

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА НИГОРА ХУСНУЛЛАЕВНА

**ТРИТЕРПЕН ГЛИКОЗИДЛАР, ФЛАВОНОИДЛАР ВА
МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН ЭКДИСТЕРОИДЛАРНИНГ
ТАЖРИБАВИЙ ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА САМАРАДОРЛИК
ТАЪСИРИНИ ФАРМАКОЛОГИК БАҲОЛАШ**

14.00.17 - Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ-2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Юлдашева Нигора Хуснуллаевна

Тритерпен гликозидлар, флавоноидлар ва модификацияланган экистероидларнинг тажрибавий қандли диабетда самарадорлик таъсирини фармакологик баҳолаш.....3

Юлдашева Нигора Хуснуллаевна

Фармакологическая оценка эффективности действия тритерпеновых гликозидов, флавоноидов, модифицированных экистероидов при экспериментальном сахарном диабете.....23

Yuldasheva Nigora Khusnullayevna

Pharmacological evaluation of the effectiveness of triterpene glycosides, flavonoids, modified ecdysteroids in experimental diabetes mellitus.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works..... 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА НИГОРА ХУСНУЛЛАЕВНА

**ТРИТЕРПЕН ГЛИКОЗИДЛАР, ФЛАВОНОИДЛАР ВА
МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН ЭКДИСТЕРОИДЛАРНИНГ
ТАЖРИБАВИЙ ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА САМАРАДОРЛИК
ТАЪСИРИНИ ФАРМАКОЛОГИК БАҲОЛАШ**

14.00.17 - Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ-2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib433 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Сыров Владимир Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Турғунпўлатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нажмиддинова Дилором Қамариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2019 йил соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В.Якубов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш ҳузуридаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунё соғлиқни сақлаш тизимида қандли диабет билан касалланиш глобал тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири саналади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, қандли диабет (ҚД) билан оғриган беморлар сони бугунги кунда 415 миллиондан ортиқ кишини ташкил этади. Халқаро диабетологлар федерацияси мутахассисларининг фикрига кўра, уларнинг сони 2025 йилга келиб 642 миллионга етади, бунда уларнинг 90%-ини 2-тур қандли диабетга (ҚД 2) чалинганлар ташкил қилади. Соматик касалликлардан ўлим сабаблари орасида диабет касаллиги юрак-қон томир ва онкологик касалликларидан кейин учинчи ўринни эгаллайди.

Жаҳонда ҚД ни эрта ташхислаш, комплекс даволаш ва олдини олишнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ҚД ни даволаш учун ўрнини босувчи инсулинотерапия ёки бир неча синфларга тегишли синтетик перорал қанд миқдорини туширувчи препаратлар қўлланилади. Аммо, диабет фармакотерапияси соҳасидаги сезиларли ютуқларига қарамадан, уни даволаш муаммолари тўлиқ ҳал этилмаган, бундан ташқари, замонавий гипогликемик моддаларнинг кўпчилиги бир қатор ножўя таъсирларга эга. Шу сабабли, халқ табобатида азалдан диабет касаллигини даволаш учун ишлатилиб келган ўсимликлардан ажратилган турли хил табиий моддаларни қидириш ва ўрганиш катта қизиқиш уйғотади. Бу ўсимликлардан ажратиладиган алкалоидлар, бициклик дитерпеноидлар, лектинлар ва бошқаларга тегишли бўлган баъзи моддалар сезиларли даражадаги қанд миқдорини камайтирувчи таъсирга эга бўлишлари мумкинлиги кўрсатилган. Бу уларнинг асосида янги самарали гипогликемик воситаларни ишлаб чиқиш истиқболларини очади.

Ўзбекистон мустақилликка эришгандан бошлаб, айниқса кейинги йилларда маҳаллий фармацевтика саноатини такомиллаштириш бўйича маҳаллий хом-ашё асосида юқори сифатли, жумладан, гипогликемик таъсирга эга бўлган дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратишга қаратилган кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегиясидаги беш устувор йўналишларидан тўртинчисида қуйидагилар асосий вазифа этиб белгиланган: "...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, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш...".¹ Шу муносабат билан, ўсимликлардан олинadиган янги

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

гипогликемик воситаларни излаш ва яратиш бўйича изланишлар олиб бориш миллий фармакология соҳасидаги ишларнинг долзарб ва ўта зарур йўналиши ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сонли “2016-2020-йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида”ги, 2018 йил 14-февралдаги ПҚ-3532-сонли “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада илм-фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика илм-фан ва технологияларни ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология”. устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қанд миқдорини камайтириш хусусиятига эга дори-дармон ва БФҚларни яратишда, қуйидаги Ўзбекистон олимлари қатта хисса қўшганлар: А.А. Обидов, Х.У.Алиев, Х.М.Комилов, Г.М.Маликова, Ф.Ф. Ўрмонова, З.Т.Файзиева, Б.Р.Хўжаев, Х.Х.Холматов. Уларнинг тадқиқотлари ушбу йўналишдаги истиқболли бўлган маҳаллий ўсимлик ресурсларини излаш, уларни кимёвий-биологик жиҳатдан ўрганиш, гипогликемик таъсирга эга бўлган, ҳамда организмдаги бузилган углевод алмашинувига ижобий таъсир кўрсатувчи экстракцион дори-дармонларни олишга қаратилган.

МДХ мамлакатлари олимлари: М.Б.Анциферов, Г.М.Гараев, Р.Е. Жафарова, В.Ф. Корсун, Д.С.Молоковский, Ю.Н.Нуралиев, С.Я.Соколов, Н.Г.Тазина, Т.Е.Трумпе, М.У.Шарафова, Д.З.Шукюровлар томонидан ўтказилаётган тадқиқотлар гипергликемик ҳолатларни даволаш учун турли хил ўсимлик дори-дармонлар ва озиқ-овқатга БФҚларни ишлаб чиқишга, кўп йиллик клиник амалиётда ижобий баҳоланган диабет касаллиги учун фитотерапиянинг асосий тамойилларини белгилаб берди. Бу ҳақда, хусусан, Россияда рўйхатга олинган 15 000 дан зиёд дори-дармонлардан қарийб 40 фоизи ўсимлик хом-ашёсидан ишлаб чиқилиши ва уларнинг қатта қисми эса қандли диабетни даволаш ва олдини олишда қўлланилиши далолат беради.

Кўпгина хорижий давлатлар олимлари J.Ahmed, M.Gray Alison, D.D.Gapta, P.Khosla, C.Konna, J.A.Ojewole, S.S.Rathi, A.Sironi, T.Yoshida лар томонидан жаҳон ўсимликлар дунёсида гипогликемик хусусиятларга эга ўсимликларни аниқлаш бўйича кенг қамровли ишлар олиб борилмоқда, улар таркибида, тегишли таъсир учун жавоб берувчи моддалар мавжудлиги аниқланди. Ушбу тадқиқотлар турли мамлакатлардаги халқ табобатида диабет касаллигини даволаш учун қўлланиладиган ўсимликлар 152 тур ва 50 оилага тегишли эканини аниқлашга имкон берди. Бу ўсимликлар кўпчилигининг тажриба шароитида гипогликемик таъсирга эга эканликлари ушбу масалага

оид замонавий илмий нуқтаи назарлар ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилинди. Бу бирикмаларнинг таъсир қилиш механизми, уларнинг организмдаги фармакодинамикаси батафсил ўрганиладики, бу диабетологик амалиёт учун янги самарали фитопрепаратларни яратишга ёрдам беради.

Бугунги кунда матхин, каҳраболи-кузинийли мажмуаси, диакар, гликоразмулин, новобет, арфазетин, галегамин, топивит, диабетокс, глюкокейр, диабетта, мирфазин ва бошқалар каби дори-дармонлар ва БФҚлар яхши маълум. Бироқ, ўсимлик хом-ашёси асосида яратилган, асосан фитоламламалар (ўсимликлар жамламалари)дан иборат бўлган қанд микдорини туширувчи препаратларнинг кўпчилиги нисбатан кучсиз гипогликемик таъсирга эга, чунки улардаги фаол асосларнинг етарли концентрациясини яратиш имкони бўлмапти, уларнинг таъсири эса, одатда, фақат енгил диабет касаллигида намоён бўлади ва уларни стандартлаштириш ва дозалаш қийин. Шунинг учун, фақатгина ўсимликлардан ажратилган таъсир этувчи моддалар табиатини билиш, уларнинг углевод алмашинуви ва у билан боғлиқ бошқа метаболик жараёнларга таъсирини чуқур ўрганиш маълум даражада диабетга қарши синтетик препаратлар билан рақобатлаша олувчи ёки, умуман, уларнинг организмга таъсирини оптималлаштира оладиган юқори самарали воситаларни яратишга олиб келиши мумкин. Буларнинг ҳаммаси ушбу диссертациянинг зарурлигини ва мақсадга мувофиқлигини белгилади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот режасига мувофиқ ФА-А10-Т196 “Метаболик синдромдаги бузилишларни фармакологик тузатиш учун табиий терпеноидлар, алкалоидлар ва фенол бирикмалари асосида бешта маҳаллий препаратни ишлаб чиқиш” (2011-2014), 6-КХ-0-18571 «Ўсимлик моддалари технологиясини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришга жорий этиш: фармацевтика саноати учун *Tribulus terrestris* куруқ экстракти, *Passiflora incarta* куруқ экстракти ва метформин” (2014-2015), ФА-А11-Т031 “Экдистерон ва унинг ярим синтетик ҳосилалари асосида қандли диабет касаллигини даволаш учун янги самарали дори воситасини ишлаб чиқиш” (2015-2017) мавзусидаги амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тритерпен гликозидлар, флавоноидлар, модификацияланган экдистероидларга тегишли бўлган бирикмаларнинг гипогликемик хусусиятларини аниқлаш ва уларни диабетга қарши фойдаланишдаги самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

скрининг тадқиқотларида ихтиёримизда мавжуд бўлган тритерпен гликозидлар, флавоноидлар, экдистероннинг ярим синтетик ҳосилалари ва таркибида экдистероидларни сақловчи мураккаб препаратлар ичидан соғлом ҳайвонларда ва турли гипергликемик ҳолатдаги ҳайвонларда ўтказилган

тажрибада яққол қанд миқдорини туширувчи таъсирга эга бўлган воситаларни аниқлаш;

турли даражадаги аллоксан диабетини билан чалинган ҳайвонларда, бу ҳолатда бузилган углевод ва липид метаболизминини оптималлаштириш, ҳужайрали тизимларнинг энергия салоҳиятини тиклаш, оксидловчи зўриқишнинг намоён бўлишини мўтадиллаш қобилиятига кўра, энг фаол гипогликемик воситаларнинг самарадорлигини баҳолаш;

ўрганилаётган моддаларнинг алоҳида гуруҳлари орасида антидиабетик таъсирни ифодаланганлигини қиёсий баҳолаш, шунингдек уларнинг таъсирини маълум перорал (ичга қабул қилинадиган) синтетик ва ўсимлик бирикмалари (доривор ўсимликлар жамланмаси) препаратлари билан таққослаш;

антидиабетик фаоллиги таҳлил қилинаётган ва бугунги кунда улардаги мумкин бўлган панкреатик ва ҳам нопанкреатик таъсирлари нуқтаи назардан амалий аҳамиятга эга воситаларнинг гипогликемик таъсири механизмининг асосий жиҳатларини аниқлаш;

ўрганилаётган бирикмалар алоҳида гуруҳлари айрим моддаларининг диабетда кўп учрайдиган жигар зарарланиши, яллиғланиш жараёнлари ва жароҳатларнинг кечишига таъсирини кўриб чиқиш;

потенциал гипогликемик воситалар сифатидаги ўсимликлардан ажратиб олинган табиий бирикмаларнинг бир қатор ўрганилаётган индивидуал, жамланган ва комбинацияланган препаратлардан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини умумий фармакологик ва токсикологик нуқтаи назардан асослаш.

Тадқиқотнинг объекти: *Zygodontia oxianum* дан олинган тритерпен гликозидларнинг жамланган препарати, *Thermopsis alterniflora*, *Pseudosiphon (Vexibia) alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii* лардан олинган таркибида флавоноидларни сақловчи жамланма препаратлар, экдистероннинг ярим синтетик ҳосилалари ва *Ajuga turkestanica* дан олинган фитоэкдистероидлари билан *Helianthus tuberosus* тугунагидан олинган фруктоолигосахаридлари ва инулиндан ташкил топган комбинациялашган препарати.

Тадқиқотнинг предмети: лаборатория ҳайвонлари (соғлом ва турли гипергликемик ҳолатлардаги), шунингдек, аллоксан-диабетик ҳайвонлар ва шу фонда моделлаштириладиган жигар зарарланиши, яллиғланиш жараёни ва тери қатламларининг деструктив зарарланишига эга ҳайвонлари: оқ сичқон, оқ каламушлардан фойдаланилган.

Тадқиқот усуллари. Тажрибаларда фармакологик, физиологик, патофизиологик ва биокимёвий усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

илк бор *Zygodontia oxianum* дан олинган тритерпен гликозидларнинг жамланма препаратлари, *Thermopsis alterniflora*, *Pseudosiphon alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii* дан олинган таркибида флавоноидларни сақловчи жамланма препаратларнинг соғлом ҳайвонлар ва турли гипергликемик

ҳолатдаги, шунингдек, аллоксан диабети шароитидаги ҳайвонларда намоён бўлувчи яққол гипогликемик таъсирга эга эканлиги исботланган;

илк бор маълум бир гипогликемик фаолликка эга бўлган экидистероид молекулаларининг кимёвий жихатдан ўзгартириш ёки уларнинг *Helianthus tuberosus* дан олинган биологик фаол моддалари билан бирлаштириш йўли орқали янада сезиларли гипогликемик таъсирга эга бўлган бирикмалар ва жамланма препаратларни қўлга киритиш мумкинлиги аниқланган;

тадқиқ қилинган воситалар ичида, аллоксан диабетидида қон таркибидаги қанд миқдорини камайтириш қобилияти бўйича энг фаоллари - маълум манинил дори воситасига нисбатан афзалликларга эга (улар узоқ муддатли қўллашда, шунингдек, юқори кўрсаткичлардаги гипергликемияда ўз таъсирини сақлайдилар), кўп ҳолларда метформиндан қолишмайдилар ва ўсимлик дори воситалари (жамланмалари) - арфазетин ва глюкокейрга нисбатан анча устунликка эга эканлиги исботланган;

тригерпен гликозидлар, флавоноидлар ва экидистероидларни (кўпроқ даражада) ўз ичига олган фитопрепаратларнинг гипогликемик таъсир механизмида аллоксаннинг ошқозон ости безининг морфо-функционал ҳолатига токсик таъсирларининг бартараф этилиши, инсулин таъсирини потенциаллаш (кучайтириш) ва тўқималар томонидан глюкоза сўрилишини кўпайтирилиши аҳамиятга эга эканлиги аниқланган;

илк бор тригерпен гликозидлари, флавоноидлар ва экидистероидларни ўз ичига олган фитопрепаратлар яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланиб (экидистероидлар яллиғланишнинг экссудатив фазасига тўсқинлик қилади), шу билан бирга кейинги икки гуруҳ гепатопротектив таъсирга эга ва яра тузалишига боғлиқ ушбу патологик жараёнларнинг анча оғирлашишига сабаб бўлувчи аллоксанли диабетга чалинган ҳайвонларда жароҳат тузалишини стимуллаши исботланган;

флавоноидлар ва экидистероидларни ўз ичига олган баъзи препаратларда (экидистероидлар янада яққолроқ) тетиклаштирувчи ва адаптоген таъсирларнинг мавжудлиги аниқланиб, бу диабетни даволашда улардан узоқ муддатли фойдаланишда хавфсиз эканликлари исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат: тригерпен гликозидлари, флавоноидлар, ҳамда инулин билан фруктоолигосахаридлар ўз ичига олган экидистероидларни комплекс ҳосил қилган жамланма препаратлари, шунингдек, экидистероннинг ярим синтетик ҳосиллари юқори даражада самарали гипогликемик воситалар эканлиги аниқланган;

улардан энг фаоллари антидиабетик воситалар сифатида, ҳам мустақил қўллашда, ҳам перорал синтетик антидиабетик воситалар билан бирга мақбул тарзда қўллашда, амалий аҳамиятга эга бўлиши мумкинлиги аниқланган;

улардан баъзиларининг маълум синтетик антидиабетик дорилардан гипогликемик таъсирнинг яққоллиги ва намоён бўлиш хусусиятига кўра афзалликларга эга эканликлари, ножўя таъсирларга эга эмасликлари, диабетда

умумий хос бўлмаган (носпецифик) қаршилиқни кучайтиришлари, тетиклаштирувчи таъсир кўрсатишлари аниқланган;

Ajuga turkestanica дан олинган таркибида экдистероид сақловчи *Helianthus tuberosus* дан олинган инулин ва фруктоолигосахаридлардан иборат комплекс препарат асосида самарали гипогликемик восита сифатида намоён бўлган биологик фаол қўшимча (гипоглисан) ишлаб чиқилган;

Таркибида флавоноид сақловчи жамланма дори воситаси - флатеронни ўрганишдаги олинган маълумотлар асосида юқори даражада гипогликемик самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда унинг клиник қўлланишини кенгайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, улар, етарли миқдордаги лаборатория ҳайвонларида мос фармакологик, физиологик, патофизиологик, биокимёвий, токсикологик усуллардан фойдаланиш, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш, тадқиқот натижаларини амалда тадбиқ этиш, уларни республика ва халқаро илмий анжуманларда муҳокама қилиш, тадқиқот натижаларини рецензияланувчи илмий нашларда чоп этиш ва патентлар олиниши билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор тритерпен сапонинлари, флавоноидлар жамланма препаратлари, инулин ва фруктоолигосахаридларни ўз ичига олган фитоэкдистероидларни, ҳамда, баъзи ярим синтетик фитоэкдистероидларнинг нафақат гипергликемияда, балки турли оғирликдаги диабетда гипогликемик таъсир кўрсатишлари кўп ёқлама кўрсатиб берилди, уларнинг диабетда танадаги бузилган метаболизмга оптималлаштирувчи таъсир механизми аниқланди, баъзи ўрганилган препаратлар учун диабет билан ривожланаётган ва бир қатор патологик ҳолатлар (токсик гепатит, яллиғланиш, секин тузалаётган тери яралари) кечишининг тобора кучайиб бориш хусусиятига эга бўлишида фармакологик тузатувчи таъсирни намоён этиш қобилияти аниқланди, аниқланган тетиклаштирувчи ва адаптоген хусусиятлар тавсифлаб берилди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ўтказилган тажрибалар натижасида, самарали гипогликемик воситалар сифатида, тритерпен гликозидлар ва флавоноидларни ўз ичига олган бир қатор жамланма моддаларни, уларнинг қанд миқдорини камайтирувчи таъсирини кучайтирадиган биологик фаол моддаларни қўшиш билан ҳосил қилинган экдистероидли комплекс дори-дармонларни ва айрим модификацияланган экдистероидларни яратиш ва профилактика ва даволаш мақсадларда кенг фойдаланиш истиқболлари очилди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Флавоноидлар, экдистероидлар ва экдистероннинг ярим синтетик ҳосилаларининг аллоксанли диабетда гипогликемик таъсир самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

тетиклаштирувчи, актопротектив ва адаптоген таъсирга эга бўлган дори

воситасини ишлаб чиқиш усулига Интеллектуал мулк агентлигининг патенти (№ IAP 05395, 21.04.2017й.) олинган. Натижалар организмнинг, шу жумладан, диабетда, мослашувчанлик салоҳиятини оширувчи самарали дори воситасини қўлга киритишга имкон берган;

Ammothamnus lehmanii нинг ер юзидаги қисмидан гепатопротектив воситани олиш усулига Интеллектуал мулк агентлигининг патенти (№ IAP 05553, 20.02.2018й.) олинган. Натижалар, диабетда, жигарнинг метаболик-функционал ҳолатини нормаллаштириш учун гепатопротектив воситани қўлга киритишга имкон берган;

гипогликемик таъсирга эга бўлган 2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизоннинг олиниш усулига Интеллектуал мулк агентлигининг патенти (№ IAP 20150331, 30.08.2018й.) олинган. Натижалар табиатда кенг тарқалган фитоэкдистероид - экдистерондан яримсинтетик йўл билан юқори самарадорликка эга бўлган гипогликемик восита олиш имконини берган;

олинган натижалар асосида шунингдек “Гипоглисан” озуқага биологик фаол қўшимча (БФҚ) яратиш бўйича техник шартлари (Ts 23325453-002:2015) ишлаб чиқилган ва “Ўзстандарт” агентлиги томонидан тасдиқланган. Гипоглисан Ўзбекистон Республикаси рўйхатига киритилган (ЎЗР ССВ сайтида рўйхатга олинган: www.minzdrav.uz) гипогликемик биологик фаол қўшимча сифатида қўллаш учун рухсат берилган;

Флатерон – гиполипидемик таъсирга эга бўлган “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” давлат унитар корхонасининг рўйхатидан ўтказилганлик гувоҳномаси олинган (№ 00198/07/15, 17 июл 2015й.). Натижада Флатероннинг диабетда гипогликемик таъсир кўрсатиши бўйича олинган маълумотларнинг қўлланилишини янада кенгайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 3 та ихтирога патент олинган, 36 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объект ва предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишдарига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, уларнинг амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, эълон қилинган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Қандли диабетни медикаментоз ва фитотерапияси”** деб номланган биринчи боби иккита қисмдан иборат: “Диабетга қарши оғиз орқали қабул қилинадиган замонавий препаратлар” ва “Гипогликемик таъсирга эга бўлган доривор ўсимликлар ва индивидуал ўсимлик бирикмалари”, унда ҳозирги вақтда қўлланиладиган диабетга қарши оғиз орқали қабул қилинадиган синтетик воситаларининг самарадорлиги ва ножўя таъсирлари нуқтаи назаридан кўриб чиқилган, уларнинг таъсир механизми акс этилган. Шунингдек қандли диабетда қўлланиладиган ўсимликларнинг ва индивидуал ўсимлик бирикмалари бўйича маълумотлар келтирилган. Улардан айримларини келажакда тиббиёт амалиётида қўллаш бўйича таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотларда фойдаланилган тажриба хайвонлари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган тажриба хайвонлари (тури, вазни, жинси, физиологик ҳолати) ва қўйилган масалаларни ечимини берувчи услубий ёндашувлар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Ушбу диссертация ишида: шартли равишда зигофит деб номланган *Zygophyllum oxianum* дан олинагн тритерпен гликозидларининг жамланган препарати (Сасмаков С.А., 2008); *Thermopsis alterniflora* (Батиров Э.Х., 1993; Юлдашев М.П., 2001), *Pseudosophora alopecuroides* (Юсупова С.М., 2009), ва *Ammothamnus lehmanii* (Халилов Р.М. ва ҳаммуалл., 2018) лардан олинган жамланган флавоноид сақловчи флатерон, фланорин ва аммофлан препаратлари; шунингдек экдистероннинг индивидуал ҳосилалари (Бобаев И.Д. ва ҳаммуалл., 2017) ва *Ajuga turkestanica* дан олинган фитоэкдистероидлари билан *Helianthus tuberosus* тугунагидан олинган фруктоолигосахаридлари ва инулиндан ташкил топган комбинациялашган препарати – гипоглисан (технологик лаборатория ходимлари томонидан яратилган) ўрганилди.

Референс препаратлар сифатида гипогликемик таъсирга эга бўлган ҳам синтетик: манинил, метформин, ҳам ўсимлик: арфазетин ва глюкокейр препаратлари ўрганилди. Барча ўрганилган жамланма препаратлар ва индивидуал бирикмалар хайвонларга оғиз орқали сувли эритма ҳолида, ёки ёмон эрувчи бирикмалар ўрик сақичи билан сувли эмульсия ҳолида юборилди. Зигофит 10 мг/кг дозада, флатерон, фланорин, аммофлан ва гипоглисан 50

мг/кг дозада, экдистерон ва унинг ҳосилалари 5 мг/кг дозада (олдинги тажрибаларда юқори фаолликка эгаллиги аниқланган) юборилди. Референс-препаратлар – манинил, метформин, глюкейр ва арфазетин мос равишда 5,0; 50,0; 50,0 ва 100,0 мг/кг дозада юборилди. Моддаларнинг гипогликемик таъсирини ўрганиш тажрибалари, шунингдек уларнинг организмдаги метаболик жараёнларга таъсири 180-200г ли оқ эркак каламушларда ўтказилди. Таҳлил учун уларнинг қони ўрганилаётган моддаларнинг юборилишидан олдин ва юборилгандан сўнг ҳар хил муддатларда дум венасидан олинди. Тажрибалар нормал ҳайвонлар, ҳамда экспериментал гипергликемияларга келтириб чиқарувчи оғиз орқали глюкоза (5000 мг/кг) ёки тери остига 150 мг/кг дозада аллоксангидрат (Чехия) юборилган ҳайвонларда ўтказилди. Моддаларнинг таъсирини аллоксанли диабет шароитида ўрганиш уни юборилгандан 21 кундан кейин бошланган. Қондаги (керак бўлса сийдикдаги) қанд миқдори Cypress diagnostics (Belgium) реактивлар тўплами ёрдамида Secomam Basic (Франция) биокимёвий анализаторида энзимо-колориметрик усулда аниқланди. Қон зардобидидаги инсулин миқдори иммунофермент таҳлил усули билан COBAS® (Roche Diagnostics GmbH) реактивлари ёрдамида аниқланди. Моддаларнинг жигардаги гликоген миқдорига таъсирини Lo S.et al. (1970) усули бўйича ўрганилди. Шунинг билан, жигарда сут кислота ва пироузум кислота (СутК ва ПУК) миқдори аниқланди (Камышников В.С., 2009). СутК ва ПУК тизими оксидланиш-қайтарилиш потенциали (СутК/ПУК ОҚП) олинган натижалар асосида ҳисобланди (Райскина М.Е. ва ҳаммуалл., 1970). Адениннуклеотидлар миқдори пастга тушувчи қоғозли хроматография усули орқали (Венкстерн Т.В., Баев А.А., 1957) аниқланди. Жигардаги триглицеридлар, фосфолипидлар ва холестерин миқдорини аниқланганда мос равишда Neri B.P., Frings C.S. (1973); Svanborg A.et al. (1961); Abell L.L. et al. (1952) усуллари қўлланилди. Липидларнинг перекисли оксидланиш (ЛПО) жараёнларининг жадаллиги малон диальдегиди (МДА) миқдори ўзгариши билан баҳоланди (Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г., 1977). Ўрганилаётган моддаларнинг диабет шароитида оксидланишга қарши хусусиятлари каталаза (Королюк М.А. ва ҳаммуалл., 1980) ва супероксиддисмутаза (СОД) (Дубинина Е.Е. ва ҳаммуалл., 1983) ферментларининг фаоллиги бўйича аниқланди. Моддаларнинг ажратиб олинган диафрагма билан глюкозани истеъмол қилишига таъсирини ўрганиш Я.М. Кабак (1968) усули билан ўрганилди.

Каламушларда диабет фонида ривожланганидан гепатитни кечишига препаратларнинг таъсирини ўрганиш гепатотроп токсикант CCl_4 қўлланиб (100г тана вазнига 1,0 мл дозада 50% ли ёғли эритма ҳолида бир маротаба рет ос юборилган) В.В.Слышков ва ҳаммуалл. (1987) усули билан олиб борилди. Уларнинг диабетли каламушларда яллиғланиш жараёнларига таъсири Г.Ю.Лавреновай ва И.П.Чернова (1983) усули билан, яраларнинг битишига самараси чизиқли тери яралари моделида яратензиометрия усули (Убашеев И.О. ва ҳаммуалл., 1990) билан кўриб чиқилган. Препарат юборилганда

организмнинг адаптацион жараёнларига таъсири И.В. Дардымов (1976) усули билан ўрганилди, айрим текширилаётган препаратларнинг зарарсизлиги фармакологик моддаларнинг клиникагача тажрибавий ҳавфсизлиги кўрсатмалари ЎзР ССВ ФҚ (2000) бўйича таҳлил этилди. Тадқиқотнинг бажарилишида олинган сонли маълумотлар Стъудент t-критериясидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули ёрдамида STATISTICA version 6. StatSoft, Inc. (2001) дастурида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **“Зигофит, флатерон ва модификацияланган экдистероидларда гипогликемик таъсирга эга эканлиги ва яққоллигини ўрганиш натижалари”** деб номланган учинчи бобининг бошида ўрганилаётган жамланма ва индивидуал препаратлар бир маротаба юборилгандаёқ (энг яққол юборилгандан 3 соатдан сўнг) қондаги қанд миқдорини камайтириш хусусияти бўйича маълумотлар кўрсатилган. Зигофит, флатерон, фланорин ва гипоглисан ушбу вақтга ишончли гипогликемик таъсир кўрстади. Уларнинг самарадорлиги 20,4; 20,4; 19,6 ва 31,4% ни ($p < 0,05$) ташкил этди. Экдистерон (20-гидроксиэкдизон) нинг ҳосилалари орасида: 22-О-Пропионат-20-гидроксиэкдизон, 6-N-Гидразон-20-гидроксиэкдизон, 22,25-Диацетат-20-гидроксиэкдизон ва 2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон (охиргиси шартли равишда Э-7 бирикмаси номини олди) яққол қанд миқдорини камайтирувчи таъсир кўрсатди ва уларнинг самарадорлиги мос равишда 22,8; 25,1; 29,6 ва 32,7% ни ташкил этди. Манинил, метформин, глюкокейр ва арфазетин референс-препаратларининг гипогликемик таъсири шу ҳолатда мос равишда 37,1; 17,3; 14,0 ($p < 0,05$) ва 11,1% ни ($p > 0,05$) ташкил этди.

Янги ўрганилаётган препаратларнинг кўп маротаба юборилганда гипогликемик фаоллиги ошиб борди. Барча гуруҳлардаги қанд миқдори бошланғич қиймати ўртача 5,3 мМ/л ташкил этган бўлса, 7 кундан сўнг шу гуруҳларда унинг камайиши 20,8-31,5%, 14 кундан сўнг 24,5-33,3%, 21 кундан сўнг 30,2-35,2% атрофида ташкил этди. Манинил 3 ва 7 кундан сўнг 37,7 и 39,6% ни ташкил этувчи гипогликемик таъсир кўрсатди, лекин 14 ва 21 кунларда унинг мувофиқ фаоллиги пасайиб, 28,3 и 24,5% ни ташкил этди. Метформиннинг самарадорлиги шу муддатларда 22,0; 26,0; 28,0 32,0% ни ташкил этди. Глюкокейр ва арфазетин ўсимлик препаратлари кўриб чиқилган муддатларда гипогликемик таъсирининг бир оз кучайиши билан тавсифланса ҳам, у кучсиз ифода бўлди (мос равишда 16,7; 18,5; 20,4; 20,4% ва 12,0; 16,0; 14,0; 18,0%).

Ўрганилаётган моддаларнинг қанд миқдорини туширувчи таъсири тажрибавий гипергликемияларда ҳам аниқ намоён бўлди. Экзоген глюкозани гипергликемик таъсирининг юқори нуктасида (юборилгандан 30 дақиқадан сўнг) назорат ҳайвонларида қанд миқдори 70,9% га кўтарилса, бундан 2,5 соат аввал зигофит, флатерон, фланорин, гипоглисан ва Э-7 бирикмаси юборилган каламушларда бу кўтарилиш мос равишда фақат 35,2; 32,7; 26,3; 19,6 ва 20,0% ни ташкил этди. Натижада глюкоза (назорат) юборилган 30 дақиқадан сўнгги

таъсирларининг фарқи ва ўрганилаётган препаратларнинг таъсири шу вақтга нисбатан ишончли бўлди ($p < 0,001$). Шунини белгилаб ўтиш керакки, шундай тартибда скрининг тадқиқотлар ўтказилганда, соғлом ҳайвонларда кам таъсир кўрсатиб, гипергликемик ҳолатларда аниқ гипогликемик самарадорликка эга бошқа индивидуал ва жамланма моддалар, ҳамда комбинацияланган ўсимлик препаратлари топилган. Булар, леукомизин (лактон), аймалицин (алкалоид), аммофлан (флавоноидлар жамланмаси), адаптоник (шартли номи) – *Silene viridiflora*, *Apium graveolens*, *Tribulus terrestris* ва *Glycyrrhiza glabra* дан иборат экстрактив препарат. Аммо улар, кейинги тажрибаларда кўрсатилганидек, бошқа йўналишларда фойдаланилганда аҳамиятлироқ эканлиги намоён бўлди. Қанд миқдорини туширувчи препаратлар билан солиштирилганда, ҳайвонларга глюкоза юбориб чақирилган гипергликемия ҳолатида, деярли ҳамма ўрганилаётган моддаларнинг субстанциялари фаоллиги бўйича манинилдан камроқ (гипоглисан ва Э-7 бирикмаси фаоллиги унга яқин), метформин билан солиштирилганда яққол таъсир кўрсатишга мослик (ёки аналогик эффект кўрсатди) ва ўсимлик препаратлари арфазетин ва глюкейрдан устунлиги аниқланди.

Зигофит, флатерон ва гипоглисан таъсири аллоксан гипергликемия шароитида баҳоланганда ҳам яққол гипогликемик таъсирли аналогик маълумотлар олинди (1-жадвал). Шу препаратларнинг ўзи уларни аллоксан гипергликемияли каламушларда постпрандиал гликемияга таъсирини ўрганишда ҳам етарлича самарадорлик кўрсатди.

1-жадвал

Зигофит, флатерон ва гипоглисанни юборилганда манинил, метформин ва глюкейр билан солиштирилган ҳолда аллоксан гипергликемияли каламушларда қондаги қанд миқдорига таъсири ($M \pm m, n=6$).

Тажриба шароити	Гликемия миқдори, мМ/л				
	Бошланғич	24 соатдан сўнг	48 соатдан сўнг	72 соатдан сўнг	96 соатдан сўнг
Назорат	5,4±0,22	10,5±0,81*	15,4±0,52*	18,4±0,66*	19,1±0,56*
Зигофит	5,4±0,19	8,5±0,44* ¹	8,4±0,39* ^{1,3}	9,6±0,27* ^{1,2,3}	9,8±0,27* ^{1,2,3}
Флатерон	5,4±0,21	8,5±0,81* ¹	8,8±0,13* ^{1,3}	9,6±0,13* ^{1,2,3}	10,2±0,28* ^{1,2,3}
Гипоглисан	5,4±0,19	6,9±0,12* ^{2,3}	7,7±0,15* ³	8,5±0,31* ³	8,3±0,30* ³
Манинил	5,3±0,26	7,0±0,20* ³	7,6±0,16* ³	8,1±0,19* ³	7,9±0,12* ³
Метформин	5,4±0,22	8,0±0,34* ³	8,2±0,29* ³	8,8±0,22* ³	9,0±0,14* ³
Глюкейр	5,4±0,21	9,5±0,25*	13,5±0,52* ³	14,6±0,35* ³	15,3±0,47* ³

Эслатма. * – бошланғич кўрсаткичларга нисбатан аниқлик, ** – мос равишдаги назоратга нисбатан, ¹ – тажриба гуруҳларида олинган натижаларнинг манинил юборилгандаги натижаларга нисбатан аниқлик, ² – метформинга нисбатан, ³ – глюкейрга нисбатан (аниқлик миқдори $p < 0,05$).

Диссертациянинг “Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмасининг тажрибавий аллоксан диабетининг кечишига таъсирини ўрганиш натижалари” деб номланган тўртинчи бобидан тўғридан-тўғри шакллланган аллоксанли диабет шароитида ўрганилаётган моддалар субстанцияларининг гипогликемик таъсири кўриб чиқилган. Шулар

аниқландики, улар бир маротаба юборилгандаёқ қондаги қанд миқдорининг бошланғич кўрсаткичларига боғланмаган ҳолда (барча каламушлар олдиндан уч гуруҳга бўлинган: I гуруҳда қондаги қанд миқдори 8,3 мМ/л гача, II - 13,8 мМ/л гача ва III - 22 мМ/л гача бўлган) етарлича самарали камайтиради. III гуруҳдаги (диабетнинг оғир даражаси) барча ўрганилаётган субстанцияларнинг гипогликемик таъсири пастроқ бўлса ҳам, статистик аниқ эди. Манинилнинг I гуруҳ (диабетнинг енгил даражаси) ҳайвонларига таъсири кучлироқ намоён бўлди. II (диабетнинг ўртача оғирлик даражаси) ва III гуруҳ ҳайвонларида манинилнинг таъсири камайиб борди. Метформин ва айниқса глюкейр барча ҳолатларда камроқ таъсир қилди. Кўп маротаба юборилганда ҳам ўрганилаётган препаратлар барча гуруҳдаги ҳайвонларда гликемия миқдорини самарали камайтирди (2-жадвал). Бундан ташқари вақт ўтиши билан флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмасининг гипогликемик таъсири ошиб борди (зигофитнинг кузатув муддатларидаги таъсири III гуруҳда кам ўзгарди). Манинилнинг гипогликемик таъсири эса вақт ўтиши билан сезиларли камайиб борди. Манинилнинг қондаги қанд миқдори юқори бўлган ҳайвонлардаги тажрибаларда ва айниқса узок вақт давомида берилганда нисбатан паст таъсирининг намоён бўлиши ошқозон ости безидаги функционал фаол β -хужайраларнинг борлиги зарурий шароит ҳисобланади (Бертрам Г. Катцунг, 1998; Машковский М.Д., 2008). Аллоксан эса ошқозон ости безининг β -хужайралари билан танланган ҳолда метаболизмга учрайди ва юқори зарарли бўлган эркин радикаллар ажратади. Натижада панкреатик β -хужайраларнинг секретор фаоллиги камаяди, уларнинг морфоструктураси бузилади, ва кейинчалик глюкозага чидамлилиги пасаяди (Полторақ В.В. ва ҳаммуалл., 1990). Метформин биринчи иккита гуруҳда манинидан камроқ таъсир кўрсатди, учинчи гуруҳда унинг таъсири сезиларли кўпайди, бунинг изоҳи сифатида метформиннинг ўзгача таъсир механизми билан тушунтирилади (Inzucchi, S.E., 2012; Richy, F.F., 2014; Madiraju, A.K., 2014). Глюкейр ўсимликлардан олинган препарати барча гуруҳларда энг паст таъсир кўрсатди.

Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаларининг аллоксан диабетли каламушларда юқори кўрсаткичларни кўрсатувчи суткалик глюкозурияга (Баранов В.Г. ва ҳаммуалл., 1983) таъсирини ўрганилганда қуйидаги натижалар аниқланди (тажрибага қондаги қанд миқдори 13,8 мМ/л гача бўлган ҳайвонлар олинди). Бунда, назорат гуруҳидаги суткалик глюкозурия $0,99 \pm 0,13$ г ни ташкил этди, ўрганилаётган препаратларни бир ҳафта мобайнида юборилиши эса сийдикдаги қанд миқдорининг мос равишда 57,6; 58,6; 80,8 ва 85,9% камайишига олиб келди. Манинил ва метформин юборилгандаги аналогик таъсир 64,6 ва 62,6% ни ташкил этди, яъни зигофит ва флатероннинг шу муддатдаги таъсиридан камгина устунроқ бўлди, лекин гипоглисан ва Э-7 бирикмасининг таъсирига нисбатан пастроқ бўлди. Глюкейр таъсири натижасида суткалик сийдикдаги қанд миқдори 38,4% га камайди ва бу кўрсаткич ўрганилган моддалар орасида энг паст

Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмалари кўп мартаба юборилганда манинил, метформин ва глюкозга билан солиштирилган ҳолда энгил, ўртача ва оғир даражада кечувчи диабетда қондаги қанд миқдорига (ҚҚМ) таъсири ($M \pm m, n=6$)

Тажриба шароити	Ўрганилаётган моддалар	Гликемия миқдори, мМ/л			
		Бошланғич	7 кундан сўнг	14 кундан сўнг	21 кундан сўнг
Энгил даражадаги диабет (ҚҚМ 8,3 мМ/л гача)	Назорат	8,2±0,21	8,5±0,18	8,4±0,22	8,6±0,19
	Зигофит	8,1±0,29	6,0±0,24***	5,5±0,16***	5,4±0,17*
	Флатерон	8,3±0,54	5,8±0,41***	5,6±0,42***	5,3±0,35*
	Гипоглисан	8,3±0,49	5,7±0,38***	5,5±0,50***	5,1±0,32* ³
	Э-7 бирикмаси	8,2±0,38	5,5±0,41***	5,4±0,40***	5,0±0,43*
	Манинил	8,3±0,47	5,1±0,46***	4,9±0,36***	4,8±0,35*
	Метформин	8,1±0,49	5,6±0,48***	5,5±0,39***	5,4±0,37*
	Глюкозга	8,2±0,55	6,6±0,43***	6,5±0,43***	6,4±0,48*
Ўртача оғирликдаги диабет (ҚҚМ 13,8 мМ/л гача)	Назорат	12,8±0,53	13,4±0,47	14,0±0,19	13,9±0,37
	Зигофит	13,2±0,61	9,4±0,62*** ³	9,5±0,46*** ³	9,2±0,58*** ³
	Флатерон	13,4±0,74	9,2±0,72*** ³	8,8±0,51*** ³	8,5±0,34*** ^{1,3}
	Гипоглисан	13,6±0,53	9,1±0,40*** ³	8,2±0,39*** ³	7,6±0,49*** ^{1,2,3}
	Э-7 бирикмаси	13,7±0,47	8,8±0,45*** ³	7,9±0,46*** ^{1,2,3}	7,4±0,45*** ^{1,2,3}
	Манинил	13,6±0,56	9,8±0,53***	9,6±0,60***	10,1±0,47***
	Метформин	13,6±0,56	9,4±0,46***	9,3±0,40***	9,1±0,33***
	Глюкозга	13,8±0,52	11,4±0,60***	11,3±0,58***	11,2±0,53***
Оғир даражадаги диабет (ҚҚМ 22 мМ/л гача)	Назорат	20,7±0,88	20,3±1,11	21,0±1,00	21,5±0,93
	Зигофит	21,2±0,84	16,2±0,95***	16,6±1,20***	16,7±0,37*** ¹
	Флатерон	21,1±0,99	15,8±0,54*** ³	14,6±0,53*** ^{1,3}	14,0±0,38*** ^{1,2,3}
	Гипоглисан	22,0±0,58	14,8±0,83*** ^{1,3}	13,6±0,42*** ^{1,2,3}	13,2±0,31*** ^{1,2,3}
	Э-7 бирикмаси	21,2±0,57	14,2±0,56*** ^{1,3}	13,0±0,63*** ^{1,2,3}	12,4±0,62*** ^{1,2,3}
	Манинил	21,8±0,75	17,6±0,76*	18,2±0,93*	19,3±0,77*
	Метформин	21,5±0,73	15,4±0,78***	15,8±0,80***	16,0±0,72***
	Глюкозга	21,6±0,70	18,0±0,70*	17,8±0,59***	17,7±0,64***

Эслатма. * - бошланғич кўрсаткичларга нисбатан аниқлик, ** - мос равишдаги назоратга нисбатан, ¹ - тажриба гуруҳларида олинган натижаларнинг манинил юборилгандаги натижаларга нисбатан аниқлик, ² - метформинга нисбатан, ³ - глюкозга нисбатан (аниқлик миқдори $p < 0,05$).

бўлди. Шунинг айтиб ўтиш керакки, интакт каламушларнинг суткалик сийдик миқдори (махсус сийдик йиғувчи қурилмаларда йиғилган) $4,3 \pm 0,42$ мл ни ташкил этди, ўртача оғирликдаги диабетли каламушларда препаратларни 7 кун давомида юборилгандан сўнг сийдик миқдори кескин ошиб $11,3 \pm 0,74$ мл ни ташкил этди. Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмасини 7 кун давомида юборилгандан сўнг суткалик сийдик миқдори мос равишда $35,4$;

25,7; 49,6 ва 56,6% камроқ эди. Манинил, метформин ва глюкокейр суткалик сийдик миқдорини 45,1; 43,4 ва 22,1% камайтиришди.

Аллоксанли диабетда қондаги қанд миқдорининг кўтарилиши, глюкозурия ва ушбу патологиянинг бошқа ташқи кўринишларидан ташқари, ҳар хил орган ва тўқималарда углевод ва у билан яқиндан боғлиқ бўлган бошқа алмашинувларнинг чуқур бузилишлари кузатилади. Шунинг учун аллоксанли диабет моделида зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаларининг бутун организм ҳолатини тасвирлаб берувчи жигардаги айрим углевод-фосфор ва липидларнинг алмашинувига таъсири ўрганилди. Мос тадқиқотларни ўтказиш мақсадида аллоксан юборилгандан 3 ҳафтадан сўнг гликемия миқдори 13,8 мМ/л дан ошмаган каламушлар ажратиб олинди. Ўрганилаётган препаратлар ва солиштирма препарат (бу ҳолда метформин) 21 кун давомида юборилди. 3-жадвалдан кўриниб турганидек, аллоксанли диабет ривожланганда жигардаги гликоген миқдори интакт назоратига нисбатан 64,1% га камаяди, СутК 98,6% кўтарилади, ПУК эса 35,9% камаяди. СутК/ПУК ОҚП ҳисобланадиган қиймати манфий томонга ўзгаради. Буларнинг ҳаммаси диабетли каламушларда аэроб оксидланиш жараёнларининг ёмонлашиб борганини белгилайди, демак энергия ҳосил бўлиш жараёнлари ҳам камайиб боради. Буларни жигардаги адениннуклеотидларнинг 31,4% камайиши ҳам исботлайди. Аллоксан диабетли каламушларга ўрганилаётган препаратларни юборилишида, баҳоланаётган кўрсаткичлар аниқ даражада нормаллашишга олиб келгани кўрсатилди. Бу ҳолда зигофит бошқа ўрганилаётган препаратлар орасида энг кам фаолликка эга бўлди. Флатеронда бу фаоллик яққолроқ, энг фаол таъсир эса гипоглисан ва Э-7 бирикмасида намоён бўлди. Бунда охириги икки препаратнинг таъсири кўпинча метформиннинг углевод-фосфор алмашинувига позитив таъсирдан устун бўлди.

Параллел равишда олиб борилган тадқиқотларда зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаларнинг жигардаги липид алмашинуви бир қатор компонентларига ҳам ижобий таъсири аниқланди. Ушбу тажриба шароитида интакт ҳайвонлар жигарида триглицеридлар миқдори 1781 ± 113 ; холестерин $240,0 \pm 15,3$ ва фосфолипидларнинг миқдори 251 ± 182 мг% ни ташкил қилди. Диабетли каламушларда интакт ҳайвонлар билан солиштирганда жигардаги триглицеридлар миқдори 67,5%, холестерин 82,6% ошди, фосфолипидларнинг миқдори эса қарама-қарши равишда 35,6% камайди. Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмалар таъсирида триглицеридлар миқдори назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 9,05; 35,02; 25,5 ва 27,6% камайди. Метформиннинг самарадорлиги 17,2% ни ташкил қилди. Холестерин миқдори тартиб билан 33,5; 23,5; 16,9; 21,1 ва 19,8% камайди, фосфолипидлар 19,7; 49,7; 30,7; 37,5 ва 29,3% га ошди.

Ўзининг ижобий силжишлар қаторида яна бошқа бир моддалар алмашинувларига ҳам, зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмалари диабетда кескин камайиб кетадиган СОД ва каталазалар фаоллигини оширди

Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмасининг метформин билан солиштирган ҳолда аллоксан диабетли қаламушларнинг жигаридаги углевод-фосфор алмашинуви, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнлари ва антиоксидант тизимнинг кўрсаткичларига таъсири ($M \pm m, n=6$)

Тажриба шароити	Гликоген, мг%	ОҚП СутК/ПУК мВ	Адениннуклеотидлар йиғиндиси, мкМ/г	МДА, нмоль/мг оксилга	СОД, ШБ дак/мг оксилга	Каталаза, мкат дак/г оксилга
Интакт ҳайвонлар	1953±100,1	-253,9	5,07±0,24	0,467±0,025	0,749±0,062	13,1±0,54
Назорат (аллоксанли диабет)	701,5±41,5*	-268,5	3,48±0,03*	0,840±0,067*	0,349±0,017*	7,3±0,47*
Зигофит	951,2±57,8*** ¹	-260,8	4,38±0,14***	0,749±0,076*	0,448±0,025*** ¹	8,6±0,49* ¹
Флатерон	1119,3±41,2***	-257,9	4,54±0,15**	0,533±0,045**	0,678±0,033**	12,0±0,54**
Гипоглисан	1811,2±100,1*** ¹	-254,6	4,79±0,13**	0,631±0,027***	0,540±0,043***	10,6±0,53***
Э-7 бирикмаси	1896,8±99,3*** ¹	-254,1	не опр.	0,596±0,045***	0,609±0,055**	11,1±0,42***
Метформин	1187,3±74,8***	-259,1	4,49±0,18**	0,589±0,025***	0,596±0,057**	10,9±0,40***

Эслатма. * - бошланғич кўрсаткичларга нисбатан аниқлик, ** – мос равишдаги назоратга нисбатан, ¹ – тажриба гуруҳларида олинган натижаларнинг метформин юборилгандаги натижаларга нисбатан аниқлик, (аниқлик миқдори $p < 0,05$).

ва бу шароитда жигардаги ЛПО фаоллиги ошишини жараённинг охириги маҳсулотларидан бири бўлган МДА миқдорини мос равишда 10,8; 36,6; 24,9; 24,0% га камайтириши билан ингибирлади (3-жадвал). Ушбу охириги таъсир диабетнинг ривожланишини ва унинг кўп оқибатлари ривожланишини олдини олишда муҳим ҳисобланади, буларнинг, айниқса қон-томир касалликлари асосида ҳам оксидланишли-стресснинг ривожланиши ётади (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М, 2000; Никифоров О.А., 1999). Шунинг учун ўрганилаётган препаратларнинг қабул қилиниши орқали (метформин каби) диабетда ЛПО жараёнлари фаоллашишини камайтириши ҳамда улар таъсирида антиоксидант ҳимояси ферментларининг фаоллигини (СОД ва каталаза) ошиши ушбу касалликнинг профилактикаси ва даволашда муҳим роль ўйнаши мумкин (*Packer L., 2000*).

Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаларнинг гипогликемик таъсир механизмига алоқадорлиги бир томондан, уларнинг гипогликемик самараси ошқозон ости безининг инсуляр аппарати хужайралари сонини ошириши билан ва инсулин ҳосил бўлишининг ошиши билан (ушбу препаратларнинг инсулиннинг гипогликемик таъсирини потенцирлаш қобилиятини алоҳида айтиб ўтиш ва шу билан асослаш лозим) боғлиқ бўлди –

4-жадвал (гистоморфологик тадқиқотларда нормада ҳамда аллоксанли диабет шароитида ҳам аниқ бўлган), бошқа томондан ўрганилаётган субстанция моддалари таъсирида тўқималарда глюкозанинг истеъмоли ошди (in vitro тажрибаларида каламушлардан ажратиб олинган диафрагмасини қўллаган ҳолда аниқланди). Зигофитнинг самарадорлиги 23,1% ($p < 0,25$), флатерон ва гипоглисаннинг самарадорлиги 56,4 ва 87,2% ($p < 0,002-0,001$), Э-7 бирикмасининг самарадорлиги 97,4% ни ($p < 0,001$) ташкил қилди.

Олинган натижалар гипергликемияга ва қандли диабетни ривожланишига олиб боровчи углевод алмашинуви патологиясида ўрганилаётган препаратларга потенциал восита сифатида қараш имконини беради.

4-жадвал

Зигофит, флатерон ва гипоглисаннинг аллоксан диабетли каламушларда глюкозага толерантлик текшируви (ГТТ) ўтказилганда глюкоза ва қон зардобидаги инсулин, ҳамда жигардаги гликоген миқдори таъсири ($M \pm m, n=6$)

Ўрганилган кўрсаткичлар	Интакт каламушлар		Аллоксан диабетли каламушлар				
	Назорат (I гуруҳ)	ГТТ (II гуруҳ)	Назорат (III гуруҳ)	ГТТ (IV гуруҳ)	Зигофит+ГТТ (V гуруҳ)	Флатерон+ГТТ (VI гуруҳ)	Гипоглисан+ГТТ (VII гуруҳ)
Глюкоза, мМ/л	4,8±0,18	8,8±0,31*	7,8±0,25*	20,6±1,34**	13,4±1,04***	11,6±0,78***	9,5±0,49***
Инсулин, мкЕд/мл	0,691±0,019	1,306±0,037*	0,324±0,009*	0,425±0,012**	0,974±0,045***	0,950±0,028***	0,921±0,028***
Гликоген, мг%	1936±70,8	2136±75,8*	912±27,6*	885±22,9**	1201±49,8***	1310±37,7***	1600±46,2***

Эслатма. * - I гуруҳга нисбатан аниқлик; ** - II гуруҳга нисбатан; *** - IV гуруҳга нисбатан (аниқлик миқдори $p < 0,05$).

Диссертациянинг “Диабет шароитида ривожланувчи бир қатор патологик жараёнларини ўрганилаётган жамланма препаратлар ва Э-7 бирикмасининг мувофиқлаштирувчи имкониятларини баҳолаш” номли 5-бобида гипоглисан, флатерон ва аммофланларнинг аллоксанли диабетда CCl_4 билан чақирилган жигар касаллигида муҳим жигарни химояловчи таъсири аниқланди, зигофит, флатерон ва гипоглисанларнинг диабетда яллиғланишга қарши таъсири, гипоглисан ва флатеронларнинг ушбу шароитларда яра битказувчи фаоллиги аниқланди. Ушбу ҳолатлар амалиёт нуқтаи назаридан жуда муҳим ҳисобланади, санаб ўтилган патологиялар диабетда тез-тез учраб туради ва оғир ҳолатда кечади.

Келтириб ўтилганлардан маълум бўлдики, ҳозирги кунда гипоглисан ва флатероннинг марказий нерв тизимига маълум даражада тетиклаштирувчи таъсири ва сезиларли адаптоген таъсири аниқланиши амалий аҳамият касб этади ҳамда диабет шароитида жуда муҳим ҳисобланади.

Уларнинг таъсирида ҳайвонлар организмнинг асосий функционал имкониятларига ҳеч қандай салбий таъсири аниқланмади.

ХУЛОСА

1. Зигофит (тритерпен гликозидларнинг жамланма препарати), флатерон, фланорин ва аммофлан (флавоноид сакловчи жамланма препаратлар), гипоглисан (экдистероидлар, инулин ва фруктоолигосахаридларнинг мажмуавий препарати), Э-7 бирикмаси (экдистероннинг ярим синтетик ҳосиласи) нормал ҳайвонларда ва турли хил гипергликемик ҳолатдаги ҳайвонларда сезиларли даражада гипогликемик таъсирни намоён қилади (охирги иккитаси кўпроқ даражада).

2. Юқори фаолликка эга гипогликемик воситалари зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаси интакт ҳайвонларда ва алиментарли ёки аллоксанли гипергликемияли ҳамда аллоксан диабетли ҳайвонларда манинилдан енгил даражада устунликка эга бўлди (айниқса қисқа муддат берилган шароитда), ўрганилаётган препаратлар оғир шаклдаги диабетда қанд миқдорини камайтириш таъсири камроқ, аммо манинилга қараганда яққолроқ таъсирни намоён қилди. Барча ҳолларда улар метформин билан бир хил таъсирга эга ва арфазетин ҳамда глюкейрдан устундир.

3. Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмаларининг гипогликемик таъсир механизми улар таъсирида ошқозон ости безининг морфофункционал ҳолатида маълум даражада аллоксаннинг токсик таъсирини камайтириш ва Лангерганс оролчалари β -хужайраларининг инсулин секрециясини сақлаб қолишдан ҳамда унинг таъсирини потенцирлаш ва глюкозанинг тўқималарда сўрилишининг ошишидан иборат.

4. Зигофит, флатерон, гипоглисан ва Э-7 бирикмалари диабетда организмда бузилган углевод ва липид алмашинувида оксидланувчи стресснинг оқибатларини камайтиради: улар таъсирида жигарда гликоген миқдори ошади, СутК/ПУК ОҚП нинг аэробиз томонга силжиши, энергия ҳосил бўлиши жараёнлари ва холестерин/фосфолипидлар ва триглицеридлар/фосфолипидлар нисбати нормаллашади, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнлари ингибирланиши ва антиоксидант ҳимояси ферментларининг фаоллиги ошади.

5. Ўрганилаётган фитопрепаратлар ўзининг диабетга қарши таъсири орқали тажрибавий CCl_4 билан чақирилган жигар патологиясида сезиларли фармакотерапевтик самара берди (пластик жараёнларнинг тикланишида – гипоглисан, ЛПО жараёнларини ва сафро (ўт) секрециясини стимуллашда – флатерон ва аммофлан юқорироқ самарадорликка эга), формалин билан чақирилган яллиғланиш жараёнларининг давомийлигини қисқартирди (зигофит ва флатерон яққол таъсирга эга), тери яраларининг битишини тезлаштирди (гипоглисан самарадорлиги билан ажралиб турди, флатерон камроқ даражада), организмнинг адаптацион имкониятини оширди (гипоглисан ва адаптоник яққолроқ таъсирга эга).

6. Гипоглисан ва флатерон ўрганилаётган фитопрепаратлар орасида яққол гипогликемик фаолликни намоён қилиши билан, диабетда организмнинг бузилган метаболик жараёнларига самарали фармакологик мувофиқлаштирувчи таъсирни намоён қилиши, ҳеч қандай захарли таъсирга эга эмаслиги ва ҳозирги вақтда иқтисодий жиҳатдан тежамкор равишда мақсадли олиниши билан фарқ қилувчиси сифатида ривожланаётган диабет профилактикасида қўлланишида ва уни даволашда муҳим ўрин эгаллайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ЮЛДАШЕВА НИГОРА ХУСНУЛЛАЕВНА

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ
ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ, ФЛАВОНОИДОВ,
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЭКДИСТЕРОИДОВ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

14.00.17 - Фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ-2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/Tib433.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель:

Сыров Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Нажмиддинова Дилором Камариддиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____, 2019 года в ___ часов на заседании Разового Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул Фароби-2. Тел/факс (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул Фароби-2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, “Б” крыло, 7-кабинет. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____, 2019 года.
(протокол рассылки №___ от «___» _____, 2019 года).

А.Г.Гадаев

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А.Набиева

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.В.Якубов

Председатель разового Научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В системе здравоохранения всего мира заболеваемость сахарным диабетом является одной из глобальных медицинских и социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения количество больных сахарным диабетом в настоящее время насчитывает более 415 миллионов человек. По мнению экспертов Международной федерации диабетологов их число к 2025 году увеличится до 642 миллионов, причём 90% будет приходиться на больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Среди причин смерти от соматических заболеваний диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Во всём мире выполняются научные исследования для достижения высокой эффективности ранней диагностики, комплексного лечения и профилактики сахарного диабета. Для лечения диабета используются либо заместительная инсулинотерапия, либо синтетические пероральные сахароснижающие препараты нескольких классов. Однако, несмотря на значительные достижения в фармакотерапии сахарного диабета, проблемы его лечения полностью не решены, кроме того, многие современные гипогликемические средства обладают целым рядом побочных свойств. Поэтому значительный интерес представляет поиск и исследование в этом плане различных природных веществ, выделенных из растений, издавна применяющихся в народной медицине для лечения диабета. Показано, что выделяемые из этих растений некоторые вещества, относящиеся к алкалоидам, бициклическим дитерпеноидам, лектинам и др. могут обладать достаточно выраженным сахароснижающим действием. Это открывает перспективу разработки на их основе новых эффективных гипогликемических средств.

В нашей стране в последние годы проводятся широкомасштабные работы по совершенствованию собственной фармацевтической промышленности, направленные на создание качественных лекарственных средств и биологически активных добавок, в том числе и обладающих гипогликемическим действием, на основе местных сырьевых ресурсов. В 4-ом направлении стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах основными задачами определены «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, реализация мер по недопущению необоснованного роста цен на них, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни...»¹. В связи с этим

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

проведение изысканий по поиску и созданию новых гипогликемических средств растительного происхождения является актуальным и крайне востребованным направлением работ отечественной фармакологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан. Данные исследования выполнены в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Существенный вклад в создание лекарственных средств и БАД сахароснижающего действия внесли ученые Узбекистана: А.А.Абидов, Х.У.Алиев, Х.М.Камилов, Г.М.Маликова, Ф.Ф.Урманова, З.Т.Файзиева, Б.Р.Ходжаев, Х.Х.Холматов. Их исследования были направлены на поиск перспективных в этом отношении местных растительных ресурсов, их химико-биологическое изучение, получение экстрактивных препаратов, оказывающих гипогликемический эффект, а также оказывающих благоприятное влияние на нарушенный углеводный обмен в организме.

Исследования, проводимые учеными стран СНГ: М.Б.Анциферовым, Г.М.Гараевым, Р.Э.Джафаровой, В.Ф.Корсуном, Д.С.Молоковским, Ю.Н.Нуралиевым, С.Я.Соколовым, Н.Г.Тазиной, Т.Е.Трумпе, М.У.Шарафовой, Д.З.Шукюровым позволили разработать различные фитопрепараты и БАД к пище для лечения гипергликемических состояний, сформировать основные принципы фитотерапии при сахарном диабете, получивших положительную оценку в многолетней клинической практике. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что более чем из 15 тысяч препаратов, зарегистрированных в России, около 40% вырабатывается из растительного сырья, значительная часть из которых используется в лечении и профилактике сахарного диабета.

Учеными многих зарубежных стран J.Ahmed, M.Gray Alison, D.D.Gapta, P.Khosla, C.Konna, J.A.Ojewole, S.S.Rathi, A.Sironi, T.Yoshida проводятся широкие работы по выявлению в мировой флоре растений, обладающих гипогликемическими свойствами, идентифицируются некоторые содержащиеся в них вещества, ответственные за соответствующий эффект. Эти исследования позволили установить, что растения, применяющиеся в народной медицине различных стран для лечения диабета, относятся к 152 видам и 50 семействам. Многие из этих растений были проанализированы в экспериментальных условиях на наличие сахароснижающего действия с

учетом современных научных позиций по этому вопросу. Подробно изучается механизм действия соединений, их фармакодинамика в организме, что способствует созданию новых эффективных фитопрепаратов для диабетологической практики.

В настоящее время широко известны такие препараты и БАД, как матхин, янтарно-кузиниевый комплекс, диакар, гликоразмулин, новобет, арфазетин, галегамин, топивит, диабетокс, глюкокейр, диабетта, мирфазин и др. Однако большинство сахароснижающих препаратов, созданных на основе растительного сырья, являющихся в основном фитосборами, обладают относительно слабым гипогликемическим действием, поскольку не удается создать достаточную концентрацию действующих начал, их эффект проявляется, как правило, лишь при легкой степени диабета, их трудно стандартизировать и дозировать. Поэтому только знание природы действующих веществ, выделенных из растений, глубокое изучение их влияния на углеводный и тесно сопряженные с ним другие виды обменных процессов, могут привести к созданию высокоэффективных средств, которые в определенной степени смогут конкурировать с синтетическими противодиабетическими препаратами или оптимизировать их эффект на организм в целом. Всё это и определило необходимость и целесообразность выполняемой диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ: ФА-А10-Т196 «Разработка пяти отечественных препаратов на основе природных терпеноидов, алкалоидов и фенольных соединений для фармакокоррекции нарушений при метаболическом синдроме» (2011-2014), 6-КХ-0-18571 «Разработка технологии и внедрение в производство лекарственных субстанций: сухой экстракт *Tribulus terrestris*, сухой экстракт *Passiflora incarta* и метформин – для фармацевтической промышленности» (2014-2015), ФА-А11-Т031 «Разработка нового эффективного средства для лечения сахарного диабета на основе экдистерона и его полусинтетических производных» (2015-2017).

Целью исследования является выявление гипогликемических свойств у соединений, относящихся к тритерпеновым гликозидам, флавоноидам, модифицированным экдистероидам и оценка эффективности использования их при диабете.

Задачи исследования:

в скрининговых исследованиях определить среди имеющихся в нашем распоряжении суммарных препаратов тритерпеновых гликозидов, флавоноидов, полусинтетических производных экдистерона и комбинированных экдистероидсодержащих препаратов средства с

выраженным сахароснижающим действием в опытах на нормальных животных и животных с различными гипергликемическими состояниями;

оценить эффективность наиболее активных гипогликемических средств у животных с аллоксановым диабетом различной степени тяжести по их способности оптимизировать в этом случае нарушенный углеводный и липидный метаболизм, восстанавливать энергопотенциал клеточных систем, нивелировать проявления окислительного стресса;

провести сравнительную оценку выраженности противодиабетического действия между отдельными группами исследуемых субстанций, а также сопоставить их эффект с известными пероральными синтетическими и суммарными растительными (сборы лекарственных трав) препаратами;

выявить основные стороны механизма гипогликемического эффекта анализируемых на противодиабетическую активность и представляющих на сегодня практический интерес средств с точки зрения как их возможного панкреатического, так и внепанкреатического действия;

рассмотреть влияние некоторых субстанций отдельных групп исследуемых соединений на течение часто встречающихся при диабете поражений печени, воспалительных процессов, раневых дефектов;

обосновать с общепармакологических и токсикологических позиций целесообразность использования ряда исследуемых индивидуальных, суммарных и комбинированных препаратов природных соединений, выделенных из растений, как потенциальных гипогликемических средств.

Объектами исследования являются суммарный препарат тритерпеновых гликозидов из *Zygodhryllum oxianum*, суммарные флавоноидсодержащие препараты из *Thermopsis alterniflora*, *Pseudosophora (Vexibia) alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii*, полусинтетические производные экдистерона и комбинированный препарат фитоэкдистероидов из *Ajuga turkestanica* с включением инулина и фруктоолигосахаридов из клубней *Helianthus tuberosus*.

Предметом исследования являются лабораторные животные (нормальные и с различными гипергликемическими состояниями), а также аллоксан-диабетические животные и животные с моделируемым на этом фоне поражением печени, воспалительным процессом и деструктивными поражениями кожных покровов.

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

Научная новизна заключается в следующем:

впервые доказано, что суммарный препарат тритерпеновых гликозидов из *Zygodhryllum oxianum*, суммарные флавоноидсодержащие препараты из *Thermopsis alterniflora* и *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii* обладают выраженным гипогликемическим действием, которое проявляется у

нормальных животных и у животных при различных гипергликемических состояниях, а также в условиях аллоксанового диабета;

впервые установлено, что путём химической модификации молекул экдистероидов, обладающих определенной гипогликемической активностью, или их комбинацией с биологически активными веществами *Helianthus tuberosus* можно добиться получения соединений и суммарных препаратов с более выраженным сахароснижающим действием;

доказано, что наиболее активные из изученных средств, по способности понижать содержание сахара в крови при аллоксановом диабете имеют определенные преимущества перед известным лекарственным средством манинилом (сохраняют свой эффект при длительном введении, а также при гипергликемии, достигающей высоких значений), во многих случаях не уступают метформину и заметно превосходят лекарственные препараты растительного происхождения (сборы): арфазетин и глюкейр;

установлено, что в механизме гипогликемического действия фитопрепаратов, содержащих тритерпеновые гликозиды, флавоноиды и экдистероиды (в большей степени) играет роль устранение токсического воздействия аллоксана на морфо-функциональное состояние поджелудочной железы, потенцирование действия инсулина и увеличение потребления глюкозы тканями;

впервые выявлено, что фитопрепараты, содержащие тритерпеновые гликозиды, флавоноиды и экдистероиды обладают противовоспалительным действием (экдистероиды ингибируют экссудативную фазу воспаления), последние две группы также оказывают гепатозащитное действие и стимулируют заживление ран у животных с аллоксановым диабетом, значительно утяжеляющим течение этих патологических процессов;

определено наличие тонизирующего и адаптогенного действия у некоторых флавоноид- и экдистероидсодержащих препаратов (в последнем случае более выраженного), что доказывает их безвредность при длительном применении.

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

показано, что некоторые суммарные препараты биологически активных веществ, включающие в себя тритерпеновые гликозиды, флавоноиды, экдистероиды в комплексе с инулином и фруктоолигосахаридами, а также некоторые полусинтетические производные экдистерона являются высокоэффективными гипогликемическими средствами;

установлено, что наиболее активные из них могут представлять практический интерес в качестве антидиабетических средств, как при самостоятельном применении, так и в условиях рационального сочетания с синтетическими пероральными противодиабетическими средствами;

установлено, что некоторые из них имеют преимущества перед известными синтетическими противодиабетическими препаратами по выраженности и характеру проявления гипогликемического действия, не

имеют побочных эффектов, повышают общую неспецифическую сопротивляемость при диабете, проявляют тонизирующее действие;

на основе комплексного экидистероидсодержащего препарата из *Ajuga turkestanica*, инулина и фруктоолигосахаридов из *Helianthus tuberosus* разработана к настоящему времени биологически активная добавка (гипоглисан), хорошо зарекомендовавшая себя в качестве эффективного гипогликемического средства. Суммарный флавоноидсодержащий препарат флатерон разрешен к клиническому применению в качестве гиполипидемического средства, полученные данные позволяют расширить его клиническое применение;

проведенные исследования открывают перспективу создания новых фитопрепаратов, содержащих сходные биологически активные вещества для разработки на их основе высокоэффективных гипогликемических средств.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены на достаточном количестве лабораторных животных с использованием адекватных фармакологических, физиологических, патофизиологических, биохимических, токсикологических методов, статистической обработкой полученных результатов, практической реализацией результатов исследований, их обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, публикацией результатов исследований в рецензируемых научных изданиях и получением патентов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые столь многогранно показана возможность суммарных препаратов тритерпеновых сапонинов, флавоноидов, фитоэкидистероидов с добавлением инулина и фруктоолигосахаридов, а также некоторых индивидуальных полусинтетических фитоэкидистероидов оказывать гипогликемическое действие не только при гипергликемиях, но и при диабете различной степени тяжести, выяснен механизм их оптимизирующего действия на нарушенный метаболизм в организме при диабете, установлена для некоторых изученных препаратов способность проявлять фармакокорректирующий эффект при развивающихся на фоне диабета и принимающих более «агрессивный» характер течения целого ряда патологических состояний (токсический гепатит, воспаление, медленно заживающие кожные раны), охарактеризованы выявленные тонизирующие и адаптогенные свойства.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что в результате проведенных экспериментов открыта перспектива создания и широкого использования в профилактических и лечебных целях как эффективных гипогликемических средств ряда суммарных субстанций содержащих тритерпеновые гликозиды и флавоноиды, комбинированных препаратов экидистероидов с добавлением биологически активных веществ, потенцирующих их сахароснижающее действие и некоторых модифицированных экидистероидов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных данных при изучении гипогликемической эффективности флавоноидов, экдистероидов и полусинтетических производных экдистерона в условиях аллоксанового диабета получены результаты:

способ получения средства, обладающего тонизирующей, актопротекторной и адаптогенной активностью, защищен патентом Агентства по интеллектуальной собственности (№ IAP 05395, 21.04.2017г.). Это дает возможность получать эффективное средство, повышающее адаптационный потенциал организма, в том числе и при диабете;

способ получения гепатопротекторного средства из надземной части *Ammothamnus lehmanii*, защищен патентом Агентства по интеллектуальной собственности (№ IAP 05553, 20.02.2018г.), что дает возможность получения гепатопротекторного средства для нормализации метаболически-функционального состояния печени, в том числе и при диабете;

способ получения 2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона, обладающего гипогликемическим действием, защищен патентом Агентства по интеллектуальной собственности (№ IAP 20150331, 30.08.2018г.). Это дает возможность полусинтетическим путем получать высокоэффективные гипогликемические средства на основе широко распространенного в природе фитоэкдистероида экдистерона;

на основе полученных данных также разработаны технические условия по созданию биологически активной добавки (БАД) к пище – «Гипоглисан», зарегистрированной агентством «Узстандарт» (Ts 23325453-002:2015). Гипоглисан включен в список средств Республики Узбекистан, разрешенных для использования в виде биологически активной добавки с гипогликемическим действием (зарегистрирован на сайте МЗ РУз: www.minzdrav.uz);

получено регистрационное удостоверение Государственного унитарного предприятия «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на средство, обладающее гипополипидемическим действием – флатерон (№ 00198/07/15, 17 июля 2015г.). В результате вновь полученных данных о способности флатерона оказывать гипогликемическое действие при диабете существенно расширяются возможности его применения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования прошли апробацию на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации получены 3 патента, опубликовано 36 научных работ, из них 10 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов

диссертаций, в том числе 7 статей опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Медикаментозная и фитотерапия сахарного диабета»**, состоящей из двух подглав: «Современные пероральные противодиабетические препараты» и «Лекарственные растения и индивидуальные растительные соединения, обладающие гипогликемическим действием» рассмотрены применяемые в настоящее время пероральные синтетические антидиабетические средства с точки зрения их эффективности и наличия побочных эффектов, отражен механизм их действия. Определенное внимание также уделено растениям и индивидуальным растительным соединениям, применяемым при сахарном диабете. Проанализирована перспектива использования некоторых из них в медицинской практике.

Во второй главе диссертации **«Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях»** приведены сведения об экспериментальных животных (вид, масса, пол, физиологическое состояние) и методологических подходах, обеспечивающих решение поставленных задач. В работе были изучены: суммарный препарат тритерпеновых гликозидов, выделенный из *Zygophyllum oxianum* (Сасмаков С.А., 2008), условно названный зигофитом; суммарные флавоноидсодержащие препараты – флатерон, фланорин и аммофлан выделенные из *Thermopsis alterniflora* (Батиров Э.Х., 1993; Юлдашев М.П., 2001), *Pseudosophora alopecuroides* (Юсупова С.М., 2009), и *Ammothamnus lehmanii* (Халилов Р.М. и др., 2018); а также индивидуальные производные экидистерона (Бобаев И.Д. и др., 2017) и комбинированный препарат фитоэкидистероидов из *Ajuga turkestanica* с инулином и фруктоолигосахаридами из клубней *Helianthus tuberosus* – гипоглисан (созданный сотрудниками технологической лаборатории).

Референс препаратами служили как синтетические гипогликемические препараты: манинил, метформин, так и растительные: арфазетин и глюкокейр. Все исследуемые суммарные препараты и индивидуальные вещества

вводились животным орально либо в виде водного раствора, либо, при плохой растворимости, в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью. Контрольные животные получали соответственно адекватное количество воды или водной эмульсии абрикосовой камеди. Зигофит вводили в дозе 10 мг/кг, флатерон, фланорин, аммофлан и гипоглисан в дозе 50 мг/кг, экдистерон и его производные в дозе 5 мг/кг (эти дозы в предварительных экспериментах установлены как наиболее эффективные). Референс-препараты – манинил, метформин, глюкойр и арфазетин вводили соответственно в дозах 5,0; 50,0; 50,0 и 100,0 мг/кг. опыты по изучению гипогликемического действия веществ, а также их влияние на метаболические процессы в организме проводили на белых беспородных крысах самцах массой 180-200г. Кровь для анализа у них брали из хвостовой вены до введения и в различные сроки после введения исследуемых веществ. опыты проводили как на нормальных животных, так и на животных с экспериментальными гипергликемиями, вызываемыми или пероральным введением глюкозы (5000 мг/кг), или подкожным – аллоксангидрата (Чехия) – 150 мг/кг. Изучение действия веществ в условиях аллоксанового диабета начинали через 21 день после его введения. Содержание сахара в крови (при необходимости и в моче) определяли с использованием энзимо-колориметрического метода с помощью наборов Cypress diagnostics (Belgium) на биохимическом анализаторе Secomam Basic (Франция). Содержание инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа реактивами COBAS® (Roche Diagnostics GmbH). Исследование влияния веществ на содержание гликогена в печени проводили по методу Lo S.et al. (1970). Также в печени определяли содержание молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) (Камышников В.С., 2009). На основании полученных данных рассчитывали окислительно-восстановительный потенциал системы МК-ПВК (ОВП МК/ПВК) (Райскина М.Е. и др., 1970). Адениннуклеотиды в печени определяли методом бумажной нисходящей хроматографии (Венкстерн Т.В., Баев А.А., 1957). При определении в печени содержания триглицеридов, фосфолипидов и холестерина пользовались методами соответственно Neri В.Р., Frings С.С. (1973); Svanborg А. et al. (1961); Abell L.L. et al. (1952). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в печени малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г., 1977). Антиоксидантные свойства исследуемых веществ в условиях диабета определяли по выраженности активности каталазы (Королюк М.А. и др. 1980) и супероксиддисмутазы (СОД) (Дубинина Е.Е. и др., 1983). Изучение действия веществ на потребление глюкозы изолированной диафрагмой проводили по описанию Я.М. Кабак (1968).

Оценку действия препаратов на течение гепатита у крыс, развивающегося на фоне диабета, проводили по описанию В.В.Слышкова и др. (1987), используя гепатотропный токсикант CCl_4 (вводили однократно *per os* в виде 50% масляного раствора в дозе 1,0 мл на 100г массы тела). Их

влияние на процесс воспаления у крыс с диабетом изучали по методу Г.Ю.Лавреновой и И.П.Чернова (1983), ранозаживляющий эффект рассматривали на модели линейных кожных ран, применяя метод ранотензиометрии (Убашеев И.О. и др., 1990). Адаптационные возможности организма при введении препаратов изучали по описанию И.В. Дардымова (1976), безвредность некоторых тестируемых препаратов анализировали согласно инструкции по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств ФК МЗ РУз (2000). Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием t – критерия Стьюдента в программе STATISTICA version 6. Statsoft, Inc. (2001).

В третьей главе диссертации **«Результаты изучения зигофита, флатерона и модифицированных экдистероидов на наличие и выраженность гипогликемического действия»** вначале представлены данные о способности исследуемых суммарных и индивидуальных препаратов понижать уже при однократном введении уровень сахара в крови (наиболее выражено через 3 часа после введения). Так, зигофит, флатерон, фланорин и гипоглисан к этому времени оказывали достоверное гипогликемическое действие. Эффект составлял 20,4; 20,4; 19,6 и 31,4% ($p < 0,05$). Среди производных экдистерона (20-гидроксиэкдизона) наиболее выраженное сахароснижающее действие оказали: 22-О-Пропионат-20-гидроксиэкдизон, 6-N-Гидразон-20-гидроксиэкдизон, 22,25-Диацетат-20-гидроксиэкдизон и 2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон (последний получил условное название соединение Э-7) под действием которых сахар крови понижался на 22,8; 25,1; 29,6 и 32,7% соответственно. Гипогликемический эффект референс-препаратов манинила, метформина, глюкокейра и арфазетина составлял в этом случае 37,1; 17,3; 14,0 ($p < 0,05$) и 11,1% ($p > 0,05$) соответственно.

При многократном введении гипогликемический эффект большинства из вновь исследуемых препаратов увеличивался. Так, при исходном значении уровня сахара в крови во всех группах в среднем, составляющем 5,3 мМ/л, через 7 дней в этих же группах он понижался в пределах 20,8-31,5%, через 14 дней 24,5-33,3%, через 21 день 30,2-35,2%. Манинил через 3 и 7 дней оказывал гипогликемическое действие, составляющее 37,7 и 39,6%, но уже через 14 и 21 день его соответствующий эффект ослабевал и составлял 28,3 и 24,5%. Эффект метформина по этим же срокам составлял 22,0; 26,0; 28,0 32,0%. Растительные препараты глюкокейр и арфазетин, хотя и характеризовались по рассматриваемым срокам введения небольшим усилением гипогликемического действия, тем не менее оно было выражено слабо (соответственно 16,7; 18,5; 20,4; 20,4% и 12,0; 16,0; 14,0; 18,0%).

Сахароснижающее действие исследуемых веществ в выраженной степени проявилось и при экспериментальных гипергликемиях. Так если на пике гипергликемического действия экзогенной глюкозы (через 30 минут

после введения) сахар крови у контрольных животных повышался на 70,9%, то у крыс, получавших за 2,5 часа перед этим зигофит, флатерон, фланорин, гипоглисан и соединение Э-7 это повышение составляло только 35,2; 32,7; 26,3; 19,6 и 20,0%. В результате разница эффектов через 30 минут после введения глюкозы (контроль) и эффектом исследуемых препаратов к этому времени, оказалось достоверной при $p < 0,001$. Следует отметить, что при проведении скрининговых исследований в такой последовательности нами были выявлены другие индивидуальные и суммарные вещества, а также комбинированные растительные препараты, которые проявив слабое действие у нормальных животных, тем не менее оказали заметный гипогликемический эффект при гипергликемических состояниях. Это леукомизин (лактон), аймалицин (алкалоид), аммофлан (сумма флавоноидов), адаптоник (условное название) – суммарный экстрактивный препарат, состоящий из *Silene viridiflora*, *Apium graveolens*, *Tribulus terrestris* и *Glycyrrhiza glabra*. Но они, как оказалось впоследствии, представляют значительно больший интерес при использовании по другому назначению.

При проведении сравнения с известными сахароснижающими средствами было установлено, что при гипергликемии вызываемой введением животным глюкозы, практически все исследуемые субстанции веществ уступали по активности маниниту (гипоглисан и соединение Э-7 были близки к нему по активности), имели тенденцию к более выраженному действию (или оказывали аналогичный эффект) при сравнении с метформином и превосходили растительные препараты арфазетин и глюкокейр.

Аналогичные данные по выраженному гипогликемическому действию были получены и в условиях аллоксановой гипергликемии, где рассматривался эффект зигофита, флатерона и гипоглисана (табл.1). Эти же препараты оказались достаточно эффективными и при изучении их влияния на постпрандиальную гликемию у крыс с аллоксановой гипергликемией.

Таблица 1

Влияние введения зигофита, флатерона и гипоглисана в сравнении с манинилом, метформином и глюкокейром на уровень сахара в крови у крыс с аллоксановой гипергликемией ($M \pm m$, $n=6$)

Условия эксперимента	Уровень гликемии, мМ/л				
	Исходный	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа	Через 96 часов
Контроль	5,4±0,22	10,5±0,81*	15,4±0,52*	18,4±0,66*	19,1±0,56*
Зигофит	5,4±0,19	8,5±0,44* ¹	8,4±0,39*** ^{1,3}	9,6±0,27*** ^{1,2,3}	9,8±0,27*** ^{1,2,3}
Флатерон	5,4±0,21	8,5±0,81* ¹	8,8±0,13*** ^{1,3}	9,6±0,13*** ^{1,2,3}	10,2±0,28*** ^{1,2,3}
Гипоглисан	5,4±0,19	6,9±0,12*** ^{2,3}	7,7±0,15***	8,5±0,31*** ³	8,3±0,30*** ³
Манинил	5,3±0,26	7,0±0,20***	7,6±0,16*** ³	8,1±0,19***	7,9±0,12***
Метформин	5,4±0,22	8,0±0,34***	8,2±0,29***	8,8±0,22***	9,0±0,14***
Глюкокейр	5,4±0,21	9,5±0,25*	13,5±0,52***	14,6±0,35***	15,3±0,47***

Примечание. Одна звездочка – достоверность по отношению к исходным показателям, две – к соответствующему контролю, ¹ – достоверность результатов, полученных в опытных группах по отношению к результатам, полученным при введении манинилла, ² – при введении метформина, ³ – при введении глюкокейра (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

В четвертой главе диссертации «**Результаты изучения действия зигوفита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 на течение экспериментального аллоксанового диабета**» рассмотрен гипогликемический эффект исследуемых субстанций веществ непосредственно при сформировавшемся аллоксановом диабете. Было установлено, что они уже при однократном введении достаточно эффективно снижают уровень сахара в крови независимо от его исходного содержания (все крысы предварительно подразделялись на группы: I – уровень сахара в крови до 8,3 мМ/л, II – до 13,8 мМ/л и III – до 22 мМ/л). Даже в III группе (тяжелая форма диабета) гипогликемическое действие всех исследуемых субстанций хотя и ослабевало, но было статистически достоверным. Действие манинила в I группе животных (легкая форма диабета) было выражено сильнее. Во II группе (диабет средней тяжести) и III группе эффект манинила уменьшался. Метформин и особенно глюкокейр проявляли во всех случаях более слабое действие. При многократном введении исследуемые препараты также эффективно снижали уровень гликемии у животных всех групп (табл.2). Причем с течением времени гипогликемический эффект под действием флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 нарастал (эффект зиговита в III группе по срокам наблюдения мало изменялся). Гипогликемическое же действие манинила с течением времени заметно ослабевало. Относительно низкая эффективность манинила в опытах на животных с высоким уровнем сахара в крови и особенно при длительном введении объяснялась тем, что необходимой предпосылкой для проявления его эффективности является наличие в поджелудочной железе функционально способных β -клеток (Бертрам Г. Катцунг, 1998; Машковский М.Д., 2008). Аллоксан же избирательно метаболизируется β -клетками поджелудочной железы с выделением высокотоксичных свободных радикалов. В результате снижается секреторная активность панкреатических β -клеток, повреждается их морфоструктура с последующим снижением толерантности к глюкозе (Полтораки В.В. и др., 1990). Метформин в первых двух группах действовал слабее манинила, а в третьей группе его эффект был более выражен, объяснением чему может быть иной механизм его действия (Inzucchi, S.E., 2012; Richy, F.F., 2014; Madiraju, A.K., 2014). Растительный препарат глюкокейр во всех группах оказал более слабое действие.

При проведении опытов по изучению зиговита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 на суточную глюкозурию у аллоксан-диабетических крыс, достигающую в этом случае достаточно высоких значений (Баранов В.Г. и др., 1983) были получены следующие результаты (в экспериментах использовали животных с уровнем сахара в крови до 13,8 мМ/л). Так, в контроле суточная глюкозурия составляла $0,99 \pm 0,13$ г, недельное введение исследуемых препаратов способствовало тому, что содержание сахара в моче было соответственно на 57,6; 58,6; 80,8 85,9% меньше. У животных получавших манинил и метформин аналогичный эффект составлял 64,6 и 62,6%, т.е. был в

этот срок немного более выраженным, чем у зигифита и флатерона, но уступал эффекту гипоглисана и соединения Э-7. Под влиянием глюкокейра сахар в суточной моче понижался на 38,4% и этот эффект был наиболее слабым среди исследуемых веществ. При этом важно отметить, что если у интактных крыс количество суточной мочи (собирали в специальных мочесборниках) составляло $4,3 \pm 0,42$ мл, то у крыс с диабетом средней тяжести к моменту взятия крови после 7-дневного введения препаратов количество мочи было

Таблица 2

Влияние многократного введения зигифита, флатерона, гипоглисана, соединения Э-7 в сравнении с манинилом, метформином и глюкокейром на уровень сахара в крови (УСК) у крыс с легкой, средней и тяжелой степенью диабета ($M \pm m, n=6$)

Условия экспери-мента	Исследуемые вещества	Уровень гликемии, мМ/л			
		Исходный	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 21 день
Диабет легкой степени (УСК до 8,3 мМ/л)	Контроль	8,2±0,21	8,5±0,18	8,4±0,22	8,6±0,19
	Зигифит	8,1±0,29	6,0±0,24***	5,5±0,16***	5,4±0,17*
	Флатерон	8,3±0,54	5,8±0,41***	5,6±0,42***	5,3±0,35*
	Гипоглисан	8,3±0,49	5,7±0,38***	5,5±0,50***	5,1±0,32* ³
	Соединение Э-7	8,2±0,38	5,5±0,41***	5,4±0,40***	5,0±0,43*
	Манинил	8,3±0,47	5,1±0,46***	4,9±0,36***	4,8±0,35*
	Метформин	8,1±0,49	5,6±0,48***	5,5±0,39***	5,4±0,37*
	Глюкокейр	8,2±0,55	6,6±0,43***	6,5±0,43***	6,4±0,48*
Диабет средней тяжести (УСК до 13,8 мМ/л)	Контроль	12,8±0,53	13,4±0,47	14,0±0,19	13,9±0,37
	Зигифит	13,2±0,61	9,4±0,62*** ³	9,5±0,46*** ³	9,2±0,58*** ³
	Флатерон	13,4±0,74	9,2±0,72*** ³	8,8±0,51*** ³	8,5±0,34*** ^{1,3}
	Гипоглисан	13,6±0,53	9,1±0,40*** ³	8,2±0,39*** ³	7,6±0,49*** ^{1,2,3}
	Соединение Э-7	13,7±0,47	8,8±0,45*** ³	7,9±0,46*** ^{1,2,3}	7,4±0,45*** ^{1,2,3}
	Манинил	13,6±0,56	9,8±0,53***	9,6±0,60***	10,1±0,47***
	Метформин	13,6±0,56	9,4±0,46***	9,3±0,40***	9,1±0,33***
	Глюкокейр	13,8±0,52	11,4±0,60***	11,3±0,58***	11,2±0,53***
Диабет тяжелой степени (УСК до 22 мМ/л)	Контроль	20,7±0,88	20,3±1,11	21,0±1,00	21,5±0,93
	Зигифит	21,2±0,84	16,2±0,95***	16,6±1,20***	16,7±0,37*** ¹
	Флатерон	21,1±0,99	15,8±0,54*** ³	14,6±0,53*** ^{1,3}	14,0±0,38*** ^{1,2,3}
	Гипоглисан	22,0±0,58	14,8±0,83*** ^{1,3}	13,6±0,42*** ^{1,2,3}	13,2±0,31*** ^{1,2,3}
	Соединение Э-7	21,2±0,57	14,2±0,56*** ^{1,3}	13,0±0,63*** ^{1,2,3}	12,4±0,62*** ^{1,2,3}
	Манинил	21,8±0,75	17,6±0,76*	18,2±0,93*	19,3±0,77*
	Метформин	21,5±0,73	15,4±0,78***	15,8±0,80***	16,0±0,72***
	Глюкокейр	21,6±0,70	18,0±0,70*	17,8±0,59***	17,7±0,64***

Примечание. * - Достоверность по отношению к исходным показателям, ** - к соответствующему контролю, ¹ - достоверность результатов, полученных в опытных группах по отношению к результатам, полученных при введении манинила, ² - при введении метформина, ³ - при введении глюкокейра (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

резко возросшим и составляло $11,3 \pm 0,74$ мл. В случае введения зигوفита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 (в течение 7 дней) суточное количество мочи было соответственно на 35,4; 25,7; 49,6 и 56,6% меньше. Манинил, метформин и глюкозид уменьшали суточное количество мочи на 45,1; 43,4 и 22,1%.

При аллоксановом диабете помимо повышения сахара в крови, глюкозурии и других внешних проявлений этой патологии, выявляются глубокие нарушения углеводного и некоторых других, тесно взаимосвязанных с ним видов обмена в различных органах и тканях. Поэтому на модели аллоксанового диабета было изучено влияние зигوفита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 на некоторые показатели углеводно-фосфорного и липидного обменов в печени, как отражающие их состояние во всем организме. Для проведения соответствующих исследований были отобраны крысы, у которых через 3 недели после введения аллоксана уровень гликемии не превышал 13,8 мМ/л. Исследуемые препараты и препарат сравнения (в данном случае метформин) вводили в течение 21 дня. Из таблицы 3 видно, что при развитии аллоксанового диабета содержание гликогена в печени по сравнению с интактным контролем снижалось на 64,1%, содержание МК повышалось на 98,6%, а ПВК уменьшалось на 35,9%. Расчетная величина ОВП МК/ПВК становилась более отрицательной. Всё это указывало на ухудшение у крыс с диабетом процессов аэробного окисления углеводов а, следовательно, и процессов энергообразования. Об этом свидетельствовало и уменьшение в печени содержания суммы адениннуклеотидов на 31,4%. Введение аллоксан-диабетическим крысам исследуемых препаратов способствовало в значительной степени нормализации оцениваемых показателей. Зигофит в данном случае среди исследуемых препаратов оказал менее выраженное действие. У флатерона оно проявлялось более выраженно, а наибольший эффект отмечен у гипоглисана и соединения Э-7. При этом эффект двух последних препаратов в большинстве случаев превосходил позитивное влияние на углеводно-фосфорный обмен метформина.

Параллельно проведенным исследованиям было выявлено и благоприятное воздействие зиговита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 на содержание в печени некоторых компонентов липидного обмена. В условиях данного эксперимента у интактных животных содержание триглицеридов в печени составляло 1781 ± 113 ; холестерина $240,0 \pm 15,3$ и фосфолипидов 251 ± 182 мг%. У крыс с диабетом, по сравнению с интактными животными, содержание в печени триглицеридов повышалось на 67,5%, холестерина – на 82,6%, а содержание фосфолипидов, напротив, понижалось на 35,6%. Под действием зиговита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 содержание триглицеридов по отношению к контролю снижалось на 9,05; 35,02; 25,5 и 27,6%. Эффект метформина составлял 17,2%. Содержание

холестерина в то же последовательности понижалось на 33,5; 23,5; 16,9; 21,1 и 19,8%, а фосфолипидов повышалось на 19,7; 49,7; 30,7; 37,5 и 29,3%.

Наряду с выявленными позитивными сдвигами в отдельных видах обмена веществ зигифит, флатерон, гипоглисан и соединение Э-7 повышали

Таблица 3

Влияние зигифита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 сравнительно с метформинном, на показатели углеводно-фосфорного обмена, процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в печени крыс с аллоксановым диабетом ($M \pm m$, $n=6$)

Условия эксперимента	Гликоген, мг%	ОВП МК/ПВК, мВ	Сумма аденинуклеотидов, мкМ/г	МДА, нмоль/мг белка	СОД, УЕ мин/мг белка	Каталаза, мкат в мин/г белка
Интактные животные	1953±100,1	-253,9	5,07±0,24	0,467±0,025	0,749±0,062	13,1±0,54
Контроль (аллоксановый диабет)	701,5±41,5*	-268,5	3,48±0,03*	0,840±0,067*	0,349±0,017*	7,3±0,47*
Зигифит	951,2±57,8*** ¹	-260,8	4,38±0,14***	0,749±0,076*	0,448±0,025*** ¹	8,6±0,49* ¹
Флатерон	1119,3±41,2***	-257,9	4,54±0,15**	0,533±0,045**	0,678±0,033**	12,0±0,54**
Гипоглисан	1811,2±100,1** ¹	-254,6	4,79±0,13**	0,631±0,027***	0,540±0,043***	10,6±0,53***
Соединение Э-7	1896,8±99,3** ¹	-254,1	не опр.	0,596±0,045***	0,609±0,055**	11,1±0,42***
Метформин	1187,3±74,8***	-259,1	4,49±0,18**	0,589±0,025***	0,596±0,057**	10,9±0,40***

Примечание. * - Достоверность к соответствующим показателям интактных животных, ** - к контролю, ¹ - достоверность к результатам, полученных при введении аллоксан-диабетическим крысам метформина (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

активность СОД и каталазы, резко сниженную при диабете и ингибировали возросшую в этом случае активность ПОЛ – содержание в печени МДА, являющегося одним из конечных продуктов этого процесса, понижалось на 10,8; 36,6; 24,9; 24,0% соответственно (табл.3). Последнее представляется крайне важным, так как большая роль в прогрессировании диабета и развитии многих его осложнений, в том числе и сосудистых, принадлежит развитию окислительного стресса (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М, 2000; Никифоров О.А., 1999). Поэтому подавление усиленных процессов ПОЛ при диабете в случае введения исследуемых препаратов (как и метформина), а также выявление под их влиянием повышения активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы) может играть значительную роль в профилактике и лечении этого заболевания (Packer L., 2000).

Что касается механизма гипогликемического действия зигифита, флатерона, гипоглисна и соединения Э-7, то было показано, что с одной стороны их гипогликемический эффект связан с увеличением числа клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы (выявлено при

гистоморфологическом исследовании как в норме, так и в условиях аллоксанового диабета) и повышенным образованием инсулина – табл.4 (при этом следует отметить и выявленный факт способности этих препаратов потенцировать гипогликемическое действие инсулина), с другой стороны, под влиянием исследуемых субстанций веществ увеличивалось потребление глюкозы тканями (установлено в опытах *in vitro* с использованием изолированной диафрагмы крыс). Зигофит оказывал эффект равный 23,1% ($p<0,25$), эффект флатерона и гипоглисана составлял 56,4 и 87,2% ($p<0,002-0,001$), а эффект соединения Э-7–97,4% ($p<0,001$).

Полученные данные позволяют рассматривать изучаемые препараты в качестве потенциальных гипогликемических средств при патологии углеводного обмена, сопровождающейся гипергликемией и развитием сахарного диабета.

Таблица 4

Влияние зигофита, флатерона и гипоглисана на содержание глюкозы и инсулина в сыворотке крови, а также гликогена в печени при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ) у крыс с аллоксановым диабетом ($M\pm m, n=6$)

Исследуемые показатели	Интактные крысы		Крысы с аллоксановым диабетом				
	Контроль (группа I)	ГТТ (группа II)	Контроль (группа III)	ГТТ (группа IV)	Зигофит+ГТТ (группа V)	Флатерон+ГТТ (группа VI)	Гипоглисан+ГТТ (группа VII)
Глюкоза, Мм/Л	4,8±0,18	8,8±0,31*	7,8±0,25*	20,6±1,34**	13,4±1,04***	11,6±0,78***	9,5±0,49***
Инсулин, мкЕд/мл	0,691±0,019	1,306±0,037*	0,324±0,009*	0,425±0,012*	0,974±0,045**	0,950±0,028**	0,921±0,028***
Глико-ген, мг %	1936±70,8	2136±75,8*	912±27,6*	885±22,9**	1201±49,8***	1310±37,7***	1600±46,2***

Примечание. Одна звездочка – достоверность по сравнению с группой I; две – с группой II; три – с группой IV (уровень достоверности принят при $p<0,05$).

В пятой главе диссертации «Оценка корригирующего действия исследуемых суммарных препаратов и соединения Э-7 на некоторые патологические процессы, развивающиеся в условиях диабета» приводятся дополнительные сведения о том, что у гипоглисана, флатерона и аммофлана выявлено значительное гепатозащитное действие при поражении печени на фоне аллоксанового диабета четыреххлористым углеродом, у зигофита, флатерона и гипоглисана противовоспалительного действия на фоне диабета, у гипоглисана и флатерона ранозаживляющего эффекта в этих условиях. Это обстоятельство представляется чрезвычайно важным с практической точки зрения, так как все указанные патологии довольно часто встречаются при диабете и протекают значительно тяжелее.

У представляющих, как уже отмечалось, в настоящее время наибольший практический интерес гипоглисана и флатерона выявлено определенное

тонизирующее действие на центральную нервную систему и заметное адаптогенное действие, что также крайне важно в условиях диабета. Под их влиянием не выявлено каких-либо нежелательных воздействий на основные функциональные возможности организма животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Зигофит (суммарный препарат тритерпеновых гликозидов), флатерон, фланорин и аммофлан (суммарные флавоноидсодержащие препараты), гипоглисан (комбинированный препарат экдистероидов, инулина и фруктоолигосахаридов), соединение Э-7 (полусинтетическое производное экдистерона) оказывают значительное гипогликемическое действие (последние два в большей степени) у нормальных животных и животных с различными гипергликемическими состояниями.

2. Наиболее активные гипогликемические средства зигофит, флатерон, гипоглисан и соединение Э-7 по своему действию у интактных животных и у животных с алиментарной или аллоксановой гипергликемией, а также с аллоксановым диабетом легкой степени уступают маниниту (особенно в условиях кратковременного введения), при тяжелой форме диабета сахароснижающее действие исследуемых препаратов хотя и ослабевает, но проявляется более выражено, чем у манинилы. Во всех случаях они действуют однонаправленно с метформином и превосходят арфазетин и глюкейр.

3. Механизм гипогликемического действия зигофита, флатерона, гипоглисана и соединения Э-7 в определенной степени обусловлен уменьшением под их влиянием токсического действия аллоксана на морфофункциональное состояние поджелудочной железы и сохранением способности β -клеток островков Лангерганса к секреции инсулина, а также потенцированием его действия и усилением потребления глюкозы тканями.

4. Зигофит, флатерон, гипоглисан и соединение Э-7 оптимизируют нарушенный при диабете углеводный и липидный обмен в организме, уменьшают явления окислительного стресса: под их влиянием отмечается повышение содержания гликогена в печени, смещение ОВП МК/ПВК в сторону аэробноза, явная тенденция к нормализации процессов энергообразования и соотношения холестерина/фосфолипиды и триглицериды/фосфолипиды, ингибирование процессов перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной защиты.

5. Исследуемые фитопрепараты помимо собственно антидиабетического действия оказывают заметный фармакотерапевтический эффект на экспериментально провоцируемые при этом патологии поражение печени CCl_4 (наиболее эффективен как восстановитель пластических

процессов – гипоглисан, как ингибиторы процессов ПОЛ и стимуляции секреции желчи – флатерон и аммофлан), сокращают продолжительность воспалительного процесса, вызываемого формалином (более выраженно действуют зигофит и флатерон), ускоряют заживление кожных ран (отличается эффективностью гипоглисан, в меньшей степени - флатерон), повышают адаптационные возможности организма (наиболее выраженно гипоглисан и адаптоник).

6. Гипоглисан и флатерон, проявившие среди изученных фитопрепаратов достаточно выраженную гипогликемическую активность, оказывающие эффективное фармакокорректирующее действие на нарушенные метаболические процессы в организме при диабете, не обладающие какими-либо токсическими эффектами и отличающиеся в настоящее время наибольшей экономической целесообразностью получения, представляют значительный интерес для практического использования в качестве профилактических и лечебных средств при развивающемся диабете.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR
OF SCIENCE AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

YULDASHEVA NIGORA KHUSNULLAYEVNA

**PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF
TRITERPENE GLYCOSIDES, FLAVONOIDS, MODIFIED
ECDYSTEROIDS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

14.00.17 - Pharmacology and clinical pharmacology

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

TASHKENT-2019

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.2.PhD/Tib433.

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

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of “ZiyoNet” information and education portal at www.ziynet.uz.

Scientific leader:

Syrov Vladimir Nikolaevich
Doctor of Medicine, professor

Official opponents:

Daminova Lola Turgunpulatovna
Doctor of Medicine, professor
Najmiddinova Dilorom Kamariddinovna
Doctor of Medicine, professor

The leading organization:

Tashkent pediatric medical institute

Defense of the dissertation will be held on “___” _____ 2019 ___ at ___ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent medical academy (Address: Farobi str.2, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Medical Academy (registered under No ____). Address: Farobi str.2, Almazar district, 100109 Tashkent.
Room 7, floor 1, learning campus 2 wing “B”, Tashkent medical academy. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25.

The Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____ 2019.
(Registry record No _____ dated «___» _____ 2019).

A.G.Gadaev
Chairman of scientific council on
award of scientific degrees, MD
professor

D.A. Nabieva
Scientific secretary of scientific
council on award of scientific
degrees, MD

A.V.Yakubov
Chairman of scientific seminar
under scientific Council on award
of scientific degrees, MD professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to identify the hypoglycemic properties of compounds related to triterpene glycosides, flavonoids, modified ecdysteroids and to evaluate the effectiveness of their use in diabetes

The objects of the study are compounded medication of triterpene glycosides from *Zygophyllum oxianum*, compounded medications containing flavonoids from *Thermopsis alterniflora*, *Pseudosophora (Vexibia) alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii*, semi-synthetic ecdysterone and the combined preparation of phytoecdysteroids from *Ajuga turkestanica* with the inclusion of inulin and fructooligosaccharides from *Helianthus tuberosus* tubers.

Scientific novelty of this research is as follows: It has been revealed for the first time that the total drug triterpene glycosides from *Zygophyllum oxianum*, total flavonoid drugs *Thermopsis alterniflora* and *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus lehmanii* have a pronounced hypoglycemic effect which manifests itself in normal animals and in animals with different hyperglycemic states, as well as in terms of alloxan diabetes;

For the first time it has been established that it is possible to achieve the formation of compounds and total preparations with a more pronounced hypoglycemic effect with the help of chemical modification of ecdysteroid molecules with a certain hypoglycemic activity, or their combination with biologically active substances *Helianthus tuberosus*;

It has been proved that among the drugs that have been studied the most active ones according to their ability to lower the blood sugar level in alloxan diabetes have certain advantages over the known drug maninil (they retain their effect with long-term administration, as well as with hyperglycemia reaching high levels) they are not inferior to metformin and are significantly superior to herbal medicines (combination of herbal products): arphasetin and glucare;

It has been shown that the mechanism of the hypoglycemic action of phytopreparations containing triterpene glycosides, flavonoids and ecdysteroids (to a greater extent) plays a role in eliminating the toxic effects of alloxan on the morpho-functional state of the pancreas, potentiating the action of insulin and increasing glucose uptake by tissues;

For the first time it has been revealed that phytopreparations containing triterpene glycosides, flavonoids and ecdysteroids have an anti-inflammatory effect (ecdysteroids inhibit the exudative phase of inflammation), the last two groups also have a hepatoprotective effect and stimulate wound healing in animals with alloxan diabetes, which significantly gets worse during the course of these pathological processes;

The presence of tonic and adaptogenic effects in some flavonoid and ecdysteroid-containing drugs (in the latter case is more pronounced) was determined, which may be an extremely important point when used for the treatment of diabetes. Their safety with long-term use has been proven.

The implementation of research results. Based on the data obtained when studying the effectiveness of flavonoid substances, a complex extract of some plants of the local flora containing ecdysteroids, flavonoids and others, close to them in structure or activity of the compound, semi-synthetic ecdysterone derivatives for the actual alloxan diabetes and diabetes, complicated by the development of hepatitis, by reducing the total non-specific body resistance, in cooperation with the staff of the laboratory of glycoside chemistry and technological laboratory the following have been developed:

The method of obtaining remedy with tonic, act-protective and adaptogenic activity protected by the patent given by the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (04/21/2017, No. IAP 05395). This makes it possible to obtain an effective agent that increases the adaptation potential of the organism, including in diabetes;

The method of obtaining hepatoprotective agent from the aboveground part of *Ammothamnus lehmanii*, protected by the patent granted by the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (February 20, 2018, No. IAP 05553), which makes it possible to obtain a hepatoprotective agent for the normalization of the metabolic and functional state of the liver, including diabetes;

The method of obtaining 2,3-O-Di- (ethyl carbonate) -20,22-O-carbonate-20-hydroxy ecdysone, which has a hypoglycemic effect, protected by the patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (08/30/2018, No. IAP 20150331). This allows to obtain highly effective hypoglycemic agents based on ecdysterone phytoecdysteroid widely distributed in nature in semi-synthetic way;

On the basis of the obtained data, the technical specifications for the creation of a biologically active food additive (dietary supplement) for food - “Hypoglisan”, registered by the agency “Uzstandart” (Ts 23325453-002: 2015) were also developed. Hypoglisan is included in the list of remedy of the Republic of Uzbekistan approved for use as a dietary supplement with hypoglycemic action (registered on the website of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: www.minzdrav.uz);

A registration certificate was obtained from the State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicinal Products, Medical Products and Medical Equipment” for a drug that has a lipid-lowering effect — flateron (No. 00198/07/15, July 17, 2015). As a result of newly obtained data on the ability of flateron to have a hypoglycemic effect in diabetes, the possibilities of its application are significantly expanded.

The structure and volume of the thesis. Dissertation contains 120 pages of text, introduction, five chapters, conclusions, list of references and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Муталова Д.К., Юсупова С.М., Турсунова Н.В., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р., Нигматуллаев А.М. Способ получения гепатозащитного средства из надземной части *Ammothamnus Lehmanii*. // Патент на изобретение РУз №IAP 05553 от 22.04.2014.

2. Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Средство, обладающее тонизирующей, актопротекторной и адаптогенной активностью. // Патент на изобретение РУз №IAP 05395 от 13.05.2014.

3. Бобаев И.Д., Заварзин И.В., Блинников А.Н., Юлдашева Н.Х., Бобакулов Х.М., Рамазонов Н.Ш., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Егоров М.П. Способ получения 2,3-ди-О-этилкарбомат-20,22-О-карбомат-20-гидроксиэкдизона, обладающего гипогликемическим действием. // Патент на изобретение РУз №IAP 05643 от 17.08.2015.

4. Юлдашева Н.Х., Захидова Л.Т., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Об адаптогенном действии суммы тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum*. – Фармацевтический журнал. – 2011. - №2. – С.68-70. (14.00.00 №2).

5. Юлдашева Н.Х., Захидова Л.Т., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. К оценке фармакотерапевтической эффективности флавоноидов из *Thermopsis alterniflora* у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. - Фармацевтический журнал. – 2012. - №2. – С.68-71. (14.00.00 №2)

6. Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Влияние суммы тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum* на некоторые метаболические показатели печени крыс при аллоксановом диабете. - Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2012. - №6. – С.48-50. (14.00.00 №13)

7. Хушбактова З.А., Юлдашева Н.Х., Нарбутаева Д.А., Ахмедов В.Н., Сыров В.Н. Сравнительная гипогликемическая активность Олигвона из *Artemisia leucodes*, Флатерона из *Thermopsis alterniflora* и Зигофита из *Zygophyllum oxianum* - Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2013. - №4. – С.31-33. (14.00.00 №13)

8. Юлдашева Н.Х. К оценке эффективности алкалоида аймалицина из *Catharanthus roseus* в качестве гипогликемического средства. – Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2015. - №5. С.393-396. (14.00.00 №15)

9. Ramazanov N.Sh., Bobayev I.D., Yusupova U.Y., Aliyeva N.K., Egamova F.R., Yuldasheva N.Kh., Syrov V.N. Phytoecdysteroids –containing extract from

Stachys hissarica plant and its wound-healing activity. // “Natural Product research”, - North Dakota state University, USA. - 2016.-Vol.4. – P.48-50. (14.00.00 (40) Research Gate IF-1,04)

10. Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А., Захидова Л.Т., Сыров В.Н. Гипоглисан как эффективное сахароснижающее средство при экспериментальных гипергликемических состояниях и диабете. – Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. - №2 – С. 22-24. (14.00.00 №3)

II бўлим (II часть; II part)

11. Юлдашева Н.Х., Сасмаков С.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. О гипогликемическом действии суммы тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum*. - Доклады Академии наук. – 2012. - №3. – С.58-60.

12. Сыров В.Н., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р., Исмаилова Г.И., Абдуллаев Н.Д., Хушбактова З.А. Оценка гипогликемического действия фитоэкдистероидов. – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012 - Том 75 №5 – С. 28-31.

13. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А. Стресс – протекторные свойства фитоэкдистероидов. – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. - Том 77 №7 – С. 35-38.

14. Юлдашева Н.Х., Нарбутаева Д.А., Ахмедов В.Н., Шамьянов И.Д., Сыров В.Н. О гипогликемическом действии лактона леукомизина из *Artemisia leucodes*. - Доклады Академии наук. – 2014. - №1. – С.47-49.

15. Юлдашева Н.Х., Сасмаков С.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Суммарный препарат тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum* как потенциальное гипогликемическое средство. – Химико-фармацевтический журнал. – Том 47, №8, 2013, С.37-40.

16. Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р., Исмаилова Г.И., Хушбактова З.А., Юсупова С.М., Сыров В.Н. Влияние суммы флавоноидов из *Vexibia alopescuroides* на течение экспериментального диабета у крыс. - Химико-фармацевтический журнал. – Том 49, №12, 2015, С.38-41.

17. Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А., Таджиев Б.А., Сыров В.Н. К оценке эффективности суммы тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum* и суммы флавоноидов из *Thermopsis alterniflora* при аллоксановом диабете. – Практическая фитотерапия. – 2011. – № 2. – С. 4–12.

18. Юлдашева Н.Х., Сасмаков С.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка эффективности суммарного препарата тритерпеновых гликозидов из *Zygophyllum oxianum* при аллоксановом диабете у крыс // Тез докл. конф. «Актуальные проблемы химии природ. соединений», Ташкент, 2010, С.67.

19. Юлдашева Н.Х., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Захидова Л.Т., Сасмаков С.А., Путиева Ж.М. Тритерпеновые гликозиды из растений рода

Zigophyllum как потенциальные медикаментозные средства для коррекции нарушенного углеводного обмена. В сб.тез. XVII Российского нац. конгресса «Человек и лекарство», М., 12-16 апр. 2010, С.750.

20. Сыров В.Н., Юсупова С.М., Хушбактова З.А., Юлдашева Н.Х., Юлдашев М.П. Результаты сравнительного изучения флавоноидов, выделенных из флоры центрально-азиатского региона в качестве потенциальных гепатопротекторных средств. В сб.тез. VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина», Уфа, 6-8 апр. 2010, С.71.

21. Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Результаты изучения гипогликемического действия суммы флавоноидов из *Thermopsis alterniflora*. Тез. докл. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – 2010, С.237.

22. Юлдашева Н.Х. Сравнительная эффективность антидиабетического действия суммы тритерпеновых гликозидов из *Zigophyllum oxianum* и суммы флавоноидов из *Thermopsis alterniflora*. Тез. докл. конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти С.Ю.Юнусова, Ташкент, 2012, С.26.

23. Syrov V.N., Egamova F.R., Uldasheva N.Kh., Khushbaktova Z.A. Pharmacological Correction of Physical Performance with Natural Substances Containing Ecdysteroids and Triterpene Glycosides. Annual Russian-Korean Conference «Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology», Novosibirsk, Russia, September, 2012, P.153.

24. Юлдашева Н.Х., Нарбутаева Д.А. К оценке эффективности суммарных препаратов биологически активных веществ из *Silene brahuica*, *Zigophyllum oxianum*, *Thermopsis alterniflora*, *Geranium saxatile*, *Pulicaria salvifolia* в качестве гипогликемических средств. Проблемы разработки новых лекарственных средств. Москва, Июнь 3-5, 2013, С.141.

25. Yuldasheva N.Kh., Zakhidova L.T., Abdullaev N.D., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. To the evaluation of pharmacological efficacy of some aggregate preparations of the triterpene glycosides. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent-Bukhara, November 21-23, 2013, P.62.

26. Egamova F.R., Yuldasheva N.Kh., Ismailova G.I., Yusupova S.M., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Evaluation of stimulating effect of total extractive preparations from different classes of plant compounds on performance efficiency Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent-Bukhara, November 21-23, 2013, P.106.

27. Юлдашева Н.Х. Экспериментальная оценка эффективности использования при сахарном диабете суммы тритерпеновых гликозидов из *Zigophyllum oxianum* и суммы флавоноидов из *Thermopsis alterniflora*. – Сборник статей VII Международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологии в XXI веке». – 2014, Том 1. –

C.137-140.

28. Юлдашева Н.Х. Возможности коррекции растительными препаратами с гипогликемической активностью нарушений липидного обмена при стрептозотоциновом диабете. Тез. докл. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – 2014, С.297-298.

29. Юлдашева Н.Х. О гиполипидемических свойствах некоторых природных веществ, выделенных из растений центрально-азиатского региона. Тез. докл. конф. «Bioorganik kimyo fani muammolari». – Наманган, 2014, Т. 2. - С.36.

30. Нарбутаева Д.А., Юлдашева Н.Х., Нишанбаев С.З., Сиддиков Д.Р., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. К оценке фармакотерапевтической эффективности проантоцианидинов из дуба обыкновенного, тарана дубильного и герани скальной у крыс с аллоксановой гипергликемией. - Материалы II Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века». – Сургут, 2014, Т.2. – С.145-148.

31. Yuldasheva N.Kh., Yakubova L.K., Zakhidova L.T., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Hypoglycemic and hupolipidemic activity of the total extractive preparations from the Central Asian plants in experimental diabetes. 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Antalya, Turkey. October 1-4, 2015, P.182.

32. Yuldasheva N.H. Pharmacocorrection of metabolic disorders under stress and hepatitis in rats with alloxan diabetes by flavonoid drugs. 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, September 7-8, 2017, P.338.

33. Bobayev I.D., Blinnikov A.N., Zavarzin I.V., Bobakulov Kh. M., Ramazanov N.Sh., Yuldasheva N.Kh., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Synthesis of derivatives of 20-hydroxyecdysone hypoglycemic active. 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, September 7-8, 2017, P.51.

34. Bobayev I.D., Blinnikov A.N., Zavarzin I.V., Bobakulov Kh. M., Ramazanov N.Sh., Yuldasheva N.Kh., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Synthesis and biological activities of 22,25-*O*-diacetate-20-hydroxyecdysone. 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, September 7-8, 2017, P.276.

35. Юлдашева Н.Х., Саидходжаева Д.М., Хушбактова З.А., Юсупова С.М., Сыров В.Н. Фармакологическая оценка гипогликемического действия некоторых биологически активных веществ из флоры Узбекистана. Сб. тез. межд. науч. конф. «Лекарственные препараты на основе природных соединений». - Ташкент, 18-20 сентября, 2018, С.71.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(20 август 2019 йил)

Бичими 60x84 1/16. Ризограф босма усули. «Times New Roman». гарнитураси.
Шартли босма табағи 3,25. Адади 100. Буюртма № 21.
Баҳоси келишилган нархда.

«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.