

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ИСЛАМОВА ЖАННАТ ИКРАМОВНА

**ТЕРПЕНОИД, ПОЛИФЕНОЛ ВА УГЛЕВОДЛАРГА МАНСУБ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИНИНГ ПАРАЗИТЛАРГА ҚАРШИ ВА
ПРЕБИОТИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИК БАҲОЛАШ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2020

**Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
по медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of sciences(DSc)
on medical sciences**

Исламова Жаннат Икромовна

Терпеноид, полифенол ва углеводларга мансуб ўсимлик моддаларининг
паразитларга қарши ва пребиотик хусусиятларини фармакологик
баҳолаш..... 3

Исламова Жаннат Икромовна

Фармакологическая оценка антипаразитарной и пребиотической
активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и
углеводной природы..... 27

Islamova Jannat Ikromovna

Pharmacological assessment of antiparasitic and prebiotic activity of plant
substances of terpenoid, polyphenolic and carbohydrate
nature..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 57

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.DSc/Tib259 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Сыров Владимир Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хакимов Зиёвиддин Зайнитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ибадова Гульнора Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент Педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «__» _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-чи уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л.Аляви
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (Фан доктори диссертацияси аннотацияси (DSc))

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти берган маълумотларга кўра (ЖССТ) «...ҳозирги вақтда дунёда аҳолини паразитозлар билан зарарланиши даражаси 4,5 миллиарддан ортиқни ташкил этади...»¹. Инвазиянинг кўп хиллиги орасида «...организмда сезиларли ўзгаришларни келтириб чиқарувчи, яъни, ошқозон-ичак тизимидаги паразитар касалликлар юқори кўрсаткичини ташкил қилади ва бу биринчи навбатда, паразитлар чиқарувчи захарли моддалар, организмга аллергик реакциялар ва моддалар алмашинувининг бузилиши билан кечади...»². Инвазион патология айрим ҳолларда организмда энг юқори патоген таъсир чақирувчи ва бир вақтнинг ўзида кечувчи қатор касалликлар, яъни, ичаклар микрофлораси мувозанатни бузилиши бўлиб ҳисобланади. Бугунги кунда дунёда замонавий дори воситаларнинг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини баҳолашга оид илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда «...бактериялар, микрофлора, пребиотиклар ва паразитлар, макрофаунани ўзаро таъсирини ва уларни ичак гомеостазига таъсирини ҳамда турли дори воситалари таъсири остида паразитлар ва микроорганизмларни ультртузилмавий ўзгаришларини, организмдаги метаболик бузилишларни тиклаш қобилиятига эга бўлган бирикмалар таъсир механизмини асослашдан иборат...»³. Шунинг учун халқ табобатида паразитар касалликларни даволаш ва ошқозон-ичак тизимининг фаолиятини тиклаш учун илгаридан ишлатилган ўсимликлардан ажратиб олинган турли табиий моддаларни излаб топиш ва ўрганиш ўзига хос қизиқиш уйғотади. Ўсимликлар асосидан ажратиб олинадиган баъзи турли - туман моддалар юқорида кўрсатиб ўтилган фаоликка эга бўлиши келгусида улар асосида ичак микрофлорасини меъёрда ишлаши ва паразитларга қарши самарали воситаларни ишлаб чиқиш усулларини очиши соҳа ходимлар олдида турган муаммолардан биридир.

Жаҳонда терпеноид, полифенол ва углеводларга мансуб ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик хусусиятларини фармакологик баҳолаш самардорлигини оширишни такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада тажриба ҳайвонларида тажрибалар сериясидаги инвазияда паразитар кечишга гименолепидоз, аспикулуроз, лямблиоз, маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган терпиноид ва полифенол тузилма бирикмаларини скрининг тадқиқ қилиш, ҳамда *in vitro* ва *in vivo* тажрибалар сериясида маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан углевод табиатли бирикмалар жамланмаси ва индивидуал пробиотик фаоллигини асослашдан иборат. Турли вазиятларда Гелрем ва Антигельминт каби паразитларга қарши таъсирга эга бўлган анъанавий

¹Сергиев В. П. Атлас клинической паразитологии и тропической медицины.//Москва. Авторская академия. Товарищество научных изданий КМК 2010. – 284с.

²Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология.–М.: Медицина, 2002. – 235с.

³Jones K.D., Berkley J.A. Severe acute malabsorption and infection // Annals Trop. Paediatr. – 2014.- Vol. 34, Suppl. 1.- P.1-29.

воситалар, тадқиқ қилинган энг анъанавий ўсимлик бирикмалари ва бу йўналишда энг фаол пробиотик таъсирга эга бўлган Дюфалак дори воситасини қиёсий асослаш иборат. Оптимал таъсир этувчи миқдор ва концентрацияси белгилаш, шунингдек, тажриба ҳайвонлари организмга ўрганилаётган воситаларнинг умумфармакологик таъсири тавсифлаш, ичаклар микрофлорасини бузилишини олдини олиш, паразитар инвазияни даволаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда юқумли гижжа касалликлари ва ичаклар микрофлорасини бузилишини самарали даволаш механизмини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, даволаш профилактик муассасаларни замоанвий асбоб-ускуналар билан жихозлаш, аҳоли орасида соматик касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли турли қатламлари орасида қатор юқумли касалликлар натижасида юзага келадиган ичак микрофлорасининг бузилишини олдини олиш, профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари натижасида юзга келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», ПҚ-2595-сон «2016-2020 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш бўйича чора - тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁵. Терпеноид, полифенол ва углевод табиатли ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини фармакологик баҳолашни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Institute of Parasitology of the Slovak Academy of Sciences (Словакия), University of Copenhagen (Дания), Université Catholique de Louvain (Бельгия), Imperial College Healthcare (Буюк Британия), University of Minnesota (АҚШ), Northwick Park Institute for Medical Research (Хитой), Kyung Hee University (Жанубий Корея), University of Health Sciences (Ҳиндистон), North-Eastern Hill University (Ҳиндистон), РФ Президенти ишлари бўйича ўқув-илмий тиббий Маркази (Россия), Ўсимлик моддалари кимёси институти (Ўзбекистон).

Терпеноид, полифенол ва углевод табиатли ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини фармакологик баҳолаш оширишга эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, паразитларга қарши ва пребиотик таъсирни келиб чиқиши ўсимлик бўлган бирикмалар тузилмасига яққол намоён бўлган боғлиқлиги кўрсатилган (University of Reading, Буюк Британия; Institute of Parasitology, Словакия); ўсимлик пребиотиклари ва паразитларга қарши дори воситаларини организмнинг асосий тизимларига, яъни МИТ, гепато-билиар, қон ҳосил қилувчи (Kaohsiung Medical University, Тайвань), шунингдек, организмнинг махсус ҳимоя омилларини фаоллаштиришга кўрсатадиган таъсири асосланган (University of Health Sciences, Ҳиндистон; Instituto de Zootecnia, Бразилия); ташхислаш ва даволаш агентларини етказиб бериш учун турли дори воситалари билан конъюгатларни яратиш мақсадида ўсимлик моддаларининг физик-биологик хусусиятлари асосланган (Fukuyama University, Япония; Санкт-Петербург Давлат Тиббиёт университети, Россия); паразитларга қарши ва пребиотик фаолликка эга бўлган, терпеноид, полифенол ва углевод табиатли ўсимлик моддалари асосида дори воситалари ишлаб чиқилди (Ўсимлик моддалари кимёси институти).

Дунёда терпеноид, полифенол ва углевод табиатли ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини фармакологик баҳолаш билан самарадорлигини оширишни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: бактериялар (микрофлора), пребиотиклар ва паразитлар (макрофауна)ни ўзаро ва уларни ичак гомеостазига таъсирини асослаш; турли дори воситалари таъсири остида паразитлар ва микроорганизмларни

⁵ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.uottawa.ca; www.sklifos.ru, ifnmu.edu.ua, www.english.us.edu.pl, www.keio.ac.jp, www.uksh.de, www.utoronto.ca, www.fudan.edu.cn, www.ucalgary.ca; www.ufsc.br; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.gu.se; www.ku.dk; www.ifnmu.com, www.helsinki.fi, www.tma.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

ультратузилмавий ўзгаришларини баҳолаш; организмдаги метаболик бузилишларни тиклаш қобилиятига эга бўлган бирикмалар таъсир механизмини ишлаб чиқиш; янги ишлаб чиқилган паразитларга қарши воситаларни таъсир механизмини асослаш (сунъий ва табиий бирикмалар композицияси); тажриба ҳайвонлари организмга ўрганилган воситаларнинг умумий фармакологик таъсирини тавсифлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий давлат олимларининг (R.J.Lin, 2014; J. T. C.Júnior, 2016; L.Glending, 2014; E.A.McKenney, 2015; R.W.Li, 2012; T.P.Jenkins, 2017; M-A.Travers,2011) аниқлашича, ичакларнинг микрофлораси ва паразитлар ҳўжайиннинг озуқа моддалари учун рақобатлашади, паразитларнинг ўзи эса метаболик потенциал билан бирга фойдали бактериялар миқдорини камайтириш томонидан гомеостазни бузади. Шу билан боғлиқ равишда, улар тасдиқлайдики, фойдали микроорганизмларни стимуллаш учун пребиотикларни қўллаш билан даволашга ёндошиш, махсус паразитлар билан зарарланиш хавфини пасайтиришга ёки паразитларга қарши даволашнинг анъанавий усулларини тўлдиришга ёрдам бериши мумкин. МДҲ мамлакатлари олимлари паразитларга қарши ва ичак микробиоценозини меъёрлаштирувчи учун дори воситалар ишлаб чиқишга салмоқли ҳисса қўшдилар (Г.Е.Пронченко, 2013; И.Г.Гламаздин, 2016; С.А.Медведева, 2003). Улар бу йўналишда келажаги порлоқ бўлган маҳаллий ўсимлик ресурсларини излаш, уларни кимёвий-биологик ўрганиш ишларини олиб бормоқдалар ва турли синфларга талукли бўлган алоҳида бирикмаларнинг ҳам, турли ўсимликлардан тайёрланган экстрактлар жамланмаси каби бўлган алоҳида бирикмаларнинг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигининг кенг қўламдаги тадқиқотларини олиб бормоқдалар, улар бунда биологик фаолликнинг бошқа турлари (яллиғланишга қарши, гепатохимоя, антиоксидант, микробларга қарши) билан бирга келади.

Ўзбекистонда паразитларга қарши ва ичак микробиоценозини меъёрлаштирувчи БФҚ ва дори воситалари яратишга маҳаллий қатор олимлар сезиларли ҳисса қўшдилар (Н.А. Дехкан-Ходжаева, 1970; С.О.Осипова, 1988; Д.К.Огай, 2012), лекин, терпеноид, полифенол ва углеводларга мансуб моддаларнинг паразитларга қарши ва пребиотик фармакологик баҳосини яхшилаш учун илмий тадқиқотлар олиб борилмади.

Бироқ, мавжуд бўлган ривожланишларга қарамадан, организмнинг гомеостазини тиклаш ва паразитар қўзғатувчиларининг эрадикацияси бўйича уларнинг таъсир механизмини аниқлаш мақсадида ичаклар микробиоценозига таъсирини ҳисобга олиш билан янги паразитларга қарши дори воситаларини излаш муаммоси очик бўлиб қолмоқда, бу эса мазкур диссертацион тадқиқот ишининг долзарблиги ва илмий-амалий заруриятини белгилаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-А10-Т203 «Ўзбекистонда ўсувчи

Ўсимликлардан олинган табиий бирикмалар асосида паразитларга, бактерияларга ва замбруғларга қарши ва пребиотик фаолликка эга препаратлар яратиш» (2012-2014), ФА-А11-Т037 «Полисахаридлар асосида пребиотик фаолликка эга восита кам молекуляр оғирликдаги оксиллар асосида олинган холестеринга қарши таъсирини намоён қилувчи биологик фаол қўшимча (БФҚ) яратиш» ва ФА-А11-Т035 «Таъсир доираси кенг бўлган гельминтларга ва лямблияга қарши комплекс препаратлар яратиш» (2015-2017) ҳамда ҳозирда давом этаётган ПЗ-2017092929757 «Маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан олинган пектин полисахаридлари бактерияларга қарши таъсирга эга пребиотик восита сифатида» (2018-2020) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган терпеноид, полифенол ва углевод табиатли бирикмаларнинг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини фармакологик баҳолаш ҳамда тиббиёт амалиётида уларни қўллаш имкониятини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган терпеноид ва полифенол тузилишли бирикмаларининг паразитар (аспикулуроз, гименолепидоз, лямблиоз) инвазия кечишига таъсири бўйича скрининг тадқиқотлари ўтказиш;

маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган углевод табиатли индивидуал ва йиғма бирикмаларининг пребиотик фаоллигини *in vitro* ва *in vivo* тажрибалари ёрдамида баҳолаш;

ўрганилаётган ўсимлик бирикмаларидан энг фаолининг паразитларга қарши (Гелрем ва Антигельминт (БФҚ) дори воситалари билан) ва пребиотик (Дюфалак дори воситаси билан) таъсирини солиштирган ҳолда баҳолаш, мақбул самарали миқдор ва концентрацияларни баҳолаш;

ўрганилаётган моддаларда бошқа биологик таъсирлар (микробга қарши ва иммунотроп) мавжудлигини баҳолаш;

комплекс паразитларга қарши (синтетик ва табиий бирикмалар композицияси) ва солиштирма дори воситаларни (Албендазол ва Азинокс) *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида қиёслаш;

ўрганилаётган дори воситаларининг тажриба ҳайвонлари организмига умумий фармакологик ва токсикологик таъсирини тавсифлашдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган кимёвий тузилиши бўйича стероид, алкалоид, терпеноид, полифенол ва углеводлар қаторига кирувчи бирикмалар, синтетик восита ва табиий бирикмалардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг предмети инсон энтеробиози тажрибавий модели сифатида қўлланилувчи - паразитларнинг аспиклуроз (қўзғатувчиси - *Aspiculuris tetraptera*), гименолепидоз (*Hymenolepis nana*) ва лямблиоз (*Lambliа muris*) тажрибавий модели чақирилган тажриба ҳайвонларнинг нажаси ва ичак таркиби ҳамда тажрибавий антибиотик–ассоциирланган дисбактериоз чақирилган оқ сичқонлар ўрганилаётган,

микроорганизмларнинг миқдор ва сифат кўрсаткичлари, бифидо- ва лактобактерияларнинг маҳаллий штаммлари пребиотик таъсир ҳамда патоген штаммларнинг стандарт қатори микробга қарши таъсири, тажриба ҳайвонларининг қорин бўшлиғи шиллиқ қавати, уларнинг қон ва қон зардобини, жигар ва талоқ тўқималари – биоматериалларининг биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда паразитологик, микробиологик, биокимёвий, иммунологик ва фармакологик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор бир вақтнинг ўзида 3 та тажрибавий модел – аспикүлуроз энтеробиознинг адекват модели, гименолепидоз ва лямблиоз ичак паразитози чақирилган тажриба ҳайвонларда маҳаллий ўсимлик хом ашёларидан олинган бирикмаларнинг паразитларга қарши хусусияти учун скрининг тажрибалари ўтказиш механизми асосланган;

илк бор текширилаётган ўсимлик бирикмаларининг алоҳида кимёвий гуруҳлардаги (айниқса спиростан ва фурустан генинларнинг гликозид ҳосилалар, лактонлар ва полифенолларнинг орасида) сафи юқори фаол моддалар эканлиги ва ўзаро алоқадорлиги «тузилиши-фаоллиги» курсатилди;

илк бор маҳаллий ўсимликлардан олинган углевод тузилишига эга бирикмаларнинг пребиотик хусусиятга эгаллиги ва уларнинг иммунологик таъсири тавсифланган;

илк бор ҳозирда қўлланилиб келинаётган Азинокс ва Альбендазол препаратларидан самарадорлиги, кенг кўламли қўлланилиши ва токсикологик кўрсаткичлари ўсимлик ва синтетик бирикмалар асосида олинган Альпек (альбендазол+пектин) янги паразитларга қарши дори воситаси яратилган;

илк бор Экдинокс ва Альпек препаратларининг ошқозон-ичак тракти функционал ҳолатларига таъсири гепатотроп таъсири ва меърий ичак микрофлорасига метаболик таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ичак паразитозларининг турли тажрибавий моделларида ўсимликлардан олинган бирикмалар Гелрем ва Антигельминт таниқли дори воситалари билан солиштиштириб ўрганилганда уларга нисбатан анча фаол эканлиги, уларнинг оптимал таъсир қилувчи миқдори ва микробларга қарши таъсири баҳоланган;

олиб борилган тадқиқотлар натижасида кенг кўламли паразитларга қарши таъсирга эга «Гельминтабс», «Флавоцид» ва «Ферулямб» йиғма препаратлари яратилган;

углевод табиатли ўсимликлардан олинган бирикмалар таниқли Дюфалак дори воситаси билан солиштирган ҳолда ўрганилган пребиотик таъсир фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилган, улар орасидан энг фаолли ва пребиотикларнинг оптимал концентрацияси баҳоланган;

бифидобактерия ва лактобациллалар маҳаллий пробиотик штаммларини танлаш учун озуқа муҳитини тайёрлаш босқичида *Ferula kuhistanica* ўсимлигидан олинган пектин полисахаридларини субстрат (пребиотик)

сифатида жорий этиш мақсадида пробиотикларни ишлаб чиқариш технологияси самарадорлигини оширишнинг янги усуллари таклиф қилинган;

макроорганизм учун ҳимояловчи таъсирга эга паразитларга қарши Экдинокс ва Альпек комплекс дори воситалари яратилган, уларнинг оптимал таъсир миқдори ва кейинчалик уларни тиббиёт амалиётида қўллашни амалга ошириш имкониятлари баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тажриба ҳайвонлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган паразитологик, микробиологик, биокимёвий, иммунологик ва фармакологик ва статистик усуллар ёрдамида полифенол ва углеводларга мансуб ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик хусусиятларини фармакологик баҳолаш халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор маҳаллий ўсимликлардан олинган терпеноид, полифенол ва углевод табиатли бирикмаларнинг паразитларга қарши ва пребиотик таъсирини *in vitro* тажрибалари орқали тажриба йўли билан олинган ҳайвонларнинг ичак паразитози ва дисбактериози моделлари орқали асослаш тадқиқотлари олиб борилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўтказилган тажрибалар натижасида тиббиёт амалиётида қўллаш учун паразитларга қарши (Гельминтабс, Флавоцид ва Ферулямб), пребиотик (*Ferula kuhistanica*дан олинган арабиногалактан ва пектин полисахаридлар) ва комплекс (Экдинокс ва Алпек) дори воситасини яратиш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Терпеноид, полифенол ва углеводларга мансуб ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик хусусиятларини фармакологик баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гименолепидозни даволовчи воситаси» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05331). Ушбу усул аҳоли орасида гижжалар асоратларини даволаш сифатини ошириш имкон берган;

«Гельминтларга қарши восита олиш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05484). Ушбу усул аҳоли турли қатламлари орасида гижжаларнинг тарқалишини олдини олиш сифатини ошириш имкон берган;

«Пребиотик фаолликка эга арабиногалактан воситаси олиш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05620). Ушбу усул аҳоли турли қатламлари орасида ичаклар микрофлорасининг бузилишини олдини олиш сифатини ошириш имкон берган;

«*Ferula kuhistanica*дан олинган пребиотик фаолликка эга пектин полисахаридларини кўллаш орқали пробиотик дори воситаларини ишлаб чиқиш технологияси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 май 8н–д/120–сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси «Бифидумбактерин» ва «Лактобактерин» дори воситаларини ишлаб чиқариш таннархини камайтириш имконини берган;

Терпеноид, полифенол ва углеводларга мансуб ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик хусусиятларини фармакологик баҳолашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, ишлаб чиқаришнинг янги такомиллаштирилган саноат тизими Тошкент шаҳридаги «OROM-BIOPREPARAT» маъсулияти чекланган жамияти «Бифидумбактерин» ва «Лактобактерин» лиофилизирлаган биомассаси амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 08 июндаги 8н–з/40–сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга жорий қилиниши мамлакатимиз аҳолиси орасида кенг тарқалган ичак микрофлорасининг фаолиятини тиклаш самарадорлигини оширувчи дори воситаларни ишлаб чиқариш таннархининг 25% га пасайиштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 54 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 11 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган ва 3та ихтиро патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республикадаги фан ва технологияларни устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиғи, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ичак паразитозлари, ичак микрофлораси касалликлари ва уларни даволаш усуллари ҳақида замонавий назариялар**» деб номланган иккита қисмдан ташкил топган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган, паразитларга қарши ва пребиотик

воситаларнинг турли гуруҳлари ҳамда уларнинг манбалари: синтетик, ўсимлик, ҳайвон ва уларнинг фармакологик фаолликларини ўрганиш даражалари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотларда фойдаланилган асосий тажриба материал ва тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тажриба моделлари, микроорганизмларни экиш усуллари ва ўрганилган бирикмаларнинг самарадорлигини аниқлаш тўлиқ ёритиб берилган.

Тадқиқотларда куйидаги фармакологик моддалар ўрганилди: стероид бирикмалар–индивидуал фитоэкдистероидлар (экдистерон, 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксидстерон, интегристерон А, полиподин В ва циастерон) ва витанолидлар (физангунолид, 24,25-эпоксивитанолид Д, 14 α -оксииксокарпанолид, иксокарпалактон А иксокарпанолид, витафизанолид ва 28–оксивитафизанолид, витастромонолид, физапубесцин), стероид генинлар (тигогенин, гитогенин, агигенин, аллиогенин, (25S)-рускогенин, сепагенин, анзурогенин А, анзурогенин С, неотигогенин, неоагигенин, диосгенин, юккагенин), спиростан гликозидлар қатори (каратавиозид А, аллиоспирозид А, аллиоспирозид В, аллиоспирозид Д, биозид неотигогенин) ва фуростан (томатозид А, нолинофурузид С, нолинофурузид F, аллиофурузид); алкалоидлар-цитизин, унинг синтезланган N-бензил ҳосилалари, N-метилцитизин ва 3-бромцитизин; дезоксивазицинон, макиназолинон ва уларнинг тиоаналоглари–метилен ҳосилалари; терпеноидлар - индивидуал сесквитерпен лактонлар (танахин, танацин, танапсин, тахиллин, тавулин, артемизинин, дигидроартемизинин артеаннуин В, репин, акроптилин, гирканин, леукомизин, аустрицин, бадхызин, игалан, алантолактон, изоалантолактон) ва шартли номланиши «Гельминтабс» - йиғма лактон тутувчи препарат; полифеноллар – флавоноидлар: уларнинг содда мономерлари (оробол, формонетин, генистин, биоханин лютеолин, хризоериол, цинарозид, термопозид, галангин, мирицетин, хаплизид глабринин, глаброл, леманин С, аммотамнидин), полимер шакллари – проантоцианидинлар (кавергал, катацин, родихин ва родикимозид) ва шартли номланиши «Флавоцид» - йиғма флавоноид тутувчи препарат; ўзининг таркибида олтингугурт тутувчи алифатик қатори бирикмалари, тиофен ҳосилалари, кумаринлар ва уларнинг ҳосилалари ҳамда терпенлар қаторини тутувчи *Ferula tadshikorum* илдизи қаттиқ – смоласи экстракти, шартли номланиши - «Ферулямб» препарати; углеводлар – арабиногалактан, пектин моддалар, инулин, фруктоолигосахаридлар; синтетик воситалар ва табиий бирикмалар композициясидан ташкил топган «Экдинокс» препарати, яъни, синтетик паразитларга қарши асоси - празиквантел бўлган препарат (маҳаллий номланиши «Азинокс») ва ўсимлик манбасидан олинган асоси экдистерон-фитоэкдистероидидан иборат адаптоген хусусиятли экдистен – препаратлари конъюгати; *Ferula kuhistanica*дан олинган табиий полимер пектинлар ва бензимидазол қаторига кирувчи паразитларга қарши Альбендазол препарати субстанциясининг механокимёвий модификация технологияси асосида яратилган «Альпек» препарати.

Бирикмалар ФА ЎМКИ гликозидлар кимёси, алкалоидлар кимёси, органик синтез, юқори молекуляр бирикмалар кимёси, синтетик препаратлар технологияси лабораториялари ходимлари томонидан ажратиб олинган.

Тажрибалар тана массаси 13-20г оқ эркак сичқонларда, иккала жинсли тилла ранг оғмахон (ўртача тана массаси 120г), тана массаси 150-190г оқ эркак каламушларда олиб борилди. Тажириба ва назорат гуруҳларига ҳар бир миқдор учун 6 та ҳайвон олинди.

Ўрганилаётган бирикмаларнинг паразитларга қарши таъсир кўлами ва самарадорлиги паразитларга қарши воситаларнинг патогенезини ўрганиш ва яратиш учун кенг қўлланилувчи ҳайвонларнинг асосий ичак паразитозларининг (ривожланиш босқичида) тажириба моделларида (Н.И.Лыкова, 1994; L.G.Byrd et al., 1994): оқ сичқонлар (энтеробиознинг тажириба моделида қўлланилувчи) аспикүлурузи (*Aspiculuris tetraptera* оксиуридлари личинка ва вояга етган босқичи); оқ сичқонлар гижжасининг (*Hymenolepis nana*) имагинал (вояга етган) ривожланиш босқичи; тилла ранг оғмахон описторхозии (*Opisthorchis leirneus*) (тадқиқот Сибир давлат тиббиёт Университетида бажарилган (Томск, Россия); оқ сичқонлар лямблиозии (*Lambliа muris* вегетатив шакллари ва уларнинг цисталари); *Leishmania donovani* қарши *in vitro* тажирибаларида (тадқиқотлар Ohio State University, Columbus, OH, USAда бажарилган) аниқланди.

Препаратларнинг самарадорлиги интенс-самарадорлик (ИС) бўйича аниқланди, ҳисоблаш учун тажириба ва назорат гуруҳлари ҳайвонларининг паразитлар ўртача сони солиштирилди ва ИС (%да) қуйидаги формула бўйича аниқланди: $ИС = 100 \cdot (K - O) / K$, K – назорат гуруҳи паразитлар ўртача сони; O – тажириба гуруҳи паразитлари ўртача сони (Хабриев Р.У., 2005). Тухум ва цисталар кўзғатувчисининг инвазион концентрацияси (100 тухум/цистадан 10000гача кўламда) (О.А.Ириков, 2007; R.J.Lin, 2014) биз қўллаган миқдорга мос келади.

Ўсимлик бирикмаларининг пребиотик фаоллигини билиш учун *in vitro* скрининг тажирибаларида пробиотик дори-воситалар ва пробиотик культуралар қўлланилди: «Бифидумбактерин РL», *Bifidobacterium longum 17x* ва *Propionibacterium avidum 1* дан (Д.К.Огай,1998) ва «ОРОМ-БИОПРЕПАРАТ» МЧЖда ишлаб чиқарилаётган «Лактобактерин Ором»: *Lactobacillus acidophilus 180*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus 906*, *Streptococcus thermophilus 108*, *66-1413* ва *Lactococcus lactis subsp. lactis biovar. diacetylactis 13c65-64* дан ташкил топган (D.К.Огай,1992). Шу қатори лактобацилланинг алоҳида культуралари - *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 906*, *L. plantarum 42*, *L. casei 171*, *L. rhamnosus 925* қўлланилди. Штаммларни танлаш генетик, физиолоқ-биокимёвий, антогонистик ва технологик хусусиятлар орқали олиб борилди (Д.К.Огай, 2012). Озуқа муҳитига ўрганилаётган бирикмалар 0,25% концентрацияда солинди. Инокулят, ўстирилган ўрганилаётган эрма маҳсус идишдаги 9,0 мл манбага 1 мл миқдорда солинди. Натижалар 1 млга экилган манбадаги тирик хужайралар миқдори бўйича ҳисобланди ва В.М. Бондаренко (2007) усули бўйича IgKOE/мл кўрсатилди. Продуцент-штаммларнинг кислота ҳосил

қилиш фаоллиги Л.Г. Креккер (2010) усули бўйича адекват озуқа муҳитида экилган бактерияларнинг кислота титри орқали аниқланди.

In vitro тажрибалари натижаларини тасдиқлаш учун оқ сичқонлар антибиотик-ассоциирловчи дисбактериози тажрибавий моделида (ошқозонга 7 кун давомида 3 мг/кг миқдорда кунига 2 марта гентамитацин (КРКА, Словения) юбориш билан зарарлантирилган), ўрганилаётган бирикмаларнинг пребиотик таъсири 1г нажасда тирик микроорганизмларнинг миқдорини ((колония ҳосил қилувчи бирлик (КХҚБ·г⁻¹) аниқлаш мақсадида биоматериал суспензиясининг қалин озуқа муҳитида 10 мартаба суюлтириш ва нажас суюлтирилган босқични ҳисобга олиб бактериялар колониясининг инкубация даврида ўсиб бориш ва экиш миқдорининг қуйидаги формула бўйича аниқланди: $M=N \times 10^{n+1}$, M – микроорганизмларнинг 1г нажасдаги сони, N - чашкада ўсган колониялар миқдори, n- нажасни суюлтириш И.Ю. Чичерин (2013) бўйича. *In vitro* ва *in vivo* тажрибалари натижаларини ҳисоблаш Дж.Хоулт (1997) бўйича идентификация турини ўз ичига олди ва микроорганизмларнинг миқдори юқорида кўрсатилган усул бўйича аниқланди.

Моддаларнинг микробга қарши фаоллиги микроорганизмларнинг тест–культура сезувчанлиги агардаги диффузия усули ва қисмли суюлтиришнинг мг/мл да кўрсатилган минимал тушувчи концентрацияни (МТК) аниқлаш орқали ўрганилди. Тадқиқотларда: *S. aureus* АТСС 25923/004134; *E. coli* АТСС 25922; *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853/004135; *Bacillus cereus* 24/003600; *Candida albicans* 7/003838 штаммларидан фойдаланилди.

Ўрганилаётган бирикмаларнинг гепатотроп таъсирини ўрганиш учун каламушларда тажриба гелиотрин билан чақирилган гепатит модели танланди. Биокимёвий усулларни қўллаган ҳолда ҳайвонларнинг қон зардобидеги аланин- ва аспартатаминотрансфераза (АЛАТ ва АсАТ), (S.Reitman, S.Frankel, 1957) фаоллиги, ишқорий фосфатаза (ИФ) (O.Bessey et al., 1946) ва оксилнинг умумий миқдори (рефрактометр) (И.В. Рубин ва бошқалар, 1980) аниқланди. Шу қатори жигар тўқимасида гликоген (S.Lo et al., 1970) ва малон диальдегиди (МДА) (И.Д. Стальная ва Т. Гаришвилли, 1977), сут ва пирозум кислота (СутК ва ПУК) (I.Gutman et al., 1974 F.Friedeman et al., 1943) миқдори аниқланди. Олинган маълумотлар асосида гепатоцитларнинг СутК/ПУК (ОҚП СутК/ПУК) тизими оксидланиш-қайтарилиш потенциали ҳисобланди (М.Е.Райскина ва бошқа, 1970). Иммунотроп таъсирини ўрганиш интакт оқ сичқонларда ва 1,2Гр/дак кучланишли γ-тиббиёт нурлантирувчиси Theratron 5Гр сублетал миқдорда бир мартабалик юбориб иккиламчи иммунодефицит чақирилган ҳайвонларда олиб борилди. Нурлантириш вақти 20 минут, ҳайвонларнинг трубкадан узоклик даражаси 65см, нурланиш манбаси-⁶⁰Со бўлди. Ўрганилаётган моддалар иммунизация билан бир вақтда ҳайвонлар ошқозонига (250мг/кг) юборилди, N.K. Jerne и A.A. Nordin (1963) бўйича 2×10^7 /сичқон дозада қўй эритроцитлари (ҚЭ) ошқозон бўшлиғига жўнатилгандан 5 кун кейин улар талоғидаги антитана ҳосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) сонига қараб баҳоланди. АХҚХнинг талоқдаги сони

иммунитетнинг марказий (тимус, суяк кўмиги) ва периферик (талок, қорин пардаси лимфатик тугуни) органлари умумий ҳужайралар микдорига қараб ҳисобланди.

Перитонеал макрофагларнинг функционал фаоллигини ўзгаришига ўрганилаётган моддаларнинг таъсирини ўрганиш учун (тажриба бошланишидан 1 кун олдин берилди) макрофаглар олиб ташланди, 199 гепарини ёрдамида ошқозон бўшлиғини 3 мл суюқлик билан, икки маротаба совуқ сув билан ювилди ва ҳужайралар керакли концентрацияга етказилди. 1,2 мкм диаметрли стандарт микросфера латекси (Е.У. Пастер, 1989.; И.С. Фрейдлин, 1984) ёрдамида фагоцитларнинг функционал фаоллиги ўрганилди. Перитонеал экссудатнинг фаол фагоцитларни ҳосил қилувчи ҳужайралари фоизи ва фагоцитар индекс битта макрофаг ёрдамида ютилувчи латексдаги частицалар сонига қараб ҳисобланди.

Бундан ташқари, умумий фармакологик (Р. У.Хабриев, 2005), ва, зарур бўлса, токсикологик тадқиқотлар ЎзР ССВ ФК фармакологик маҳсулотлар преклиник хавфсизлик синов учун кўрсатмалар қоидаларига қараб ўтказилган.

Тадқиқотнинг бажарилишида олинган маълумотлар Стъудент т-критериясидан фойдаланилган ҳолда ЭҲМ стандарт пакетининг «Excel» дастури ёрдамида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «**Ўзбекистон флорасидан ажратиб олинган табиий бирикмаларнинг паразитларга қарши самарадорлигини натижаларини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида ўсимлик бирикмалари ҳайвонларнинг асосий ичак паразитози тажрибавий моделларида ўрганилди. Бирикмалар кейинги микдорларда ишлатилди: фитоэкдистероидлар, витанолидлар ва стероид генинлар учун -10 мг/кг, полифеноллар учун -50 мг/кг, лактонлар учун -20 мг/кг.

Стероид бирикмаларга кирувчи фармакологик моддалар гельминтга қарши фаоллигини аниқлашда: фитоэкдистероидлар, витанолидлар, стероид генинлар ва гликозидлар қаторига кирувчи спиростан ва фуростанларнинг гельминтга қарши фаоллиги уларнинг кимёвий тузилишига боғлиқлиги аниқланди. Уларнинг цестодозга қарши фаоллиги празиквантел кенг қўлланилувчи дори воситасидан паст бўлса ҳам, уларнинг микроорганизмларга ижобий таъсирлари борлиги (П.К.Кинтя, 1979; V.Gupta, В.В.Keshari, 2013) ва празиквантелнинг яққол гепатотоксик таъсирга эгаллиги кўрсатиб берилган (М.Д.Машковский, 2008).

In vivo тажрибаларида цитизин алкалоидининг синтезланган ҳосилалари, N-метилцитизин, N-бензил ҳосилалари ва 3-бромцитизиннинг геминолепидозга қарши фаоллигини ўрганиш вақтида *in vitro* тажрибаларида уларнинг алоҳида бирикмаларининг яққол лейшманиозга қарши таъсири борлиги ҳам аниқланди. Шундай қилиб, цитизин ва унинг синтетик модификацияси маҳсулотлари паразитларга қарши таъсирга эга восита сифатида муҳим қизиқиш уйғотиши мумкин.

Ўрганилаётган бирикмалар ичида маҳаллий флорадан олинган сесквитерпен лактонлар кўпроқ ўзининг гельминтларга қарши таъсирга

эгаллиги билан ажралиб турди, уларнинг нематодаларга нисбатан цестодадаларга яққолроқ таъсир қилиши адабиёт маълумотларига мос келади (М.Реѝа-Espinoza et al., 2016; G.Hrckova et al., 2013). Унинг турли типга мансуб (гваянолид, гермакранолид, эвдесманолид ва кадинанолид) гуруҳ бирикмаларидан фарқини таҳлил қилиш натижасида, углевод скелетининг тузилиши алоҳидалиги кўриб чиқилиши шуни кўрсатдики, сесквитерпен лактонлар ўзининг таркибида фармакофор функционал фрагментларга эга экан: α -метилен γ -лактон цикл, экзометиленли, эпоксидли, циклогексадиенли α,β -гўйинмаган кетон гуруҳлари, улар нейтрал рНда энзимларнинг сульфидрил гуруҳларини бириктириб олиш орқали паразитлик қилувчи организмларнинг ҳаётий муҳим бўлган фермент тизимини блоклайди.

Лактон сақловчи *Inula helenium L.*, *Tanacetum vulgare L.* ва *Artemisia annua* ўсимликларидан ажратиб олинган индивидуал лактонлар ўзининг гельминтларга қарши таъсири бўйича энг фаол бўлиб чиқди, лекин олинган маълумотлар етарли натижани бермади. Шу боисдан ва индивидуал бирикмаларга солиштирганда йиғма препаратларнинг синергизми юқори фаолликка эгаллигини эътиборга олган ҳолда (Н.А.Абдурахманова, 2011), улар асосида янги «Гельминтабс» дори воситаси яратилди, ушбу воситаси алоҳида имкониятларга эга: «Гелрем»га қараганда (100мг/кг) гельминтларга қарши таъсири бўйича 2 баробар кам дозада (50мг/кг) самарадорликни (96-98%) намоён қилади, ўсимлик манбаидан олинган ва у умуман захарсиз ($LD_{50}>3000$ мг/кг), салбий таъсирга эга эмас (В.Н. Сыров и др.1991; 2007; Н.В. Турсунова и др. 2007; А.Н.Набиев, 2002) ва макроорганизмга бир қатор ижобий таъсирларни намоён қилади (яллиғланишга қарши, гепатопротектор, ўт ҳайдовчи ва бошқа) (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

«Гельминтабс» ва «Гелрем» гименолепидозга қарши ва аспиклуурозга қарши фаоллиги ($M\pm m, n=10$)

Таъриба шароити	Микдорлар мг/кг	Таҳлил қилинганда паразитларнинг аниқланган микдори	p	Интенс-самарадорлик, %
Гименолепидозга қарши фаоллик				
Назорат	-	16,8 \pm 2,1	-	-
«Гельминтабс»	50	0,9 \pm 0,31	<0,001	94,6
	100	0,5 \pm 0,22	<0,001	97,0
Гелрем	50	6,9 \pm 1,6	<0,001	60,7
Аспиклуурозга қарши фаоллик				
Назорат	-	51,6 \pm 6,6	-	-
«Гельминтабс»	50	0,2 \pm 0,13	<0,001	98,8
	100	0	<0,001	100,0
Гелрем	50	25,5 \pm 3,4	<0,001	51,7

Полифеноллар орасида гельминтга қарши таъсири бўйича аммотамнидин халкони юқори фаолликка эга бўлди. Ўзининг гельминтга қарши таъсири билан бир вақтнинг ўзида ясси чувалчангсимонлар синфининг 2 та тури -*Hymenolepis nana* ва *Opisthorchis leirneus* ҳаётий жараёнларига таъсир кўрсатди. Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Ammothamnus Lehmannii* (*Fabaceae* – бурчоқдошлар оиласи) ёввойи ҳолда ўсувчи ўтсимон ўсимликдан индивидуал флавоноид аммотамнидинни ажратиб олиш технологияси қийинлиги ва қимматга тушишини эътиборга олиб, *A. Lehmannii* ўсимлигидан ажратиб олинган флавоноидлар йиғмасидан ташкил топган «Флавоцид» дори воситаси яратилди, ўзининг цестодозга қарши таъсири «Антигельминт» (500мг/кг) солиштирма дори воситасидан 50 мг/кг миқдорда устунликка эга бўлди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

***A. Lehmannii* ўсимлигидан олинган флавоноидлар йиғмасини Антигельминт билан солиштириб ўрганилганда *Hymenolepis nana* ҳаёт фаолиятига таъсири ($M \pm m$; $n=8-10$)**

Тажриба шароити, мг/кг	Даволашдан кейинги паразитларнинг аниқланган миқдори	p	Интенс-самарадорлик, %
Назорат	22,0±0,93		-
<i>A. Lehmannii</i> флавоноидлар йиғмаси, 50 мг/кг	0,88±0,12*	<0,001	96,0
Антигельминт 500 мг/кг	8,3±0,21	<0,001	62,2

Эслатма: *-таққослаш гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг аниқлиги ($p < 0,001$).

Hymenolepis nana ўз хўжайнининг соматик ва генератив хужайраларини генотоксик ва цитотоксик таъсири билан зарарлайди (Бекиш В.Я., 2004), ушбу гуруҳ касалликларини даволашда антиоксидант терапиясини қўллаш мақсадга мувофиқдир, флавоноидлар эса ўзининг антиоксидант хусусияти билан кенг кўламда танилган (Я.Ф.Зверев, 2017).

Ўрганилган бирикмаларнинг *Giardia muris* цисталари ва трофозоитлар ҳаётчанлиги бўйича турли миқдорларда *in vivo* тажрибаларида протозоаларга қарши фаоллигини ўрганишда лактонларнинг айримларида, айниқса репин, акроптилин ва гирканинларда *Acroptilon repens*дан ажратиб олинган ва илгари фитоэкдистероидларда, айниқса экдистеронда аниқланган. (Ж.И.Исламова, 2005). Лекин, *Ferula tadshikorum*дан олинган йиғма экстракти «Ферулямб») таъсири юқорироқ бўлди, ўзининг лямблиозга қарши фаоллиги (96,8%) 2 баробар кам миқдорда ҳам (250мг/кг) солиштириш учун олинган «Антигельминт» (500мг/кг) дори воситасидан устун бўлди (3-жадвалга қаранг), бу эса уни лямблиозга қарши восита сифатида қўллаш мумкинлигини ва жаҳон замонавий анаъналарига тенденцияларига мос келишини кўрсатиб беради (V.Neiva, 2014; S.Muller, 2016).

***Ferula tadshikorum*дан олинган экстрактнинг «Антигельминт» билан солиштирган ҳолда ўрганилганда *Giardia muris* ҳаёт фаолиятига таъсири (M±m; n=8-10)**

Таҷриба шароити	Миқдор, мг/кг	Таҳлил қилинган-да паразитларнинг аниқланган миқдори	Интенс-самарадорлик, %
Назорат	-	3134±277,1	-
<i>Ferula tadshikorum</i> экстракти	50	1204±86,4*	61,6
	100	545±33,6*	82,6
	250	99±6,3*	96,8
	300	96±5,9*	96,9
Антигельминт	500	850±70,9*	72,8

Эслатма: * - назоратга нисбатан аниқлилик ($p < 0,05$).

Шундай қилиб, кам заҳарлиликка эга паразитларга қарши самарали воситаларни ишлаб чиқиш муаммосини ҳал қилишда кимёвий таркиби бири-бирига яқин бирикмалар йиғиндиси асосида дори воситалари яратиш индивидуал моддаларга қараганда юқори самара бериши мумкин.

Сўнгги пайтларда табиий бирикмаларнинг турли синфларига мансуб ўрганилаётган моддаларнинг паразитларга қарши фаоллигини билан бирга равишда уларнинг микробларга қарши фаоллигини ўрганиши олиб борилмоқда (Ҳ.Ғарҳана et al., 2016; Д.Сажан et al., 2017). Стероид генинлар ва гликозидлар қаторига кирувчи спиростан ва фуростанларнинг, ҳамда табиий алкалоидлар дезоксивазицинон, макиназолинон ва уларнинг турли тадқиқотлар, уларнинг олдиндан белгиланган гельминтга қарши фаоллиги ҳузурида потенциал антибактериал ва антимикотик моддалар фойдаланиш истиқболларини кўрсатдилар (Ж.И.Исламова, 2016).

Диссертациянинг «**In vitro** ва **in vivo** таҷриба шароитида ўсимлик моддаларини топиш ва уларнинг пребиотик фаолликка таъсир самарадорлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида *Asteraceae* оиласига мансуб *Arctium leiospermum* ва *Helianthus tuberosus* L., ҳамда *Apiaceae* оиласига мансуб *Ferula kuhistanica* маҳаллий углевод тутувчи ўсимликларидан ажратиб олинган: арабиногалактан – озуқа толаси, пектин моддалар, инулин, фруктоолигосахаридлар ўрганилди. Ушбу ўсимликлардан ажратиб олинган бирикмалар, пробиотик микроорганизмлари маҳаллий штаммларининг - бифидобактериялар ва лактобациллалар ўсиши ва ривожланишини маълум даражада стимуллади, юқори натижалар *Ferula kuhistanica* ўсимлигидан олинган арабиногалактан ва пектин полисахаридларга хос бўлди.

Арабиногалактан *in vitro* таҷрибалари тизимида ассоциирланган пробиотик культура сифатида ҳамда пробиотик монокультура штаммларига берилганда ҳам микроорганизмларнинг ўсиши ва ривожланишига стимулловчи таъсир кўрсатди, таниқли лактулоза пребиотик воситасига

(«Дюфалак» дори воситаси) нисбатан ҳамда кенг кўламда қўлланилувчи олма пектин полисахариди (О-ППС) билан солиштирганда улардан қолишмаган ҳолда ва янада ҳам юқорироқ самара берди (4 жадвални қараңг).

4-жадвал

***Ferula kuhistanica* дан олинган арабиногалактаннинг *in vitro* тажрибаларида пробиотик экмалари ҳаёт фаолиятига таъсири**
($M \pm m$, $n=8-10$)

Тажриба шароити	Ig КХҚБ/мл	p	Самарадорлик, %	Кислоталик-нинг умумий титри, °Т
Bifidobacterium longum 17x + Propionibacterium avidum 1				
MRS бульон глюкоза билан (назорат)	8,89±0,23	-	100	150
MRS бульон+ арабиногалактан	10,75±0,27	<0,001	120,9	190
MRS бульон + О-ППС	9,86±0,28	<0,02	110,9	162
MRS бульон + лактулоза	10,68±0,37	<0,001	120,1	180
Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus 906				
MRS бульон с глюкозой (назорат)	10,45±0,48	-	100	160
MRS бульон+ арабиногалактан	12,65±0,35	<0,002	121,0	185
MRS бульон + О-ППС	12,03±0,50	<0,05	115,2	165
MRS бульон + лактулоза	12,07±0,54	<0,05	115,5	180
Lactobacillus rhamnosus 925				
MRS бульон глюкоза билан (назорат)	10,33±0,38	-	100	130
MRS бульон+ арабиногалактан	12,4±0,41	<0,002	120,0	165
MRS бульон + -О-ППС	10,95±0,42	>0,05	106,1	128
MRS бульон + лактулоза	11,7±0,48	<0,05	113,3	149

Эслатма: 1 мл экилган муҳитдаги тирик ҳужайралар миқдори Ig КОЕ/мл келтирилган, * - $p < 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан аниқлилик.

Ferula kuhistanica ўсимлигидан арабиногалактанни ажратиб олиш иқтисодий томондан самарасиз эканлиги сабабли кейинги изланишлар натижасида ушбу ўсимликдан пектин полисахаридлари ажратиб олинди. Ўрганилаётган экмаларнинг стандарт муҳитда ва ўрганилаётган

субстанцияларнинг (*Ferula kuhistanica* (Ф-ППС), олма (О-ППС) ва мандарин (М-ППС) пўстлоғи пектин полисахаридларини) кўшилган муҳит билан таққослаганда, пектин полисахаридлар *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* 906 болгар таёқчасига самарали таъсир кўрсатди (5-жадвалга қаранг). Полисахаридларни муҳитга солиниши натижасида тирик хужайралар титри 12,03-12,66 $1g^{10}$ КОЕ/мл ни ташкил этди ва ўсишни оширишга юқори стимулловчи самарадорликни 21,2% (лактулозанинг самарадорлиги 15,5%) намоён қилди (5 жадвални қаранг).

5-жадвал

Ўрганилаётган пектин полисахаридларнинг ва лактулозанинг *Lactobacillus del. subsp bulgaricus* 906 ҳаётий фаолиятига таъсири

Тажриба шароити	lg КХҚБ/мл	p	Самарадорлик, %	Кислоталикнинг умумий титри, °Т
MRS бульон глюкоза билан (назорат)	10,45±0,48		100	160
MRS бульон + Ф-ППС	12,66±0,70	<0,05	121,24	190
MRS бульон + О-ППС	12,03±0,50	<0,05	115,2	165
MRS бульон + М-ППС	12,40±0,62	<0,05	118,66	170
MRS бульон +лактулоза	12,07±0,54	<0,05	115,5	180

Экилган муҳитда пектин полисахаридлар *L. rhamnosus* 925ак культурасида - 13,9%га, лактулозани солганда эса 13,3%га тирик хужайралар миқдори бироз кам ошди.

Микроорганизмлар томонидан пребиотикларнинг фаол қайта ишланиши экилган муҳитнинг кислота ҳосил бўлишини оширишга мос келади, стандарт MRS бульон билан ўстирилганда кислоталикнинг умумий титри мос равишда 130 дан 150 °Т гача, ўсимлик полисахаридлари кўшимчалари ва лактулозани кўшганда сезиларли юқори 135-190 °Т ни ташкил қилади (4,5 жадвалларга қаранг).

Пектин полисахаридларини пробиотик препаратлар тайёрлаш учун сорбентлар сифатида ўрганиш тажрибаларида О-ППС билан солиштирилганда Ф -ППС учун пробиотик экмасидаги юқори адсорбцион имкониятга эга иммобилизация қилинган тирик хужайраларнинг 1%ли концентрацияси оптимал ҳисобланди. Эҳтимол бу, пектин полисахаридларнинг физик-кимёвий хусусиятларига боғлиқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга, бизнинг маълумотларимиз пробиотик штаммларни танлаш учун айниқса муҳим бўлган микроаэрофилли шароитда яратилган ўсиш ва кўпайиш учун Ф-ППСни қўллаш бифидобактериялар ва лактобактерияларнинг табиий тузилишини сақлаб қолинганлигини исботлайди (Д.К.Огай,2001).

Ф-ППСнинг *in vitro* тажриба натижалари лактулоза билан мос келадиган дозаларда сичқонларда антибиотик-ассоциирланган (гентамицин) тажриба дисбактериози билан тасдиқланди. Тажриба ҳайвонларнинг нажасини бактериологик ўрганиш натижалари гентамициннинг оғиз орқали юборилиши таъсирида ичак микрофлораси таркибидаги чуқур дисбиотик ўзгаришлар аниқланди. Бундай ҳолда, ҳайвонларда визуал дисбиотик ўзгаришлар гипокинезия ва бўшашган нажаслар билан намоён бўлди. Ривожланаётган дисбиоз фонида, тажриба гуруҳларининг ҳайвонлар нажасида бўлган яшовчан бифидобактериялар ва лактобактериялар сонига нисбатан аниқроқ бўлган Ф-ППСнинг ижобий таъсири аниқланди (6-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, олинган тажрибавий маълумотлар самарали пребиотик восита сифатида ошқозон-ичак тракти меърий микрофлораси ва ҳайвонларнинг ҳаётига хавфсиз ва ижобий таъсир кўрсатадиган Ф-ППСни қўллашни кўрсатади. Ф-ППС бизнинг тажрибаларимизда ҳам яққол кўзга ташланадиган иммуномодулятор таъсир кўрсатганлигини инобатга олган ҳолда, улар «ОРОМ-БИОПРЕПАРАТ» МЧЖнинг пробиотик дори воситалари ишлаб чиқаришга ўзларининг тиббий ёрдами учун катта амалий аҳамиятга эга бўлган технологияларининг самарадорлигини ошириш мақсадида жорий этилди.

6-жадвал

***Ferula kuhistanica*дан олинган пектин полисахаридлар ва лактулозанинг энтерал юборилган фонида оқ сичқонларда гентамицин билан чақирилган антибиотик-ассоциирланган дисбактериозидида ичакдаги микроорганизмлар концентрация динамикаси (n=8)**

Берилган дори воситалар	Микроорганизмлар	Тажрибанинг ... кунидаги 1г нажасда тирик бактериялар миқдори, (КҲҚБ • г ¹)	
		1-3	7
Дори воситалар берилмаган (интакт)	Бифидобактериялар	$(4,6 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$(4,3 \pm 0,7) \cdot 10^6$
	Лактобактериялар	$(3,4 \pm 0,7) \cdot 10^8$	$(3,3 \pm 0,8) \cdot 10^8$
Гентамицин (назорат)	Бифидобактериялар	$(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^6$	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^4$
	Лактобактериялар	$(1,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(1,1 \pm 0,5) \cdot 10^6$
Гентамицин+ Лактулоза	Бифидобактериялар	$(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(4,2 \pm 0,7) \cdot 10^7$
	Лактобактериялар	$(2,2 \pm 0,8) \cdot 10^7$	$(3,1 \pm 0,5) \cdot 10^8$
Гентамицин + Ф-ППС	Бифидобактериялар	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(5,6 \pm 0,6) \cdot 10^8$
	Лактобактериялар	$(2,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(3,8 \pm 0,6) \cdot 10^9$

Шунингдек, *Ferula kuhistanica*дан арабиногалактан (АГ) ва пектин полисахаридлар (Ф-ППС) ҳайвонларда иммуногенезнинг самарали

стимуляторлари сифатида намоён бўлиши аниқланган. Иккиламчи иммунитет тақчиллиги (нурланиши) бўлган ва интакт сичқонларга уларнинг юборилиши бирламчи ҳосил бўлиш жараёнини рағбатлантиради, бу еса куй эритроцитлари (КЭ) иммунизасиясига жавобан IgM чиқарадиган АХҚХ хайвонлар талоғининг ошиши билан намоён бўлади. Марказий ва периферик иммун органларининг умумий хужайра таркибида ўсиши кузатилди, уларнинг перитонеал макрофагларнинг емилим функциясига таъсир қилиш қобиляти аниқланди - латекс зарраларини тутадиган хужайралар сонининг сезиларли ўсиши кузатилди. Бу фагоцитик индексни сезиларли даражада оширади. Шундай қилиб, *Ferula kuhistanica* дан олинган арабиногалактан ва пектин полисахаридлар хавфсиз ҳолатга мумкин, хайвонларга оғзаки бошқарилади қачон, гуморал иммунитет омиллар ҳам таъсир ва мононуклеар фагоцитик тизими хужайралари функционал ҳолатини фаоллаштириш, иммун реактивлик бўйича рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг **«Комплекс паразитларга қарши дори воситаларини ўрганиш ва яратиш»** деб номланган бешинчи бобида «Экдинокс» ва «Альпек» дори воситаларини ичак паразитозларини даволашда қўллаш имко-ниятлари муҳокама қилинади. Жигар функцияси бузилишининг турли хил-лиги токсик зараланиш каби вирусли зарарланиш каби бизнинг минтақамиз учун эндемик патология бўлиб, турли этиологиялардаги паразитозлар ва гепатитларнинг кўшимча патологиясини дори воситалари ёрдамида тиклаш муаммосини келтириб чиқаради (А.Б. Абидов, 2008).

Шу муносабат билан, гельминтозни синтетик паразитларга қарши дори воситалари билан даволаш, гепатотоксиклиги яққол намоён бўлса-да, макроорганизм томонидан бир қатор салбий таъсирларга олиб келиши мумкин. Гименолепидозни даволашда «Экдинокс» комплекс дори воситаси – экдистен (экдистерон) адаптоген ва гепатопротектив фаолиятига эга (В. Н.Сыров, 1995) ва синтетик гельминтларга қарши воситаси азинокс (М. Д.Машковский, 2008) билан биргаликда қўллашда, нафақат синтетик дори воситасининг ўзига хос фаоллигини камайтирмасдан микдорини сезиларли (2 баробар) камайтириш имконини беради, аммо бу интакт хайвонлар жигарининг метаболик-функционал ҳолатига салбий таъсир кўрсатишини ва айниқса шуни таъкидлаш керакки, гелиотрин гепатити шароитида жигар метаболик ва функционал ҳолатига кирувчи таъсири юзага олдини олади.

Эрувчанликни ошириш мақсадида бензимидазол қаторига кирувчи таниқли паразитларга қарши дори воситаси альбендазол (сувда ёмон эрувчи) субстанцияси ва табиий полимерларни (*Ferula kuchistanica*дан олинган пектин) механокимёвий модификация технологиясини қўллаш натижасида «Альпек» комплекс паразитларга қарши восита яратилди.

Альпек дори воситаси нематодозларга қарши фаоллиги *A. tetraptera*. ривожланишининг жинсий вояга етган босқичига таъсири ўрганилди. *A.tetraptera*нинг жинсий вояга етган босқичида альбендазол дори воситаси билан таққосланганда Альпек яққол таъсирга эга бўлди.

«Альпек» дори воситасини лямблиозга қарши восита сифатида ҳам қўллаш мақсадга мувофиқлиги асосланган ва тадқиқотларимиздан олинган юқори натижалар билан тасдиқланган.

«Альпек» дори воситасини альбендазол билан таққослаш шуни кўрсатдики, у бир хил миқдорда ҳам референс-препарат сифатида фаоллиги бўйича сезиларли даражада устун эканлигини кўрсатди. Шундай қилиб, яратилган «Альпек» дори восита таркибидаги *Ferula kuchistanica*дан олинган пектиндан фойдаланиш нафақат альбендазолнинг эрувчанлигини оширишга асосланган бўлиб қолмасдан, балки биз аниқлаган ушбу пектиннинг пребиотик таъсирга эгаллигига боғлиқ бўлиб, бу унинг И.Г. Гламаздин бўйича (2016) *in vitro* ва *in vivo* шароитларида мавжуд бўлган альбендазолнинг бифидобактериялар, лактобактериялар, стафилококклар ва энтерококкларга қарши ингибирловчи таъсирга тенглаштиришга ва паразитларга қарши (нематодозга ва лямблиозга қарши) таъсирининг ошишига олиб келади.

Альбендазолнинг тизимли таъсири унинг фаол метаболити – жигарда ҳосил бўлган альбендазол сульфоксиди билан боғлиқ ва шунинг учун юқори даражадаги трансминазаларнинг кўпайиши ва гепатитнинг ривожланиши билан органларнинг токсик зарарланиши эҳтимоли бор (Н.И.Тумольская, 2005). Шу муносабат билан, Альпек ва альбендазолнинг жигарнинг метаболик-функционал ҳолатига таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар шуни кўрсатдики, альбендазол ўткир гелиотрин гепатитига эга бўлган каламушларга юборилганда, жигар ҳолатида кичик (статистик жиҳатдан ишончсиз) бўлса ҳам, жигар ҳолатидаги салбий ўзгаришлар (интакт ҳайвонлар билан солиштирилганда): қон зардобидаги ферментлар фаоллиги ошди - АлАТ 4 марта, АсАТ ва ИФ 2 марта, оксилларнинг умумий миқдори 1,3 марта камайди. Жигарнинг гликогенни синтез қилувчи фаолиятини бузилишига алоҳида эътибор қаратилди – ўткир гелиотрин гепатитли ва альбендазол берилган каламушларда жигардаги гликоген миқдори интакт ҳайвонларга нисбатан 68,7% кам бўлди. Бу шароитда каламушларда Алпекдан фойдаланиш жигарнинг метаболик ва функционал ҳолатини сезиларли даражада яхшилаш билан бирга олиб борилди, бу еса барча кўриб чиқилган кўрсаткичларни нормаллаштиришга аниқ мойилликда ифодаланган. Буларнинг барчаси, айниқса, жигар патологиясининг ривожланиши фонида паразит инвазияларни даволашда албендазолга нисбатан сезиларли афзалликларга ега эканлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Амалий қизиқиш баъзи ривожланган дори воситаларининг фармакологик хусусиятлари**» деб номланган олтинчи бобида ўсимлик умумий фармакологик хусусиятларини ўрганиш ва катта қизиқиш (табiiй-синтетик) дорилар - Гелминтабс, Алпек, *Ferula kuchistanica*дан ажратиб олинган пектин полисахаридлар марказий асаб тизимига кичик тинчлантирувчи таъсири, ва тоник – экдиноксда ажратиб олинди. Уларнинг барчаси маълум бир адаптоген таъсири (Экдинокс, Алпек ва *Ferula kuchistanica*дан пектин полисахаридларга талаффуз), шунингдек, яллиғланишга қарши (енг Гелминтабс талаффуз) мавжудлиги билан характерланади. Бирлашган дори мумкин токсик таъсирини баҳолашда, улар

периферик қон ва сийдик патологик ўзгаришларга олиб келмайди, уларнинг муҳим органлар таркибида салбий ўзгаришлар сабаб йўқ, деб топилди тананинг функционал ҳолати ҳақида ҳеч қандай салбий таъсир йўқ.

Амалга оширилган ишлар шуни кўрсатадики, янги самарали ва кам токсик паразиларга қарши воситаларни яратиш муаммоси асосан терпеноид ва полифенолик бирикмалар ёрдамида ҳал қилиниши мумкин, шунингдек, улар асосида жами дори-дармонларни яратиш, уларнинг фаолияти кўпинча бу борада маълум синтетик дори-дармонларнинг таъсиридан ошиб кетади. Бундан ташқари, табиий ва синтетик паразиларга қарши дори моддалар, шу жумладан, Бирлашган моддалар кенг фойдаланиш имконияти, сақлаб ёки ҳатто ўзига хос таъсир оширишса, шунинг учун уларнинг заҳарлилиги пасайишига, иккинчиси миқдорини пасайишига олиб келади. Олиб борилган тадқиқотларда пребиотик хоссаларга эга бўлган углевод табиатидаги айрим ўсимлик бирикмаларининг алоҳида фойдаланиш ҳолатларида ҳам, пробиотик дори воситалари ишлаб чиқаришда ҳам муҳим ўрни акс эттирилган. Уларнинг кўпчилиги синтетик лактулоза («Дюфалак» дори воситаси) нисбатан юқори пребиотик фаолиятини кўрсатди.

Турли синфлардаги ўсимлик моддаларининг паразиларга қарши ва пребиотик таъсирларини қиёсий ўрганиш бўйича тақдим этилган барча материаллар уларни тиббиёт амалиётида муваффақиятли қўллаш соҳаларини оқилона ёритишга имкон беради.

ХУЛОСА

«Терпеноид, полифенол ва углевод табиатли ўсимлик моддаларининг паразитларга қарши ва пребиотик фаоллигини фармакологик баҳолаш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этиш мумкин:

1. Маҳаллий флорадан ажратиб олинган табиий бирикмаларнинг гельминтларга қарши хусусиятларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар: фитоэкдистероидлар (5), витастероидлар (9), спиростан ва фурастан қаторининг стероид генинлари ва уларнинг гликозидлари (21), сесквитерпен лактонлар (18) ва полифенол бирикмалар (18) кўрсатдики, уларнинг кўпчилиги цестодозга қарши (асосан стероид ва полифенол тузилмали) ва нематодозга қарши (асосан лактонлар) фаолликка эгадир.

2. Ўрганилган индивидуал бирикмалар орасида (уларнинг аксарият қисмини самарадорлиги бўйича) умуман олганда гельминтларга қарши фаоллик қуйидаги йўналишларда ошди: флавоноидлар < фитоэкдистероидлар < витастероидлар < спиростан қатори стероид генинларининг гликозидлари < фурастан қатори стероид генинларининг гликозидлари < сесквитерпен лактонлар. *Inula grandis* L., *Tanacetum pseudoachillea* C. Winkl, *Artemisia annua* L. дан ажратиб олинган лактонлар асосидаги «Гельминтабс» йиғинди лактон сақловчи дори воситаси ҳамда флавоноидларнинг юқори фаол бўлган халкон-аммотамнидиндан ташқари унинг таркибига кирувчи *A. Lehmannii*

дан тайёрланган «Флавоцид» йиғинди полифенол дори воситаси энг юқори фолликни намоён қилди.

3. Ўрганилган субстанцияларнинг лямблиозга қарши фаоллигини баҳолашда кимёвий тузилиши бўйича углевод склетига таълуқли бўлган баъзи лактонларнинг энг юқори самарадорлиги аниқланди: *Acroptilon repens* (L.) Dc. дан ажратиб олинган гвайанолидлар- репин, акроптилин, гирканин; *Tanacetum pseudoachillea* C. Winkl дан ажратиб олинган гермакранолидлар - танацин, танахин ва эвдесманолидлар - тахилин, танапсин, шунингдек, *Artemisia annua* L. дан ажратиб олинган аморфан-артемизинин ва кадинан – артенуин В қатор дори воситалари. *Ferula tadshikorum* дан ажратиб олинган «Ферулямб», таркибида олтингурут сақловчи алифатик қатор, кумаринлар, терпенлар ва бошқа йиғинди экстрафаол дори воситаларида ҳам, лямблиозга қарши юқори фаоллик аниқланган.

4. Углевод табиатли ўсимлик моддалари: (*Arctium leiospermum*, *Helianthus tuberosus* L., *Ferula kuhistanica* дан ажратиб олинган фруктоолигосахаридлар, инулинлар, арабиногалактан, пектинли полисахаридлар, in vitro тажрибаларида бифидобактерия ва лактобацилла каби – пробиотик микроорганизмларнинг маҳаллий штаммларини ўсиш ва ривожланишини жадал стимуллайди, ҳамда бунда уларни табиий тузилмасини сақлаб қолади. Ўзининг пробиотик фаоллиги бўйича улар кенг маълум бўлган тижорат воситалари – олма ва цитрусли пектинлар, шунингдек, одатдаги сунъий пробиотик лактулоза воситаси («Дюфалак») дан устундир.

5. *Ferula kuhistanica* пектинли полисахаридлари сичқонлардаги in vivo тажрибаларида лаутулоза билан қиёсланувчи микдорларда тажрибадаги антибиотик – ассоцирланган дисбактериозда яққол намоён бўлган пробиотик таъсир кўрсатади, аммо улар янада яққолроқ даражада намоён бўлади. Улар айниқса радиактив нурланиш билан юзага келган, иккилмчи иммунодефицит етишмаслигини ривожланишида сезиларли иммунстимулловчи таъсирни намоён этади, ичакларнинг меъерий микрофлорасига мўтадиллаштириштирувчи таъсир кўрсатади, ҳайвонларнинг физиологик статусини яхшилайдди.

6. Гарчи самарадорлиги бўйича турлича намоён бўлган, ўз ичига бир бирига ўхшаш бўлган табиий ва сунъий воситаларни қамраб олган комбинациялашган дори воситаларини яратишда захарлиликни камайиши, ҳамда гельминтларга қарши фаолликни ортиш имконияти аниқланди. Эқдистен (макроорганизмга яққол намоён бўлган протектор таъсир кўрсатадиган ўсимлик дори воситаси ва кучсиз гименолипидоз фаолигига эга бўлган) ҳамда азинокс (гименолипидозни даволашда қўлланиладиган сунъий дори воситаси) асосида яратилган «Экдинокс» дори воситаси, нафақат азинокс билан солиштириш бўйича янги яратилган дори воситалари самарадорлигини оширишга, балки, уларни организмга кўрсатадиган захарли таъсирини амалий жиҳатдан тўлиқ бартараф этишга сабаб бўлади (жигарнинг метаболик-функционал ҳолатида, айниқса, тажриба гелиотрин гепатит шароитида кузатиладиган салбий таъсирларни камайиши).

7. Пектинли полисахаридлар ва паразитларга қарши сунъий воситаларни бирга қўллашни мақсадга мувофиқлиги кўрсатилди, бу нафақат организмни дегельминтизациясига, балки ичакларнинг меъёрий микрофлорасини сақланиб қолишига (стимуляциясига) олиб келади. *Ferula kuhistanica* дан пектин асосида, механокимёвий йўл билан қайта ишлаш орқали олинган «Альпек» ва Альбендазол дори воситалари, бевосита альбендозолларга нисбатан янада юқори даражадаги паразитларга қарши самарни намоён этади (нематодларга ва лямблиозга қарши) ва унинг гепатотоксиклик таъсирини сезиларли камайтиради.

8. Ўрта Осиё минтақасидаги флоралардан ажратиб олинган терпеноид ва пролифенол тузилмали баъзи бирикмаларда, паразитларга қарши фаолликни юқорилигини аниқланиши (айниқса улар асосида ишлаб чиқилган жамланма дори воситаларида), самарадорликни ошириш имкониятини аниқланиши ҳамда макроррғанизмга умумий протектор таъсир кўрсатувчи табиий субстанциялар билан уларнинг комбинациясида паразитларга қарши сунъий воситларнинг захарлилигини камайишида, шунингдек, ичаклар дисбактериози билан бирга кузатилувчи, патологик холатлар ва турли празитозларни муваффақиятли даволашда, пробитик хусусиятли маҳаллий ўсимликлардан олинган углевод табиатли моддаларни қўллаб, пробиотик воситаларни ишлаб чиқариш технологиясини такомиллаштириш маслаларини ҳал этиш учун янгича ёндошувларни аниқлаб беради.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ИСЛАМОВА ЖАННАТ ИКРАМОВНА

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АНТИПАРАЗИТАРНОЙ И
ПРЕБИОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ТЕРПЕНОИДНОЙ, ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ И УГЛЕВОДНОЙ ПРИРОДЫ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.4.DSc/Tib259.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Сыров Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Хакимов Зиёвиддин Зайнитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ибадова Гульнора Алиевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 (Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, 2; Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-образовательном центре Ташкентской медицинской академии (включена в список под номером _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, дом 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 г.
(реестр протокола рассылки № «__» от _____ 2020 г.)

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А.Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л.Аляви
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (DSc) доктора наук)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...в настоящее время зараженность населения паразитами составляет более 4,5 млрд человек во всем мире...»¹. Среди всего многообразия паразитарных инвазий наибольший процент занимают паразитарные болезни желудочно-кишечного тракта, которые «...вызывают значительные нарушения в организме, и, в первую очередь, это результаты воздействия токсических веществ паразитов, аллергическая реакция организма и, как следствие – нарушение обмена веществ...»². Инвазионная патология наиболее часто представляет собой ряд заболеваний, протекающих одновременно и вызывающих максимальное патогенное действие на организм, одно из которых нарушение баланса микрофлоры кишечника, требующее незамедлительной коррекции. В настоящее время на мировом уровне ведутся научно-исследовательские работы по оценке антипаразитарной и пребиотической активности веществ в эксперименте по следующим приоритетным направлениям: «...определение взаимодействия между бактериями (микрофлорой), пребиотиками и паразитами (макрофауной) и его влияния на кишечный гомеостаз и регуляцию иммунитета; изучение ультраструктурных изменений паразитов и микроорганизмов под воздействием различных препаратов; выявление механизмов действия соединений, способных восстанавливать метаболические нарушения в организме...»³. Поэтому значительный интерес представляет поиск и исследование в этом плане различных природных веществ, выделенных из растений, издавна применяющихся в народной медицине для лечения паразитарных заболеваний и восстановления функции желудочно-кишечного тракта. Показано, что выделенные из растений некоторые самые разнообразные вещества могут обладать вышеуказанными видами активности, что открывает перспективу разработки на их основе эффективных противопаразитарных и нормализующих микрофлору кишечника средств.

В мире проводится ряд научных исследований в целях совершенствования фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы. Нами проведена оценка скрининговых исследований соединений терпеноидной и полифенольной структуры, выделенных из местных растений, на течение паразитарной (гименолепидоз, аспиклуруз, лямблиоз) инвазии у лабораторных животных, а также оценена пребиотическая активность индивидуальных и суммарных

¹ Сергиев В. П. Атлас клинической паразитологии и тропической медицины.// -Москва.: Авторская академия. Товарищество научных изданий КМК 2010. – 284с.).

² Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. – М.: Медицина, 2002. – 235с.

³ Jones K.D., Berkley J.A. Severe acute malabsorption and infection // Annals Trop. Paediatr. – 2014.- Vol. 34,Suppl. 1.- P.1-29.

соединений углеводной природы из местного растительного сырья в серии опытов *in vitro* и *in vivo*. Обосновано сравнительное изучение наиболее активных из исследованных растительных соединений, обладающих антипаразитарным действием с такими известными средствами, используемыми в этом случае, как Гелрем и Антигельминт, и обладающих пребиотическим действием с наиболее активным в этом плане препаратом Дюфалак, определены оптимальные действующие дозы и концентрации, а также охарактеризовано общепаразитарное действие изученных средств на организм экспериментальных животных, в том числе обосновано лечение паразитарной инвазии и нарушений микрофлоры кишечника.

Развитие здравоохранения в нашей стране, оснащение лечебно – профилактических учреждений современным медицинским оборудованием, совершенствование профилактики различных соматических заболеваний, сокращение количества их осложнений являются актуальными проблемами современной медицины. Благодаря целенаправленному осуществлению этих задач с целью снижения различных инфекционных заболеваний, в частности паразитарных заболеваний, среди различных слоев населения, определены следующие задачи, направленные на «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»⁴. Перечисленные задачи способствуют снижению инфекционных заболеваний среди различных слоев населения, сокращению инвалидности и показателей смертности, а также заболеваний, возникающих в результате нарушения функции микрофлоры кишечника путём совершенствования использования современных технологий, а также способствуют совершенствованию диагностики и лечения заболеваний, продлению жизни населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, обозначенных в указе Президента Республики Узбекистан ПП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, указе УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года и «Государственной программе на 2014-2018гг. по защите в Узбекистане здоровья матерей, детей и подростков», постановлении ПП-2221 от 1 августа 2014 года, ПП-2595 «О программе мерах по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» от 16 сентября 2016 года, ПП-2595 «О программе мерах по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» от 16 сентября 2016 года и других нормативно-правовых актов, касающихся данной сферы.

⁴Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵
Научные исследования, направленные на совершенствование фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы, проводятся в ряде научных центрах и в высших учебных заведениях зарубежных стран, таких как: Institute of Parasitology of the Slovak Academy of Sciences (Словакия), University of Copenhagen (Дания), Université Catholique de Louvain (Бельгия), Imperial College Healthcare (Великобритания), University of Minnesota (США), Northwick Park Institute for Medical Research (Китай), Kyung Hee University (Южная Корея), University of Health Sciences (Индия), North-Eastern Hill University (Индия), Учебно-научном медицинском центре Управления делами Президента РФ (Россия), Институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате проведенных в мире исследований по фармакологической оценке антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы получены следующие научные результаты: показана зависимость выраженности антипаразитарного и пребиотического действия от структуры соединений растительного происхождения (University of Reading, Великобритания; Institute of Parasitology, Словакия); обосновано влияние растительных пребиотиков и антипаразитарных препаратов на основные системы организма: ЖКТ, гепато-билиарную, кроветворную, (Kaohsiung Medical University, Тайвань), а также на активацию факторов неспецифической защиты организма (University of Health Sciences, Индия; Instituto de Zootecnia, Бразилия); охарактеризованы физико-биологические свойства растительных веществ с целью создания конъюгатов с различными лекарственными средствами для доставки диагностических и терапевтических агентов (Fukuyama University, Япония; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Россия); разработаны препараты на основе растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы обладающие антипаразитарной и пребиотической активностью (Институт химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан).

В настоящее время на мировом уровне ведутся научно-исследовательские работы по оценке антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ в эксперименте по следующим приоритетным направлениям: определение взаимодействия между

⁵Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации разработан на основе сайтов www.uottawa.ca; www.sklifos.ru, ifnmu.edu.ua, www.english.us.edu.pl, www.keio.ac.jp, www.uksh.de, www.utoronto.ca, www.fudan.edu.cn, www.ucalgary.ca; www.ufsc.br; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.gu.se; www.ku.dk; www.ifnmu.com, www.helsinki.fi, www.tma.uz

бактериями (микрофлорой), пребиотиками и паразитами (макрофауной) и его влияния на кишечный гомеостаз и регуляцию иммунитета; изучение ультраструктурных изменений паразитов и микроорганизмов под воздействием растительных препаратов; выявление механизмов действия растительных соединений с пребиотическим и антипаразитарным действием, способных восстанавливать метаболические нарушения в организме; проведение изучения вновь разработанных противопаразитарных средств (композиции синтетических и природных соединений); характеристика общепарафармакологического действия изученных средств на организм экспериментальных животных.

Степень изученности проблемы. Ученые из зарубежных стран (Lin R.J.,2014; Júnior J. T. C.,2016; Glendinning L.,2014; McKenney E.A.,2015; Li R.W.,2012; Jenkins T.P.,2017; Travers M-A,2011) выявили, что паразиты и микробная флора кишечника конкурируют за питательные вещества хозяина, а сами паразиты нарушают гомеостаз в сторону уменьшения количества полезных бактерий с метаболическим потенциалом. В связи с этим они утверждают, что терапевтические подходы с использованием пребиотиков для стимуляции полезных микроорганизмов могут помочь снизить риск заражения специфическими паразитами или дополнить классические антипаразитарные методы лечения.

Существенный вклад в создание лекарственных средств и БАД противопаразитарного и нормализующего микробиоценоз кишечника действия внесли ученые стран СНГ (Пронченко Г.Е.,2013; Гламаздин И.Г., 2016; Медведева С.А.,2003). Они ведут поиск перспективных в этом отношении местных растительных ресурсов, их химико-биологическое изучение и проводят обширные исследования антипаразитарной и пребиотической активности как отдельных соединений, относящихся к различным классам, так и суммарных экстрактов из различных растений, которые сочетаются при этом с проявлениями ими других видов биологической активности (противовоспалительной, гепатопротективной, антиоксидантной, антимикробной и др.).

В Узбекистане проведены научные исследования по созданию лекарственных средств и БАД противопаразитарного и нормализующего микробиоценоз кишечника действия (Дехкан-Ходжаева Н.А.,1970; Осипова С.О.,1988; Огай Д.К.,2012) однако, в частности не проведены научные исследования по совершенствованию фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы.

Таким образом, несмотря на имеющийся прогресс, проблема поиска новых противопаразитарных средств с учетом воздействия их на микробиоценоз кишечника с целью выявления их механизма действия по эрадикации возбудителей паразитозов и восстановления гомеостаза организма остается открытой, что определяет актуальность и научно-практическую необходимость данной диссертации.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ АН РУз: в 2012-2014гг. № ФА-А10-Т203 «Разработка препаратов с антипаразитарной, антибактериальной, антигрибковой и пребиотической активностью на основе природных соединений из растений Узбекистана», в 2015-2017гг. № ФА-А11-Т037 «Разработка средств с пребиотической активностью на основе полисахаридов и биологически-активных добавок (БАДов), обладающих антихолестеринемическими свойствами на основе низкомолекулярных белков» и №ФА-А11-Т035 «Создание комплексных широкого спектра действия противогельминтного и противолямблиозного препаратов», а также действующего проекта 2018-2020гг. №ПЗ-20170929757 «Пектиновые полисахариды из местного растительного сырья в качестве пребиотических средств, обладающих антибактериальной активностью».

Цель исследования - фармакологическая оценка антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы, выделенных из местного растительного сырья и оценка возможности их использования в практической медицине.

Задачи исследования:

провести скрининговые исследования соединений терпеноидной и полифенольной структуры, выделенных из местных растений, на течение паразитарной (гименолепидоз, аспиклууроз, лямблиоз) инвазии в серии опытов у лабораторных животных;

провести оценку пребиотической активности индивидуальных и суммарных соединений углеводной природы из местного растительного сырья в серии опытов *in vitro* и *in vivo*;

провести сравнительное изучение наиболее активных из исследованных растительных соединений, обладающих антипаразитарным действием с такими известными средствами, используемыми в этом случае, как Гелрем и Антигельминт, и обладающих пребиотическим действием с наиболее активным в этом плане препаратом Дюфалак, определить оптимальные действующие дозы и концентрации;

определить наличие у исследованных веществ, представляющих определенный практический интерес других возможных биологических эффектов (гепатопротекторного, иммуностропного и др.);

провести изучение вновь разработанных противопаразитарных средств (композиции синтетических и природных соединений) в сравнении с Альбендазолом и Азинокс) в серии опытов *in vivo*;

охарактеризовать общепарамакологическое действие изученных средств на организм экспериментальных животных;

Объектом исследования являлись соединения, выделенные из местного растительного сырья, относящиеся по химическому строению к

стероидам, полифенолам и углеводам, а также композиции синтетических средств и природных соединений.

Предметом исследования явились фекальные массы и кишечное содержимое лабораторных животных с экспериментальными моделями паразитозов - гименолепидозом (*Hymenolepis nana*), аспиклуруозом (возбудитель *Aspiculuris tetraptera*) - используется в качестве экспериментальной модели энтеробиоза человека, и лямблиозом (*Lambliamuris*), а также с экспериментальным антибиотико-ассоциированным дисбактериозом белых мышей; количественные и качественные показатели испытуемых микроорганизмов: местные штаммы бифидо- и лактобактерий (пребиотическое действие), а также стандартный ряд патогенных штаммов (антимикробное действие); биохимические и иммунологические показатели биоматериалов подопытных животных - кровь и сыворотка крови, ткани печени и селезенки, слизистая брюшной полости.

Методы исследования. В работе использовались паразитологические, микробиологические, биохимические, иммунологические и фармакологические методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые проведено скрининговое исследование разнообразных соединений, выделенных из местного растительного сырья, с целью выявления их антипаразитарных свойств одновременно на 3 экспериментальных моделях кишечных паразитозов у животных – гименолепидозе, аспиклуруозе (адекватная модель энтеробиоза) и лямблиозе;

впервые показано, что в рядах исследованных растительных соединений отдельных химических групп (особенно среди гликозидных производных генинов спиростана и фурастана, лактонов, полифенолов) имеются высокоактивные вещества, выявлена взаимосвязь «структура-активность»;

впервые выявлены и охарактеризованы пребиотические свойства соединений углеводной структуры, выделенных из местного растительного сырья, дана характеристика их иммунологических свойств;

на основе исследованных растительных и синтетических соединений впервые созданы и изучены новые комплексные противопаразитарные препараты «Экдинокс» (экдистен+азинокс) и «Альпек» (альбендазол+пектин), превосходящие по своей эффективности и токсикологическим показателям уже применяемые Азинокс и Альбендазол;

впервые изучено воздействие экдинокса и альпека на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (гепатотропное действие и воздействие на метаболическую активность нормальной микрофлоры кишечника);

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на различных экспериментальных моделях кишечных паразитозов в сравнении с известными широко применяемыми средствами «Гелрем» и «Антигельминт» выявлены наиболее активные соединения растительного

происхождения с антипаразитарными свойствами, установлены их оптимальные действующие дозы;

по результатам проведенных исследований разработаны суммарные препараты «Гельминтабс», «Флавоцид» и «Ферулямб» с расширенным радиусом антипаразитарного действия;

обобщены данные по эффективности пребиотического действия соединений углеводной природы из местного растительного сырья в сравнении с известным широко применяемым препаратом «Дюфалак», выявлены наиболее активные из них, определены оптимальные концентрации действующих пребиотиков;

предложен новый метод повышения эффективности технологии производства пробиотиков, сущность которого заключается во внесении пектиновых полисахаридов из Ферулы кухистанской (*Ferula kuhistanica*) в качестве субстрата (пребиотика) на этапе приготовления питательных сред для селекции местных пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл;

разработаны комбинированные противопаразитарные препараты «Экдинокс» и «Альпек» с выявленными протективными свойствами для макроорганизма, определены оптимальные действующие дозы препаратов и области их применения в медицинской практике.

Достоверность результатов исследований подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством выбранного материала, достаточным количеством экспериментальных животных, современностью использованных методов, на основе взаимодополняющих паразитологических, микробиологических, биохимических, иммунологических, фармакологических и статистических методов для оценки эффективности фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в том, что впервые проведено исследование антипаразитарного и пребиотического действия соединений терпеноидной, полифенольной и углеводной природы из местного растительного сырья соответственно на моделях паразитозов и дисбактериоза кишечника животных, полученных экспериментальным путем (при этом механизм действия веществ с пребиотическими свойствами подтвержден в опытах *in vitro*).

Практическая значимость результатов заключается в том, что проведенные исследования привели к созданию антипаразитарных (Гельминтабс, Флавоцид и Ферулямб), пребиотических (арабиногалактан и

пектиновые полисахариды Ферулы кухиستانской) и комплексных (Экдинокс и Альпек) препаратов для внедрения в медицинскую практику.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы:

получен патент «Средство для лечения гименолепидоза» (№IAP 05331). Это средство позволяет повысить качество терапии паразитарных инвазий среди населения;

получен патент «Способ получения антигельминтного средства» (№IAP 05484). Это средство позволяет повысить качество профилактики распространения глистной инвазии среди различных слоев населения;

получен патент «Способ получения арабиногалактана, обладающего пребиотической активностью» (№IAP 05620). Это средство позволяет повысить качество профилактики и терапии нарушений микрофлоры кишечника среди различных слоев населения;

Утверждены методические рекомендации «Технология производства пробиотических препаратов с применением пектиновых полисахаридов из Ферулы кухиستانской, обладающих пребиотической активностью» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-д/120 от 23 мая 2018 года). Данные методические рекомендации позволяют сократить производственные затраты по выпуску препаратов «Бифидумбактерин» и «Лактобактерин».

Полученные результаты по совершенствованию фармакологической оценки антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность внедрены в производственную практику предприятия ООО «OROM-BIOPREPARAT» г.Ташкента по выпуску лиофилизированной биомассы «Бифидумбактерина» и «Лактобактерина» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-з/40 от 08.06.2020года). Внедрение основных результатов исследования способствовало сокращению производственных затрат на 25%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе, 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 54 научных работы, из них 13 статей, в том числе 11 в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертаций, а также получены 3 патента.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о кишечных паразитозах, нарушениях микрофлоры кишечника и способах их лечения»** излагаются современные данные, характеризующие особенности этиопатогенеза и лечения кишечных паразитозов и нарушений микрофлоры кишечника. Проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза паразитарных инвазий и дисбиотических явлений кишечника, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов лечения, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика основных экспериментальных материалов и методов исследования»** описаны лабораторные животные, на которых проводили исследования (вид, пол, масса), отражены экспериментальные модели, методы культивирования и определения эффективности изученных соединений. В работе исследовали следующие вещества: фитоэкдистероиды экдистерон (20-гидроксиэкдизон), 2- дезоксиэкдистерон, интегристерон А, полиподин В и циастерон, витанолиды (физангунолид, 24,25-эпоксивитанолид Д, 14 α -оксииксокарпанолид, иксокарпалактон А иксокарпанолид, витафизанолид, 28-оксивитафизанолид, витастрамонолид, физапубесцин) стероидные генины ряда спиростана и фуростана (тигогенин, гитогенин, агигенин, аллиогенин, (25S)-рускогенин, сепагенин, анзуругенин А, анзуругенин С, неотигогенин, неоагигенин, диосгенин, юккагенин), а также гликозиды генинов ряда спиростана (каратавиозид А, аллиоспирозид А, аллиоспирозид В, аллиоспирозид Д, биозид неотигогенина) и фуростана (томатозид А, нолинофурузид С, нолинофурузид F, аллиофурузид); сесквитерпеновые лактоны (танахин, танацин, танапсин, тахиллин, тавулин, артемизинин, дигидроартемизинин артеаннуин В, репин, акроптилин, гирканин, леукомизин, аустрицин, бадхызин, игалан, алантолактон, изоалантолактон) и суммарный лактоносодержащий препарат, условно названный «Гельминтабс»; полифенолы – флавоноиды (оробол, формононетин,

генистин, биоханин лютеолин, хризозериол, цинарозид, термопозид, галангин, мирицетин, хапозид глабрин, глаброл, леманин и халкон аммотамнидин), а также суммарный флавоноидсодержащий препарат, условно названный «Флавоцид»; препарат из экстракта камеди - смолы корней *Ferula tadshikorum*, условно названный «Ферулямб», имеющий в своем составе несколько серосодержащих соединений алифатического ряда, производные тиофена, кумарины и их производные, а также ряд терпенов; углеводы – (арабиногалактан, пектиновые полисахариды, инулин, фруктоолигосахариды); композиции синтетических средств и природных соединений - препарат «Экдинокс» - конъюгат синтетического антипаразитарного препарата празиквантел («Азинокс») и экдистена - адаптогена растительного происхождения на основе фитоэкдистероида экдистерона; препарат «Альпек», получен технологией механохимической модификации субстанции антипаразитарного препарата альбендазола, относящегося к бензимидазольному ряду, природным полимером пектином из *Ferula kuhistanica*.

Соединения получены из лабораторий: химии гликозидов, химии кумаринов и терпеноидов, химии высокомолекулярных соединений, технологии синтетических препаратов ИХРВ АН РУз.

Эксперименты проведены на белых беспородных мышках самцах массой тела 18-20г, золотистых хомяках обоего пола (средняя масса тела 120г), белых беспородных крысах самцах массой тела 180-200г. В подопытных и контрольных группах было по 6 животных на каждую дозу.

Диапазон антипаразитарного действия и эффективность исследуемых соединений определяли на экспериментальных моделях основных кишечных паразитозов животных (на стадиях развития), которые широко используются для изучения патогенеза и создания противопаразитарных средств (Лькова Н.И., 1994; Byrd L.G. et al., 1994): гименолепидоз (имагинальная стадия развития карликового цепня *Hymenolepis nana*) у белых мышей; аспикулуроз (половозрелая стадия оксиуриды *Aspiculuris tetraptera*) белых мышей (используется в качестве экспериментальной модели энтеробиоза); описторхоз (*Opisthorchis leirneus*) золотистых хомячков (работа выполнена в Томском медицинском институте, Россия); лямблиоз белых мышей (вегетативные формы *Lambliia muris* и их цисты);

Эффективность препаратов определяли по интенс-эффективности (ИЭ), для вычисления которой сравнивали среднее число паразитов у вскрытых животных в опытной и контрольной группах и определяли ИЭ (в %) по формуле: $ИЭ = 100 (K - O) / K$, где K – среднее число паразитов в контрольной группе; O – среднее число паразитов в опытной группе (Хабриев Р.У., 2005). Применяемые инвазионные концентрации яиц и цист возбудителей (в диапазоне от 100 яиц/цист до 10 000) (Ириков О.А., 2007; Lin R.J., 2014) соответствуют использованным нами дозам.

При скрининговых исследованиях *in vitro* на наличие пребиотической активности растительных соединений применялись пробиотические препараты и пробиотические культуры: «Бифидумбактерин PL», состоящий

из *Bifidobacterium longum* 17х и *Propionibacterium avidum* 1 (Огай Д.К., 1998) и «Лактобактерин Ором», состоящий из: *Lactobacillus acidophilus* 180, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 906, *Streptococcus thermophilus* 108, 66–1413 и *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar. *diacetylactis* 13с65-64 (Огай Д.К., 1992), выпускаемые ООО «ОРОМ - BIOPREPARAT». Наряду с ними использованы отдельные культуры лактобацилл - *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 906, *L. plantarum* 42, *L. casei* 171, *L. rhamnosus* 925. Отбор штаммов производился по генетическим, физиолого-биохимическим, антогонистическим и технологическим свойствам (Огай Д.К., 2012). В питательную среду вносили исследуемые соединения в концентрации 0,25%. Инокулят, полученный при выращивании исследуемых культур вносили в количестве 1 мл на 9,0 мл среды в пробирке. Результат учитывали по количеству живых клеток в 1 мл культивируемой среды и выражали в Ig КОЕ/мл по методу, описанному Бондаренко В.М. (2007). Кислотообразующую активность штаммов-продуцентов определяли по титруемой кислотности при культивировании бактерий в адекватной питательной среде по методу, описанному Креккером Л.Г. (2010).

Для подтверждения результатов опытов *in vitro* на экспериментальной модели антибиотико-ассоциированного дисбактериоза беспородных белых мышей (инициирован введением гентамицина (KRKA, Словения) в желудок в дозе 3 мг/кг два раза в день в течение 7 суток) с целью выявления пребиотического действия исследуемых соединений определяли количество жизнеспособных микроорганизмов в пересчете на 1г фекалий (КОЕ·г⁻¹) высевом соответствующих десятикратных разведений суспензий биоматериала на плотные питательные среды и подсчетом выросших колоний бактерий по истечении времени инкубирования с учетом степени разведения фекалий и величины посевной дозы по формуле: $M=N \times 10^{n+1}$, где M - микроорганизмов в 1г фекалий, N- количество выросших в чашке колоний, n- степень разведения фекалий, как описано Чичериным И.Ю. (2013). Учет результатов исследования опытов *in vitro* и *in vivo* включал в себя идентификацию вида по Дж.Хоулту (1997) и определение количества микроорганизмов по вышеописанным методам.

Для изучения гепатотропного действия исследуемых соединений у крыс вызывали модель экспериментального гелиотринового гепатита (Абдуллаев Н.Х., 1978). Используя биохимические методы исследования в сыворотке крови животных определяли активность ферментов аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) (Reitman S., Frankel S., 1957), щелочной фосфатазы (ЩФ) (Bessey O. et al., 1946) и общего содержания белка (рефрактометрически). Непосредственно в ткани печени определяли содержание гликогена (Lo S. et al., 1970) и малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д. и Гаришвилли Т.Г., 1977), молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) (Gutman I., Wohlfeld A., 1974; Friedeman T, Naugen G., 1943). На основании полученных данных рассчитывали окислительно-восстановительный потенциал системы МК\ПВК (ОВП МК\ПВК) в гепатоцитах (Райскина М.Е. с соавт., 1970).

Исследование иммуностропного действия проводили на интактных белых беспородных мышах и животных с развившимся вторичным иммунодефицитным состоянием вследствие их однократного тотального облучения в сублетальной дозе 5Гр на γ -медицинском облучателе Theratron с мощностью 1,2Гр\мин. Время облучения 20 мин, расстояние от трубки до поверхности тела животных 65см, источник получения ^{60}Co . Влияние исследуемых веществ, которые вводили в желудок одновременно с иммунизацией, оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей на 5-й день после антигенной нагрузки эритроцитами барана (ЭБ) внутрибрюшинно в дозе 2×10^7 /мышь по Jerne N.K. и Nordin A.A. (1963). Помимо числа АОК в селезенке подсчитывали общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, брыжеечные лимфатические узлы) органах иммунитета. В случае использования облученных животных исследованные вещества вводили мышам через 5 суток после их облучения орально однократно, одновременно животных иммунизировали ЭБ. На 5-ые сутки после этого их брали в опыт.

Для изучения влияния исследуемых веществ (вводились за сутки до начала опыта) на изменение функциональной активности перитонеальных макрофагов их извлекали, промыванием брюшной полости 3мл среды 199 с гепарином, дважды отмывали холодной водой и доводили до необходимой концентрации клеток. Исследование функциональной активности фагоцитов проводили с использованием стандартных микросфер латекса диаметром 1,2 мкм (Пастер Е.У., 1989., Фрейдлин И.С., 1984). Рассчитывали процент активно фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата и фагоцитарный индекс, соответствующий числу частиц латекса, поглощенных одним макрофагом.

Кроме этого, проводили обще-фармакологические (Хабриев Р.У., 2005), а при необходимости и токсикологические исследования, руководствуясь положениями инструкции по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств ФК МЗ РУз

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ «Excel» с использованием t –критерия Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Результаты изучения природных соединений, выделенных из флоры Узбекистана на антипаразитарную активность»** были изучены растительные соединения на экспериментальных моделях основных кишечных паразитозов животных. Используемые дозы соединений: для фитоэкдистероидов, витанолидов и стероидных генинов -10 мг/кг, полифеноловоов -50 мг/кг, лактонов -20 мг/кг.

Так, при определении противогельминтной активности фармакологических веществ, относящихся к стероидным соединениям: фитоэкдистероидам, витанолидам, стероидным генинам и гликозидам ряда спиростана и фуростана (их гликозидам) обнаружена противовоцестодозная активность этих природных соединений, которая, как правило,

превалировала над их антинематодозной активностью. И, хотя выявленная эффективность оказалась ниже эффективности широко используемого лекарственного средства празиквантела, необходимо учитывать выявленное ранее разнообразие благотворного (адаптогенное, противоопухолевое, иммуностимулирующее, гипохолестеринемическое, фунгицидное и др.) влияния этих соединений на макроорганизм (Володин В.В., 2003; Кинтя П.К., 1979; Gupta V., Keshari V.V., 2013) и достаточно выраженное гепатотоксическое действие самого празиквантела (Машковский М.Д., 2008).

Проводимое в Институте параллельно данной работе исследование антигеминолепидозной активности *in vivo* синтезированных производных алкалоида цитизина, N-метилцитизина, N-бензильных производных и 3-бромцитизина с нашим участием было сопряжено с обнаружением у отдельных соединений этого ряда выраженного антилейшманиозного действия в опытах *in vitro*. Следовательно, цитизин и продукты его синтетической модификации могут представлять определенный интерес в качестве средств, оказывающих расширенное антипаразитарное действие (Рахимов Ш.Б. и др., 2013).

Среди изученных природных соединений в рамках обозначенной тематики наибольший интерес представляли сесквитерпеновые лактоны, выделенные из местной флоры, для которых оказалось характерно достаточно эффективное антигельминтное действие, более выраженное в отношении нематод, чем цестод, что согласуется с литературными данными (Reña-Espinoza M. et al., 2016, Hrckova G. et al., 2013). Анализ его выраженности у данной группы соединений, относящихся к различным типам (гваянолидам, гермакранолидам, эвдесманолидам и кадинанолидам), с позиции рассмотрения особенностей строения углеводного скелета показал, что эти сесквитерпеновые лактоны имеют в своей структуре некоторые фармакофорные функциональные фрагменты: α -метиленовый γ -лактонный цикл, экзометиленовая группа, находящаяся в сопряжении с лактонной СО-группой, циклогексадиеновая α, β -ненасыщенная кетонная группы, а также эпоксидные или пероксидные группы, благодаря которым они могут присоединять сульфгидрильные группы энзимов при нейтральных рН, тем самым блокируя жизненно важные ферментные системы паразитирующих организмов.

Наиболее активными по антигельминтной активности оказались индивидуальные лактоны из лактонсодержащих растений: девясила большого, пижмы ложнотысячелистниковой и полыни однолетней. В связи с этим и учитывая возможный потенцирующий эффект при их совместном применении (в сравнении с индивидуальными соединениями) (Абдурахманова Н.А., 2011), на их основе был создан препарат «Гельминтабс» (смотрите таблицу 1), который имеет ряд определенных преимуществ перед препаратом сравнения «Гелрем» - антигельминтное средство растительного происхождения. Он практически не токсичен ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) и оказывает целый ряд сопутствующих позитивных действий-

входящие в его состав лактоны обладают противовоспалительным, гепатопротекторным, желчегонным и другими эффектами (Сыров В.Н. и др. 1991; 2007; Турсунова Н.В. и др. 2002; Набиев А.Н., 2002).

Таблица 1

Выраженность антигемнолепидозной и антиаспикулуриозной активности препаратов «Гельминтабс» и «Гелрем» (M±m, n=10)

Условия эксперимента	Дозы, мг/кг	Количество обнаруженных паразитов при вскрытии, экз.	p	Интенсивность, %
Антигемнолепидозная активность				
Контроль	-	16,8±2,1	-	-
«Гельминтабс»	10	0,9±0,31	<0,001	94,6
	20	0,5±0,22	<0,001	97,0
Гелрем	50	6,9±1,6	<0,001	60,7
Антиаспикулуриозная активность				
Контроль	-	51,6±6,6	-	-
«Гельминтабс»	10	0,2±0,13	<0,001	98,8
	20	0	<0,001	100,0
Гелрем	50	25,5±3,4	<0,001	51,7

Из изученных полифенольных соединений наиболее активным в отношении антигельминтного действия оказался халкон аммотамнидин. При этом его выраженная антигельминтная активность проявилась в отношении жизнеспособности сразу 2 видов паразитов из класса плоских червей - *Hymenolepis nana* и *Opisthorchis leirneus*. Однако, ввиду технологических сложностей и высокой себестоимости выделения индивидуального аммотамнидина из дикорастущего многолетнего травянистого растения *Ammothamnus Lehmannii* (сем. Fabaceae – бобовые), произрастающего на территории Узбекистана, был разработан препарат «Флавоцид», состоящий из суммы флавоноидов *A. Lehmannii* (куда входит и аммотамнидин), который в дозе 50 мг/кг превосходил антицестодозную эффективность такого известного средства, как «Антигельминт» (500мг/кг) (смотрите таблицу 2).

Таблица 2

Влияние пятикратного введения суммы флавоноидов *A. Lehmannii* на жизнеспособность *Hymenolepis nana* в сравнении с антигельминтом (M±m; n=8-10)

Условия эксперимента,	Кол-во обнаруженных	p	Интенс
-----------------------	---------------------	---	--------

мг/кг	паразитов после лечения		-эффективность, %
Контроль	22,0±0,93		-
Сумма флавоноидов <i>A. Lehmannii</i> , 50 мг/кг	0,88±0,12*	<0,001	96,0
Антигельминт, 500 мг/кг	8,3±0,21	<0,001	62,2

Примечание: *-достоверность различий между группами сравнения (p<0,001)

Интересен и тот факт, что инвазия карликовыми цепнями сопровождается генотоксическими и цитотоксическими эффектами в соматических и генеративных клетках хозяина (Бекиш В.Я., 2004), что обуславливает применение антиоксидантной терапии при лечении данной группы заболеваний, а аммотамнидин, как и большинство флавоноидов, проявил себя в ряде случаев высоким антиоксидантным действием (Зверев Я.Ф. 2017).

При исследовании антипротозойной активности изучаемых соединений в разных дозах на жизнеспособность цист и трофозоитов *Giardia muris* в опытах *in vivo* противоямблиозный эффект выявлен у некоторых из лактонов, особенно репина акроптилина и гирканина, выделенных из *Acroptilon repens*, а ранее определялся у фитоэйдстероидов, особенно экидистерона (Исламова Ж.И.2005). Но наиболее активно проявил себя суммарный экстракт камеде-смолы *Ferula tadshikorum* («Ферулямб»), который по своей противоямблиозной активности (96,8%) в 2 раза меньшей дозе (250мг/кг) значительно превосходил «Антигельминт» (500мг/кг), что указывает на перспективность его применения в качестве противоямблиозного средства (смотрите таблицу 3) и соответствует современным мировым тенденциям (Neiva V.,2014; Muller S.,2016).

Таблица 3

Влияние введения экстракта *Ferula tadshikorum* на жизнеспособность *Giardia muris* в сравнении с «Антигельминтом» (M±m; n=8-10)

Условия эксперимента	Доза мг/кг	Обнаружено паразитов после вскрытия, экз.	Интенс- эффективность, %
Контроль	-	3134±277,1	-
Экстракт <i>Ferula tadshikorum</i>	50	1204±86,4*	61,6
	100	545±33,6*	82,6
	250	99±6,3*	96,8
	300	96±5,9*	96,9
Антигельминт	500	850±70,9*	72,8

Примечание: * - достоверные различия с контролем (p< 0,05).

Таким образом, решение проблемы разработки эффективных малотоксичных антипаразитарных средств может заключаться в создании препаратов на основе суммы близких по химической структуре соединений,

которые потенцируя свои действия, могут проявить более выраженную активность, чем индивидуальные вещества.

В последнее время скрининг антипаразитарной активности исследуемых веществ, относящихся к различным классам природных соединений, проводится параллельно с изучением их антимикробной активности (Farhana Y. et al., 2016; Das S. et al., 2017). Проведены исследования стероидных генинов и их гликозидов спиростанового и фуростанового ряда, а также природных алкалоидов деоксивазицинона, макиназолинона и различных их производных, которые показали перспективность использования некоторых соединений из этих классов в качестве потенциальных антибактериальных и антимикотических средств при наличии у них выявленной нами ранее антигельминтной активности (Исламова Ж.И. и др., 2016).

В четвертой главе диссертации **«Поиск веществ растительного происхождения на наличие пребиотической активности и оценка их эффективности в опытах *in vitro* и *in vivo*»** были исследованы вещества углеводной природы: арабиногалактан, пектиновые вещества, инулин, фруктоолигосахариды из местных углеводоносных растений: Лопуха гладкосемянного (*Arctium leiospermum*) и топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) из сем. *Asteraceae*, а также Ферулы кухистанской (*Ferula kuhistanica*) семейства *Apiaceae*. Соединения, выделенные из этих растений, в определенной степени стимулировали рост и развитие местных штаммов пробиотических микроорганизмов – бифидобактерий и лактобацилл, однако, наиболее значимые результаты были получены для арабиногалактана и пектиновых полисахаридов из Ферулы кухистанской.

Арабиногалактан в системе опытов *in vitro* оказывал стимулирующее влияние на рост и развитие микроорганизмов при добавлении как к ассоциированным пробиотическим культурам, так и к отдельным штаммам пробиотических монокультур, при этом не уступая и, даже, действуя несколько более эффективно в отношении известного пребиотического средства лактулозы (препарат «Дюфалак»), а также по сравнению с широко применяемым яблочным пектиновым полисахаридом (ППС-Я) (смотрите таблицу 4).

Однако, ввиду выявленной экономической нерентабельности выделения арабиногалактана из Ферулы кухистанской, дальнейшее свое потенциальное развитие получили пектиновые полисахариды (ППС-Ф) из этого растения.

При сопоставлении роста исследуемых культур на стандартных средах и на средах с добавками исследуемых субстанций (ППС-Ф, ППС-Я и пектиновые полисахариды из мандариновых корок (ППС-М)) выявлено, что наиболее эффективным оказалось влияние пектиновых полисахаридов на болгарские палочки *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 906. Так, в табл.5 показано, что титр живых клеток при внесении в среду ППС-Ф составил 12.66, ППС-Я -12.03, а ППС-М-12.40 lg КОЕ/мл. Причем, если стимуляционный эффект ППС-Ф был самым высоким и составлял 21,2%, эффект ППС-Я, ППС-М и лактулозы был только 15.2, 18.7 и 15,5% (смотрите таблицу 5).

При исследовании влияния пектиновых полисахаридов и лактулозы на жизнеспособность *Bifidobacterium longum* 17х + *Propionibacterium avidum* 1, стимулирующий эффект эффект ППС-Ф, ППС-Я, ППС-М и лактулозы составлял 19.7,10.9,18.8 и 20.1%, а на жизнеспособность *Lactobacillus rhamnosus* 925 – 13.9, 6.1, 10.8 и 13.2%.

Таблица 4

Влияние арабиногалактана из *Ferula kuhistanica* на жизнеспособность исследуемых пробиотических культур в опытах *in vitro*

Условия эксперимента	Lg КОЕ/мл	p	Эффект в % к контролю, принятому за (100%)	Общая титруемая кислотн., °Т
<i>Bifidobacterium longum</i> 17х + <i>Propionibacterium avidum</i> 1				
MRS бульон с глюкозой (контроль)	8,89±0,23	-	100	150
MRS бульон+арабиногалактан	10,75±0,27	<0,001	120,9	190
MRS бульон + ППС-Я	9,86±0,28	<0,02	110,9	162
MRS бульон + лактулоза	10,68±0,37	<0,001	120,1	180
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> 906				
MRS бульон с глюкозой (контроль)	10,45±0,48	-	100	160
MRS бульон+арабиногалактан	12,65±0,35	<0,002	121,0	185
MRS бульон + ППС-Я	12,03±0,50	<0,05	115,2	165
MRS бульон + лактулоза	12,07±0,54	<0,05	115,5	180
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 925				
MRS бульон с глюкозой (контроль)	10,33±0,38	-	100	130
MRS бульон+арабиногалактан	12,4±0,41	<0,002	120,0	165
MRS бульон + ППС-Я	10,95±0,42	>0,05	106,1	128
MRS бульон + лактулоза	11,7±0,48	<0,05	113,3	149

Примечание. Количество живых клеток в 1 мл культивируемой среды выражено в lg КОЕ/мл,

Активная утилизация пребиотиков микроорганизмами соответствует увеличению кислотообразования в культивируемой среде, поскольку если при выращивании в стандартном MRS бульоне общая титруемая кислотность соответствует от 130 до 160 °Т, то с добавками растительных полисахаридов, как и лактулозы значительно больше и составляет 135-190°Т.

В экспериментах при исследовании пектиновых полисахаридов в качестве сорбентов для приготовления пробиотических препаратов для ППС-Ф в наиболее оптимальной 1% концентрации выявлена более высокая адсорбционная способность живых иммобилизованных клеток пробиотических культур в сравнении с ППС-Я.

Таблица 5

Влияние исследуемых пектиновых полисахаридов и лактулозы на жизнеспособность *Lactobacillus del. subps bulgaricus* 906

Условия эксперимента	lg^{10} КОЕ/мл	p	Эффект в % к контролю, принятому за (100%)	Общ. титр-ая кисл-сть, °T
MRS бульон с глюкозой(контроль)	10,45±0,48		100	160
MRS бульон +ППС-Ф	12,66±0,70	<0,05	121,24	190
MRS бульон +ППС-Я	12,03±0,50	<0,05	115,2	165
MRS бульон +ППС-М	12,40±0,62	<0,05	118,66	170
MRS бульон + лактулоза	12,07±0,54	<0,05	115,5	180

Возможно, это объясняется физико-химическими особенностями этих пектиновых полисахаридов. При этом полученные нами данные свидетельствуют о сохранении нативной структуры бифидобактерий и лактобактерий, использующих ППС-Ф для роста и размножения в созданных микроаэрофильных условиях, что особенно важно для селекции пробиотических штамов (Огай Д.К.,2001).

Результаты опытов *in vitro* для ППС-Ф подтвердились на мышах с экспериментальным антибиотико-ассоциированным (гентамицин) дисбактериозом в дозах сопоставимых с лактулозой. Результаты бактериологического исследования фекалий подопытных животных показали глубокие дисбиотические изменения в составе кишечной микрофлоры под воздействием перорального введения гентамицина. При этом визуальное дисбиотические изменения у животных проявлялись гипокинезией и неоформленностью стула. На фоне развивающегося дисбактериоза установлен позитивный эффект введения ППС-Ф, более выраженный чем у лактулозы, на количество жизнеспособных бифидобактерий и лактобактерий, содержащихся в фекалиях животных опытных групп (смотрите таблицу 6).

Таким образом, полученные экспериментальные данные говорят о потенциальной возможности использования ППС-Ф, оказывающих безопасное и положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и состояние животных, в качестве

эффективного пребиотического средства. Учитывая это, они были внедрены в производство пробиотических препаратов ООО «ОРОМ - BIOPREPARAT» с целью повышения эффективности их технологии, что имеет важное практическое значение для отечественного здравоохранения.

Таблица 6

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом белых мышей с антибиотико-ассоциированным дисбактериозом, вызванном гентамицином, на фоне энтерального введения пектиновых полисахаридов из *Ferula kuhistanica* и лактулозы (n=8)

Вводимые препараты	Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, (КОЕ•г ⁻¹)	
		1-3	7
Препараты не вводили (интактные)	Бифидобактерии	$(4,6 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$(4,3 \pm 0,7) \cdot 10^6$
	Лактобактерии	$(3,4 \pm 0,7) \cdot 10^8$	$(3,3 \pm 0,8) \cdot 10^8$
Гентамицин (контроль)	Бифидобактерии	$(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^6$	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^4$
	Лактобактерии	$(1,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(1,1 \pm 0,5) \cdot 10^6$
Гентамицин + Лактулоза	Бифидобактерии	$(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(4,2 \pm 0,7) \cdot 10^7$
	Лактобактерии	$(2,2 \pm 0,8) \cdot 10^7$	$(3,1 \pm 0,5) \cdot 10^8$
Гентамицин + ППС-Ф	Бифидобактерии	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(5,6 \pm 0,6) \cdot 10^8$
	Лактобактерии	$(2,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(3,8 \pm 0,6) \cdot 10^9$

Также установлено, что арабиногалактан (АГ) и пектиновые полисахариды (ППС) из Ферулы кухистанской проявляют себя в качестве эффективных стимуляторов иммуногенеза в организме животных. Их введение интактным мышам и мышам с вторичным иммунодефицитным состоянием (облучение) стимулирует процесс первичного антителообразования, проявляющийся увеличением в селезенке животных АОК, секретирующих IgM в ответ на иммунизацию ЭБ. Отмечено также повышение общей клеточности центральных и периферических органов иммунитета, выявлена их способность оказывать влияние на поглотительную функцию перитонеальных макрофагов - отмечается достоверное увеличение числа клеток, захватывающих частицы латекса. При этом заметно повышается фагоцитарный индекс. Таким образом, арабиногалактан и пектиновые полисахариды, выделенные из *Ferula kuchistanica* способны при оральном введении животным оказывать стимулирующее влияние на

иммунную реактивность, воздействуя как на факторы гуморального иммунитета, так и активируя функциональное состояние клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы.

В пятой главе **«Перспективы создания комплексных противопаразитарных препаратов»** рассмотрены возможности использования разработанных в Институте комплексных препаратов «Экдинокса» и «Альпека» при лечении кишечных паразитозов. Многообразие нарушений функций печени как токсического, так и вирусного происхождения является эндемичной патологией для нашего региона и формирует проблему медикаментозной коррекции сочетанной патологии паразитозов и гепатитов различной этиологии (Абидов А.Б. 2008). В связи с этим, лечение гельминтозов синтетическими противопаразитарными препаратами, обладающими, хотя и не явно выраженной, гепатотоксичностью, может привести к ряду нежелательных эффектов со стороны макроорганизма. Использование комплексного препарата «Экдинокс», полученного в лаборатории технологии синтетических препаратов на основе природного соединения экдистерона (экдистен), обладающего адаптогенной и гепатозащитной активностью (Сыров В.Н., 1995) и синтетического антигельминтного средства азинокса (Машковский М.Д., 2008) при лечении гименолепидоза не только дает возможность значительно (в 2 раза) уменьшить дозу синтетического препарата, не уменьшая при этом его специфическую активность, но и почти полностью предотвращает возникновение нежелательного воздействия на метаболически-функциональное состояние печени как у интактных животных, так и, что особенно важно подчеркнуть, в условиях гелиотринового гепатита.

Использованная технология механохимической модификации субстанции известного антипаразитарного препарата альбендазола (имеющего плохую растворимость), относящегося к бензимидазольному ряду, природным полимером (пектин из Ферулы кухистанской) для повышения растворимости привела к созданию комплексного противопаразитарного препарата «Альпек».

Противонематодозная активность Альпека изучалась на половозрелой стадии развития *A. tetraptera*. На половозрелой стадии развития *A. tetraptera* Альпек показал выраженную активность в сравнении с альбендазолом.

Обоснована также целесообразность использования Альпека и в качестве антилямблиозного средства, что подтверждается результатами наших исследований, показавших его преимущество в сравнении с альбендазолом и в этом случае.

Следует также отметить, что использование пектина из Ферулы кухистанской в созданной композиции «Альпек» обусловило не только повышение растворимости альбендазола и увеличение его биодоступности (повышение антипаразитарного эффекта), но и появление пребиотических свойств у препарата, что ведет к нивелированию ингибирующего действия самого альбендазола на жизнеспособность бифидобактерий и

лактообактерий, выявленное условиях *in vitro* и *in vivo* Гламаздиным И.Г.(2016).

Нельзя также обойти вниманием и тот факт, что системное действие альбендазола связано с его активным метаболитом — сульфоксидом альбендазола, который образуется в печени, в связи с чем имеется вероятность токсического поражения органа с увеличением до высоких значений уровня трансаминаз и развития желтухи (Тумольская Н. И., 2005.). В связи с этим было проведено исследование влияния альпека и альбендазола на метаболически-функциональное состояние печени. Эти исследования показали, что при введении крысам с гелиотриновым гепатитом альбендазола действительно наблюдались, серьезные негативные изменения со стороны пораженного органа: активность АЛАТ увеличивалась в 4 раза, АсАТ и ЩФ в 2 раза, содержание общего белка уменьшалось в 1,3 раза. Особое внимание обращает на себя нарушение гликогенсинтезирующей функции печени - содержание гликогена в печени крыс с гелиотриновым гепатитом и введением альбендазола было на 68,7 % ниже, чем у интактных животных.

Применение Альпека у крыс в этих условиях сопровождалось заметным улучшением метаболически-функционального состояния печени, которое выразилось в явной тенденции к нормализации всех рассматриваемых показателей. Все это свидетельствует о том, что Альпек имеет значительные преимущества перед альбендазолом при лечении паразитарных инвазий, особенно на фоне развития печеночной патологии.

В шестой главе **«Фармакологическая характеристика некоторых разработанных средств, представляющих практический интерес»** при изучении общефармакологических свойств рассмотренных растительных и комбинированных (природно-синтетических) средств, представляющих наибольший интерес, выделялось незначительное успокаивающее действие на ЦНС гелминтабса, альпека, пектиновых полисахаридов из *Ferula kuhistanica* и тонизирующее – экдинокса. Для всех них было характерно наличие определенного адаптогенного действия (наиболее выраженного у экдинокса, пектиновых полисахаридов из *Ferula kuhistanica* и альпека), а также противовоспалительного (наиболее выраженного у гелминтабса).

При проведении оценки возможных токсических эффектов исследуемых суммарных и комбинированных препаратов (особенно подробно гелминтабса и экдинокса) было установлено, что они при длительном введении животным не вызывают негативных изменений в структуре их жизненно важных органов, не приводят к патологическим изменениям в периферической крови и моче, не оказывают никаких неблагоприятных эффектов на функциональный статус организма.

Проделанная работа показывает, что проблема создания новых эффективных и малотоксичных антипаразитарных средств может быть во многом решена использованием для этой цели соединений терпеноидной и полифенольной структуры, а также созданием на их основе суммарных препаратов, активность которых зачастую превосходит эффект известных в

этом плане синтетических препаратов. Кроме этого, показана возможность широкого применения комбинированных средств, включающих природные и синтетические противопаразитарные субстанции, что приводит к уменьшению дозы последних, а значит и к снижению их токсичности при сохранении или даже увеличении специфического действия. В проведенных исследованиях также отражена значимая роль некоторых растительных соединений углеводной природы, обладающих пребиотическими свойствами, которую они могут играть и в случае индивидуального использования, и в производстве пробиотических препаратов. Многие из них показали более высокую пребиотическую активность, чем синтетическая лактулоза (препарат «Дюфалак»).

Весь представленный материал по сравнительному изучению антипаразитарного и пребиотического действия растительных веществ различных классов позволяет обоснованно наметить области их успешного применения в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Фармакологическая оценка антипаразитарной и пребиотической активности растительных веществ терпеноидной, полифенольной и углеводной природы» могут быть сделаны следующие выводы.

1. Проведенные исследования по выявлению антигельминтных свойств у природных соединений, выделенных из местной флоры: фитоэкдистероидов (5), витастероидов (9), стероидных генинов спиростанового и фурастанового ряда и их гликозидов (21), сесквитерпеновых лактонов (18) и полифенольных соединений (18) показали, что многие из них обладают как противоцестодозной (преимущественно соединения стероидной и полифенольной структуры), так и противонематодозной (преимущественно лактоны) активностью.

2. Среди исследованных индивидуальных соединений (ориентируясь по эффекту большинства из них) антигельминтная активность в целом возрастала в направлении: флавоноиды < фитоэкдистероиды < витастероиды < гликозиды стероидных генинов спиростанового ряда < гликозиды стероидных генинов фурастанового ряда < сесквитерпеновые лактоны. Наибольшую активность проявил суммарный полифенольный препарат «Флавоцид» из *A. Lehmannii* за счет входящего в его состав помимо флавоноидов высокоактивного халкона-аммотамнидина) и суммарный лактонсодержащий препарат «Гельминтабс» на основе лактонов, выделенных из *Inula grandis* L., *Tanacetum pseudoachillea* C. Winkl, *Artemisia annua* L. По выраженности своего действия они превосходили эффект используемых в настоящее время растительных средств «Гелрем» и «Антигельминт».

3. При оценке противоямблиозной активности изученных субстанций наибольшая эффективность выявилась у некоторых лактонов, относящихся по химическому строению углеродного скелета к: гвайанолидам- репина,

акроптилина, гирканина, выделенных из *Acroptilon repens* (L.)Dc.; гермакранолидам - танацин, танахин и эвдесманолидам- тахилин, танапсин, выделенных из *Tanacetum pseudoachillea* C. Winkl, а также к ряду аморфана- артемизинин и ряду кадинана – артенуин В, выделенных из *Artemisia annua* L. Высокая противоямблиозная активность обнаружена и у суммарного экстрактивного препарата, выделенного из *Ferula tadshikorum* «Ферулямб», содержащего кумарины, терпены, серосодержащие соединения алифатического ряда и др.

4. Растительные вещества углеводной природы: фруктоолигосахариды, инулин, арабиногалактаны, пектиновые полисахариды, выделенные из *Arctium leiospermum*, *Helianthus tuberosus* L., *Ferula kuhistanica* активно стимулируют рост и развитие местных штаммов пробиотических микроорганизмов – бифидобактерий и лактобацилл в опытах *in vitro*, сохраняя при этом их нативную структуру. По своей пребиотической активности они превосходили широко известные коммерческие средства - яблочный и цитрусовый пектины, а также, как правило, синтетический пребиотический препарат лактулозу («Дюфалак»).

5. Пектиновые полисахариды из *Ferula kuhistanica* оказывают выраженное пребиотическое действие в опытах *in vivo* на мышах с экспериментальным антибиотико-ассоциированным дисбактериозом в дозах сопоставимых с лактулозой, но проявляющееся в более выраженной степени. Они оказывают оптимизирующее влияние на нормальную микрофлору кишечника, улучшают физиологический статус животных, проявляют заметное иммуностимулирующее действие, особенно при развившемся вторичном иммунодефиците, вызванном радиоактивным облучением.

6. Выявлена возможность повышения антигельминтной активности и уменьшения токсичности при создании комбинированных препаратов, включающих природные и синтетические средства с аналогичным, хотя и выраженным в разной степени эффектом. Препарат «Экдинокс», созданный на основе экдистена (растительный препарат с выраженным протекторным действием на макроорганизм и обладающий слабой антигемнолепидозной активностью) и азинокса (синтетический препарат, применяемый при лечении гемнолепидоза) не только способствует увеличению эффективности вновь созданного средства по сравнению с азиноксом, но и практически полностью предотвращает его токсическое воздействие на организм (уменьшение негативного влияния на метаболически-функциональное состояние печени, особенно наблюдаемое в условиях экспериментального гелиотринового гепатита).

7. Показана целесообразность совместного использования пектиновых полисахаридов и синтетических антипаразитарных средств, что будет способствовать не только дегельминтизации организма, но и сохранению (стимуляции) полезной микрофлоры кишечника. Полученный путем механохимической обработки препарат «Альпек» на основе пектинов из *Ferula kuhistanica* и альбендазола проявляет более высокий антипаразитарный эффект (противонематодозный и противоямблиозный),

чем непосредственно альбендазол и значительно уменьшает его гепатотоксичность.

8. Обнаружение высокой антипаразитарной активности у некоторых соединений терпеноидной и полифенольной структуры, выделенных из флоры средне-азиатского региона (особенно у разработанных на их основе суммарных препаратов), выявление возможности повышения эффективности и уменьшения токсичности синтетических противопаразитарных средств при их комбинации с природными субстанциями, оказывающими общее протекторное действие на макроорганизм, а также решение вопроса совершенствования технологии производства пробиотических препаратов, используя вещества углеводной природы из местных растений с пребиотическими свойствами определяет новые подходы к успешному лечению различных паразитозов и патологических состояний, сопровождающихся дисбактериозом кишечника.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES PhD DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ISLAMOVA JANNAT IKRAMOVNA

**PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF ANTIPARASITIC AND
PREBIOTIC ACTIVITY OF PLANT SUBSTANCES OF TERPENOID,
POLYPHENOLIC AND CARBOHYDRATE NATURE**

14.00.17. -Pharmacology and clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The title of the dissertation of Doctor of sciences (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.4.DSc/Tib259.

The dissertation has been prepared at the Institute of chemistry of plant substances named academician S. Yu.Yyunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

The abstract of dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisors:	Syrov Vladimir Nikolaevich Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Daminova Lola Turgunpulatovna Doctor of Medical Sciences, professor Khakimov Zyoviddin Zaynutdinovich Doctor of Medical Sciences, professor Ibadova Gulnara Alievna Doctor of Medical Sciences, professor
Lead organization:	Tashkent pediatric medical institute

Defense will take place on «_____» 2020 year ____ at the meeting of the Scientific council PhD. DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the following address: 100109, Tashkent, Olmozor region, Farobiy street., 2; Phone: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (registration number_____) Address: 100109, Tashkent, Olmozor region, Farobiy street., 2; Phone: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Abstract of the dissertation is distributed on «_____»_____2020 year.
(Protocol of the register №_____ dated «_____» 2020 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council, for the award of academic degrees doctor of medical sciences, professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of academic degrees, doctor of medical sciences, docent

A.L. Alaviy
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council for award the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of research work is to evaluate the pharmacological antiparasitic and prebiotic activity of terpenoid, polyphenolic and carbohydrate plant substances isolated from local plant raw materials and to evaluate the possibility of their use in practical medicine.

The object of research work are compounds isolated from local plant raw materials, related by chemical structure to steroids, polyphenols and carbohydrates, as well as compositions of synthetic agents and natural compounds.

Scientific novelty of research work is as follows:

for the first time, a screening study of various compounds isolated from local plant raw materials was conducted to identify their antiparasitic properties simultaneously on 3 experimental models of intestinal parasitosis in animals – hymenolepidosis, aspiculurosis (an adequate model of enterobiosis) and giardiasis;

it was shown for the first time that there are highly active substances in the series of studied plant compounds of certain chemical groups (especially among the glycoside derivatives of genins spirostan and furastan, lactones, polyphenols), and the relationship «structure-activity»;

for the first time, prebiotic properties of carbohydrate structure compounds isolated from local plant raw materials were identified and characterized, and their immunological properties were characterized;

based on the studied plant and synthetic compounds, new complex antiparasitic drugs «Ecdynox» (ecdysten+azinox) and «Alpec» (albendazole+pectin) were created and studied for the first time, which surpass the already used Azinox and Albendazole in their effectiveness and toxicological indicators;

the effect of Ecdynox and Alpec on the functional state of the gastrointestinal tract (hepatotropic effect and effect on the metabolic activity of normal intestinal microflora) was studied for the first time);

Implementation of research results

Based on the scientific results obtained to improve the pharmacological assessment of antiparasitic and prebiotic activity of plant substances of terpenoid, polyphenolic and carbohydrate nature:

the patent «Drug for the treatment of hymenolepidosis» (№ IAP 05331) was obtained. This tool can improve the quality of treatment of parasitic infestations among the population;

the patent «Method for obtaining an antihelminthic agent» (№ IAP 05484) was obtained. This tool allows you to improve the quality of prevention of the spread of worm infestations among various segments of the population;

the patent «Method for producing arabinogalactan with prebiotic activity» № IAP 05620) was obtained. This tool can improve the quality of prevention and treatment of intestinal microflora disorders among various segments of the population;

Approved guidelines «Technology for the production of probiotic drugs using pectin polysaccharides from *Ferula kuhistanica*, which have prebiotic activity»

(conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-R/252 dated November 26, 2018). These guidelines allow you to reduce production costs for the production of drugs «Bifidumbacterin» and «Lactobacterin».

The results obtained to improve the pharmacological assessment of antiparasitic and prebiotic activity of plant substances of terpenoid, polyphenolic and carbohydrate nature have been implemented in practical health care, in particular, in the activities of the enterprise «OROM-BIOPRERAT» in Tashkent for the production of lyophilized biomass «Bifidumbacterin» and «Lactobacterin» (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-R/69 dated 29.03.2020). Implementation of the main results of the research, which helped to reduce production costs by 25%.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Исламова Ж.И., Сыров В. Н. Хушбактова З.А. Каримов Р.К., Хван А.М., Ешимбетов А.Г., Маматханов А.У., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш. Ш. «Средство для лечения гименолепидоза» № IAP 05331 от 28.02.2017.

2. Исламова Ж.И., Халилов Р.М., Маматханова М.А., Муталова Д.К., Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Саидходжаева Д.М., Сыров В.Н. Хушбактова З.А., Сагдуллаев Ш.Ш. «Способ получения антигельминтного средства» № IAP 05484 от 18.10.2017.

3. Исламова Ж.И., Рахманбердиева Р.К., Маматханова М.А., Саидходжаева Д.М., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. «Способ получения арабиногалактана, обладающего пребиотической активностью» № IAP 05620 от 18.10.2018.

4. Исламова Ж.И., Халилова Э.Х., Сыров В.Н., Арипова С.Ф., Хушбактова З.А., Осипова С.О. Антипаразитарная активность смолы корней *Ferula assa-foetida* // Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2011.- № 4-5.- С.103-105. (14.00.00;№15).

5. Исламова Ж.И., Рахматова С.М., Саидходжаева Д.М. Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Осипова С.О. Экспериментальная оценка антипаразитарного действия комплексного препарата «Альпек»// Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2013.- №3.-С.42-45. (14.00.00;№15).

6. Исламова Ж.И., Каминский И.П., Хушбактова З.А., Краснов Е.А., Осипова С.О., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка антигельминтного действия некоторых природных соединений из флоры Центральной Азии // Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2013.- №4.- С.34-38. (14.00.00;№15).

7. Исламова Ж.И., Поляруш С.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Изучение стероидных генинов и их гликозидов спиростанового и фурастанового ряда в качестве потенциальных антибактериальных и антимикотических средств // Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2015.- №2.- С.86-90. (14.00.00;№15).

8. Исламова Ж.И., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Результаты поиска антигельминтных средств в ряду соединений стероидной и полифенольной структуры // Журнал: Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015.- №4.- С.197-202. (14.00.00;№15).

9. Исламова Ж.И., Огай Д.К., Жауынбаева К.С., Рахимов Д.А., Хушбактова З.А., Рахманбердыева Р.К., Сыров В.Н. Сравнительное изучение пребиотической активности инулина и фруктоолигосахаридов, выделенных из топинамбура // Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина». Ташкент, 2016.- №1.- С.44-46. (14.00.00;№3).

10. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Сыров В.Н., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А. Противогельминтная активность природных 2-кетогвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олидов // Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2017.- №2. –С. 73-77. (14.00.00; №15).

11. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Сыров В.Н., Шамьянов, И.Д., Хушбактова З.А. Антигельминтная активность сесквитерпеновых лактонов *Tanacetum pseudoachillea* // Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина». Ташкент, 2017.- №2. - С.42-44. (14.00.00; №3).

12. Исламова Ж.И., Сыров В. Н., Огай Д. К., Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А. О пребиотической активности арабиногалактана, выделенного из Ферулы кухистанской // Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина». Ташкент, 2017.- №4. -С.49-50. (14.00.00; №3).

13. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Сыров В.Н., Шамьянов, И.Д., Хушбактова З.А. Противогельминтная активность природных 2-кетогвай-1(10),3(4)-диен-6,12-олидов // Журнал: «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2017. -№2.- С. 73-77. (14.00.00; №15).

14. Исламова Ж.И., Жауынбаева К.С., Рахманбердыева Р.К., Огай Д. К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Соединения углеводной природы, выделенные из Лопуха гладкосемянного: пребиотический эффект в условиях *in vitro* и *in vivo* // Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина».Ташкент,2019.- №1.-С.36-39. (14.00.00; №3).

15. Islamova J.I. Anti-parasitic activity of sesquiterpene lactones *Tanacetum Pseudoachillea* //American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020.- 10(7) - p. 522-524. (14.00.00; №2).

16. Islamova J.I. Study of the prebiotic activity of inulin and fructooligosaccharides allocated from *Helianthus Tuberosus* in experiences *in vivo*// American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020. -10 (7) - p. 525-527. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; part II)

17. Керимов Ф.А., Турдыева Н.Д., Давис Н.А., Тойчиев А.Х., Исламова Ж.И., Сыров В.Н., Осипова С.О. Фармакологическая коррекция нарушений психоэмоционального и физиологического состояния спортсменов, обусловленных интенсивными физическими нагрузками и сопутствующими паразитогами. Монография. - Ташкент, 2016.-108с.

18. Рахимов Ш.Б., Исламова Ж.И., Виноградова В.И., Хушбактова З.А., Осипова С.О., Сыров В.Н. Синтез и антипаразитарная активность п-бензильных производных цитизина // «Химико-фармацевтический журнал». Москва, 2013 - Т.47, №4.- С. 116-119.

19. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Поляруш С.В., Нарбутаева Д.А., Хушбактова З.А. О противовоспалительной и антимикробной активности полимерных проантоцианидинов // «Практическая фитотерапия». Москва, 2015.- №2. -С.5-12.

20. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Огай Д.К., Хушбактова З.А. Фитоэкдистероиды, обладающие адаптогенной активностью, как эффективные средства стимуляции роста и развития пробиотических культур в опытах *in vitro* // Журнал: «Доклады Академии Наук РУз». Ташкент, 2016.- №4. -С. 42-44.

21. Исламова Ж.И., Огай Д.К., Ахмедова Х.Х., Хушбактова З.А., Рахманбердиева Р.К., Сыров В.Н. Пребиотические свойства пектиновых полисахаридов из надземной части Ферулы кухистанской // Журнал: «Доклады Академии Наук РУз». Ташкент, 2016. -№6. -С. 75-77.

22. Исламова Ж.И., Хушбактова З.А., Абдуллаев Н.Д., Сыров В.Н. Стероидные генины и гликозиды ряда спиростана и фуростана как антигельминтные средства // Журнал: «Экспериментальная и клиническая фармакология». Москва, 2016.- №3. -С.41-44.

23. Исламова Ж.И., Маликова М.Х., Хушбактова З.А., Рахманбердиева Р.К., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка иммуотропного действия арабиногалактана и пектиновых полисахаридов из *Ferula kuchistanica* // Журнал: «Экспериментальная и клиническая фармакология».Москва,2016.- Т.79. №6. - С.12-14.

24. Islamova J.I. Sesquiterpene lactones as a potential source of new effective anti-giardial drugs //«European Journal of Biomedical and Life Sciences». Austria, Vienna. 2016., №2. - P. 50-52. (GIF -0,56).

25. Ортиков И.С., Исламова Ж.И., Турдибаев Ж.Е., Элмурадов Б.Ж., Бектемиров А.М., Осипова С.О., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Шахидоятов Х.М. Поиск бактерицидов в ряду α -метилиденпроизводных дезоксиазицинона и макиназолинона// «Химико-фармацевтический журнал». Москва, 2017.-Т. 51. №6.- С.29-37.

26. Исламова Ж.И., Огай Д. К., Абраменко О.И., Лим А.Л., Абдуазимов Б.Б., Маликова М.Х., Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А., Сыров В. Н. Сравнительная оценка пребиотической активности некоторых пектиновых полисахаридов // «Химико-фармацевтический журнал». Москва, 2017.-Т.51. №4.-С.41-44.

27. Насруллаев А.О., Исламова Ж.И., Элмурадов Б.Ж., Бектемиров А.М., Осипова С.О., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Шахидоятов Х.М. Синтез и антимикробная активность трициклических хиназолин-4-тионов // «Химико-фармацевтический журнал». Москва, 2017. -Т.51. №5.- С.29-34.

28. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Дусматова Д.Э., Сыров В.Н., Шамьянов, И.Д., Хушбактова З.А. Лактоны *Artemisia annua* как перспективные антигельминтные средства // Журнал: «Доклады Академии Наук РУз».Ташкент, 2017.- №5. - С.78-81.

29. Toychiev A., Mirzoeva M., Davis N., Islamova J., Osipova S. Pityriasis alba: possible associations with intestinal helminths and pathogenic protozoa // International Journal of Clinical Practice - Wiley Online Library. 2019. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13441> GIF -0,84

30. Khalilova E.H., Syrov V. N., Aripova S.F., Islamova J.I., Osipova S.O. Khushbaktova Z.A. On evaluation of antiparasitic activity of resin from roots of

Ferula assa-foetida // 4th Annual Russian-Korean conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology». Novosibirsk, Russia, 2012.-P.133.

31. Рахматова С.М., Саидходжаева Д.М. Исламова Ж.И. Эффективность применения экдистена в лечении гименолепидоза в сочетании с патологией печени // Первая всероссийская научно-практическая конф. молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных веществ». Москва, 2013.- С.97.

32. Исламова Ж.И., Саидходжаева Д.М., Халилова Э.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Осипова С.О., Сагдуллаев Ш.Ш. Противопаразитарная активность экстрактов некоторых лекарственных растений Узбекистана // X Международный симпозиум по химии природных соединений. Ташкент-Бухара, 2013.-С.56.

33. Исламова Ж.И., Каминский И.П., Хушбактова З.А., Краснов Е.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н. Об антигельминтной активности некоторых природных соединений // Сб. тезисов международной научной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии» Ташкет, 2013г. - С. 90.

34. Исламова Ж.И., Огай Д. К., Элова Н. А., Абраменко О. И., Ёркулов З.Э, Маликова М.Х., Рахманбердыева Р.К., Сыров В.Н. Результат изучения некоторых пектиновых веществ из растений в качестве пребиотических средств // X Международный симпозиум по химии природных соединений. Ташкент-Бухара, 2013.- С.202.

35. Исламова Ж.И. Антимикробная и антигельминтная активность ряда природных соединений, выделенных из флоры Узбекистана // Всероссийская научная конференция «Химия и фармакология растительных веществ». Тез.докл. Сыктывкар, 2014.- С.72-74.

36. Исламова Ж.И. Результаты исследования фитоэкдистероидов в качестве антилямблиозных средств // Тез.докл.научно-практ.конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации». Ташкент,- 2014.

37. Исламова Ж.И., Огай Д. К., Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А., Сыров В. Н. Пребиотические свойства некоторых пектиновых полисахаридов в эксперименте. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №44. Материалы Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели. Москва, 2014. - С.106.

38. Исламова Ж.И. Циастерон как эффективное антипротозойное средство// Сб.тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых. Ташкент, 2014.

39. Исламова Ж.И. Противонематодозные свойства некоторых классов растительных соединений // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвящ. памяти акад.С.Ю.Юнусова. Ташкент, 2015. -С.117.

40. Исламова Ж.И. Результаты изучения иммуностропных свойств арабиногалакта-на и пектиновых полисахаридов из *Ferula kuchistanica*// Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии

природных соединений», посвящ. памяти акад.С.Ю.Юнусова. Ташкент,2015. - С. 118.

41. Islamova J.I. Khushbaktova Z. A., Syrov V. N. Anthelmintic activity in the ranks of natural compounds of steroid and polyphenolic structure // 11-th International symposium on the chemistry and natural compounds. Antalya, 2015.- P.170.

42. Islamova J.I. Hwan A.M., Karimov R.K., Eshimbetov A.G., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N., Abdullaev N.D., Sagdullaev Sh.Sh. The drug ekdinox as a new effective anthelmintic medicine // 11-th International symposium on the chemistry and natural compounds. Antalya, 2015. - P. 62.

43. Islamova J.I., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Polysaccharids of *Ferula kuchistanica* and their biological activity // 11-th International symposium on the chemistry and natural compounds. Antalya, 2015.- P. 164.

44. Исламова Ж.И., Хван А.М., Ешимбетов А.Г., Каримов Р.К., Абдуллаев Н.Д., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Антигельминтный препарат экиннокс // Сб.статей VIII Международной научн.конф. «Современные направления в науке и технологии», посв.25-летию создания корейских науч.-техн.обществ стран СНГ (Узбекистан, Казахстан, Россия). Ташкент, 2016.

45. Islamova J.I. Shamyayov I.D., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Antiprotozoal activity of lactones extracted from plants of Central Asian region// Mat. науч.-практич.конф. с международ.участием к 60-летию ИХРВ АН РУз «Актуальные проблемы химии природных соединений».Ташкент, 2017. - С.67.

46. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Сыров В.Н., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А. Антигельминтная активность сесквитерпеновых лактонов *Acroptilon repens*// Биология фанининг долзарб муаммолари ва уни ўқитишда инновацион технологиялар. Илмий - амалий анжуман материаллари. Тошкент, 2017. - С. -158-162.

47. Исламова Ж.И., Огай Д. К., Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Пребиотическое действие арабиногалактана из Ферулы кухистанской в опытах *in vivo* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №50 Материалы Юбилейной двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели. Москва, 2017. - С. 81.

48. Исламова Ж.И., Халиков С.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Методы механохимии в решении экологических проблем, вызываемых гельминтозами // Республиканская научно - практическая конференция «Роль химии в развитии экономики Узбекистана». Самарканд, 2018.- С.121-122.

49. Исламова Ж.И., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Витанолиды в качестве потенциальных антигельминтиков // Сб.научн.трудов научно - практической конференции с междунар. участием «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона». Самарканд, 2018.-С.43.

50. Исламова Ж.И., Рахманбердыева Р.К., Огай Д.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Инулин, пектиновые полисахариды и фруктоолигосахариды из лопуха гладкосемянного: пребиотический эффект в условиях *in vitro* // Материалы международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент, 2018. - С.49.

51. Исламова Ж.И., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Оценка антигельминтной эффективности соединений из класса флавоноидов// Материалы международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент, 2018. - С.145.

52. Исламова Ж.И., Жауынбаева К.С, Нарбутаева Д. А., Саидходжаева Д.М., Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Изучение антимикробного действия соединений углеводной природы из Лопуха гладкосемянного //Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященной 110-летию академика С.Ю.Юнусова. Ташкент, 2019. -С.81.

53. Исламова Ж.И., Жауынбаева К.С, Рахманбердыева Р.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. *Arctium leiospermum*: углеводный состав корней и их пребиотическая активность // Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар, 2019. -С.90.

54. Syrov V.N., Khushbaktova Z.A., Yusupova S.M., Vays E.V., Egamova F.R., Yuldasheva N.Kh., Narbutaeva D.A., Saidkhodjaeva D.M., Islamova J.I., Zakhidova L.T. Plants of the Central-Asian region a perspective source of substances with a metabolic direction of action // XIII International Symposium «Actual Problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds». Shanghai, 2019 - p.214.