқисликларда маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммунотроп фаоллиги механизмини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Graduate School for International Development and Cooperation Hiroshima, University Higashihiroshima (Япония), Department of Clinical Chemistry Hoshi University Tokyo (Япония), Nihon Pharmaceutical University Saitama (Япония), Universidade Federal de Goiás (Бразилия), Department of Biological Science and Technology, National ChiaoTung University (Тайван), Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Medical University Hospital, (Тайван), Department of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center (Тайван), Shaman Pharmaceuticals Inc. (АҚШ), Showa Pharmaceutical University, Higashi-tamagawagakuen (Япония), Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba (Бразилия), МТТА grifood Research (Финландия), Plant Production Research (Финландия), Medical University of Warsaw, Department of Physical Chemistry (Польша), Medical University of Bialystok, Department of Pharmacognosy (Польша), Россия соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожланиш вазирлиги ҳузуридаги Башқортостан тиббиёт университети (Россия), Ўсимлик моддалари кимёси институти ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда иккиламчи иммунтанқисликда маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммунотроп фаоллиги

<sup>3</sup> [www.hiroshima-u.ac.jp](http://www.hiroshima-u.ac.jp), [www.hoshi.ac.jp](http://www.hoshi.ac.jp), [www.nichiyaku.ac.jp](http://www.nichiyaku.ac.jp), [www.ufg.br](http://www.ufg.br), [www.life.nctu.edu.tw](http://www.life.nctu.edu.tw), [www.tmu.pure.elsevier.com](http://www.tmu.pure.elsevier.com), [www.ndmctsgh.edu.tw](http://www.ndmctsgh.edu.tw), <https://www.shoyaku.ac.jp>, <https://www.uninove.br>, <https://www.ufpb.br>, <https://portal.mtt.fi>, <https://www.helsinki.fi>, <https://2wl.wum.edu.pl>, <http://ichf.edu.pl>, <https://www.umb.edu.pl>, <http://if-pan.krakow.pl>, <http://bashgmu.ru/>

механизмини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: худудий ўсимлик дамламаларининг яллиғланишга қарши ва антиоксидант хусусиятлари аниқланган (Волгоград давлат тиббиёт университети, Россия; Medical University of Warsaw, Faculty of Pharmacy, Department of Physical Chemistry, Польша); Panax ginseng ўсимлигининг экстракти лимфа хужайралари пролиферациясини жадаллаштирувчи таъсири аниқланган (Россия давлат тиббиёт университети, Россия); Gnaphalium uliginosum ўсимлигидан олинган фаол модда юқори сезувчанликнинг секинлашган тури реакциясини пасайтириши аниқланган (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммуотроп фаоллиги механизмини аниқлаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: биологик фаол моддаларнинг тажрибавий ҳайвонлар аъзолари, хужайра ва хужайра ичи даражасида таъсир механизмини аниқлаш; иммуотроп дори воситаларини хужайра антиоксидант тизимига таъсирини аниқлаш; Radix Glizirgyiae ўсимлиги экстрактининг аъзолар кўчириб ўтказишда митохондрияларга таъсирини аниқлаш; Abies nephrolepsis - оқ қарағайдан олинган эфир мойининг туберкулез ривожланишига қарши таъсирини аниқлаш; Ferula sinkiangensis сувли экстрактининг эндокрин тизим фаолиятига таъсирини аниқлаш; турли кимёвий ва ўсимликлардан ажратилган фаол моддаларни қўшиш асосида олинган иммунмодулловчи, яллиғланишга қарши ва гипогликемик дори воситаларини организмга таъсир механизмини аниқлаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хозирги вақтда ўсимликлар хар хил фармакологик фаолликка эга бўлган биологик фаол препаратлар олинадиган хом-ашё сифатида тадқиқотчилар диққатини ўзига жалб қилиб қолмоқда (Itoh K et al., 2009; Dore С.М. et al., 2014; Tanaka Т., 2014., Во R. et al., 2016). ЖССТ прогнозига қараганда, яқин 10 йил ичида фитопрепаратларининг улуши дори воситалари умумий ҳажмининг 60%дан ортиғига тўғри келиши кутилмоқда (ВОЗ, 2010).

Ўсимликликдан олинган препаратлар буйрак зарарланганда (Шильцова Н.В. ва хаммуаллифлар, 2010), гинекологик касалликларда (Прилепская В.Н., 2003), артритларда (Солиева Н.А., 2008) ва жигар хасталиклариди (Турищев С.Н., 2003; Шутов Д.В., 2007; Чучалин В.С. ва хаммуаллифлар, 2007; Бухтина Л., 2009; Гасанова Д.А. ва хаммуаллифлар, 2007) ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган.

Марказий Осиё худуди ўсимдан олинадиган дори воситаларининг бой макони хисобланади (Юлдашев А.С., 2001; Азизов У.М. ва хаммуаллифлар, 2010; Ибрагимов А.Я. ва хаммуаллифлар, 2010). Ўзбекистондаги кимё йўналишидаги институтларда яллиғланишга қарши (Тураев А.С. ва хаммуаллифлар, 2013), ярага қарши (Миракилова Д.Б. ва хаммуаллифлар, 2009), гипогликемик (Азизов У.М. ва хаммуаллифлар, 2010) ва бошқа хусусиятли дори воситалари ишлаб чиқилмоқда. Барча препаратлар

клиникагача бўлган тадқиқотларда Республика фармакология қўмитаси талабига биноан иммунологик текширувлардан ўтказилади.

Хозирги вақтгача ЎзР Фанлар академияси биорганик кимё ва Тошкент фармацевтика институти томонидан ишлаб чиқилган янги яллиғланишга қарши ва гипогликемик препаратларнинг иммун тизимга, яъни *in vivo* и *in vitro* тизимида уларнинг меъёр ва иккиламчи иммунтанқисликда иммунологик реакцияларга, ўзак хужайралар фаоллиги таъсир механизми аниқланмаган. Кўп қиррали, яъни бир вақтнинг ўзида турли биологик фаол препаратларни яратиш уларни амалиётда турли генезли касалликларни даволашда қўллашга кенг шароитлар очилиши мумкин. Шундай қилиб, маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик иммунмодуловчи хусусиятларга эга бўлган дори воситаларини яратиш муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ А11-Т059 «Маҳаллий хом-ашё асосидаги ўсимликдан олинган ва синтетик янги иммунмодуляторлар полифункционал хоссаларини аниқлаш» (2012-2014 йй.) ва ФТҚҚФ Т.8-14 «Маҳаллий хом-ашёда асосидаги ўсимлик гипогликемик янги воситаларининг иммунмодуляторлар таъсир механизмини аниқлаш» (2014-2015йй.) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** иккиламчи иммунтанқисликларда маҳаллий хомашёлар асосида ўсимлик ва синтетик моддалардан олинган янги воситаларнинг иммунотроп фаоллиги механизмини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

яллиғланишга қарши воситалар сукромед, провид, биомайрин, биофтизоэтам ва руҳ глюконатининг иммунмодуловчи таъсирини аниқлаш; гипогликемик воситалар каспий карелинаси ва гармаланимеъёр ва иккиламчи иммунтанқисликларда иммуногенезга таъсир самарасини баҳолаш;

ўсимликдан олинган воситаларнинг қон ҳосил қилувчи ўзак хужайралар пролиферациясига таъсирини аниқлаш;

ўсимликдан олинган воситаларнинг иммун тизими меъёрий ва иккиламчи иммунтанқисликлардаги кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

ўсимликдан олинган воситаларнинг антитаналар ҳосил бўлишига таъсирини *in vitro* тизимида аниқлаш;

ўсимликдан олинган воситаларнинг ўткир токсик гепатитида иммунитет аъзолари морфологиясига таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 654 та оқ жайдари сичқонлар ва 72 та оқ зотсиз каламушлар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ҳайвонларнинг периферик қони, тимуси, суяк кўмиги, қора талоғи, лимфа тугунлари ва жигари иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда иммунологик, гематологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Ўсимликдан олинган (сукромед, провид, биомайрин, биофтизоэтам, каспий карелинаси, гармала) ва синтетик (рух глюконати) воситаларнинг иммунмодуллашчи таъсир механизми аниқланган;

Ўсимликдан олинган ва синтетик воситалар турли корпускуляр антигенларга (қўй, эчки эритроцитлари) антитана ҳосил бўлиш жараёни тезлаштириши исботланган;

тадқиқотда қўлланган воситалар интакт сичқонлар ва иккиламчи иммунтанқислиги (ўткир токсик гепатит, гемолитик анемия, нур касаллиги) бўлган жониворлар қораталоғида антитана ҳосил қилувчи хужайралар сонини *in vivo* и *in vitro* тизимида ошириши аниқланган;

Ўсимликдан олинган ва синтетик воситалар иммунитетнинг марказий (тимус, илик) ва периферик (қораталоқ, лимфа тугунлари) аъзоларида хужайралар миқдорининг ортишига таъсири исботланган;

Ўсимликдан олинган воситалар интакт ва иммунтанқислиги бўлган жониворлар қонида эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтириши аниқланган;

яллиғланишга қарши ва гипогликемик воситалар иммунологик ва гематологик кўрсаткичларини мутаносиб равишда меъёрлаштириши аниқланган;

Ўсимликдан олинган воситалар ўткир токсик гепатитда иммунитет кўрсаткичлари ўзгаришларига иммунмодуллашчи таъсири аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

маҳаллий ўсимлик хом-ашёсидан олинган воситаларни иммун тизими бўғинларидаги бузилишларга йўналтирилган иммунмодуляцияловчи таъсирини баҳолашга асос яратилган;

иммунотроп фаолликли яллиғланишга қарши ва гипогликемик воситаларни амалий тиббиётда иммун тизими ўзгаришлари билан кечадиган ёндош патологияларда асос яратилган;

маҳаллий хомашёдан олинган препаратларнинг *in vitro* ва *in vivo* тестида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунокомпетент хужайраларига таъсирини баҳолаш усули яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишонччилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ҳайвонлар ва беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти иккиламчи иммунтанқисликларда маҳаллий хом-ашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммунотроп фаоллиги механизми аниқлаш республикада келажақда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Ўсимликдан олинган ва синтетик воситаларнинг таъсир механизми иммунмодулловчи таъсири, антитана ҳосил бўлиш жараёнини тезлаштириши; иккиламчи иммунтанқисликда жониворлар қораталоғида антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар сонини *in vivo* и *in vitro* тизимида ошириши; иммунитетнинг марказий ва периферик аъзоларида ҳужайралар миқдорининг орттириши; эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтириши; иммунологик ва гематологик кўрсаткичларини мутаносиб равишда меъёрлаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, иммунотроп фаолликли яллиғланишга қарши ва гипогликемик воситаларни амалий тиббиётда иммун тизими ўзгаришлари билан кечадиган ёндош патологияларда қўллашга асос яратилган. Маҳаллий хомашёдан олинган препаратларнинг *in vitro* ва *in vivo* тестида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунокомпетент ҳужайраларига таъсирини баҳолаш усули орқали иммунмодулловчи препаратларни синаш муаммоларини ҳал этиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Иккиламчи иммунтанқисликларда маҳаллий хомашё асосида ўсимлик ва синтетик олинган янги воситаларнинг иммунотроп фаоллиги механизмини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Гармала ва каспий карелинаси иммуномодулятор сифатида қўлланилишининг тажрибавий асосланиши» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 августдаги 8н-д/173-сон маълумотномаси).Мазкур услубий қўлланма иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизими ҳолатини меъёрлаштириш учун хизмат қилган;

«Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизиоэтамларнинг иммуномодулловчи воситалар сифатида қўллаш истиқболлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 августдаги 8н-д/173-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма иммуномодулловчи фаолликга эга,маҳаллий хомашёсидан олинадиган зарарсиз арзон дори воситалари билан мамлакатимиз бозорини бойитишга имкон яратди;

«Рух глюконатини иммуномодулловчи восита сифатида қўллаш истиқболлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 августдаги 8н-д/173-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида, ўткир токсик гепатит, гемолитик анемия ва нурланиш жараёнларида иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар ҳолатини меъёрлаш учун хизмат қилган;

маҳаллий хомашё асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик воситаларнинг иммуотроп фаоллигини баҳолаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Тошкент фармацевтика институтининг дори воситаларини тажриба лабораторияси ва Тошкент тиббиёт академиясининг олий таълим муассасалари илмий-тадқиқот лабораторияси фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 ноябрдаги 8н-з/202-сон маълумотномаси). Тадбиқ этилган натижалар маҳаллий хом-ашёдан олинган, иммуномодуловчи фаолликка эга бўлган ўсимлик дори воситаларини ишлаб чиқаришга асос бўлади. Биомарин препаратининг 600 мг капсуласи сил касаллигининг ўпка ва ўпкадан ташқари шаклларида клиникада қўллаш учун рухсат олинган (Дори воситалари, тиббиёт техникаси ва маҳсулотларини экспертизаси ва стандарлаш давлат марказининг 2018 йил 05 октябрдаги 29/03-1614-сон маълумотномаси).

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш, улардан 2 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан 11 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 183 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари 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 қилиниши, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гармала, каспий карелинасива рухнинг фармакологик хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида турли ўсимликлардан ажратиб олинган моддаларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссалари ҳақидаги маълумотлар келтирилган адабиётлар шарҳи баён этилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот объектлари тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, қўйилган вазифаларнинг ечимини таъминловчи усул ва услубий

ёндашувларнинг тавсифи келтирилган. Тадқиқотлар 2012-2018 йилларда ўтказилди.

Тажрибалар иккала жинсга мансуб, вазни 18-22 г 654 дона 2-3 ойлик оқ жайдари сичқонлар ва вазни 150-190 г жайдари каламушларда ўтказилди. Жониворлар виварийнинг стандарт рационидида сақланди. Барча муолажалар Тажриба ва бошқа мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали хайвонларни химоя қилиш Европа конвенциясига мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1986).

Комплемент манбаси сифатида тана вазни 300-400 г бўлган денгиз чўчкалари қўлланилди. Денгиз чўчкалари декапитациясидан сўнг, қон зардоби олинди ва тажриба учун  $-20^{\circ}\text{C}$  ҳароратда сақланди. Тажрибадан аввал зардоб физиологик эритмада 1:15 мутаносибликда аралаштирилди. Тажрибаларда тимусга тобе антигенлар – қўй эритроцитлари (ҚЭ) ва эчки эритроцитлари (ЭЭ) қўлланилди. Иммунизациядан аввал ҚЭ ва ЭЭ икки мартаба 10 дақиқа давомида 199 муҳити ёки физиологик эритмада 1000 айлана тезликдаги центрифугага қўйилди. ҚЭ бир сичқонга  $2 \times 10^7$  ва  $2 \times 10^8$  дозада қоринга бир мартабадан юборилди.

ҚЭ ёки ЭЭ иммунизацияланган сичқонлар қораталоғидаги антитана ҳосил қилувчи (АХХ) хужайраларнинг сони қораталоқда Jerne N.R. ва Nordin A.A. бўйича (1963) локал гемолиз услуги орқали аниқланди.

In vitro тизимида антитана ҳосил қилинишини ўрганиш учун иммунизацияланган сичқонлар (меъёрий ёки иккиламчи иммунтанқислиги бўлган) қораталоғидан хужайра суспензияси тайёрланди, уларни 1 мл да 1 млнга етказилди. Хужайра суспензияларига ўрганилаётган воситаларни (мкг/мл) қўшилди,  $+37^{\circ}\text{C}$  ҳароратда 30 дақиқа инкубацияланди ва сўнг қораталоқда Jerne N.R. ва Nordin A.A. бўйича антитана ҳосил қилувчи хужайралар (АХХ) сони аниқланди. Ушбу модел бўйича ўрганилаётган воситаларнинг турли иммункомпетент хужайралар билан бевосита алоқаси содир бўлади.

Эмланган барча жониворлар қораталоғида АХХ миқдорини аниқлаш билан бир вақтда иммунитетнинг марказий (тимус, илик) ва периферик (қораталоқ, лимфа тугунлари) аъзоларида умумий хужайралар сони ҳам ҳисобланди (Петров Р.В., Зарецкая Ю.М., 1965). Бундан ташқари, эмланган жониворларда периферик қонларида эритроцитлар ва лейкоцитлар миқдори ҳисобланди.

Периферик қонда антитаналар титрини аниқлаш учун 96 ўйимли планшетларга 50 мкл физиологик эритмадан қуйиб чиқилди. Сўнг биринчи ўйимга 50 мкл эмланган жонивор зардоби солинди, яхшилаб аралаштирилди ва давомий ўтиш орқали сўнгги ўйимгача шу тарика титрланди. Сўнгги ўйимда фақат физиологик эритма бор эди (назорат). Сўнг барча ўйимларга 50 мкл дан 1% ли ҚЭ қўшилди. Планшетлар 1 соатга термостатга  $+37^{\circ}\text{C}$  ҳароратда қўйилди. Бундан кейин антитаналарнинг гемагглютинация реакциясида титрлари аниқланди. Антитана титри зардобнинг сўнгги аралашмаси бўйича аниқланди, бунда ҚЭ ёки ЭЭ билан реакцияга киришарди (ўйимда “зонгча” кузатилади). Натижалар 2 ( $\log_2$ ) логорифмалар орқали изоҳланди.

Сичқонлар қон ҳосил қилувчи устун ҳужайралари пролиферациясини аниқлаш учун бир маротаба тотал равишда 6,5 Гр сублетал дозада нурлантирилди (Till J.T., McCulloch E.A., 1963). Бир кундан сўнг, ошқозон орқали уларга ўрганилаётган воситалар юборилди. 9 кунга келиб, сичқонлар қораталоклари Буэн фиксаторига жойлаштирилди, сўнг уларнинг юзасидаги тугунлар сони – колония ҳосил қилувчи бирликлар (КХБ) саналди, уларнинг ҳар бири бир устун ҳужайрадан шаклланади.

Каламушларда қорин орқали бир маротабалик глюкозанинг гипертоник эритмасини 4,5 г/кг дозада юбориш орқали тажрибавий гипергликемияни келтириб чиқарилди. Карелиния каспийская воситасининг ўрганилаётган моддалари: 25 мл/кг дозадаги настойкаси, 100 мг/кг дозали сувли ва спиртли экстракти ошқозонга глюкоза юборилишидан 30 дақиқа аввал юборилди. 30, 60 ва 120 дақиқадан сўнг, қабул қилинган услублар орқали қанднинг қондаги миқдори аниқланди.

Иккиламчи иммунтанқислик ҳолатлари моделланиши:

1) Ўткир токсик гепатит (ЎТГ) сичқонларда гепатроп захар – тўрт хлорли углерод -  $CCl_4$  ни 0,2 мл дан 20%ли ёғли эритмада 3 кун давомида тери остига юбориш орқали юзага келтирилди.  $CCl_4$  ни сўнгги дозасини киритилган кун сичқонлар ҚЭ билан эмланди ва қорин орқали ўрганилаётган воситалар юборилди. 5 кунга келиб, сичқонлар нобуд қилинди ва воситаларнинг биз томонимиздан аниқланаётган иммунологик ва гематологик кўрсаткичларга таъсири баҳоланди.

2) Гемолитик анемия фенилгидразин ёрдамида ҳосил қилинди (Петров Р.В. с соавт., 1984). Восита 30 мг/кг дозада ҳар кун қоринга 3 кун давомида юборилди. Сўнгги доза юборилган кун жониворлар  $2 \cdot 10^8$ /сичқон дозасида ҚЭ билан эмланди ва яна 5 кундан сўнг, қораталокдаги АХХ миқдори бўйича организмнинг иммунологик реакцияси аниқланди.

3) Нурланиш касаллигини модели учун сичқонлар 5 Гр дозада нурлантирилди. 3 кундан сўнг, улар қорин орқали ҚЭ билан эмланди ва яна 4 кун ўтиб, қораталокда АХХ миқдори, ҚЭ га антитаналар титри, тимус, илик, лимфа тугунларида ҳужайралар сони, қонда эритроцитлар ва лейкоцитлар сони аниқланди.

Морфологик тадқиқотлар учун қораталок, тимус ва лимфатик тугунлар бўлакчалари 2-4 соат оқар сувда ювилиб, сўнг 48 соатга 10% ли нейтрал формалин эритмасида сақланди; баландлашиб борадиган концентрацияли спиртлар ва хлороформда сувсизлантирилди, парафинга воск билан қуйилди. Парафин бўлақлардан 5-8 мкм қалинликдаги гистологик кесимлар тайёрланди, улар қуйидаги гистологик ва гистокимёвий услублар орқали бўялди: умумий морфология учун гематоксилин ва эозин билан бўялади.

Фойдаланилган ўсимлик воситалари. ЎзР ФА Биоорганик кимё институтида тўрт восита олинди (проф. Тураев А.С., Нормоҳаматов Н.С., Шомуратов Ш.А.): 1) провид, 2) сукромед, 3) биофтизоэтам, 4) биомайрин. ЎзР ССВ Тошкент фармацевтика институтида қуйидаги ўсимлик воситалари ўрганилди (проф. Алиев Х.У.): 1) Каспий карелинияси ёки оқбош экстракти (*Karellnia caspia*); 2) Гармала экстракти (*Peganum harmala*); 3) рух глюкокати.

Провид – ВИЧ-инфекция, гепатит С ва лейкомиага қарши антивирус восита (микробицид) бўлиб, *Vitis vinifera L.* ўсимлигидан ажратиб олинган. Аморв оқ рангли кукун, ҳидсиз. Гигроскопик. Молекуляр массаси – 550 кДа. Сульфат гуруҳлари бўйича ўрин босиш даражаси – 2,98. 300 мкг/мл концентрациясида антикоагулянт фаоллик кўрсатади. Ўткир токсиклик – 2500 мг/кг. Сувда яхши эрийди (чўзилувчан эритмани ҳосил қилади), органик эритувчиларда деярли эримайди.

Сукромед – вирус инфекцияларига қарши антивирус восита. Восита олигосахаридлар этерификацияси йўли орқали олинган бўлиб, *Vitis vinifera L.* ўсимлигидан ажратиб олинган. Аморф кукун, оқ рангли, ҳидсиз. Молекуляр массаси – 1000 Да. Сульфат гуруҳлари бўйича ўрин босиш даражаси – 6,1. 300 мкг/мл концентрациясигача бўлган ҳолда антикоагулянт фаоллик кўрсатмайди. Ўткир токсиклик – 2500 мг/кг дан ошганда. Сув, метанол, этанолда яхши эрийди.

Биофтизоэтам – *Amaranthus L.* ўсимлигидан ажратиб олинган макромолекуляр доривор тизим бўлиб, полигалактурон кислотасининг макромолекула занжири бўйлаб икки туберкулёзга қарши восита – изониазид ва этамбутол мавжуд. Молекуляр массаси  $16000 \pm 500$ . Таркиби: изониазид – 20,2 моль%, этамбутол – 25,6 моль %.

Биомайрин – бу восита “Биофтизоэтам” воситаси ва рифампицин антибиотики ва полигалактурон кислотасининг полимер мажмуаси аралашмаси йўли орқали олинади. Восита таркибида таъсир этувчи моддаларнинг умумий миқдори 16% изониазид ва 32% этамбутол ва 26% рифампициндан иборат.

Олинган натижаларнинг статистик ишлови Стъудент t-мезонини қўллаш орқали ва «Microsoft Excel» стандарт дастурлар пакети орқали ўтказилди. Ўрта арифметик ҳисоб (M), ўрта квадратик оғиш ( $\sigma$ ), стандарт хато (m), Стъудент мезони (t) хато эҳтимолий ўлчови (p) билан белгиланди. Ўртача миқдор фарқлари  $p < 0,05$  аҳамият даражасида ишончли деб топилди. Бунда лаборатор тадқиқотлар маълумотларининг статистик ишлови бўйича мавжуд кўрсатмаларга риоя қилинди. Корреляцион таҳлил Пирсоннинг оддий чизиқли корреляцияси бўйича r коэффицентини ўлчаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг «Каспий карелинаси ва гармала гипогликемик воситаларининг иммун тизими меъёрий ва иккиламчи иммунтанкисликлардаги кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлигига таъсири» деб номланган учинчи бобида тажрибавий тадқиқотларимиз давомида иммунологик моделларимизда гипогликемик воситалар текширилди, улар Тошкент фармацевтика институтида ишлаб чиқилган гармала ва каспий карелинияси экстрактларидир. Каспий карелинаси сувли ва спиртли экстракти, дамламасининг қондаги қанд моддаси миқдорига таъсири каламушларда ўрганилди. Аниқланишича, каспий карелинияси воситаси (дамлама, сувли ва спиртли экстракти) ўрганилган дозаларда қоринга глюкозанинг гипертоник эритмасини юбориш

орқали юзага келтирилган гипергликемияда қисқа муддатли гипогликемик самарага эга. Каспий карелинияси дамламасининг самараси сувли ёки спиртли экстрактига нисбатан юқорироқ бўлди.

Гипогликемик воситаларнинг иммунологик ва гематологик тадқиқотлари қуйидаги натижаларни берди:

Каспий карелинияси ҚЭ билан эмланган сичқонлар қораталоғида АХХ сони 1,13 мартага ( $p < 0,05$ ) юқори бўлди, гармала эса 1,59 мартага ( $p < 0,05$ ) юқори бўлди. Каспий карелинияси ва гармала, тимусда хужайралар миқдорига таъсир кўрсатмай, ҚЭ билан эмланган сичқонлар илиги ва лимфа тугунларида хужайралар миқдорини ишончли оширган. Гармала конда эритроцитлар миқдорини 15% га ишончли оширган. Каспий карелинияси ва гармала лейкоцитлар миқдорини, мос равишда, 27% ва 18% га оширган.

Сичқонлар эчки эритроцитлари (ЭЭ) билан эмланганда гармала бутун қораталокда АХХ сонини 2,20 мартага оширган, каспий карелинияси эса 1,51 мартага, каспий карелинияси қўшимча билан – 1,81 мартага оширган. Фақат гармала сичқонлар қонида ЭЭ га антитаналар титрини 31% га ишончли ошириш хусусиятига эга бўлган. Гармала ЭЭ билан эмланган сичқонлар иммунитетнинг марказий (тимус, илик) ва периферик (лимфа тугунлари) аъзоларида хужайралар сонини ишончли ошириш хусусиятига эга бўлди. Каспий карелинияси тимоцитлар миқдорига таъсир кўрсатмай, илик ва лимфа тугунларида хужайралар сонини ишончли оширган. ЭЭ билан эмланган сичқонларда гармала эритроцитлар миқдорини 1,23 мартага, лейкоцитлар миқдорини – 1,35 мартага оширган. Каспий карелинияси тўлдиргичлар ва уларсиз – эритроцитлар миқдорини 1,18-1,21 мартага, лейкоцитларни – 1,27-1,37 мартага оширган.

Аниқланишича, ўсимлик воситалари сублетал нурланган сичқонлар қораталоғида қон ҳосил қилувчи устун хужайраларнинг пролиферациясини стимуллади: гармала 3,33 мартага, каспий карелинияси – 2,54 мартага, каспий карелинияси тўлдиргич билан – 2,81 мартага оширган (жадвал 1). Ўрганилган ўсимлик воситалари ЎТГ ли иммунтанқис сичқонлар қораталоғида АХХ сонини (1,7-2,1 мартага) оширди ва умумий спленоцитлар сонини (1,18-1,33 мартага) оширди. Гармала, каспий карелинияси ва тўлдиргичли каспий карелинияси ЎТГ сичқонлар қонида ҚЭ га антитаналар титрини (1,42-1,5 мартага) оширган. Гармала ва каспий карелинияси ЎТГ ли жониворлар иммунитетининг марказий ва периферик аъзоларидаги бузилишларни коррекциялаш хусусиятига эгадир. Бир вақтнинг ўзида улар маълум миқдорда жигар патологияси бўлган жониворларда эритроцитлар ва лейкоцитлар миқдорини тиклаган.

#### 1-жадвал

#### Гармала ва карелиния каспийскаянинг қон ҳосил қилувчи ўзак хужайралар пролиферациясига таъсири ( $M \pm m$ )

Гуруҳ	Доза, мг/кг	КХБс қораталокда	МИ
1.назорат (n=10)	-	$5,2 \pm 0,3$	-
3.гармала (n=10)	50,0	$17,3 \pm 1,1^a$	+3,33

4.каспий карелинаси (n=10)	100,0	13,2 ± 0,8 <sup>аб</sup>	+2,54
5.каспий карелинаси + тўлд. (n=10)	100,0	14,6 ± 1,0 <sup>а</sup>	+2,81

Изоҳ: КХБ<sub>c</sub> – қораталоқда колония ҳосил қилувчи бирликлар, МИ – мутаносиблик индекси, а- 1 гр га ишончли, б – 2 гр га ишончли.

Аниқланишича, гармала ва каспий карелиниясигемолитик анемия бўлган сичқонларда қораталоқда АХХ миқдорини ошириш, ҚЭ га антитаналар титри, тимус, илик, лимфа тугунларида хужайралар сонини ошириш хусусиятига эга. Ўсимлик воситалари анемия бўлган жониворлар периферик қонида эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтирган.

Нурланиш таъсиридан сўнг сичқонларнинг иммунологик реакцияси 10,3 мартага пасаяди. Гармала ва каспий карелиниясинур касаллиги бўлган жониворлар қораталоғида АХХ сонини 2,92-3,55 мартага оширган. Шу билан бирга, улар ҚЭ га антитаналар титрини, нурланган жониворлар иммунитет марказий (тимус, илик) ва периферик аъзоларида хужайралар сонини, ҳамда қонда эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини оширган.

## 2-жадвал

### Иккиламчи иммунтанқислиги бўлган сичқонларда *in vitro* тизимида ўсимлик воситаларининг АХХ га таъсири

Гуруҳ	Доза, мкг/мл	1 млн. спленоцитларга АХХ сони	МИ
<b>Интакт хайвонлар</b>			
1.назорат (n=8)	-	18,6 ± 0,6	-
2.гармала (n=8)	50,0	26,5 ± 0,8 <sup>а</sup>	+1,42
3. каспий карелинаси (n=8)	100,0	24,1 ± 0,7 <sup>а</sup>	+1,30
4. каспий карелинаси + тўлдир. (n=8)	100,0	25,3 ± 0,8 <sup>а</sup>	+1,36
<b>Ўтқир токсик гепатит (ЎТГ)</b>			
1.назорат (n=8)	-	20,1 ± 0,7	-
2.ЎТГ (n=8)	-	4,9 ± 0,2 <sup>а</sup>	-4,10
3.ЎТГ+гармала (n=8)	50,0	6,6 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,35
4.ЎТГ+ каспий карелинаси (n=8)	100,0	5,9 ± 0,2 <sup>аб</sup>	+1,20
5.ЎТГ+ каспий карелинаси +тўлд. (n=8)	100,0	6,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,22
<b>Гемолитик анемия</b>			
1.назорат (n=8)	-	16,8 ± 0,5	-
2.анемия (n=8)	-	5,1 ± 0,2 <sup>а</sup>	-3,36
3.анемия+гармала (n=8)	50,0	7,4 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,45
4.анемия+ каспий карелинаси (n=8)	100,0	7,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,37
5.анемия+ каспий карелинаси+тўлд. (n=8)	100,0	7,3 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,43
<b>Нур касаллиги (НК)</b>			
1.назорат (n=8)	-	23,1 ± 0,7	-
2.НК (n=8)	-	2,5 ± 0,3 <sup>а</sup>	-9,24
3.НК+гармала (n=8)	50,0	5,0 ± 0,5 <sup>аб</sup>	+2,0
4.НК+каспий карелинаси (n=8)	100,0	4,4 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,76
5.НК+каспий карелинаси +тўлд. (n=8)	100,0	4,9 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,96

Изоҳ: МИ – мувофиқлик индекси, (-) – назоратга нисбатан, (+) – 2 гур мувофиқ нисбатан, а – 1гр га мос, б – 2 гр га мос

In vitro шароитида ўтказилган тадқиқотлар, иммун жавобнинг энг юқори нуқтасида, яъни ўсимлик воситалари ҚЭ билан эмланган сичқонларнинг қораталоқ хужайралари суспензиясига бевосита қўшилганда воситалар АХХ сонини оширишини кўрсатди, бу ҳолат меъерий сичқонларда ҳам, иккиламчи иммунтанқислик (ЎТГ, анемия, нурланиш) бўлган жониворларда ҳам қайд этилди (жадвал 2). Демак, ўсимлик воситаларининг спленоцитлар билан қисқа 30 дақиқалик алоқаси қораталоқ хужайралари суспензиясида АХХ популяциясининг ўсишига ёрдам беради.

Биз томонимиздан ўсимликдан олинган воситаларнинг қабул қилган жониворларнинг иммун тизими ва қон ҳосил қилиш тизимлари орасида ўзаро корреляцион алоқа ўрганилди. 9 кўрсаткич таҳлил қилинди, шундан 7 таси – иммунологик, 2 та – гематологик: 1) қораталоққа АХХ сони (АХХ/қорат.); 2) қораталоқ 1 млн хужайраларига АХХ сони (АХХ/1млн); 3) қораталоқ ядро таркибли хужайраларнинг умумий сони (ҚЯТХ); 4) ҚЭга антитаналар титри (АТтитр); 5) тимус хужайралари сони (ТК); 6) лимфа тугунлари хужайралари сони (ЛТХ); 7) илик хужайралари сони (ОҚХ); 8) эритроцитлар сони (эрит.); 9) лейкоцитлар сони (лейк.).

Аниқланишича, меъерий сичқонларда каспий карелиниясииммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион алоқанинг умумий миқдорини оширади ва назорат гуруҳига нисбатан юқори даража ( $r=\pm 0,7-1,0$ ) билан алоқа миқдорини 2 мартага оширади. Гармала ва каспий карелинияситаъсири остида ЎТГ бўлган сичқонларда иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги ўзаро корреляцион алоқаларни тикланади.

Анемияли сичқонларда иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар корреляцион алоқаларга энг самарали таъсир каспий карелиниясининг тўлдиргич шаклига хос. Нисбатан камроқ самара гармала ва каспий карелинияситегишли бўлди. Ўсимлик воситалари гематологик кўрсаткичлар (эритроцитлар ва лейкоцитлар) ва бошқа параметрларнинг ўзаро алоқасини 1,5-2,0 мартага оширган.

Гармала қабул қилган нурланган сичқонларда кучли алоқалар сони даволанмаган жониворларга нисбатан 2 мартага кўпроқ бўлди ва назорат гуруҳига нисбатан битта алоқага кўп бўлди. Худди шу шароитларда каспий карелиниясиқўлланган сичқонларда кучли алоқаларнинг сони назорат гуруҳига нисбатан 1,7 мартага кўпроқ, ва нурланган сичқонларга нисбатан 2,5 мартага кўпроқ бўлди.

Диссертациянинг **«Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтамнинг ўткир токсик гепатитда иммун мақоми ва иммунитет аъзолари морфологиясига таъсири»** деб номланган тўртинчи бобида 4 восита: сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтамнинг иммунмодуляцияловчи хусусиятлари ўрганилган. Сукромед қабул қилган жониворларда ҚЭ га иммун жавоби 60% га, провид – 36% га, биомайрин – 19% га, биофтизоэтам – 70% га ошган. Олинган натижалар 4 воситадан 3 тасида етарлича кучли иммунстимулловчи фаоллик борлигидан дарак берди. Худди шундай натижалар қораталоқ 1 млн хужайрасига АХХ ҳисоби бўйича

ҳам олинган. Шу тариқа, бутун қораталоққа нисбатан (абсолют кўрсаткич), ҳамда 1 млн спленоцитга (нисбий кўрсаткич) АХХ ҳисоби бўйича ўрганилаётган воситалар ҚЭ га бирламчи иммун жавобни ошириш хусусиятига эга эканлигини кўрсатди. Сукромед, биомайрин ва биофтизоэтам таъсирида ҚЯТХсони ноаниқ камайиши кузатилди, провид эса қораталоқ хужайраларининг умумий сонини аниқ камайтирди.

Барча воситаларнинг таъсири остида тимоцитлар сони аниқ кўпайиши кузатилди: сукромед – 29%га, провид – 25% га, биомайрин – 20% га, биофтизоэтам – 33%га кўпайтирган. Барча воситалар иммунитетнинг бошқа марказий аъзоси – иликда ҳам умумий хужайралар сонини аниқ оширган: сукромед – 22%, провид – 20%, биомайрин – 15%, ва биофтизоэтам – 31%. 4 воситадан фақат биофтизоэтам лимфа тугунлар хужайралари миқдорини 38% га аниқ оширган. Бундан келиб чиқадики, барча ўрганилаётган ўсимлик воситалари иммунитет марказий аъзоларида (тимус, илик) хужайралар сонини ошишига ёрдам беради, лимфа тугунларида эса фақат биофтизоэтам оширган. Ўрганилган воситалар сичқонлар периферик қонида эритроцитлар сонини 1,04-1,25 мартага ноаниқ оширган. сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам сичқонлар периферик қонида лейкоцитлар сонини 1,23-1,42 мартага ноаниқ камайтирган. Провид воситаси қондаги лейкоцитлар сонини 56% га камайтирган.

Биз томонимиздан иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида (ўткир токсик гепатит, гемолитик анемия, нур касаллиги) воситаларнинг иммуногенезга таъсири ўрганилди. ЎТГ да қораталоқда АХХ миқдори назорат кўрсаткичларига нисбатан 5,53 мартага камайган. Биомайрин, провид ва сукромед таъсирида ЎТГ бўлган сичқонлар қораталоғига АХХ сони даволанмаган сичқонлар билан қиёслаганда мос равишда, 79%, 102% ва 130% га аниқ ошган. Биофтизоэтам қабул қилган жониворларда АХХ сони 2,61 мартага ошган. Демак, ўрганилган воситалар ЎТГ да организмнинг иммунологик реактивлигини шубҳасиз оширади. Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам қабул қилган ЎТГ ли жониворларнинг гуруҳида ҚЯТХсони даволанмаган гуруҳга нисбатан мос равишда 25%, 21%, 17% ва 30% га аниқ кўпайган. Ўрганилган намуналар стимуллаш фаоллиги бўйича бир-биридан аниқ фарқланмади. Демак, ўрганилган воситалар бир вақтнинг ўзида АХХ сони ва ЎТГ ли сичқонлар қораталоғида хужайралар умумий сонини оширади. Агар иккиламчи иммунтанқислиги бўлган жониворларга сукромед, провид ва биомайрин киритилса, қонда ҚЭ га антитаналар титри даволанмаган гуруҳга нисбатан, мос равишда 35%, 30% и 26% га аниқ ошади. ҚЭ га антитаналар титрининг янада кўпроқ ошиши (43%) биофтизоэтам таъсирида остида содир бўлади. Биофтизоэтамнинг стимулловчи фаоллиги бошқа ўсимлик воситаларига нисбатан аниқ юқорироқ бўлди.

ЎТГ да тимоцитлар даражаси 2 мартага аниқ пасайди. Барча воситалар уларнинг миқдорини аниқ оширган: сукромед – 31%, провид – 28%, биомайрин – 23% ва биофтизоэтам – 36% га. Ўсимлик воситаларининг ЎТГли сичқонларнинг илик ҳолатига таъсири ҳақида гап борса, бу ерда

уларнинг миқдори 16-31% га аниқ ошганлиги маълум бўлди. Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам таъсири остида ЎТГ ли сичқонлар лимфа тугунларида ҳужайралар сони 17-29% га ошган.

Жигар патологияси кузатилган сичқонлар сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам қабул қилганда лейкоцитлар сони 17-32% га ошган. Қон ҳосил қилиш оқ ўсиғига нисбатан биофтизоэтамнинг стимулловчи фаоллиги бошқа намуналардаги кўрсаткичлардан анча устувор бўлди. Олинган натижалар ўрганилган ўсимлик воситаларининг ЎТГли сичқонлар иммун статуси ва қон ҳосил қилиш тизимидаги ўзгаришларни коррекциялаш хусусиятидан дарак беради, бунда ўрганилган кўрсаткичлар орасида энг фаоли биофтизоэтам бўлди.

Кейинги босқич ўсимлик воситаларининг тажрибавий гемолитик анемияда иммунологик кўрсаткичларга таъсирини ўрганишдан иборат бўлди. Анемияда қораталокда АХХ сони 3,81 мартага камайиб кетган. Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам таъсири остида анемияли сичқонлар қораталокда АХХ сони 2,10, 1,80, 1,72 ва 2,51 мартага аниқ кўтарилган. Демак, ўрганилаётган ўсимлик воситалари анемияли сичқонларда иммунологик реактивликни шубҳасиз ошириш хусусиятига эга. Қораталок 1 млн ҳужайраларига АХХ ҳисобида ўхшаш натижалар ҳам кузатилди. Анемияси бўлган сичқонларда спленомегалия кузатилди ваҚЯТХ сони 40 % га аниқ ошган. Ўсимлик воситаларини қабул қилган анемияли жониворлар гуруҳида спленоцитларнинг даражаси бироз пасайиши кузатилган, бироқ меъёрий даражагача тушмаган. Агар анемияли сичқонларга сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам юборилса, қондаги ҚЭ га антитаналар титри даволанмаган гуруҳга нисбатан 44-76% га аниқ ошади.

Агар анемияли сичқонларга сукромед, провид ва биомайрин ўсимлик воситалари юборилса, тимоцитлар сони 21-29% га кўтарилади, биофтизоэтам таъсирида эса 35% га кўтарилади. Барча ўрганилган ўсимлик воситалари анемияли жониворлар илик ҳужайралар миқдорини ошириш хусусиятига эга. Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам таъсири остида анемияли сичқонлар лимфа тугунларида ҳужайралар миқдори 21-36% га аниқ ошган. Шу тариқа, ўрганилаётган ўсимлик воситалари гемолитик анемияда иммунитетнинг марказий ва периферик аъзоларида ҳужайралар сонини кўпайтириш хусусиятига эга.

Фенилгидразин таъсири натижасида эритроцитлар сони 2,41 мартага камайган, лейкоцитлар сони эса 1,65 мартага камайган. Сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам қабул қилган анемияли сичқонлар гуруҳида эритроцитлар миқдори 18-32% га ошган. Сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам қабул қилган анемияли сичқонлар гуруҳида лейкоцитлар миқдори 21-33% га аниқ ошган. Олинган натижалар ўрганилаётган ўсимлик воситаларининг гемолитик анемияли сичқонлар иммун тизими ва қон ҳосил қилиш тизимидаги ўзгаришларни тиклаш хусусиятига эга эканлигидан дарак беради, бунда ўрганилаётган кўрсаткичлар орасида энг фаоли биофтизоэтам бўлди.

Нурланиш касаллигида (НК) воситалар қандай таъсир кўрсатиши ҳам илмий қизиқишга сабаб бўлди. Нурланишдан кейин қораталокда АХХ сони 14,4 мартага камайди. Воситалар маълум даражада сусайган иммунологик реактивликни оширган. Бкнда сукромед қораталокда АХХ сонини 3,10 мартага, провид – 2,61 мартага, биомайрин – 2,11 мартага, биофтизоэтам – 3,61 мартага оширган. Худди шу каби натижалар 1 млн спленоцитлар АХХ ҳисобига ҳам олинди. Нурланиш таъсиридан сўнг, ҚЯТХ сони 4,1 мартага камайган. Провид, биомайрин, сукромед ва биофтизоэтам юборилганда, НК бўлган сичқонларда спленоцитлар умумий миқдори 21-38% га ошган. НК бўлган сичқонларга сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам юборилиши натижасида қондаги ҚЭ га антитаналар титри 20-73%га кўтарилган. Шу тариқа, қораталокда АХХ сони, ҚЯТХ миқдори ва ҚЭ га антитаналар сонининг ҳисоби бўйича нурланган сичқонларда энг фаол восита биофтизоэтам бўлди.

Нурланган сичқонларга сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам юборилиши натижасида иммунитетнинг марказий ва периферик аъзоларида хужайралар сони ошиши кузатилди: тимусда - 40-55%, иликда - 39-64%, лимфа тугунларида - 25-51%.

Сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам қабул қилган нурланган сичқонлар гуруҳида қонда эритроцитлар сони 19-43% га ошган. Лейкоцитлар сони эса 2,10 мартага камайган. Биомайрин таъсирида қонда лейкоцитлар сони 25%га, провид таъсирида – 33% га, сукромед – 42% га, ва биофтизоэтам – 47% га ошган. Биофтизоэтам ва сукромеднинг стимулловчи фаоллиги провид ва биомайринга нисбатан анча юқори бўлди.

Олинган натижалар асосида шундай хулоса қилиш мумкин, ўрганилган ўсимлик воситалари НК бўлган сичқонларда ҚЭ га бирламчи иммун жавобни ошириш, периферик қонда ҚЭ га антитаналар титрини ошириш, иммунитетнинг марказий (тимус, илик) ва периферик (лимфа тугунлари) аъзоларида хужайралар пролиферациясини стимуллаш хусусиятларига эгадир.

In vivo тизимида ўтказилган тадқиқотлар билан чегараланиб қолмадик, воситалар устида in vitro шароитида ҳам тажрибалар ўтказдик, бунда воситаларни бевосита қораталок хужайралари суспензиясига қўшидик ва 30 дақиқага инкубация шароитида сақладик (жадвал 3). Ўсимлик воситаларининг спленоцитлар билан қисқа (30 дақиқа) алоқаси натижасида бенуксон иммун тизими бўлган сичқонларда АХХ популяцияси 26-46% га ошди. Воситалар орасида энг юқори стимулловчи фаоллик сукромед ва биофтизоэтамга тегишли бўлди. Провид ва биомайрин кейинги ўринларда бўлди.

Иш давомида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатлари бўлган жониворларда ўсимлик воситалари таъсирининг қиёсий таҳлиллари ўтказилди. Қуйидаги натижалар олинди. ЎТГ да сукромед таъсирида АХХ сони 33% га, провид – 25%га, биомайрин – 21% га ва биофтизоэтам – 35% га ошган. Шунингдек, худди интакт сичқонлардаги каби ЎТГ бўлган

сичқонларда ҳам энг юқори стимулловчи фаоллик биофтизоэтам ва сукромедга тегишли бўлди.

### 3-жадвал

#### Иккиламчи иммунтанқислик бўлган сичқонларда ўсимлик воситаларининг *in vitro* шароитида АХХ миқдорига таъсири

Гуруҳ	Доза, мкг/мл	Қораталок 1 млн хужайрасига АХХ сони	МИ
<b>Интакт хайвонлар</b>			
1.назорат(n=8)	-	17,5 ± 0,5	-
2.сукромед (n=8)	25,0	24,3 ± 0,5 <sup>a</sup>	+1,39
3.провид (n=8)	25,0	23,0 ± 0,8 <sup>a</sup>	+1,31
4.биомайрин (n=8)	75,0	22,0 ± 0,7 <sup>аб</sup>	+1,26
5.биофтизоэтам (n=8)	75,0	25,5 ± 0,6 <sup>a</sup>	+1,46
<b>Ўткиртоксик гепатит (ЎТГ)</b>			
1.назорат(n=8)	-	21,8 ± 0,5	-
2.ЎТГ (n=8)	-	4,8 ± 0,4 <sup>a</sup>	-4,54
3. ЎТГ + сукромед(n=8)	25,0	6,3 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,33
4.ЎТГ + провид(n=8)	25,0	6,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,25
5.ЎТГ + биомайрин(n=8)	75,0	5,8 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,21
6.ЎТГ + биофтизоэтам(n=8)	75,0	6,5 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,35
<b>Гемолитик анемия</b>			
1.назорат(n=8)	-	18,3 ± 0,5	-
2.анемия (n=8)	-	5,9 ± 0,3 <sup>a</sup>	-3,10
3.анемия + сукромед(n=8)	25,0	8,5 ± 0,5 <sup>аб</sup>	+1,44
4.анемия + провид(n=8)	25,0	7,8 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,32
5.анемия + биомайрин(n=8)	75,0	7,4 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,25
6.анемия + биофтизоэтам(n=8)	75,0	9,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,52
<b>Нур касаллиги (НК)</b>			
1.назорат(n=8)	-	24,3 ± 0,6	-
2.НК(n=8)	-	2,6 ± 0,3 <sup>a</sup>	-9,35
3.ЛБ + сукромед(n=8)	25,0	5,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,92
4.НК + провид(n=8)	25,0	4,8 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,85
5.НК + биомайрин(n=8)	75,0	4,3 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,65
6.НК + биофтизоэтам(n=8)	75,0	5,8 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+2,23

Изоҳ: МИ – назоратга нисбатан мувофиқлик индекси, а – 1 гр га мос, б – 2 гр га мос

Аниқланишича, гемолитик анемияси бўлган сичқонларнинг қораталоғи хужайраларига сукромед юборилиши натижасида иммунтанқислик кузатилган сичқонларга нисбатан АХХ сони 445 га, провид таъсирида – 32% га, биомайрин таъсирида – 25% га, ва биофтизоэтам таъсирида – 52% га кўтарилган. Шу тариқа, ўрганилган воситалар *in vitro* шароитида гемолитик анемия бўлган сичқонларнинг қораталок хужайралари суспензиясида АХХ сонини ошириш хусусиятига эга ва энг фаол воситалар биофтизоэтам ва сукромед бўлди.

НК да ўсимлик воситаларимаълум даражада *in vitro* шароитида АХХ сонини аниқ ошириш хусусиятига эга. Сукромед таъсири остида АХХ сони 92%га, провид таъсирида – 85%га, биомайрин – 65%га ва биофтизоэтам – 123% га оширган.

Олинган натижалар асосида қуйидаги хулосалар қилиш мумкин, ўрганилган ўсимлик воситалари меъёрий сичқонлар ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатлари (ЎТГ, гемолитик анемия, нур касаллиги) бўлган сичқонларда *in vitro* шароитида қораталоқ хужайралари суспензиясида АХХ сонини ошириш хусусиятига эгадир.

Иммун тизимининг турли функционал ва миқдорий тавсифларини баҳолаш бўйича юқорида ўтказилган тадқиқотлар сукромед ва биофтизоэтам воситаларининг энг юқори фаоллигини кўрсатди. Иш давомида бу воситаларнинг ўткир токсик гепатитда иммунитет аъзолари морфологиясига таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Умумий кўринишда, ўтказилган тадқиқотлар ўрганилаётган ўсимлик воситалари ўткир токсик гепатитда иммунитетнинг марказий (тимус) ва периферик (қораталоқ, лимфа тугунлари) аъзоларидаги структурали ўзгаришларни тиклаши аниқланди.

Диссертациянинг «**Рух глюконатининг меъёрий ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларидаги иммуногенез ва ўзаро корреляцион алоқаларга таъсири**» деб номланган бешинчи бобда рух глюконатининг физиологик меъёр ва иммунпатологик ҳолатлар шароитларида иммунмодуляцияловчи хоссалари ўрганилди (жадвал 4). Воситанинг фармакологик фаоллиги амалий тиббиётда кенг қўлланилаётган тактивин билан таққосланди. Рух глюконати қабул қилган интакт жониворларда ҚЭ га иммун жавоби 2,60 мартага ошди, тактивин таъсири остида эса 2,30 мартага ошган. Бунда рух глюконати иммунстимулловчи фаоллиги бўйича тактивинга паст келмади. Рух глюконати юборилганда қораталоқ 1 млн хужайрасига АХХ миқдори 2,0 мартага, тактивин таъсирида эса 1,81 мартага ошган. Рух глюконати қабул қилган гуруҳда қораталоқ умумий хужайралари сони 29% га, тактивин таъсирида эса 25% аниқ ошган. Олинган натижалар рух глюконатини орагнизмнинг иммунологик реактивлигини ошириш хусусиятига эга, ва у фаоллик бўйича тактивинга паст келмади.

Рух глюконат қабул қилган сичқонларда ҚЭ га антитаналар титри сичқонлар периферик қонида 31% га, тактивин таъсири остида эса 21% гаани кўтарилган. Аниқланишича, рух глюконати тимусда хужайралар сонини 34 %га, тактивин эса – 29% га аниқ оширган. Рух глюконатини қабул қилган сичқонларда илик хужайралари сони 25% га ани ошган бўлса, тактивин таъсирида 21% га ошганлиги аниқланди. Рух глюконатини қабул қилган сичқонлар гуруҳида лимфа тугунларида хужайралар сони 38% га аниқ кўтарилган бўлса, тактивин таъсирида 34% га ошган.

Демак, рух глюконати иммунитет марказий ва периферик аъзоларига стимулловчи таъсир кўрсатиш хусусиятига эга. Аниқланишича, ўрганилаётган воситалар сичқонлар периферик қонида эритроцитлар сонини аниқ оширади: рух глюконати – 27% га, тактивин – 23% га.

Рух глюконати қонда лейкоцитлар сонини 32% га, тактивин эса 26% га аниқ оширган.

Олинган натижалар рух глюкокнати эмланган сичқонлар периферик қонида эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини ошириш хусусиятига эга эканлигини исботлади, ва фаоллиги бўйича у тактивинга паст келмади.

Ўтказилган бутун тадқиқотлар мажмуаси кўрсатиши бўйича, рух глюкокнати организмнинг иммунологик реактивлиги ва физиологик меъёр шароитида сичқонлар қон ҳосил қилиш тизимини стимуллаш хусусиятига эга, яъни у бифункционал восита ҳисобланади.

#### 4-жадвал

#### Рух глюкокнатиинг ҚЭ га иммун жавобига таъсири (M±m)

Гуруҳ	Доза, мг/кг	ҚЯТХ миқдори × 10 <sup>6</sup>	МИ	АХХ миқдори			
				бутун қораталокк а	МИ	10 <sup>6</sup> қоратал оқ хужайраси	МИ
<b>Интакт хайвонлар</b>							
1.назорат (n=10)	-	155,6 ± 5,2	-	3245,0 ±166,6	-	21,2 ±1,6	-
2.рух глюкокнати(n=10)	10,0	200,7 ± 6,7*	+1,29	8440,0 ±433,1*	+2,60	42,8 ±3,2*	+2,02
3.тактивин (n=10)	0,5	194,5 ± 6,5*	+1,25	7460,0 ±385,3*	+2,30	39,0 ±2,9*	+1,84
<b>ЎТГ</b>							
1.назорат (n=8)	-	176,9 ± 3,8	-	4381,3 ±273,9	-	24,8 ±1,5	-
2. ЎТГ (n=8)	-	117,9 ± 2,5*	-1,50	831,3 ±47,2*	-5,27	7,1 ±0,4*	-3,49
3.ЎТГ + рух глюкокнати (n=8)	10,0	159,2 ± 3,4**	+1,35	2743,8 ±154,0**	+3,30	17,3 ±0,9**	+2,44
4. ЎТГ + тактивин (n=8)	0,5	154,5 ± 3,3**	+1,31	2606,3 ±164,9**	+3,14	17,0 ±1,1**	+2,39
<b>Гемолитик анемия</b>							
1.назорат(n=8)	-	138,9 ± 3,7	-	6137,5 ±311,5	-	44,3 ±2,3	-
2. ЎТГ (n=8)	-	189,6 ± 2,8*	+1,37	1656,3 ±83,7*	-3,71	8,7 ±0,4*	-5,09
3.ЎТГ + рух глюкокнати (n=8)	10,0	159,6 ± 3,4*	+1,15	3862,5 ±175,2**	+2,33	24,2 ±1,1**	+2,78
4. ЎТГ + тактивин (n=8)	0,5	162,5 ± 4,3*	+1,17	3737,5 ±169,0**	+2,26	23,1 ±1,1**	+2,66
<b>Нур касаллиги</b>							
1.назорат(n=8)	-	163,6 ± 3,9	-	4968,8 ±287,3	-	30,4 ±1,8	-
2. ЎТГ (n=8)	-	42,0 ± 1,0*	-3,90	543,8 ±35,9*	-9,14	13,0 ±0,9*	-2,34
3.ЎТГ + рух глюкокнати (n=8)	10,0	78,0 ± 1,9**	+1,86	2281,3 ±132,9**	+4,20	29,3 ±1,8**	+2,25
4. ЎТГ +	0,5	75,1	+1,79	2125,0	+3,91	28,4	+2,18

тактивин (n=8)		± 1,8**		±143,6**		±1,9**	
----------------	--	---------	--	----------	--	--------	--

Изоҳ: ҚЯТХ – қораталоқ ядро таркибли хужайралар, МИ – назоратга нисбатан мувофиқлик индекси, \* - 1 гр га мос, \*\* - 2 гр га мос.

Биз томонимиздан физиологик меъёр шароитидаги рух глюконатини қабул қилган сичқонлар иммун тизимининг функционал ва миқдорий кўрсаткичлари орасидаги корреляцион ўзаро алоқа ўрганилди. Олинган натижалар рух глюконати иммун ва қон ҳосил қилиш тизимлари орасидаги корреляцион алоқани ўзгартириш хусусиятига эга эканлиги тасдиқлади. Бунда восита гематологик кўрсаткичлар ва иммун тизим орасидаги юқори даражадаги ўзаро алоқани фаоллаштиради. Тактивин интакт сичқонларда иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқанинг умумий сонини оширади. Иммун ва қон ҳосил қилиш тизимларидаги иммунологик ва гематологик кўрсаткичларнинг ўзаро корреляцион алоқасини ўрганиш рух глюконатининг меъёрий иммун тизими бўлган сичқонларда иммунологик реактивлигини стимуллаш хусусиятига эга.

Юқорида санаб ўтилган тажрибаларнинг мантиқий давоми рух глюконатининг иккиламчи иммунотанқислик ҳолатларида организмнинг иммунологик реактивлигига таъсирини ўрганиш бўлди. ЎТГ бўлган сичқонларга рух глюконатини юбориш натижасида қораталоқда АХХ сони 3,3 мартага ошди, тактивин таъсирида эса 3,13 марта ошди. Рух глюконати таъсири остида ҚЯТХ сони 35% га аниқ ошди, тактивин таъсири остида 31% га ошди. Рух глюконатини юбориш орқали ҚЭга антитаналар титри 52% га аниқ ошган бўлса, тактивин таъсирида 43% га ошган.

ЎТГ бўлган сичқонларга рух глюконатини юбориш тимоцитлар миқдорини 45% га, тактивин эса 47% га ошишига ёрдам берган. Рух глюконати таъсири остида ЎТГ бўлган сичқонлар илик хужайраларининг пасайган миқдори 49% га, тактивин таъсири остида эса – 41% га кўтарилган. Худди шу жониворларнинг лимфа тугунлари хужайралари миқдори 39% га, тактивин таъсирида эса 34% га ошган. Шу билан бирга, рух глюконати эритроцитлар сонини 35%га, тактивин – 31% га, лейкоцитлар миқдори эса мос равишда, 35 % ва 33% га ошган.

Олинган натижалар асосида қуйидаги хулоса қилиш мумкин, рух глюконати ҚЭ га бирламчи иммун жавоб ва периферик қонда ҚЭ га антитаналар титрини ошириш, иммунитет марказий (тимус, илик) ва периферик (лимфа тугунлари) аъзоларида хужайралар пролиферациясини стимуллаш, ЎТГда қонда эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтириш хусусиятларига эга.

Биз томонимиздан рух глюконатининг ЎТГ да иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги ўзаро корреляцион алоқага таъсири ҳам ўрганилди. Рух глюконати таъсири остида ЎТГ бўлган сичқонларда юқори даражадаги алоқа миқдорининг икки марта ошиши ва бошқа кўрсаткичларнинг ўзаро алоқаси ошиши кузатилади. Бу ҳолат рух глюконатининг жигар патологияларида иммун ва қон ҳосил қилиш тизимларида ўзаро корреляцион алоқаларга ижобий таъсири ҳақида дарак беради. Икки воситанинг таққосланиши шуни кўрсатадики, ЎТГ да иммун ва қон ҳосил қилиш тизимларикорреляцион алоқасига, ҳамда тизимлар ички (иммуногенез, қон ҳосил бўлиши)ўзаро алоқаларига рух глюконати тактивинга нисбатан каттароқ стимулловчи таъсирга эга бўлган.

Гемолитик анемияда рух глюконати қабул қилган сичқонларда қораталокда АХХ сони 2,33 мартага, активин эса 2,26 мартага ошган. Анемия бўлган сичқонларда қораталокда хужайраларнинг умумий сони 1,37 мартага ошган. Рух глюконати ва активин таъсири остида анемия бўлган сичқонларда қораталок хужайраларининг ошган миқдори пасайган. Қонда ҚЭ га антитаналар титри 1,43 мартага, активин таъсирида эса – 1,38 мартага ошган.

Анемияли сичқонларга рух глюконати ва активин юборилиши натижасида тимоцитларнинг миқдори мос равишда, 36% ва 38% аниқ ошган. Рух глюконати таъсирида илик хужайралари 35% га, активин таъсирида эса – 37% га аниқ ошган. Аниқланишича, рух глюконати таъсирида анемияли сичқонлар лимфа тугунларида хужайралар сони 31% га, активин таъсирида эса 28%га ошган. Рух глюконатини юборилиши натижасида қон ҳосил бўлишининг қизил ўсиғи стимулланади: эритроцитлар сони 41% га, активин таъсири остида эса – 45% га кўтарилган. Рух глюконати ва активин қабул қилган гемолитик анемияси бўлган сичқонлар гуруҳида қонда лейкоцитлар сони мос равишда, 33% ва 31% га ошган.

Олинган натижалар асосида қуйидагича хулоса қилиш мумкин, рух глюконати гемолитик анемия бўлган сичқонларда ҚЭга бирламчи иммун жавобни ошириш, қонда ҚЭга антитаналар титрини ошириш, иммунитет марказий (тимус, илик) ва периферик (лимфа тугунлари) аъзоларида хужайралар пролиферациясини стимуллаш, эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини ошириш хусусиятларига эга.

Шу тариқа, гемолитик анемияда рух глюконати иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион ўзаро алоқанинг тикланишига ёрдам беради. Активин иммун ва қон ҳосил қилиш тизимлари орасидаги ўзаро корреляцион алоқаларга камроқ таъсир кўрсатади.

Нурлаш таъсири чуқур иммунтанқисликка олиб келади, рух глюконати қораталокда АХХ сонини 4,20 мартага, активин эса – 3,91 мартага оширган. Рух глюконатини қабул қилган сичқонларда ҚЯТХ сони 86% га, активин таъсирида 79% га аниқ ошган. Нурланган сичқонларга рух глюконатини юбориш натижасида қонда ҚЭ га антитаналар титри 63% га, активин таъсирида – 53% га ошган. Нурланган сичқонларга рух глюконатини юбориш тимоцитлар сонининг 35% га, активин таъсирида эса 39% га ошишига ёрдам берган. Рух глюконати таъсирида илик хужайралари 41%га, активин билан 39% га ошган. Рух глюконати таъсири остида нурланган сичқонларда лимфа тугунларида хужайралар миқдори 40% аниқ ошган бўлса, активин таъсири остида 34% га ошган. Олинган натижалар асосида рух глюконати нурланган сичқонларнинг иммунитет марказий ва периферик аъзоларида хужайралар пролиферациясини стимуллаш хусусиятига эга эканлиги аниқланди.

Нурланган сичқонларга рух глюконатининг юборилиши натижасида эритроцитлар миқдори 32%га, активин эса – 37% га оширган. Нурланган жониворларга рух глюконатининг юборилиши периферик қонида лейкоцитлар миқдорини 38%га, активин эса – 42% га ошишига ёрдам берган.

Шу тариқа, олинган натижалар нурланган сичқонларда рух глюконатининг иммун ва қон ҳосил қилиш тизимларида корреляцион ўзаро алоқасига ижобий таъсирдан дарак беради. Шундай экан, назорат гуруҳи ва нурланган гуруҳга нисбатан юқори даражадаги ўзаро алоқа 3 мартага ошган.

Ўтказилган тадқиқотлар рух глюконати ва тактивин нурланган сичқонларда иммунологик ва гематологик кўрсаткичлари орасидаги ўзаро корреляцион алоқаларнинг маълум даражада стимуллаш хусусиятига эга эканлигини тасдиқлади.

## ХУЛОСА

1.Кўй ва эчки эритроцитлари билан иммунизацияланганда каспий карелинаси ва гармала сичқонлар қораталоғининг антитана ҳосил қилувчи хужайралар сонини, антигенларга антитаналар титрини, тимус, илик, лимфа тугунларида хужайралар сонини, интакт ва иммунтанқислиги (ўткир токсик гепатит, анемия, нур касаллиги) бўлган сичқонларда эритроцитлар ва лейкоцитлар миқдорини ишонарли оширди.

2.Ўсимлик воситалари нимлетал нурланган сичқонлар қораталоғида қон ҳосил қилувчи ўзак хужайралар пролиферациясини гармала 3,33 марта, каспий карелинаси - 2,54 марта, каспий карелинаси тўлдиргич билан 2,81 мартаба кучайтирди.

3. Сичқонларда каспий карелинаси иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион алоқалар сонини оширди ва назорат гуруҳидагиларга нисбатан юқори даражали алоқалар сонини 2 мартабага ошириши кузатилди.

4. Ўсимлик воситалари ЎТГ бўлган сичқонларда иммунологик ва гематологик ўзаро корреляцион алоқаларни тиклади. Анемияли сичқонларда гематологик (эритроцитлар, лейкоцитлар) ва бошқа кўрсаткичлар орасидаги алоқаларни 1,5-2 мартага оширди. Нурланган сичқонларда қабул қилинган гармала юқори даражали алоқалар миқдорини даволанмаган жониворларга нисбатан 2 мартага оширган бўлса, каспий карелинаси эса сичқонларда юқори даражали алоқалар миқдорини назоратга нисбатан 1,7 мартага оширди ва нурланган сичқонларга нисбатан 2,5 мартага ошириши кузатилди.

5.Сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам интакт ва иммунтанқислиги бўлган (ўткир токсик гепатит, анемия, нур касаллиги) жониворлар иммунитетини аъзоларида хужайралар миқдори, эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини оширди. Иммун жавобнинг энг юқори нуқтасида сукромед, провид, биомайрин ва биофтизоэтам препаратларининг *in vitro* кўшилиши интакт ва иммунтанқислиги бор жониворлар қораталоғида антитана ҳосил қилувчи хужайралар сонининг ортишига ёрдам берди.

6. Ўткир токсик гепатитда сукромед ва биофтизоэтам иммунитет аъзоларида (тимус, қораталоқ, лимфа тугунлари) гистоморфологик ўзгаришларни тиклаши кузатилди.

7.Рух глюконати интакт сичқонларда қораталоқ ҳисобига антитана ҳосил қилувчи хужайралар сонини 2,6 марта, қораталоқ умумий хужайралари сонини 1,29 марта ва ҚЭ га нисбатан қондаги антитаналар титрини 1,38 марта оширди. Рух глюконати сичқонлар тимуси, илиги ва лимфа тугунларида умумий хужайралар сонини 1,25-1,38 мартага оширди, унинг таъсирида периферик қонда эритроцитлар сони 1,27 марта ва лейкоцитлар сони 1,32 марта ортиши кузатилди.

8.Иккиламчи иммунтанқисликларда (ўткир токсик гепатит, гемолитик анемия, нур касаллиги) рух глюконати жониворлар иммун тизими функционал ва миқдорий кўрсаткичлари ўзгаришларини тиклашга ёрдам берди. Интакт ва иккиламчи иммунтанқислиги бўлган сичқонларда рух глюконати иммунологик

ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги ўзаро корреляцион алоқалар сони ва даражасини кўпайтириши кузатилди.

9.Ўсимлик (сукромед, провид, биомайрин, биофтизоэтам, гармала, каспий карелинаси) ва синтетик (рух глюконати) воситаларининг иммунмодуллашчи таъсири механизми субхужайра, хужайра ва аъзо микёсида намоён бўлиши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc. 30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И  
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**ХАБИБУЛЛАЕВ БЕХЗОД БАХОДИРЖАНОВИЧ**

**МЕХАНИЗМ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ  
РАСТИТЕЛЬНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ,  
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ МЕСТНОГО СЫРЬЯ, ПРИ  
ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ –2018**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № B2017.3.DSc/Tib210**

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Батырбеков Акрам Анварович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Уразметова Маиса Дмитриевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Сыров Владимир Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шахмурова Гульнара Абдуллаевна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное учреждение науки  
Институт иммунологии и физиологии Уральского  
отделения Российской Академии Наук

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Т. У. Арипова**

Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук,  
профессор, академик

**З. С. Камалов**

Ученый секретарь научного совета присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А. А. Исмаилова**

Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Лекарственные препараты, полученные из растительного сырья, в настоящее время широко применяются в мире при лечении заболеваний различной этиологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... при лечении населения развитых стран, применение новых лекарственных препаратов, изготовленных из растительного сырья составляет 50%, в остальных странах 35-40%»<sup>4</sup>. В этом направлении организации здравоохранения многих стран мира уделяют большое внимание производству лекарственных средств на основе новых биологически активных веществ, извлеченных из растительного сырья. В этом отношении, особенно растет спрос на противовоспалительные и гипогликемические лекарственные препараты, которые активно влияют на деятельность иммунной системы.

На сегодняшний день при вторичном иммунодефиците уделяется особое внимание на оценку иммуотропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья. В этой области определение воздействия иммуотропных препаратов на показатели иммунитета и на рецепторы нервной системы; определение механизма воздействия биологически активных веществ на уровне органов, клеток и на внутриклеточном уровне подопытных животных; определение воздействия экстракта растения *Radix Glycyrrhizae* на митохондрии при трансплантации органов; определение противодействия на развитие туберкулёза *Abies nephrolepsis* – эфирного масла, полученного от белой сосны; определение воздействия водного экстракта *Ferula zinciangensis* на функционирование эндокринной системы; определение механизма воздействия на организм иммуномодулирующих, противовоспалительных и гипогликемических лекарственных препаратов; внедрение в практику лекарственных препаратов, изготовленных из растений, растущих в местных условиях остаётся приоритетным направлением научных исследований.

Уделяется особое внимание на совершенствование системы социальной защиты населения и здравоохранения нашей страны, в том числе на определение иммуотропной активности новых растительных и синтетических средств, полученных на основе местного сырья. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены задачи по «осуществлению мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными препаратами и медицинским инвентарём, недопущению необоснованного роста цен на лекарственные препараты»<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup>World Health Organization, 2010

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегияси тўғрисида» ПФ-4947-сон Фармони. Ўзбекистон Республикаси конун ҳужжатлари тўплами, 2017 йил.

Исходя из этого, отделение активных веществ с иммуномодулирующими свойствами от растений и синтетических средств с иммуномодулирующими свойствами и проработка применениях в случаях вторичного иммунодефицита является одним из актуальных проблем, стоящих перед специалистами этой области.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит при осуществлении задач, намеченных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан от 16 сентября 2016 года ПП-2595 «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности республики на 2016-2020 годы» и ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», а также другими нормативно-правовыми документами, относящимся к данной сфере.

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

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>6</sup>.**

Научные исследования по определению механизма иммунотропной активности новых растительных и синтетических средств, полученных на основе местного сырья, при вторичном иммунодефиците проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в GraduateSchoolforInternationalDevelopmentandCooperationHiroshima, UniversityHigashihiroshima (Япония), DepartmentofClinicalChemistryHoshiUniversityTokyo (Япония), NihonPharmaceuticalUniversitySaitama (Япония), UniversidadeFederaldeGoiás (Бразилия), DepartmentofBiologicalScienceandTechnology, NationalChiaoTungUniversity (Тайвань), DepartmentofObstetricsandGynecology, TaipeiMedicalUniversityHospital, (Тайвань), Department of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center (Тайвань), Shaman Pharmaceuticals Inc. (США), Showa Pharmaceutical University, Higashitamagawagakuen (Япония), Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba (Бразилия), MTTAgrifoodResearchFinland, PlantProductionResearch(Финляндия), MedicalUniversityofWarsaw, DepartmentofPhysicalChemistry(Польша), MedicalUniversityofBialystok, DepartmentofPharmacognosy (Польша), в Башкирском медицинском университете при Министерстве здравоохранения и социального развития

<sup>3</sup>[www.hiroshima-u.ac.jp](http://www.hiroshima-u.ac.jp), [www.hoshi.ac.jp](http://www.hoshi.ac.jp), [www.nichiyaku.ac.jp](http://www.nichiyaku.ac.jp), [www.ufg.br](http://www.ufg.br), [www.life.nctu.edu.tw](http://www.life.nctu.edu.tw), [www.tmu.pure.elsevier.com](http://www.tmu.pure.elsevier.com), [www.ndmctsggh.edu.tw](http://www.ndmctsggh.edu.tw), <https://www.shoyaku.ac.jp>, <https://www.uninove.br>, <https://www.ufpb.br>, <https://portal.mtt.fi>, <https://www.helsinki.fi>, <https://2wl.wum.edu.pl>, <http://ichf.edu.pl>, <https://www.umb.edu.pl>, <http://if-pan.krakow.pl>, [bashgmu.ru](http://bashgmu.ru)

России (Россия), при Институте химии растительных веществ и Институте геномики человека (Узбекистан).

В мире по исследованиям, направленным на определение механизма иммуотропной активности новых растительных и синтетических средств, полученных на основе местного сырья, при вторичном иммунодефиците, получены нижеследующие научные результаты, наряду с ними: выявлены противовоспалительные и антиоксидантные свойства территориальных растительных настоек (Волгоградский государственный медицинский университет, Россия; Medical University of Warsaw, Faculty of Pharmacy, Department of Physical Chemistry, Польша); выявлено влияние экстракта растения *Panax ginseng*, усиливающего ускорение пролиферацию лимфатических клеток (Россия государственный медицинский университет, Россия); выявлено, что активное вещество, полученное от растения *Gnaphalium uliginosum* замедляет реакцию чувствительности замедленного типа (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония).

На сегодняшний день по определению механизма иммуотропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья, проводятся ряд научных исследований, в том числе по нижеследующим приоритетным направлениям, в частности: по определению воздействия иммуотропных препаратов на показатели иммунитета и на рецепторы нервной системы; по определению механизма воздействия биологически активных веществ на уровне органов, клеток и на внутриклеточном уровне подопытных животных; по определению воздействия экстракта растения *Radix Glizirryiae* на митохондрии при трансплантации органов; по определению противодействия на развитие туберкулёза *abies nephrolepsis* – эфирного масла, полученного от белой сосны; по определению влияния водного экстракта *ferule zinciangensis* на функционирование эндокринной системы; по определению механизма воздействия на организм иммуномодулирующих, противовоспалительных и гипогликемических лекарственных препаратов; по внедрению в практику лекарственных препаратов, изготовленных из растений, растущих в местных условиях.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время растения привлекают на себя внимание исследователей в качестве сырья, от которого получают биологически активные препараты, имеющие различную фармакологическую активность. (Itoh K et al., 2009; Dore С.М. et al., 2014; Tanaka Т., 2014., Во R. et al., 2016). По прогнозам ВОЗ, в течении ближайших 10-ти лет ожидается, что доля фитопрепаратов превысит 60% от общего объема лекарственных препаратов (ВОЗ, 2010).

Установлено, что препараты растительного происхождения положительно влияют при повреждении почек (Шильцова Н.В. и соавторы, 2010), при гинекологических заболеваниях (Прилепская В.Н., 2003), при артритах (Солиева Н.А., 2008) и при заболеваниях печени (Турищев С.Н., 2003; Шутов Д.В., 2007; Чучалин В.С. и соавторы, 2007; Бухтина Л., 2009; Гасанова Д.А. и соавторы, 2007).

Территория Центральной Азии является богатым источником лекарственных препаратов растительного происхождения (Юлдашев А.С., 2001; Азизов У.М. и соавторы, 2010; Ибрагимов А.Я. и соавторы, 2010).

В институтах Узбекистана с химической направленностью разрабатываются лекарственные препараты противовоспалительным (Тураев А.С. и соавторы, 2013), ранозаживляющим (Миракилова Д.Б. и соавторы, 2009), гипогликемическим (Азизов У.М. и соавторы, 2010) и другими свойствами. В соответствии с требованием Республиканского фармакологического комитета, все препараты проходят иммунологическую проверку в доклинических исследованиях.

До настоящего времени не установлен механизм воздействия на иммунную систему новых противовоспалительных и гипогликемических препаратов, разработанных Институтом биоорганической химии Академии наук РУ и Ташкентским фармацевтическим институтом, то есть при нормальном и вторичном иммунодефиците на иммунологические реакции, на активность стволовых клеток в системе *in vivo* и *in vitro*.

Создание многофункциональных, то есть различных биологически активных препаратов одновременно, может на практике открыть широкие возможности по их применению при лечении заболеваний различного генеза. Таким образом, проблема создания новых лекарственных препаратов, имеющих растительные и синтетические иммуномодулирующие свойства, получаемые на основе местного сырья является актуальным и с практической точки зрения очень важным.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института иммунологии и геномики человека, в рамках проекта на тему А11-Т059 «Исследование полифункциональных свойств новых растительных и синтетических иммуномодуляторов на основе местного сырья» (2012-2014гг.) и Т.8-14 «Изучение механизма иммуномодулирующего действия новых растительных гипогликемических средств из местного сырья» ФПФИ (2014-2015гг.).

**Цель исследования** состоит из исследования при вторичном иммунодефиците механизма иммуностропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья.

**Задачи исследования:**

выяснить иммуномодулирующее воздействие противовоспалительных средств - сукромед, провида, биомайрина, биофтизоэтам и глюконата цинка; оценить эффективность воздействия гипогликемических средств - карелинии каспийской и гармалы на иммуногенез при нормальных и вторичных иммунодефицитах;

определить эффект средств растительного происхождения на пролиферацию кроветворных стволовых клеток;

выявление корреляционной взаимосвязи между показателями средств растительного происхождения при нормальной иммунной системе и при вторичном иммунодефиците;

исследовать влияние средств растительного происхождения на антителообразование в системе *in vitro*;

оценить влияние средств растительного происхождения на морфологию органов иммунитета при остром токсическом гепатите.

**В качестве объекта исследования** были взяты 654 белых мышей местного вида и 72 белых беспородных крыс.

**В качестве предмета исследования** были взяты периферическая кровь, тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и печень животных.

**Методы исследования.** В исследовании использованы иммунологические, гематологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** состоит из нижеследующего:

установлен механизм иммуномодулирующего действия средств растительного происхождения (сукромед, провид, биомайрин, биофтизоэтам, карелиния каспийская, гармала) и синтетических средств (глюконат цинка);

доказано, что средства растительного происхождения и синтетические средства усиливают процесс антителообразования на различных корпускулярных антигенах (эритроциты овцы, козы);

установлено, что применяемые средства увеличивают число антителообразующих клеток в селезенке интактных мышей и у животных с наличием вторичного иммунодефицита (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая болезнь) в системе *in vivo* и *in vitro*;

доказано воздействие средств растительного происхождения и синтетических средств на увеличение численности клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунитета;

установлено, что средства растительного происхождения увеличивают число эритроцитов и лейкоцитов в крови интактных животных и животных с наличием иммунодефицита;

установлено, что противовоспалительные и гипогликемические средства пропорциональным образом нормализуют иммунологические и гематологические показатели;

установлено иммуномодулирующее действие средств растительного происхождения на изменение показателей иммунитета при остром токсическом гепатите.

**Практические результаты исследования:**

создана основа для оценки иммуномодулирующего действия средств растительного происхождения, полученных из местного сырья, направленного на поврежденные звенья иммунной системы;

создана основа противовоспалительных и гипогликемических средств с иммуностропной активностью, их применения в практической медицине при

патологиях, сопровождающихся одновременно с нарушениями в иммунной системе;

при *in vitro* и *in vivo* тестировании препаратов, полученных от местного сырья, в случаях вторичного иммунодефицита создан метод оценки воздействия в иммунокомпонентные клетки.

**Достоверность результатов исследования** объясняется соответствием подходов и методов, теоретических данных, которые были применены в работе с полученными результатами, правильностью проведённых исследований в методическом отношении, достаточным числом животных и больных, обработкой с помощью методов статистического исследования, а также сравнением результатов исследований с международными и местными данными, утверждением вынесенных заключений и полученных результатов уполномоченными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования, выявление механизма иммуотропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья при вторичном иммунодефиците, создало основу для проведения в республике глубоких исследований в будущем. Механизм воздействия средств растительного и синтетического происхождения объясняется ускорением процесса антителиобразования; увеличением в системе *in vivo* и *in vitro* количества антителиобразующих клеток в селезенке животных при вторичном иммунодефиците; увеличением количества клеток в центральных и периферических органах иммунитета; увеличением количества эритроцитов и лейкоцитов; соразмерной нормализацией иммунологических и гематологических показателей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что она создала основу для применения противовоспалительных и гипогликемических средств с иммуотропной активностью в практической медицине при патологиях, сопровождающихся одновременно с нарушениями в иммунной системе. Даёт возможность решить проблемы апробирования иммуномодулирующих препаратов через методы оценки воздействия в иммунокомпонентные клетки в случаях вторичного иммунодефицита при *in vitro* и *in vivo* тестировании препаратов, полученных от местного сырья.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по выявлению механизма иммуотропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья при вторичном иммунодефиците:

утверждено методическое пособие на тему: «Экспериментальное обоснование применения гармалы и карелинии каспийской в качестве иммуномодуляторов» (Справка Министерства здравоохранения 8н-д/173 от 24 августа 2018 года). Данное методическое пособие послужило для нормализации состояния иммунной системы в процессах вторичного иммунодефицита;

утверждено методическое пособие на тему: «Перспективы применения сукромедя, провида, биомайрина и биофтизоэтама в качестве иммуномодулирующих средств» (справка Министерства здравоохранения 8н-д/173 от 24 августа 2018 года). Данное методическое пособие послужило для нормализации состояния иммунной системы в процессах вторичного иммунодефицита;

утверждено методическое пособие на тему: «Перспективы использования глюконата цинка в качестве иммуномодулирующего средства» (справка Министерства здравоохранения 8н-д/173 от 24 августа 2018 года). Данное методическое пособие послужило для нормализации состояния иммунной системы в процессах вторичного иммунодефицита;

полученные результаты по оценке иммуностропной активности новых средств растительного и синтетического происхождения, полученных на основе местного сырья были внедрены в систему здравоохранения, в том числе в деятельность экспериментальной лаборатории лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института и в научно-исследовательские лаборатории высших учебных заведений Ташкентской медицинской академии (справка Министерства здравоохранения 8н-д/173 от 24 августа 2018 года). Внедрённые результаты станут основой для производства лекарственных средств с иммуномодулирующей активностью, полученных из местного сырья. Получено разрешение на клиническое применение 600 мг капсулы препарата «Биомарин» в лёгочной и внелёгочной форме туберкулёзного заболевания (справка государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинской техники и продукции от 05 октября 2018 года № 29/03-1614).

**Апробация результатов исследования.** Результаты вышеуказанных исследований обсуждены, в том числе на 2-х международных и на 7-х республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы всего 26 научных работ, из них 2 монографии, 14 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе из них 9 в республиканских и 3 зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 5-и глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 179 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований 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, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Фармакологические свойства гармалы, карелинии каспийской и цинка»** диссертации изложен обзор литературы, в котором приводятся данные о физико-химических и биологических свойствах средств, выделенных из различных растений.

Во второй главе **«Характеристика объекта исследования и использованные методы исследования»** диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследования проводились с 2012 по 2018 год.

Эксперименты проведены на 654 белых беспородных мышах 2-3 месячного возраста обоего пола массой тела 18-22 г, и 72 белых беспородных крысах массой тела 150-190 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария. Все манипуляции проводились в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986).

В качестве источника комплемента использовали морских свинок массой 300-400 г. После декапитации морских свинок выделяли сыворотку крови, которую хранили до постановки опыта при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед опытом сыворотку разводили физиологическим раствором в соотношении 1:15.

В опытах использовали тимусзависимые антигены - эритроциты барана (ЭБ) и козы эритроциты (ЭК). Перед иммунизацией ЭБ или КЭ дважды центрифугировали при 1000 оборотов в течение 10 минут в среде 199 или в физиологическом растворе. ЭБ вводили однократно внутрибрюшинно в дозах  $2 \times 10^7$  и  $2 \times 10^8$  клеток на мышь.

Число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке иммунизированных ЭБ или КЭ мышей определяли прямым методом локального гемолиза в селезенке по Jerne N.R. и Nordin A.A. (1963).

Для изучения антителообразования в системе *in vitro* из селезенок иммунизированных мышей (нормальные или с вторичными иммунодефицитами) готовили суспензии клеток, доводили их до 1 млн. в 1 мл. К суспензиям клеток добавляли исследуемые средства (в мкг/мл), инкубировали 30 минут при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  и затем определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке по методу Jerne и Nordin (1963). В данной модели происходит непосредственный контакт исследуемых средств с различными типами иммунокомпетентных клеток.

У всех иммунизированных животных одновременно с определением количества АОК в селезенке подсчитывали общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, брыжеечные лимфатические узлы) органах иммунитета по описанию (Петров Р.В., Зарецкая Ю.М., 1965). Кроме этого у иммунизированных животных

подсчитывали количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови.

Для определения титра антител в периферической крови В 96-ти луночные планшеты помещали по 50 мкл физиологического раствора. Затем в первую лунку помещали 50 мкл сыворотки иммунизированного животного, тщательно смешивали и титровали последовательным переносом в последующие лунки до предпоследней в ряду. В последней лунке находился только физиологический раствор (контроль). Затем во все лунки добавляли по 50 мкл 1% раствора ЭБ. Планшеты на 1 час помещали в термостат при +37°C. После этого определяли титр антител в реакции гемагглютинации. За титр антител принимали последнее разведение сыворотки, которое давало реакцию с ЭБ или КЭ (наличие «зонтика» в лунке). Результаты выражали в логарифмах с основанием 2 ( $\log_2$ ).

Для определения пролиферации кроветворных стволовых клеток мышей однократно тотально облучали в сублетальной дозе 6,5 Гр (Till J. T., McCulloch E. A., 1963). Через сутки им внутрижелудочно вводили исследуемые средства. На 9-е сутки селезенки мышей помещали в фиксатор Буэна после чего на их поверхности подсчитывали число узелков - КОЕ (колониеобразующие единицы), каждая из которых образуется из одной стволовой клетки.

Экспериментальную гипергликемию у крыс, вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения гипертонического раствора глюкозы в дозе 4,5 г/кг. Изученные препараты карелинии каспийской: настой в дозе 25 мл/кг, водный и спиртовой экстракт в дозе 100 мг/кг вводили внутрижелудочно за 30 минут до введения глюкозы. Через 30, 60 и 120 минут определяли уровень сахара в крови общепринятыми методами.

Моделирование вторичных иммунодефицитных состояний:

1) Острый токсический гепатит (ОТГ) вызывали у мышей с помощью гепатотропного яда - четыреххлористого углерода -  $CCl_4$ , который вводили подкожно в течение 3-х дней в 20% масляном растворе по 0,2 мл. В день последнего введения  $CCl_4$  мышей иммунизировали ЭБ и внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества. На 5-е сутки мышей забивали и оценивали их влияние на все определяемые нами иммунологические и гематологические показатели.

2) Гемолитическую анемию вызывали с помощью солянокислого фенилгидразина (Петров Р.В. с соавт., 1984). Препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг ежедневно в течение 3-х дней. В день последнего введения гемолитического яда животных иммунизировали ЭБ в дозе  $2 \cdot 10^8$ /мышь и еще через 5 дней определяли иммунологическую реактивность организма по числу АОК в селезенке.

3) Для моделирования лучевой болезни мышей тотально облучали в дозе 5 Гр. Через 3 дня их внутрибрюшинно иммунизировали ЭБ и еще через 4 дня определяли число АОК в селезенке, титр антител к ЭБ, количество клеток в тимусе, костном мозге, лимфатических узлах, число эритроцитов и лейкоцитов крови.

Для морфологических исследований кусочки селезенки, тимуса и лимфатических узлов фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов; после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены следующими гистологическим и гистохимическими методами: для общей морфологии гематоксилином и эозином.

Использованные растительные средства. Четыре растительных препарата получены в Институте биоорганической химии АН РУз (проф. Тураев А.С., Нормухаматов Н.С., Шомуратов Ш.А.): 1) провид, 2) сукромед, 3) биофтизоэтам, 4) биомайрин. Из Ташкентского фармацевтического института МЗ РУз изучены следующие растительные средства (проф. Алиев Х.У.): 1) экстракт карелинии каспийской или акбаш (*Karelinia caspia*); 2) экстракт гармалы (*Reganum harmala*); 3) глюконат цинка.

Провид - Антивирусный препарат (микробицид) против ВИЧ-инфекции, гепатита С и лейкемии (выделен из растений *Vitis vinifera L.*). Аморфный белый порошок, без запаха. Гигроскопичен. Молекулярная масса - 550 кДа. Степень замещения по сульфатным группам - 2,98. При концентрации 300 мкг/мл оказывает антикоагулянтную активность. Острая токсичность - 2500 мг/кг. Хорошо растворим в воде (образует вязкий раствор), почти нерастворим в органических растворителях.

Сукромед - Антивирусный препарат против вирусных инфекций. Препарат получен путем этерификации олигосахаридов, выделенной из растений *Vitis vinifera L.* Аморфный порошок, белого цвета, без запаха. Молекулярная масса - 1000 Да. Степень замещения по сульфатным группам - 6,1. При концентрации до 300 мкг/мл не оказывает антикоагулянтную активность. Острая токсичность - более 2500 мг/кг. Хорошо растворим в воде, метаноле, этаноле.

Биофтизоэтам - макромолекулярная лекарственная система, содержащая вдоль цепи макромолекулы полигалактуроновой кислоты, выделенной из растения *Amaranthus L.*, два противотуберкулезных препарата - изониазид посредством азометиновой связи и этамбутол посредством ионной. Молекулярная масса  $16000 \pm 500$ . Содержание: изониазид - 20,2 моль %, этамбутол - 25,6 моль %.

Биомайрин - получен путем смешиванием препарата «Биофтизоэтам» и полимерного комплекса антибиотика рифампицина с полигалактуроновой кислотой. Общая содержание действующих веществ в препарате 16 % изониазида, 32 % этамбутола и 26 % рифампицина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и стандартного пакета программ «Microsoft Excel». Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), стандартную ошибку ( $m$ ), критерия Стьюдента

(t) с вычислением вероятности ошибки (p). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных лабораторных исследований. Корреляционный анализ проводили по простой линейной корреляции Пирсона с вычислением коэффициента  $r$ .

В третьей главе **«Эффект гипогликемических средств карелинии каспийской и гармалы на иммунный статус и корреляционные взаимосвязи в иммунной системе»** диссертации наших экспериментальных исследований протестированы на иммунологических моделях гипогликемические препараты экстракты гармалы и карелинии каспийской, разработанные в Ташкентском фармацевтическом институте. Нами на крысах было изучено влияние настоя, водного и спиртового экстрактов карелинии каспийской на содержание сахара в крови. Установлено, что препараты карелинии каспийской (настой, водный и спиртовый экстракты) в изученных дозах обладают кратковременным гипогликемическим эффектом при гипергликемии, вызванной внутрибрюшинным введением гипертонического раствора глюкозы. Гипогликемический эффект при введении настоя карелинии каспийской более выражен, чем его водный и спиртовый экстракты.

Иммунологические и гематологические исследования гипогликемических препаратов дали следующие результаты:

Карелиния каспийская в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ) повышает число АОК в селезенке мышей, иммунизированных ЭБ, а гармала в 1,59 раза ( $p < 0,05$ ) повышает данный показатель. Карелиния каспийская и гармала, не влияя на уровень клеток в тимусе, достоверно повышают число клеток в костном мозге и лимфатических узлах мышей, иммунизированных ЭБ. Гармала достоверно на 15% повышает уровень эритроцитов крови. Карелиния каспийская и гармала достоверно на 27% и 18% соответственно повышают число лейкоцитов.

При иммунизации мышей козьими эритроцитами (КЭ) гармала повышает число АОК на всю селезенку в 2,20 раза, карелиния каспийская - в 1,51 раза, а карелиния каспийская с наполнителем - в 1,81 раза. Только гармала обладает способностью достоверно на 31% повышать титр антител к КЭ в крови мышей. Гармала обладает способностью достоверно повышать число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета у мышей, иммунизированных КЭ. Карелиния каспийская без и с наполнителем, не влияя на уровень тимоцитов, достоверно повышают число клеток в костном мозге и лимфатических узлах. У мышей, иммунизированных КЭ, гармала в 1,23 раза повышает число эритроцитов и 1,35 раза - число лейкоцитов. Карелиния каспийская с и без наполнителя в 1,18-1,21 раза повышает количество эритроцитов и 1,27-1,37 раза - число лейкоцитов.

Установлено, что растительные средства стимулируют пролиферацию кроветворных стволовых клеток в селезенке сублетально облученных

мышей: гармала в 3,33 раза, карелиния каспийская - 2,54 раза, карелиния каспийская с наполнителем - в 2,81 раза (табл.1).

**Таблица 1**

**Влияние гармалы и карелинии каспийской на пролиферацию кроветворных стволовых клеток ( $M \pm m$ )**

Группа	Доза, мг/кг	КОЕ <sub>с</sub> на селезенку	ИС
1. контроль(n=10)	-	5,2 ± 0,3	-
3. гармала(n=10)	50,0	17,3 ± 1,1 <sup>а</sup>	+3,33
4. карелиния каспийская(n=10)	100,0	13,2 ± 0,8 <sup>аб</sup>	+2,54
5. карелиния каспийская + нап.(n=10)	100,0	14,6 ± 1,0 <sup>а</sup>	+2,81

Примечание: КОЕ<sub>с</sub> - колониеобразующие единицы селезенки, ИС - индекс соотношения к контролю, а - достоверно к 1 гр., б - достоверно к 2 гр.

Изученные растительные средства обладают способностью существенно повышать число АОК в селезенке (в 1,7-2,1 раза) и общее количество спленоцитов (в 1,18-1,33 раза) у иммунодефицитных мышей с ОТГ. Гармала, карелиния каспийская и карелиния каспийская с наполнителем способны повышать (в 1,42-1,5 раза) титр антител к ЭБ в крови у мышей с ОТГ. Гармала и карелиния каспийская обладают способностью корригировать нарушения в центральных и периферических органах иммунитета у животных с ОТГ. Одновременно они в определенной степени восстанавливают уровень эритроцитов и лейкоцитов крови у животных с патологией печени.

Установлено, что гармала и карелиния каспийская обладают способностью повышать число АОК в селезенках, титр антител к ЭБ, число клеток в тимусе, костном мозге, лимфатических узлах у мышей с гемолитической анемией. Растительные средства повышают число эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови анемичных животных.

После лучевого воздействия иммунологическая реактивность мышей угнетается в 10,3 раза. Гармала и карелиния каспийская в 2,92-3,55 раза повышают число АОК в селезенке животных с лучевой болезнью. Одновременно с этим, они существенно повышают титр антител к ЭБ в крови, количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических органах иммунитета, а также число эритроцитов и лейкоцитов крови у облученных животных.

Исследования в условиях *in vitro*, когда растительные средства непосредственно добавлялись в суспензию клеток селезенки иммунизированных ЭБ мышей на пике иммунного ответа показали, что препараты повышают число АОК, как у нормальных мышей, так и животных с вторичными иммунодефицитными состояниями (ОТГ, анемия, облучение) (табл.2). Следовательно, кратковременный 30-ти минутный контакт растительных средств со спленоцитами способствует приросту популяции АОК в суспензии клеток селезенки.

Нами изучены корреляционные взаимосвязи между иммунной и кроветворной системами у животных, получавших растительные средства. Проанализированы 9 показателей, из которых 7 иммунологических и 2 - гематологических: 1) число АОК на селезенку (АОК/сел); 2) число АОК на 1 млн. клеток селезенки (АОК/1млн); 3) общее число ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС); 4) титр антител к ЭБ (титрАТ); 5) число клеток тимуса (КТ); 6) число клеток лимфатических узлов (КЛУ); 7) число клеток костного мозга (ККМ); 8) число эритроцитов (эрит.); 9) число лейкоцитов (лейк.).

Установлено, что у нормальных мышей карелиния каспийская повышает общее число корреляционных связей между иммунологическими и гематологическими показателями и в 2 раза повышает число связей с высокой степенью ( $r=\pm 0,7-1,0$ ) по сравнению с контрольной группой. Под воздействием гармалы и карелинии каспийской происходит восстановление характера корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями у мышей с ОТГ.

У анемичных мышей наибольшим эффектом на корреляционные связи между иммунологическими и гематологическими показателями обладают карелиния каспийская с наполнителем. Меньшим эффектом обладают карелиния каспийская и гармала. Растительные средства в 1,5-2,0 раза повышают число взаимосвязей гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты) и другими параметрами.

У облученных мышей, получавших гармалу, число сильных связей становится в 2 раза больше, чем у не леченых животных и на одну связь больше, чем в контроле. В этих же условиях у мышей, обработанных карелинией каспийской, общее число сильных связей становится в 1,7 раза больше, чем в контроле, и в 2,5 раза больше, чем у облученных животных.

В четвертой главе **«Влияние сукромед, провид, биомайрина и биофтизоэтам на иммунный статус и морфологию органов иммунитета при остром токсическом гепатите»** диссертации изучены иммуномодулирующие свойства 4-х препаратов: сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам. У животных, получавших сукромед, иммунный ответ к ЭБ достоверно повышается на 60%, провид - на 36%, биомайрин - на 19%, биофтизоэтам - на 70%. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у 3-х из 4-х препаратов достаточно выраженной иммуностимулирующей активности. Аналогичные данные получены при расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки. Таким образом, при расчете АОК как на всю селезенку (абсолютный показатель), так и на 1 млн. спленоцитов (относительный показатель) обнаружено, что изученные препараты обладают способностью повышать первичный иммунный ответ к ЭБ. Под воздействием препаратов сукромед, биомайрин и биофтизоэтам наблюдается недостоверное уменьшение числа ЯСКС, а препарат провид достоверно уменьшает общее число клеток селезенки.

Таблица 2

**Влияние растительных средств на количество АОК в системе invitro у мышей с вторичными иммунодефицитами (M±m)**

Группа	Доза, мкг/мл	Число АОК на 1 млн. спленоцитов	ИС
<b>Интактные животные</b>			
1. контроль(n=8)	-	18,6 ± 0,6	-
2. гармала(n=8)	50,0	26,5 ± 0,8 <sup>a</sup>	+1,42
3. каролиния каспийская(n=8)	100,0	24,1 ± 0,7 <sup>a</sup>	+1,30
4. каролиния каспийская + напол.(n=8)	100,0	25,3 ± 0,8 <sup>a</sup>	+1,36
<b>Острый токсический гепатит (ОТГ)</b>			
1. контроль(n=8)	-	20,1 ± 0,7	-
2. ОТГ(n=8)	-	4,9 ± 0,2 <sup>a</sup>	-4,10
3. ОТГ+грамала(n=8)	50,0	6,6 ± 0,4 <sup>ab</sup>	+1,35
4. ОТГ+карелиния каспийская(n=8)	100,0	5,9 ± 0,2 <sup>ab</sup>	+1,20
5. ОТГ+карелиния каспийская+напол. (n=8)	100,0	6,0 ± 0,3 <sup>ab</sup>	+1,22
<b>Гемолитическая анемия</b>			
1. контроль(n=8)	-	16,8 ± 0,5	-
2. анемия(n=8)	-	5,1 ± 0,2 <sup>a</sup>	-3,36
3. анемия+грамала(n=8)	50,0	7,4 ± 0,4 <sup>ab</sup>	+1,45
4. анемия+карелиния каспийская(n=8)	100,0	7,0 ± 0,3 <sup>ab</sup>	+1,37
5. анемия+карелиния каспийская+напол. (n=8)	100,0	7,3 ± 0,3 <sup>ab</sup>	+1,43
<b>Лучевая болезнь (ЛБ)</b>			
1. контроль(n=8)	-	23,1 ± 0,7	-
2. ЛБ(n=8)	-	2,5 ± 0,3 <sup>a</sup>	-9,24
3. ЛБ+грамала(n=8)	50,0	5,0 ± 0,5 <sup>ab</sup>	+2,0
4. ЛБ+карелиния каспийская(n=8)	100,0	4,4 ± 0,4 <sup>ab</sup>	+1,76
5. ЛБ+карелиния каспийская+напол. (n=8)	100,0	4,9 ± 0,4 <sup>ab</sup>	+1,96

Примечание: ИС - индекс соотношения к контролю, (-) - по отношению к контролю, (+) - по отношению к соответствующей 2 гр., а - достоверно к 1 гр., б - достоверно к 2 гр.

Под воздействием всех препаратов происходит достоверное повышение числа тимоцитов: сукромед - на 29%, провид - на 25%, биомайрин - на 20% раза и биофтизоэтам - на 33%. Все препараты достоверно повышают общее число клеток в другом центральном органе иммунитета - костном мозге: сукромед - на 22%, провид - на 20%, биомайрин - на 15% и биофтизоэтам - на 31%. Из 4-х препаратов только биофтизоэтам достоверно на 38% повышает количество клеток в лимфоузлах. Отсюда следует, что все изученные растительные препараты обладают способностью повышать число клеток в центральных (тимус, костный мозг) органах иммунитета, а в лимфатических узлах - только биофтизоэтам. Изученные средства в 1,04-1,25 раза недостоверно повышают число эритроцитов в периферической крови мышей. Препараты сукромед, биомайрин и биофтизоэтам недостоверно в 1,23-1,42 раза уменьшают число лейкоцитов периферической крови мышей. Препарат провид достоверно на 56% уменьшает число лейкоцитов крови.

Нами изучен эффект препаратов на иммуногенез при вторичных иммунодефицитных состояниях (острый токсический гепатит, гемолитическая

анемия, лучевая болезнь). При ОТГ число АОК в селезенке по сравнению с контролем уменьшается в 5,53 раза. Под воздействием биомайрина, провида и сукромед число АОК в селезенке мышей с ОТГ по сравнению с не лечеными мышами достоверно повышается соответственно на 79%, на 102% и на 130%. У животных, получавших биофтизоэтам, число АОК повышается в 2,61 раза. Следовательно, изученные средства обладают способностью существенно повышать иммунологическую реактивность организма при ОТГ. В группах животных с ОТГ, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам, число ЯСКС по сравнению с не леченой группой достоверно повышается на 25%, 21%, 17% и 30% соответственно. По своей стимулирующей активности изученные образцы достоверно не отличаются друг от друга. Следовательно, изученные средства одновременно повышают число АОК и общее количество клеток в селезенках мышей с ОТГ. Если животным с вторичным иммунодефицитом ввести сукромед, провид и биомайрин, то титр антител к ЭБ в крови по сравнению с не леченой группой достоверно повышается на 35%, 30% и 26% соответственно. Более выраженный прирост титра антител к ЭБ (на 43%) наблюдается под воздействием биофтизоэтама. Стимулирующая активность биофтизоэтама достоверно выше, чем у остальных растительных средств.

При ОТГ уровень тимоцитов достоверно падает в почти в 2 раза. Все препараты достоверно повышают их число: сукромед - на 31%, провид - на 28%, биомайрин - на 23%, а биофтизоэтам - на 36%. Что касается эффекта растительных средств на состояние костного мозга у мышей с ОТГ, то здесь установлено достоверное повышение их числа на 16-31%. Под воздействием сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтама количество клеток в лимфоузлах у мышей с ОТГ повышается на 17-29%.

В группах мышей с патологией печени, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам, число эритроцитов достоверно возрастает на 21-36%. В группах мышей с ОТГ, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам, число лейкоцитов достоверно повышается на 17-32%. Стимулирующая активность биофтизоэтама в отношении белого ростка кроветворения достоверно превосходит таковую остальных образцов. Полученные результаты свидетельствуют о способности изученных растительных средств корригировать нарушения в иммунном статусе и системе кроветворения у мышей с ОТГ, причем наиболее активным в отношении изученных показателей оказался биофтизоэтам.

Следующим этапом было изучение влияния растительных препаратов на иммунологические показатели при экспериментальной гемолитической анемии. При анемии число АОК в селезенке уменьшается в 3,81 раза. Под воздействием сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтама число АОК в селезенке анемичных мышей достоверно повышается соответственно в 2,10, 1,80, 1,72 и 2,51 раза. Следовательно, изученные растительные средства обладают способностью существенно повышать иммунологическую реактивность организма у анемичных мышей. Схожие данные получены и при расчете АОК на 1 млн клеток селезенки. У мышей с анемией

наблюдается спленомегалия и число ЯСКС достоверно возрастает на 40%. В группах животных с анемией, получавших растительные препараты, наблюдается некоторое снижение уровня спленоцитов, но не до контрольных значений. Если анемичным мышам ввести сукромед, провид и биомайрин и биофтизоэтам, то титр антител к ЭБ в крови по сравнению с не леченой группой достоверно повышается на 44-76%.

Если мышам с анемией ввести растительные препараты сукромед, провид и биомайрин, то число тимоцитов повышается на 21-29%, а под воздействием биофтизоэтам - на 35%. Все изученные растительные препараты обладают способностью повышать число костномозговых клеток у анемичных животных. Под воздействием сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтам количество клеток в лимфоузлах мышей с анемией достоверно повышается на 21-36%. Таким образом, изученные растительные препараты обладают способностью повышать число клеток в центральных и периферических органах иммунитета при гемолитической анемии, очевидно, за счет перераспределения клеток в лимфоидных органах.

В результате воздействия солянокислого фенилгидразина число эритроцитов уменьшается в 2,41 раза, а число лейкоцитов - в 1,65 раза. В группах анемичных мышей, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам число эритроцитов достоверно возрастает на 18-32%. В группах мышей с анемией, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам число лейкоцитов достоверно повышается на 21-33%. Полученные результаты свидетельствуют о способности изученных растительных препаратов восстанавливать нарушения в иммунном статусе и системе кроветворения у мышей с гемолитической анемией, причем наиболее активным в отношении изученных показателей является биофтизоэтам.

Представлял интерес изучить какое воздействие на иммуногенез оказывают препараты при лучевой болезни (ЛБ). Число АОК в селезенке после лучевого воздействия уменьшается в 14,4 раза. Препараты в различной степени повышают угнетенную иммунологическую реактивность. Так сукромед повышает число АОК в селезенке в 3,10 раза, провид - в 2,61 раза, биомайрин - 2,11 раза, биофтизоэтам - в 3,61 раза. Аналогичные результаты получены и при расчете АОК на 1 млн спленоцитов. После лучевого воздействия число ЯСКС уменьшается в 4,1 раза. При введении провида, биомайрина, сукромед и биофтизоэтам общее количество спленоцитов у мышей с ЛБ повышается на 21-38%. При введении мышам с ЛБ сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтам титр антител к ЭБ в крови повышается на 20-73%. Таким образом, при подсчете числа АОК в селезенке, количества ЯСКС и титра антител к ЭБ у облученных мышей наиболее активным оказался биофтизоэтам.

При введении облученным мышам сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтам число клеток в центральных и периферических органах иммунитета повышается: в тимусе - на 40-55%, в костном мозге - на 39-64%, в лимфатических узлах - на 25-51%.

В группах облученных мышей, получавших сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам, число эритроцитов в крови повышается на 19-43%. Число лейкоцитов крови у облученных мышей уменьшается в 2,10 раза. Под воздействием биомайрина число лейкоцитов крови повышается на 25%, провида - на 33%, сукромед - на 42% и биофтизоэтама - на 47%. Стимулирующая активность биофтизоэтама и сукромед достоверно выше, чем провида и биомайрина.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что изученные растительные средства обладают способностью повышать первичный иммунный ответ к ЭБ, повышать титр антител к ЭБ в периферической крови, стимулировать пролиферацию клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета у мышей с ЛБ.

Мы не ограничились исследованиями в системе *in vivo*, а провели также опыты в условиях *in vitro* когда препараты добавляли непосредственно в суспензии клеток селезенки и инкубировали их в течении 30 минут (табл.3). Кратковременный (30 минут) контакт растительных средств со спленоцитами на 26-46% повышает популяцию АОК у мышей с полноценной иммунной системой. Наиболее выраженной стимулирующей активностью обладают биофтизоэтам и сукромед. Затем следуют провид и биомайрин.

Далее провели сравнительные исследования эффекта растительных средств у животных с вторичными иммунодефицитными состояниями. Получены следующие результаты. При ОТГ под воздействием сукромед число АОК повышается на 33%, провида - на 25%, биомайрина - на 21% и биофтизоэтама - на 35%. Также, как и интактных мышей, при ОТГ наибольшей стимулирующей активностью обладают биофтизоэтам и сукромед.

Установлено, что при добавлении к клеткам селезенки мышей с гемолитической анемией сукромед, число АОК по сравнению с иммунодефицитными мышами достоверно повышается на 44%, провида - на 32%, биомайрина - на 25% и биофтизоэтама - на 52%. Таким образом, изученные растительные средства способны повышать число АОК в системе *in vitro* в суспензии клеток селезенки мышей с гемолитической анемией и наиболее активными, как в выше описанных опытах оказались биофтизоэтам и сукромед.

**Таблица 3**

**Эффект растительных средств на количество АОК в системе *in vitro* у мышей с вторичными иммунодефицитами (M±m)**

Группа	Доза, мкг/мл	Число АОК на 1 млн. клеток селезенки	ИС
<b>Интактные животные</b>			
1. контроль (n=8)	-	17,5 ± 0,5	-
2. сукромед (n=8)	25,0	24,3 ± 0,5 <sup>a</sup>	+1,39
3. провид (n=8)	25,0	23,0 ± 0,8 <sup>a</sup>	+1,31

4.биомайрин (n=8)	75,0	22,0 ± 0,7 <sup>аб</sup>	+1,26
5.биофтизоэтам (n=8)	75,0	25,5 ± 0,6 <sup>а</sup>	+1,46
<b>Острый токсический гепатит (ОТГ)</b>			
1.контроль (n=8)	-	21,8 ± 0,5	-
2.ОТГ (n=8)	-	4,8 ± 0,4 <sup>а</sup>	-4,54
3. ОТГ + сукромед (n=8)	25,0	6,3 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,33
4.ОТГ + провид (n=8)	25,0	6,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,25
5.ОТГ + биомайрин (n=8)	75,0	5,8 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,21
6.ОТГ + биофтизоэтам (n=8)	75,0	6,5 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,35
<b>Гемолитическая анемия</b>			
1.контроль (n=8)	-	18,3 ± 0,5	-
2.анемия (n=8)	-	5,9 ± 0,3 <sup>а</sup>	-3,10
3.анемия + сукромед (n=8)	25,0	8,5 ± 0,5 <sup>аб</sup>	+1,44
4.анемия + провид (n=8)	25,0	7,8 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+1,32
5.анемия + биомайрин (n=8)	75,0	7,4 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,25
6.анемия + биофтизоэтам (n=8)	75,0	9,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,52
<b>Лучевая болезнь (ЛБ)</b>			
1.контроль (n=8)	-	24,3 ± 0,6	-
2.ЛБ (n=8)	-	2,6 ± 0,3 <sup>а</sup>	-9,35
3.ЛБ + сукромед (n=8)	25,0	5,0 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,92
4.ЛБ + провид (n=8)	25,0	4,8 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,85
5.ЛБ + биомайрин (n=8)	75,0	4,3 ± 0,3 <sup>аб</sup>	+1,65
6.ЛБ + биофтизоэтам (n=8)	75,0	5,8 ± 0,4 <sup>аб</sup>	+2,23

Примечание: ИС - индекс соотношения к контролю, а - достоверно к 1 гр., б - достоверно к 2 гр.

При ЛБ растительные средства обладают способностью в определенной степени достоверно повышать число АОК в системе *in vitro*. Под воздействием сукромед число АОК повышается на 92%, провида - на 85%, биомайрина - на 65% и биофтизоэтама - на 123%.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что изученные растительные средства обладают способностью повышать число АОК в суспензии клеток селезенки в системе *in vitro* у нормальных мышей и у животных с вторичными иммунодефицитными состояниями (ОТГ, гемолитическая анемия, лучевая болезнь).

Выше приведенные исследования по оценке различных функциональных и количественных характеристик иммунной системы показали, что наибольшей активностью обладают сукромед и биофтизоэтам. Далее проведены исследования по изучению влияния этих препаратов на морфологию органов иммунитета при остром токсическом гепатите. В целом, исследования показали, что изученные растительные препараты восстанавливают структурные изменения в центральном органе иммунитета тимусе и периферических органах (селезенка, лимфатические узлы) иммунитета при остром токсическом гепатите.

В пятой главе «Влияние глюконата цинка на иммуногенез и корреляционные взаимосвязи в иммунной системе в норме и при

**вторичных иммунодефицитах»** диссертации изучены иммуномодулирующие свойства глюконата цинка в условиях физиологической нормы и при иммунопатологических состояниях (табл.4). Фармакологическую активность сопоставляли с широко применяемым в практической медицине препаратом тактивин. У интактных животных, получавших глюконат цинка, иммунный ответ к ЭБ достоверно повышается в 2,60 раза, а под воздействием тактивина число АОК повышается в 2,30 раза. Причем глюконат цинка по иммуностимулирующей активности не уступает тактивину. При введении глюконата цинка число АОК на 1 млн. клеток селезенки достоверно повышается в 2,0 раза, а при введении тактивина - в 1,81 раза. В группе, получавшей глюконат цинка, наблюдается достоверное повышение общего числа клеток селезенки на 29%, а при введении препарата сравнения тактивина - на 25%. Полученные результаты свидетельствуют о способности глюконата цинка повышать иммунологическую реактивность организма, и он по активности не уступает препарату тактивину.

У мышей, получавших глюконат цинка, титр антител к ЭБ в периферической крови мышей достоверно повышается на 31%, а под воздействием тактивина - на 21%. Установлено, что глюконат цинка достоверно на 34% повышает число клеток в тимусе, а тактивин - на 29%. У мышей, получавших глюконат цинка, число костномозговых клеток достоверно повышается на 25%, а при введении тактивина - на 21%.

В группе мышей, получавших глюконат цинка, число клеток в лимфатических узлах достоверно повышается на 38%, а под воздействием тактивина - на 34%.

Следовательно, глюконат цинка обладает способностью оказывать стимулирующий эффект на центральные и периферические органы иммунитета. Установлено, что изученные средства достоверно повышают число эритроцитов в периферической крови мышей: глюконат цинка - на 27%, тактивин - на 23%. Глюконат цинка достоверно повышает количество лейкоцитов крови на 32%, а тактивин - на 26%.

Полученные результаты свидетельствуют о способности глюконата цинка повышать число эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови иммунизированных мышей, и по активности он не уступает препарату тактивину.

Весь комплекс проведенных исследований показывает, что глюконат цинка обладает способностью стимулировать иммунологическую реактивность организма и систему кроветворения у мышей в условиях физиологической нормы, т.е. он является бифункциональным средством.

Нами изучены корреляционные взаимосвязи между функциональными и количественными показателями иммунной системы у мышей в условиях физиологической нормы, получавших глюконат цинка. Полученные результаты свидетельствуют о способности глюконата цинка изменять корреляционные связи между иммунной и кроветворной системами. При этом, средство активизирует взаимосвязи с высокой степенью между

гематологическими показателями и иммунной системой. Тактивин повышает общее число взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями у интактных мышей. Изучение корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями в иммунной и кроветворной системах подтверждает способность глюконата цинка стимулировать иммунологическую реактивность у мышей с полноценной иммунной системой.

Логическим продолжением выше описанных экспериментов явилось изучение эффекта глюконата цинка на иммунологическую реактивность организма при вторичных иммунодефицитных состояниях. Введение мышам с ОТГ глюконата цинка в 3,3 раза повышает число АОК в селезенке, а тактивин - в 3,13 раза. Под воздействием глюконата цинка число ЯСКС достоверно повышается в на 35%, а при введении тактивина - на 31%. При введении глюконата цинка титр антител к ЭБ достоверно повышается на 52%, а тактивина - на 43%.

Введение мышам с ОТГ глюконата цинка способствует достоверному повышению уровня тимоцитов на 45%, а тактивина - на 47%. Под воздействием глюконата цинка угнетенный уровень клеток костного мозга мышей с ОТГ повышается на 49%, а тактивина - на 41%. У этих же животных глюконат цинка повышает количество клеток в лимфатических узлах на 39%, а тактивина - на 34%. Одновременно с этим глюконат цинка достоверно повышает число эритроцитов на 35%, а тактивин - на 31%, а число лейкоцитов соответственно на 35% и 33%.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что, глюконат цинка обладает способностью повышать первичный иммунный ответ к ЭБ и титр антител к ЭБ в периферической крови, стимулировать пролиферацию клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета, повышать число эритроцитов и лейкоцитов в крови при ОТГ.

**Таблица 4**

**Влияние глюконата цинка на иммунный ответ к эритроцитам барана ( $M \pm m$ )**

Группа	Доза, мг/кг	Количество ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на			
				всю селезенку	ИС	$10^6$ клеток селезенки	ИС
<b>Интактные животные</b>							
1. контроль (n=10)	-	155,6 $\pm 5,2$	-	3245,0 $\pm 166,6$	-	21,2 $\pm 1,6$	-
2. глюконат цинка (n=10)	10,0	200,7 $\pm 6,7^*$	+1,29	8440,0 $\pm 433,1^*$	+2,60	42,8 $\pm 3,2^*$	+2,02
3. тактивин (n=10)	0,5	194,5 $\pm 6,5^*$	+1,25	7460,0 $\pm 385,3^*$	+2,30	39,0 $\pm 2,9^*$	+1,84
<b>ОТГ</b>							
1. контроль (n=8)	-	176,9 $\pm 3,8$	-	4381,3 $\pm 273,9$	-	24,8 $\pm 1,5$	-
2. ОТГ (n=8)	-	117,9	-1,50	831,3	-5,27	7,1	-3,49

		$\pm 2,5^*$		$\pm 47,2^*$		$\pm 0,4^*$	
3. ОТГ + глюконат цинка (n=8)	10,0	159,2 $\pm 3,4^{**}$	+1,35	2743,8 $\pm 154,0^{**}$	+3,30	17,3 $\pm 0,9^{**}$	+2,44
4. ОТГ + тактивин (n=8)	0,5	154,5 $\pm 3,3^{**}$	+1,31	2606,3 $\pm 164,9^{**}$	+3,14	17,0 $\pm 1,1^{**}$	+2,39
<b>Гемолитическая анемия</b>							
1. контроль (n=8)	-	138,9 $\pm 3,7$	-	6137,5 $\pm 311,5$	-	44,3 $\pm 2,3$	-
2. ОТГ (n=8)	-	189,6 $\pm 2,8^*$	+1,37	1656,3 $\pm 83,7^*$	-3,71	8,7 $\pm 0,4^*$	-5,09
3. ОТГ + глюконат цинка (n=8)	10,0	159,6 $\pm 3,4^*$	+1,15	3862,5 $\pm 175,2^{**}$	+2,33	24,2 $\pm 1,1^{**}$	+2,78
4. ОТГ + тактивин (n=8)	0,5	162,5 $\pm 4,3^*$	+1,17	3737,5 $\pm 169,0^{**}$	+2,26	23,1 $\pm 1,1^{**}$	+2,66
<b>Лучевая болезнь</b>							
1. контроль (n=8)	-	163,6 $\pm 3,9$	-	4968,8 $\pm 287,3$	-	30,4 $\pm 1,8$	-
2. ОТГ (n=8)	-	42,0 $\pm 1,0^*$	-3,90	543,8 $\pm 35,9^*$	-9,14	13,0 $\pm 0,9^*$	-2,34
3. ОТГ + глюконат цинка (n=8)	10,0	78,0 $\pm 1,9^{**}$	+1,86	2281,3 $\pm 132,9^{**}$	+4,20	29,3 $\pm 1,8^{**}$	+2,25
4. ОТГ + тактивин (n=8)	0,5	75,1 $\pm 1,8^{**}$	+1,79	2125,0 $\pm 143,6^{**}$	+3,91	28,4 $\pm 1,9^{**}$	+2,18

Примечание: ЯСКС - ядродержащие клетки селезенки, ИС - индекс соотношения к контролю, \* - достоверно к 1 гр., \*\* - достоверно к 2 гр.

Нами изучен эффект глюконата цинка на корреляционные взаимосвязи между иммунологическими и гематологическими показателями при ОТГ. Под воздействием глюконата цинка происходит двукратное повышение числа связей с высокой степенью и увеличение количества связей отдельных показателей с другими характеристиками у мышей с ОТГ. Это говорит о положительном эффекте глюконата цинка на корреляционные взаимосвязи в иммунной и кроветворной системах при патологии печени. Сравнение двух средств показывает, что глюконат цинка оказывает больший стимулирующий эффект, чем тактивин на корреляционные связи внутри иммунной и кроветворной системах, а также на межсистемные (иммуногенез, кроветворение) взаимосвязи при ОТГ.

При гемолитической анемии у мышей, получавших глюконат цинка, число АОК в селезенке повышается в 2,33 раза, а тактивин - в 2,26 раза. У анемичных мышей происходит достоверное повышение общего количества клеток в селезенках в 1,37 раза. Под воздействием глюконата цинка и тактивина происходит снижение повышенного количества клеток селезенки у анемичных мышей. Глюконат цинка в 1,43 раза повышает титр антител к ЭБ в крови, а тактивин - в 1,38 раза.

Введение анемичным мышам глюконата цинка и тактивина способствует достоверному повышению уровня тимоцитов на 36% и 38% соответственно. Под воздействием глюконата цинка количество клеток костного мозга повышается на 35%, а при введении тактивина - на 37%. Установлено, что под воздействием глюконата цинка количество клеток в лимфоузлах анемичных мышей повышается на 31%, а при введении тактивина - на 28%. Введение глюконата цинка стимулирует красный росток кроветворения: число эритроцитов повышается на 41%, а под воздействием тактивина - на 45%. В группах мышей с гемолитической анемией, получавших глюконат цинка и тактивин, число лейкоцитов крови достоверно повышается соответственно на 33% и 31%.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что глюконат цинка обладает способностью повышать первичный иммунный ответ к ЭБ, повышать титр антител к ЭБ в крови, стимулировать пролиферацию клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета, повышать число эритроцитов и лейкоцитов у мышей с гемолитической анемией.

Таким образом, при гемолитической анемии глюконат цинка способствует восстановлению характера корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическим показателями, существенно повышая число связей с высокой степенью. Тактивин оказывает менее выраженный эффект на корреляционные связи в иммунной и кроветворной системах.

Лучевое воздействие приводит к глубокому иммунодефициту, а глюконат цинка в 4,20 раза повышает число АОК в селезенке, а тактивин - в 3,91 раза. У мышей, получавших глюконат цинка, происходит достоверное повышение числа ЯСКС на 86%, а тактивин - на 79%. При введении облученным мышам глюконата цинка титр антител к ЭБ в крови повышается на 63%, а тактивина - на 53%. Введение облученным мышам глюконата цинка способствует достоверному повышению уровня тимоцитов на 35%, а тактивина - на 39%. Под воздействием глюконата цинка число костномозговых клеток достоверно повышается на 41%, а при введении тактивина - на 39%. Под воздействием глюконата цинка число клеток в лимфатических узлах облученных мышей достоверно повышается на 40%, а при введении тактивина - на 34%. На основании полученных результатов можно прийти к заключению, что глюконат цинка обладает свойством стимулировать пролиферацию клеток в центральных и периферических органах иммунитета у облученных мышей.

Введение облученным мышам глюконата цинка достоверно повышает число эритроцитов на 32%, а тактивина - на 37%. При введении облученным животным глюконата цинка количество лейкоцитов в периферической крови повышается на 38%, а при введении тактивина - на 42%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте глюконата цинка на корреляционные взаимосвязи в иммунной и кроветворной системах у мышей с лучевой болезнью. Так, число связей с высокой степенью возрастает в 3 раза по сравнению с контролем и облученной группой.

Проведенные исследования свидетельствуют о способности глюконата цинка и тактивина в определенной степени стимулировать корреляционные связи между иммунологическими и гематологическими показателями у мышей, подвергшихся лучевому воздействию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гипогликемические препараты карелиния каспийская и гармала при иммунизации эритроцитами барана и козьими эритроцитами достоверно повышают число антителообразующих клеток в селезенке мышей, титр антител к этим антигенам, число клеток в тимусе, костном мозге, лимфатических узлах, количество эритроцитов и лейкоцитов как у интактных мышей, и у иммунодефицитных (острый токсический гепатит, анемия, лучевая болезнь).

2. Растительные средства стимулируют пролиферацию кроветворных стволовых клеток в селезенке сублетально облученных мышей: гармала - в 3,33 раза, карелиния каспийская - 2,54 раза, карелиния каспийская с наполнителем - в 2,81 раза.

3. Показано, что у нормальных мышей карелиния каспийская повышает общее число корреляционных связей между иммунологическими и гематологическими показателями и в 2 раза повышает число связей с высокой степенью по сравнению с контролем.

4. Средства восстанавливают характер корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями у мышей с ОТГ. У анемичных мышей растительные средства в 1,5-2,0 раза повышают число взаимосвязей гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты) и другими параметрами. У облученных мышей, получавших гармалу, число сильных связей становится в 2 раза больше, чем у не леченых животных, а у мышей, обработанных карелинией каспийской, общее число сильных связей становится в 1,7 раза больше, чем в контроле, и в 2,5 раза больше, чем у облученных животных.

5. Сукромед, провид, биомайрин и биофтизоэтам стимулируют иммуногенез у интактных и иммунодефицитных (острый токсический гепатит, анемия, лучевая болезнь) животных, повышают численность клеток в органах иммунитета, количество эритроцитов и лейкоцитов. Добавление сукромед, провида, биомайрина и биофтизоэтама на пике иммунного ответа *in vitro* способствуют приросту антителообразующих клеток в селезенке интактных и иммунодефицитных животных.

6. Сукромед и биофтизоэтам восстанавливают гистоморфологические изменения в органах (тимус, селезенка, лимфатические узлы) иммунитета при остром токсическом гепатите.

7. Глюконат цинка у интактных мышей повышает число антителообразующих клеток на селезенку в 2,6 раза, общее число клеток селезенки - в 1,29 раза и титр антител к ЭБ в крови - в 1,38 раза. Глюконат цинка в 1,25-1,38 раза повышает общее число клеток в тимусе, костном мозге и

лимфатических узлах мышей; число эритроцитов в периферической крови под его воздействием возрастает в 1,27 раза, а число лейкоцитов - в 1,32 раза.

8. При вторичных иммунодефицитах (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая болезнь) глюконат цинка способствует восстановлению нарушений функциональных и количественных характеристик иммунной системы животных. У интактных мышей и при вторичных иммунодефицитах глюконат цинка повышает число и силу корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями.

9. Установлен механизм иммуномодулирующего действия растительных (сукромед, провид, биомайрин, биофтизоэтам, карелиния каспийская, гармала) и синтетического (глюконат цинка) средств, который проявляется на субклеточном, клеточном и органном уровнях.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSc. 30.08.2018.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND  
HUMAN GENOMICS**

---

**INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

**KHABIBULLAEV BEKHZOD BAKHODIRJANOVICH**

**MECHANISM OF IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF NEW PLANT AND  
SYNTHETIC MEANS, OBTAINED ON THE BASIS OF LOCAL RAW  
MATERIALS AT SECONDARY IMMUNODEFICIENCY**

**14.00.36 - Allergy and immunology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2018**

**The subject of doctoral dissertation is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2017.3.DSc/Tib210**

Dissertation has been carried out in Institute of immunology and human genomics  
Abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.immunology.uz) and information-educational portal "Ziyonet" to address (www.ziyonet.uz)

**The Scientific consultant:**

**Batirbekov Akram Anvarovich**  
doctor of Medical science, professor

**Official opponent:**

**Urazmetova Maisa Dmitriyevna**  
doctor of Medical science, professor

**Syrov Vladimir Nikolaevich**  
doctor of Medical science, professor

**Shakhmurova Gulnara Abdullaevna**  
doctor of Biological science, professor

**Lead organization:**

Institute of Immunology and Physiology of The Ural  
Branch of The Russian Academy of Science

Protection will be held " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 at \_\_\_\_ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

With doctoral dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233 ± 08-55)

Abstract of the thesis sent out on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 y.  
(Mailing report number \_\_\_\_ on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 y).

**T.U. Aripova**

Chairman of the scientific council awarding scientific  
degrees, academician

**Z.S. Kamalov**

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific  
degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.A. Ismailova**

Chairman of the academic seminar under the scientific council  
awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

## **INTRODUCTION (annotation of the doctoral (DSc) dissertation)**

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** The workers on synthesis of biologically active means effecting on the disorders in the immune system are one of the priority tendencies all over the world at the present time. The need in immune active agents is rising, and the arsenal of the preparations proposed remains to be insufficient for complete providing of medical institutions with effective immune active means. In this connection development of new highly effective not toxic, available immune correcting preparations from the local raw materials seems to be significant problem of immunology that shows importance of this theme of research. The work has been performed in accordance with direction “Medicine and pharmacology”, PAR-11-“Development of high effective technology production of new medicinal facilities on base local natural and synthetic raw materials”.

**The aim of the research work** is to study mechanism of immune modulating effect of new anti-inflammatory and hypoglycemic products derived from the local raw materials.

**The tasks of the research work:** to study immune modulating characteristics of the anti-inflammatory agents such as sucromed, provid, biomayrin and biophthizoetam and zinc gluconate; to evaluate effect of hypoglycemic means of Harmala and Karelinia caspia on the immunogenesis in norm and in secondary immune deficiency; to study effect of plant medicines on proliferation of the hemopoietic stem cells; to assess effect of the plant agents on the correlational interrelations in the immune system in norm and secondary immunodeficiency; to study effect of plant drugs on the antibody production in system in vitro: to evaluate effect of plant agents on morphology of the immune organs in acute toxic hepatitis.

**The object of the research work** were experimental animals: 654 white non-kinds mice, 72 white non-kinds rats. There was studied peripheral blood of the animals; thymus, bone marrow, spleen, lymphatic nodes of animals.

**Scientific novelty of the research work** is as follows: there has been determined mechanism of the immune modulating effect of plant (sucromed, provid, biomayrin, biophthizoetam, Harmala, Karelinia caspia) and synthetic (zinc gluconate) agents, which is expressed on the subcellular, cellular and organ levels; the studied means enhance process of antibody production to various corpuscular (sheep erythrocytes, goat's erythrocytes) antigens, increase number of antibody forming cells in the spleen of intact mice and in the animals with secondary immunodeficiency (acute toxic hepatitis, hemolytic anemia, radiation sickness) states in system in vivo and in vitro; provid growth in cell numbers in the central (thymus, bone marrow) and peripheral (spleen, lymphatic nodes) organs of immunity; increase in quantity of erythrocytes and leucocytes in blood of intact and immunodeficient animals; the studied anti-inflammatory and hypoglycemic drugs have positive effect on the correlational links between immunologic and hematological parameters; morphological investigations there has been established

capacity of plant drugs to corrugate disorders in the immune organs in acute toxic hepatitis.

**Implementation of research results:** the immunological and morphological investigations confirm that on the basis of studied plant agents obtained from the local raw materials the possibility opens development of new immunomodulating preparations with target directed effect to affected parts of immune system. Appearance in the anti-inflammatory and hypoglycemic drugs of the additional immunotropic activity will increase their use in practical medicine for pathologies accompanied simultaneously with disorders in the immune system.

#### **The outline of the thesis**

1. The hypoglycemic preparations of *Karelinia caspia* and *Harmala* in immunization with sheep erythrocytes and goat's erythrocytes reliably raise number of antibody forming cells in the spleen of mice, titer of antibodies to these antigens, number of cells in the thymus, bone marrow, lymphatic nodes, number of erythrocytes and leucocytes both in the intact mice and in the mice with immunodeficiency (acute hepatitis, anemia, radiation sickness).

2. Plant means stimulate proliferation of hemopoietic stem cells in the spleen of sublethally irradiated mice: *Harmala* in 3,33 times, *Karelinia caspia* - 2,54 times, *Karelinia caspia* with additive - 2,81 times.

3. It is shown that in normal mice *Karelinia caspia* increases the total number of correlational links between immunological and hematological parameters and raises 2 times number of links with high degree in comparison with control.

4. The means restore character of correlational interrelations between immunological and hematological characteristics in mice with acute toxic hepatitis. In mice with anemia the plant agents provide 1,5-2,0-fold increase in number of interrelations of hematological parameters (erythrocytes, leucocytes) and other parameters. In the irradiated mice, receiving *Harmala*, the number of strong links has become 2 times more than in animals not treated, and in mice, receiving *Karelinia caspia*, the total number of strong links increased in 1,7 times, than in control, and in 2,5 times more than in irradiated animals.

5. *Sucromed*, *provid*, *biomayrin* and *biophthizoetam* stimulate immunogenesis in the intact and with immunodeficiency animals (acute toxic hepatitis, anemia, radiated sickness), increase in number of cells in the organ of immunity, number of erythrocytes and leucocytes. Addition of *sucromed*, *provid*, *biomayrin* and *biophthizoetam* at the peak of immune response in vitro provide addition of antibody-forming cells in the spleen of intact and with immunodeficiency animals.

6. *Sucromed* and *biophthizoetam* restore histomorphological changes in the organs (thymus, spleen, lymphatic nodes) of immunity in acute toxic hepatitis.

7. The zinc gluconate in the intact mice increases number of antibody-forming cells to spleen in 2,6 times, total number of cells in the spleen in 1,29 times and titer of antibodies to sheep erythrocytes in the blood – 1,38 times. The zinc gluconate raises in 1,25-1,38 times the total number of cells in the thymus, bone marrow and lymphatic nodes in mice; the number of erythrocytes in the

peripheral blood under its effect increases in 1,27 times, and number of leucocytes – in 1,32 times.

8. In the secondary immunodeficiencies (acute toxic hepatitis, hemolytic anemia, radiation sickness) the zinc gluconate provides restoration of disorders of functional and quantitative characteristics of immune system in animals. In the intact mice and at the correlational interrelations between immunological and hematological parameters.

9. The mechanism of immunomodulating effect of plant (sucromed, provid, biomayrin, biophthizoetam, Karelinia caspia, Harmala) and synthetic (zinc gluconate) means, which appeared at the subcellular, cellular and organ levels.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У., Батырбеков А.А. Новые отечественные полифункциональные иммуномодуляторы. - III том. - Ташкент, 2014. - 112 с.

2. Алиев Х.У., Батырбеков А.А., Хабибуллаев Б.Б. Иммуномодулирующие свойства гармалы и карелинии каспийской - Ташкент, 2015.-104 с.

3. Батырбеков А.А., Тураев А.С., Сайдахмедова З.Т., Нормухаматов Н.С., Шомуратов Ш.А., Алимова М.Т., Хабибуллаев Б.Б., Ярмухамедов А.С. Влияние новых растительных препаратов на иммуногенез при остром токсическом гепатите //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013. - №5.- С.16-19. (14.00.00; №3).

4. Батырбеков А.А., Алиев Х.У., Мадаминов А.С., Хабибуллаев Б.Б., Ашурова Ф.К. Влияние глюконата цинка на иммуногенез при остром токсическом гепатите //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - том1. - №3. - С. 285-287. (14.00.00; №3).

5. Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У., Алимова М.Т., Батырбеков А.А. Иммуномодулирующие свойства карелинии каспийской и гармалы //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015.- №1.- С. 46-50. (14.00.00; №3).

6. Хабибуллаев Б.Б., Батырбеков А.А. Влияние гармалы и карелинии каспийской на иммуногенез к козьим эритроцитам // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015.- №4.- С. 91-94. (14.00.00; №3).

7. Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У., Батырбеков А.А., Шахабутдинов З.С. Иммуно- и гемомодулирующие свойства растительных средств при остром токсическом гепатите // Журнал теоретической и клинической медицины. 2015.- №4.- С. 94-96. (14.00.00; №3).

8. Хабибуллаев Б.Б. Эффект растительных средств на органы иммунитета и титр противозэритроцитарных антител при облучении //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2016. - №2.- С. 11-13. (14.00.00; №3).

9. Хабибуллаев Б.Б. Влияние глюконата цинка на иммуногенез и кроветворение при экспериментальном облучении //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №2. - С. 15-17. (14.00.00; №3).

10. Хабибуллаев Б.Б. Эффект глюконата цинка на корреляционные взаимосвязи в иммунной системе при остром токсическом гепатите // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №3. - С.19-22 (14.00.00; №3).

11. Khabibullaev B.B. Influence of zinc gluconate on immunogenesis and removal in experimental irradiation // Journal of Theoretical and Clinical Medicine. - 2018. - №4. - С. 148-149. (14.00.00; №3).

12.Khabibullayev B.B., Batyrbekov A.A. The influence of Harmala and Karelinia caspia on the immune status for ray disease in experiment // European Sciences review - Vienna. - № 3-4 2018 (March-April). - P. 203-206. (14.00.00. №9)

13.Khabibullaev B.B., Batyrbekov A.A. Correction of the secondary immunodeficiency at radiation sickness with the help of herbal remedies // International Journal of Scientific and Research Publications. - India. - 2018. - Vol. - Issue 5. May - P.1-4. (24) Scientific and Research Publications IF 3.27 (2015).

14.Khabibullaev B.B., Batyrbekov A.A. The influence of plant means to antibody production in system in vitro // International scientific journal Theoretical and applied science. - USA, Pfiladelfia. - 2018. - Issue 05. - Vol.61. - P. 379-382. (23) Scientific journal IF 5.66-2018.

## **II бўлим (II часть; II part)**

15. Хабибуллаев Б.Б. Влияние растительных гипогликемических средств на корреляционные взаимосвязи //Тез. науч.-прак. конф. «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов. - Терапевтический вестник Узбекистана, 2014. - №4. - С. 233.

16.Хабибуллаев Б.Б. Эффект новых гипогликемических растительных средств на иммунный статус в эксперименте //Тез. науч.-прак. конф. «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов. - Терапевтический вестник Узбекистана, 2014. - №4. - С. 233-234.

17.Батырбеков А.А., Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У. Влияние растительных средств на иммуногенез при остром токсическом гепатите //Тез. докл. науч.-практ. конф. «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - ТашИУВ - Ташкент, 2015. - С. 20.

18.Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У., Батырбеков А.А. Коррекция иммунодефицита при гемолитической анемии растительными средствами //Тез. докл. науч.-практ. конф. «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - ТашИУВ - Ташкент, 2015. - С.103.

19.Хабибуллаев Б.Б. Влияние гармалы и карелинии каспийской на антителиогенез при лучевой болезни //Тез. докл. науч.-практ. конф. «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - ТашИУВ - Ташкент, 2015. - С. 104.

20. Khabibullaev B.B. Effect of herb remedies on immune and hematopoietic system when acute toxic hepatitis //Тез. докл. междунар. науч.-прак. конф. «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий». - Ташкент, 18-19 сентября 2015. - Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015.- № 4. - С. 266-267.

21. Хабибуллаев Б.Б., Алиев Х.У, Батырбеков А.А. Влияние гармалы и карелинии каспийской на пролиферацию кроветворных стволовых клеток // Доклады АН РУз. - 2015.- №6.- С. 91-92..

22. Хабибуллаев Б.Б., Батырбеков А.А., Алиев Х.У. Влияние гармалы и карелинии каспийской на антителогенез в норме и при вторичных иммунодефицитах в системе *in vitro* // Доклады АН РУз. - 2016. - №2.- С. 84-86.

23. Хабибуллаев Б.Б., Батырбеков А.А. Иммуномодулирующие свойства гармалы и карелинии каспийской в норме и при вторичных иммунодефицитах в эксперименте // Материалы республиканской научно-практической конференции «Фармация: Наука, образование, инновации и производство» (с международным участием). - Ташкент, 2017. - С.459-461.

24. Khabibullaev B.B., Batyrbekov A.A. Correction of secondary immunodeficit with plant means at experimental anemia // Scientific Journal «European Science». - Moscow, 2018. - №4(36). - P. 74-76.

25. Khabibullaev B.B., Batyrbekov A.A. The influence of Harmala and Karelinia caspia on the immune status for anemia in experiment // XLIV International scientific and practical conference: «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education». - USA. - Boston. - 2018, April 24-25. - P. 100-101.

26. Khabibullaev B.B. The effect of plant means to antibody production *in vitro* // L International scientific and practical conference: «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education». - USA. - Boston. - 2018, October 22-23. - P. 61-62.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали тахририяида  
таҳрирдан ўтказилди