

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

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

АЗАМАТОВ АЗИЗБЕК АЗАМАТ ЎҒЛИ

**ДИТЕРПЕНОИД, СТЕРОИД, ХИНОЛИЗИДИН АЛКАЛОИД ВА УЛАР
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ НООТРОП ВА АЛКОГОЛГА ҚАРШИ
ФАРМАКОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Азаматов Азизбек Азамат ўғли

Дитерпеноид, стероид, хинолизидин алкалоид ва улар ҳосилаларининг ноотроп ва алкохолга карши фармакологик фаоллиги3

Азаматов Азизбек Азамат угли

Фармакология ноотропной и антиалкогольной активности дитерпеноидных, стероидных, хинолизидиновых алкалоидов и их производных.....21

Azamatov Azizbek Azamat O'g'li

Pharmacology of nootropic and anti-alcoholic activity of diterpenoid, steroid, quinolizidine alkaloids and their derivatives41

Эълон килинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works46

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

АЗАМатов АЗИЗБЕК АЗАМАТ Ўғли

**ДИТЕРПЕНОИД, СТЕРОИД, ХИНОЛИЗИДИН АЛКАЛОИД ВА УЛАР
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ НООТРОП ВА АЛКОГОЛГА ҚАРШИ
ФАРМАКОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/B232 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Турсунходжаева Фируза Муратовна

биология фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Тўлаганов Рустам Турсунович

биология фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Якубова Лутфия Каримжоновна

тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг «28» декабрь 2020 йил соат 15⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (12 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2020 йил «16» декабр куни тарқатилди.
(2020 йил «16» декабрдаги 12 рақамли реестр баённомаси).

К.С. Ризаев

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

Ё.С. Кариева

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

Б.Ш. Шоисломов

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан келтирилган маълумотларга кўра дунёда 47,5 миллиондан ортиқ инсонларда бош мианинг нейродегенератив касалликлари аниқланган ва бу кўрсаткич йилига 7,7 миллионга ортиб бориб, 2050 йилда 3 баробар кўп бўлиши кутилмоқда. Бундан ташқари, дунё бўйича ҳар йили 3 миллиондан ортиқ беморларда спиртли ичликларни сурункали истеъмол қилиниши оқибатида ўлим ҳолатлари кузатилмоқда ва бу барча ўлим кўрсаткичларининг 5,3% ни ташкил этади. Шунинг учун маҳаллий ҳом ашёлардан ва синтетик моддалардан фойдаланган ҳолда гипоксияни, интоксикацияни, ўткир ва сурункали алкоголизмни даволаш учун қўлланиладиган янги дори воситаларини ишлаб чиқиш катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида бош мианинг нейродегенератив касалликларни комплекс даволаш ҳамда олдини олиш борасида турли хил табиий ва синтетик бирикмалардан фойдаланишга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада цитизиннинг янги N-бензилли ҳосилаларининг ноотроп, антигипоксик ва антитоксик; дитерпеноид, стероид алкалоидларининг сурункали алкоголизмга қарши фаоллиги ҳамда фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, ушбу дори воситаларнинг ассортиментини кенгайтириш катта аҳамият касб этади.

Республикамизда маҳаллий ҳом ашё ресурслари асосида юқори самарадор ва арзон препаратлар билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишига мувофиқ «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, янги самарали ноотроп, антигипоксик, антитоксик ҳамда ўткир ва сурункали алкоголизмга қарши фаолликга эга дори-дармонларни ишлаб чиқиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-4310-сонли, 2018 йил 14 февралдаги «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3532-сонли, 2016 йил 16 сентябрдаги «2016-2020 йилларда фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2595-сонли қарорлари ва 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони

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

мазкур фаолиятига оид меъерий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий ўсимлик хом-ашёлари асосида дитерпеноид, стероид ва цитизиннинг N-бензилли ҳосилаларини индивидуал бирикма ҳолида ажратиб олиш, уларнинг тузилиши ва кимёвий-биологик хусусиятларини ўрганиш ҳамда янги препаратлар яратиш борасида ўзбек олимлардан С.Ю.Юнусов, А.С.Садиков, Х.Н.Шахидоятов, Х.Н.Арипов, Т.Т.Шакиров, И.В.Виноградова, М.Б.Султанов, Ф.С.Садритдинов, Н.Т.Туляганов, Ф.Н. Джахангиров, В.Н.Сыров, Ю.Р.Мирзаев, Ж.Режепов ва Ф.М.Турсунходжаеваларнинг тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида цитизин ҳосилаларини организмнинг конгнитив бузилишларидаги таъсирларини аниқлаш, ўсимликлардан ажратиб олинган метаболитларни ва уларнинг биологик фаоллигини, шу жумладан психотроп ва алкогольга қарши фаоллигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: А.П.Орехов, Г.А.Толстикова, А.Н.Шацкин, Г.П.Меншиков, Т.А.Воронина, В.Я.Аснетов, Р.А.Ахундов, Н.С.Макара, Ф.С.Зарудий, И.П.Цыпышева, А.Я.Герчинов, М.Н.Василиев E.K.Perry, M.W.Romanelli, F.Gualtieri, J.W.Daly, S.Wonnacott, Y.S.Mineus, O.Sonenzi, B.Ferqer, C.Spratt, P.Teismann, E.G.Porez, B.R.Cassels, C.Mendez-Calver ва б.

Мазкур диссертация ишида илк бор, дитерпеноид, стероид алкалоидларининг ўткир ва сурункали алкоголизмга қарши ҳамда цитизиннинг N-бензилли ҳосилаларининг ноотроп, антигипоксик ҳамда антитоксик фаоллиги бўйича биологик хусусиятларини ўрганиш ва улар асосида янги дори воситаларни амалиётга жорий қилиш юзасидан олиб борилган биринчи изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-ФЗ-Т147 «Истикболли доривор воситаларнинг потенциал манбаалари бўлган ўсимликлар алкалоидлари кимёси» (2007-2011), ИФА-2012-6-5 «Цитизин линияларини яратиш» (2012-2013), ФА-А11-Т189 «N-метилцитизин ва d-β-гидрастин препаратлари клиник олди фармакологик ва токсикологик синовлари ва технологияларини ўрганиш» (2012-2014) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади алкалоид N-метилцитизин ва цитизиннинг янги N-бензилли ҳосилаларини ноотроп, антигипоксик, антитоксик (ўткир

алкоголдан захарланишда) фаоллигини шунингдек, дитерпеноид ва стероид бирикмаларнинг сурункали алкоголизмга рухий ва жисмоний тоъбе бўлган каламушларда алкоголь қабул қилиш динамикасига таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

цитизин алкалоидининг N-бензилли ҳосилалари орасидан юқори ноотроп ва антигипоксик фаолликка эга бўлган бирикмаларни аниқлаш;

турли даражадаги алкогольдан ўткир захарланганда антитоксик самарадорлигини аниқлаш;

дитерпеноид ва стероид бирикмаларнинг оқ каламушларда алкогольга тобе бўлиш фазасида алкоголь истеъмол қилиш динамикасига таъсирини баҳолаш;

дитерпеноид ва стероид бирикмаларнинг алкогольга қарши фаоллигини - алкогольга рухий ва жисмоний қарам бўлган сурункали алкоголик каламушларда ўрганиш;

ўрганилган дитерпеноид ва стероид бирикмалар орасидан алкоголизмга қарши фаолликка эга бўлган моддаларни аниқлаш ва сурункали алкоголик каламушларда турли босқичларда биргаликда ишлатилганда уларнинг самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида дитерпеноид (*Aconitum va Delphinium*), стероид (*Fritillaria Eduardi va Fritillaria Raddeanae*), хинолизидин (*Thermopsis alterniflora*) ҳосилалари, цитизиннинг N-бензилли ҳосилалари ҳамда тажриба ҳайвонлари: 180-220 г оқ каламушлар, 18-22 г оқ сичқонлар ва 2,5-3,2 кг вазндаги мушуклар танланган.

Тадқиқотнинг предмети ареколин ва никотин билан чақирилган тремор судоргига таъсирини ўрганиш, очик майдон усули, скополаминли амнезия, ўткир алкогольли захарланиш, нормабарик, цитотоксик ва гемик гипоксия, шартли ва шартсиз рефлекслар, шартли фаол қочиш рефлeksi, суст қочиш рефлeksi, алкоголь билан сурункали захарланиш каби моделларда тажрибалар олиб боришдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда фармакологик, психофармакологик, физиологик, статистик ва токсикологик текширув усуллардан фойдаланилди. Илмий изланишлар биоэтика тамойилларига асосланган қоидаларга риоя қилинган ҳолда олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор цитизиннинг янги N-бензилли ҳосилалари соғлом ҳамда турли когнитив бузилишлар чақирилган тажриба ҳайвонларда ноотроп фаолликка эга эканлиги исботланган;

илк бор цитизиннинг янги N-бензилли ҳосилалари сурункали алкоголик каламушларда жисмоний ва рухий қарамликда, мия когнитив фаолиятининг бузилишларида самарадор эканлиги аниқланган;

бирикмалар скополамин-индукцияланган амнезия модели бўйича амнезияга қарши экспериментал ҳайвонларнинг когнитив фаолиятни яхшилаши аниқланган;

ноотроп ва антигипоксик фаоллиги бирикмалар орасидан N - бензилцитизин гидрохлорид солиштирма препарат пирацетам (Ноотропил) дан сезиларли даражада устун туриши исботланган;

бирикмаларнинг ноотроп фаоллигида холиномиметик таъсир асосий ўринни эгаллаши аниқланган;

N -метилцитизин алкалоиди ўрта, оғир ва ўта оғир даражадаги ўткир алкогольдан захарланишларда антитоксик таъсирга эга эканлиги исботланган;

алкалоидлар лаппаконитин ва α , β - хлоримпериалин бирикмаларининг 1:1 (2.5 мг/кг) нисбати, руҳий ва жисмоний тобе бўлган сурункали алкоголик каламушларда алкоголизмга қарши фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

янги N-бензилцитизин ҳосилалари орасида N-бензилцитизин гидрохлорид тажриба ҳайвонларда миянинг когнитив фаолиятини турли бузилишларида ва ақлий қобилиятни оширишда юқори самарадорлиги аниқланган;

N-бензилцитизин гидрохлорид ноотроп фаоллиги билан биргаликда антигипоксик таъсир кўрсатиши исботланган;

N-метилцитизин ўткир алкогольли захарланишларни бартараф этишда юқори алкогольга қарши фаоллик намоён қилиши исботланган;

дитерпен ва стероид алкалоидларининг сурункали алкоголизмга қарши самарадор хусусиятлари тажриба натижаларига кўра аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий фармакологик, психофармакологик, физиологик, токсикологик усуллар ҳамда лаборатория ҳайвонларидан етарли миқдорда экспериментал маълумотлар олинганлиги, олинган натижаларни статистик таҳлил қилинганлиги ҳамда патентлар олиниши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти турли моделларда биринчи марта цитизиннинг янги N-бензилли ҳосилалари ноотроп ва антигипоксик фаоллиги ноотропил препаратига нисбатан юқорилиги, N-метилцитизин ўткир алкогольли захарланишларнинг ўрта оғирликда, оғир ва ўта оғир формаларида солиштирма препаратлар – налоксон, аминостигмин, пикамилон, метадоксилдан устун келиши ҳамда пропротенга нисбатан лаппаконитин ва α , β -хлоримпериалин композицияси юқори фаоллиги сурункали алкоголизмнинг жисмоний ва руҳий қарамлигига қарши яққол намоён қилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти тажрибалар натижасида бир вақтнинг ўзида антигипоксик, антитоксик ва алкогольга қарши таъсирга эга бўлган ноотроп ва нейропротектив фаолликка эга бўлган янги препаратларни ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Дитерпеноид, стероид, хинолизидин алкалоид ва улар ҳосилаларининг ноотроп ва алкогольга қарши фармакологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Хроник алкоголизмга қарши фармацевтик композиция»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№ IAP 05700, 30.11.2018 й). Натижада алкоголизмга қарши фаолликка эга бўлган янги дори воситасини яратиш имконини берган;

«Наркотикларга қарши фаолликка эга восита»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патентига ижобий хулоса олинган (№ IAP 20180101, 20.10.2020 й). Натижада алкологолли интоксикацияда қўлланиладиган дори воситаларнинг ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

N-метилцитизин препаратининг алкогол билан ўткир захарланганда ва ухлатувчи моддаларга қарши антинаркотик таъсирини намоён қилиши ҳамда N ва M-холинолитик хусусиятидан ФА-ФЗ-Т147 рақамли «Истикболли доривор воситаларнинг потенциал манбаалари бўлган ўсимликлар алкалоидлари кимёси» лойиҳасида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 15 июндаги №4/1255-1222-сон маълумотномаси). Натижада N-метилцитизин алкалоидининг клиник синовларга рухсат олиш учун меъёрий-техник ҳужжатларни тайёрлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари асосида 9 та конференцияда, шу жумладан 3 та халқаро ва 6 та миллий илмий-амалий конференцияларда маъруза ва муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та, жумладан, 2 та маҳаллий ва 5 та хорижий журналларда чоп этилган, 1 та ихтирога Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патентига ижобий хулоса олинган ва 1 та ихтирога патент олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалари, тадқиқот объектлари ва предметлари келтирилган, тадқиқотларни Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг истиқболли йўналишларига мослиги² кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

² Муаллиф ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг етакчи илмий ходими, тиббиёт фанлари номзоди, Ж.Режеповнинг(1950-2020 йй.) диссертация ишини бажарилишида яқиндан кўрсатган ёрдами учун ўзининг самимий миннатдорчилигини билдиради.

Диссертациянинг «**Ўрганилган бирикмаларнинг тузилиши ва уларнинг фармакологик фаоллигини ўрганиш усуллари**» деб номланган биринчи бобида цитизин ва унинг ҳосилаларини фармакологик хоссалари тўғрисида асосий маълумотлар келтирилган, ноотроп ва антиалкогол воситаларнинг умумий характеристикаси ва таснифланиши, уларни клиникада қўлланилиши, механизмлари ва қўшимча таъсирлари бўйича манбалар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларда қўлланилган тажриба ҳайвонлари ва усуллари**» номли иккинчи бобида қўйилган вазифаларни таъминлайдиган тадқиқот объектлари ва методологик ёндашувлар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Тадқиқот ишида ЎзР ФА ЎМКИ алкалоидлар кимёси лабораторияси ходимлари томонидан ажратиб олинган алкалоидлар цитизин, N-метилцитизин ва цитизинни 12 N-бензилли ҳосилалари (Виноградова В.И., Рахимов Ш.Б. 2006); дитерпеноидли алкалоидлар (Салимов Б.Т.) ва стероидли бирикмалар (Шакиров Р.Ш., 2015) ўрганилди.

Потенциал ноотроп воситалар сифатида цитизин, N-метилцитизин ва 12 та янги цитизинни N-бензилли ҳосилаларини баҳолаш бўйича тажрибалар оқ эркак сичқонларда (18-22 г) ва эркак каламушларда олиб борилди, ўрганиладиган бирикмалар ҳайвонларга тери остига 0,1 дан 100 мг/кг дозаларда юборилди. Тажрибалар ноотроп восита – пирацетам билан солиштирган ҳолда (400 мг/кг) олиб борилди.

Марказий Н ва М – холинергик структураларга таъсири оқ сичқонларда ўрганилди. Фармакологик анализаторлар сифатида никотин ва ареколиндан фойдаланилди. Бирикмаларнинг самарадорлиги, никотин ва ареколинни тремороген-тутроқ таъсирига кўрсатган жавобига қараб баҳоланди.

Ноотроп фаоллик «очик майдон» шароитларида (Лапин И.П., Слепокуров М.В. 1991 й., Hall С. 1936 й.), ҳаракат-овқатланиш, ҳаракат-ҳимояланиш шартли рефлекслари, пассив қочиш шартли рефлeksi, фаол қочиш шартли рефлекслар бўйича баҳоланди. Тажрибалар интакт ҳайвонларда ва скополамин билан чақирилган амнезияли ҳайвонларда, алкоголга руҳий ва жисмоний қарам бўлган сурункали алкоголик каламушларда ўтказилди.

Цитизинни N-бензилли ҳосилаларини антигипоксик таъсирини баҳолаш бўйича тажрибалар оқ эркак-сичқонларда, гиперкапнияли нормобарик гипоксия моделларида олиб борилди, бунинг учун ҳайвонлар герметик ёпиладиган ва ҳажми 250 см³ бўлган банкаларга солинди; 300 мг/кг дозада натрий нитритни қорин бўшлиғига юбориш билан чақирилган гемик гипоксия; тери остига 20 мг/кг дозада натрий нитропруссид юбориш билан чақирилган цитотоксик гипоксия моделларида олиб борилди. Гипоксиянинг барча моделларида ўрганиладиган моддаларнинг антигипоксик таъсирини баҳолаш мезони сифатида тажриба синов ҳайвонларининг яшаш давомийлиги олинди (Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств, Москва, 2017 г. под редакцией д.м.н., проф. Н.Н. Каркищенко).

N-метилцитизин алкалоидининг антитоксик таъсири ўрта, оғир ва ўта оғир даражадаги ўткир алкоғолли заҳарланиш моделида ўрганилди.

Тизимли артериал босим ва нафас олишга таъсири умумқабул қилинган усул бўйича мушукларда ўрганилди. Юрак ўтказувчанлик тизими наркоз (этаминал натрийни 50 мг/кг қ/бўш.) берилган каламушларда ўрганилди. ЭКГ иккинчи стандарт уланишда қайд этилди.

Дитерпеноид ва стероид алкалоидлари экспериментал алкоғолизмнинг турли босқичларига таъсири эркак каламушларда ўрганилди (Бурова В.В., Жукова В.Н., Кампов - Полевой А.В. – М., 1979. с. 1-112). Ўрганилаётган бирикмаларни алкоғолга мойилликни камайтириш, алкоғолга рухий ва жисмоний қарам бўлган сурункали алкоғолик каламушларда алкоғолни истеъмол қилишни камайтириш қобилятига бўлган таъсири ўрганилди.

Диссертациянинг «**Ўрганилган бирикмаларнинг ноотроп, антигипоксик таъсири ва ўткир заҳарлилиги**» деб номланган учинчи бобида турли моделларда ўрганилаётган бирикмаларнинг самарадорлигини скрининг-баҳолаш натижасида олинган маълумотлар келтирилган.

Маълумки, ноотропларни қўллаш синапсларда ацетилхолин миқдорини оширади ва холинорецепторларнинг зичлигини кучайтиради, натижада пре-ва постсинаптик ўтказувчанлик осонлашади, когнитив функциялар ва хотира яхшиланади.

Шуни ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган моддаларнинг никотин ва ареколин билан ўзаро таъсири ўрганилди. Назорат гуруҳидаги сичқонларга тери остига ареколин 10 мг/кг дозада юборилганда 25,0±2,3 дақиқа давом этган титроқ кузатилган. Ҳайвонлар орасида ўлим ҳолати кузатилмади.

Цитизин ҳосилалари ва ареколин биргаликда қўлланилганда юборилган дозага қараб, ареколинни титроққа таъсирини турли даражадаги кучайиши ва маълум бир қисмида ҳайвонларнинг ўлим ҳолатлари кузатилди.

1- жадвал.

Цитизиннинг N-бензилли ҳосилаларини ареколин ёрдамида чақирилган титроққа таъсири (n=10)

№	Модда	Доза мг/кг	Титроқни ўртача давомийлиги, мин.	Ўлди	Тирик қолди
1	Назорат ҳайвонлар Ареколин т/о	10	25,0±2,3	-	10
2	Прицетам +Ареколин 10 мг/кг т/о	400	20,0±1,8*	3	7
3	N-(3,4-Метилendioксибензил) цитизин гидрохлорид+ Ареколин 10 мг/кг т/о	0,1	25,0±2,6	-	10
		0,5	27,2±2,0	-	10
		1,0	20,0±1,6*	3	7
		5,0	26,0±2,4	3	7
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг т/о	0,1	28,2±2,0*	-	10
		0,5	21,5±1,8*	3	7
		1,0	19,5±1,3*	2	8
		5,0	21,2±1,9*	3	7
5	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг т/о	0,1	23,7±1,8	-	10
		0,5	22,4±2,0	1	9
		1,0	20,6±1,5*	3	7
		5,0	27,5±3,1	2	8
6	N-Бензилцитизин гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг т/о	0,1	20,2±1,8*	2	8
		0,5	21,6±2,0*	4	6
		1,0	27,5±1,8	5	5
		5,0	19,6±1,3*	7	3

изоҳ: *P=0,05 назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан

Цитизинни ўрганилган ҳосилалари орасидан энг юқори М-холиномиметик фаолликни 0,1-5,0 мг/кг дозада юборилган N-бензилцитизин гидрохлорид намоён қилди. Қиёсий препарат бўлган пирацетам ҳам ареколинни тремороген таъсирини кучайтиргани ва 400,0 мг/кг дозада юборилганда синовдаги сичқонларнинг ўнтасидан 3 тасини ўлимига сабаб бўлгани кузатилди (1 жадвал).

Тажрибаларнинг иккинчи қисмида, никотинни (назорат) 10,0 мг/кг дозада тери остига юборилганда барча ҳайвонларда 0,5-1 минутдан кейин титроқ юзага келгани, тутқаноқ тутиб, $3,7 \pm 0,5$ минут ичида ўнта сичқондан 7 тасини ҳалок бўлгани кузатилди. Тажрибаларнинг шунга ўхшаш шароитларида солиштирма препарат бўлган пирацетам биргаликда қўлланилган вақтда никотин таъсирини кучайтиргани кузатилди, назорат гуруҳидаги барча ҳайвонлар ҳалок бўлди. Ўрганилган ҳосилалар ичида N-бензилцитизин гидрохлорид никотинни захарли таъсирига нисбатан потенцирловчи таъсир кўрсатади. Қолган бирикмалар никотинни тремороген-тутқаноқли таъсирига ҳеч қандай таъсир кўрсатмади (2 жадвал).

2-жадвал.

Ўрганилаётган моддаларни никотиннинг тремороген-тутқаноқли хоссасига таъсири (n=10)

№	Модда	доза мг/кг	титроқ ва тутқаноқ бошланиш вақти, мин.	титроқ ва тутқаноқ давомийлиги, мин.	яшовчанлик	
					ўлди	тирик қолди
1	Назорат гуруҳи (никотин т/о)	10	$0,34 \pm 0,07$	$3,7 \pm 0,5$	7	3
2	Пирацетам +никотин 10 мг/кг т/о	400	$0,46 \pm 0,05^*$	$5,5 \pm 0,6^*$	10	-
3	N-(3,4-Метилендиокси-бензил) цитизин гидрохлорид орқали + никотин 10 мг/кг т/о	0,1	$0,35 \pm 0,35$	$4,3 \pm 0,7^*$	7	3
		0,5	$0,4 \pm 0,06$	$3,4 \pm 0,8$	7	3
		1,0	$0,5 \pm 0,04^*$	$3,1 \pm 0,6$	8	2
		5,0	$0,36 \pm 0,03$	$4,0 \pm 0,3$	7	3
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид + никотин 10 мг/кг т/о	0,1	$0,34 \pm 0,08$	$4,2 \pm 0,5^*$	6	4
		0,5	$0,31 \pm 0,06$	$3,8 \pm 0,5$	8	2
		1,0	$0,45 \pm 0,05^*$	$3,5 \pm 0,3$	5	5
		5,0	$0,48 \pm 0,07^*$	$3,2 \pm 0,5$	7	3
5	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид + никотин 10 мг/кг т/о	0,1	$0,36 \pm 0,04$	$5,6 \pm 0,5^*$	6	4
		0,5	$0,42 \pm 0,03$	$5,8 \pm 0,6^*$	8	2
		1,0	$0,60 \pm 0,04^*$	$4,0 \pm 0,4$	7	3
		5,0	$0,58 \pm 0,06^*$	$5,2 \pm 0,5^*$	6	4
6	N-бензилцитизин гидрохлорид+ никотин 10 мг/кг т/о	0,1	$0,36 \pm 0,04$	$5,5 \pm 0,6^*$	10	-
		0,5	$0,57 \pm 0,05^*$	$4,2 \pm 0,5^*$	10	-
		1,0	$0,65 \pm 0,07^*$	$4,0 \pm 0,3$	10	-
		5,0	$0,62 \pm 0,08^*$	$4,2 \pm 0,4^*$	10	-

Изоҳ: *P=0,05 назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан

Шундай қилиб, олиб борилган тажрибалардан, цитизиннинг ҳосилалари ичида N-бензилцитизин гидрохлорид юқори М- ва Н-холиномиметик фаолликни намоён қилган. N-(3,4-метиленди-оксибензил) цитизин гидрохлорид, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид, N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлоридлар фақат М-холинмиметик фаолликни намоён қилган.

Шу муносабат билан, холинергик тизим ноотроп воситаларнинг таъсир кўрсатиш механизмида асосий ролни бажаришини ҳисобга олган ҳолда, аввал назорат ҳайвонларда «Очиқ майдон» усулида тажрибалар олиб борилди. Цитизиннинг 12 та N-бензилли ҳосилалари орасида энг юқори фаолликни N-(3,4-метиленди-оксибензил) цитизин гидрохлорид, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид, N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид ва N-бензилцитизин гидрохлоридлар намоён қилгани аниқланди, ҳамда ҳайвонларда ҳаракат ва қидирув – ҳаракат фаолияти оширгани кузатилади. Танлаб олинган бирикмаларнинг барчаси «Очиқ майдон» усулида юқори самарадорликни намоён қилган, ҳайвонларда ҳаракат ва қидирув – ҳаракат фаоллигини кучайтирган.

Алкоголизмни даволашда бир неча гуруҳ препаратлар қўлланилади, улар қаторига ноотроп препаратлар билан даволаш ҳам муҳим ўрин эгаллайди. Шунини ҳисобга олган ҳолда, сурункали алкоголик каламушларда саккиз ойлик алкоголизациядан кейин ўрганилаётган препаратлар таъсирини баҳолаш мақсадида цитизин ҳосилаларини «Очиқ майдон» усулида когнитив функцияларга таъсири ўрганилди. Цитизиннинг ўрганилган тўртта ҳосилалари ичида «Очиқ майдон» шароитида сурункали алкоголик каламушларда 0,5 ва 1,0 мг/кг дозаларда юборилган N-бензилцитизин гидрохлорид юқори психостимулловчи таъсир намоён қилган.

Кўрсатилган дозаларда юборилган препарат алкоголикларнинг 2-назоратдаги гуруҳига нисбатан қидирув – ҳаракат фаолияти 2,5 ва 2,6 мартага оширгани кузатилди, тешикларнинг сони бўйича изловчанлик фаоллиги 0,5 мг/кг дозада 3,1 мартага, 1,0 мг/кг дозада– 3,6 мартага оширгани кузатилди. Дозани 5,0 мг/кггача ошириш стимулловчи фаолликни пасайишига олиб келади. Қиёсий препарат бўлган пирацетам билан ўтказилган тажрибаларда 400 мг/кг дозада тери остига юборилганда алкоголик каламушларни ҳаракат ва қидирув – ҳаракат фаоллигини ва изловчанлик хулқини 2-назорат гуруҳидаги алкоголик-каламушларга нисбатан 1,9; 1,4 ва 1,8 мартага оширган. Тажрибаларнинг кейинги босқичи «Очиқ майдон» усулида моддаларнинг скополамин билан чақирилган амнезияга таъсири ўрганилди. 3 - жадвалдан кўриниб турибдики, скополамин билан чақирилган амнезия моделида ўрганилган цитизин ҳосилалари орасида энг юқори фаолликни N-бензилцитизин гидрохлорид намоён қилди. 0,5 ва 1,0 мг/кг дозада юборилган N-бензилцитизин гидрохлорид таъсирида қидирув ҳаракат фаолияти скополамин юборилган сичқонлар гуруҳига нисбатан 3,2 ва 3,0 мартага ортади ва назорат гуруҳи ҳайвонлари билан тенглашади. Фармакологик фаолликка эга бирикмаларнинг марказий нерв тизимида таъсир фаоллигини намоён қилиши, тажриба ҳайвонларининг шартли-рефлекс фаоллигининг ўзгариши билан изоҳланади.

Натижада цитизин ҳосилалари ичида ҳаракат-озикланиш шартли рефлекси моделида энг яхши таъсирни N-бензилцитизин гидрохлорид намоён қилган, у шартли рефлекс вақтини ва мураккаб лабиринтдан ўтиш вақтини қисқартиргани кузатилди. 1 мг/кг ва 5 мг/кг дозада юборилган N-

бензилцитизин гидрохлорид таъсирида шартли рефлекс ҳосил бўлиши 6-7 кунига келиб, назорат гуруҳи ҳайвонлари эса 10-12 кунига келиб, пайдо бўлган. Ҳайвонларнинг ўртача ҳаракат вақти назоратдаги 7,2 сонияга нисбатан 4 сонияга қисқарган.

3-жадвал.

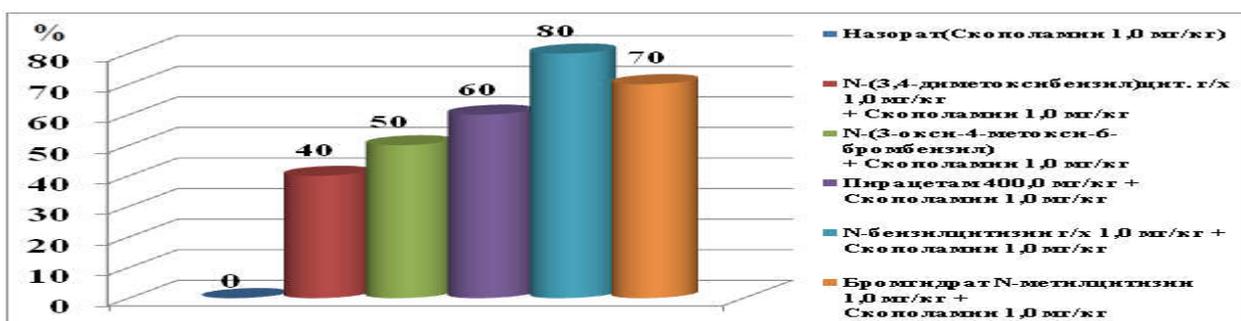
Ўрганилаётган бирикмаларни «Очиқ майдон» усулида сичқонларда скополамин билан чақирилган амнезияга таъсири (n=10)

№	Модда	доза мг/кг	Горизонтал ҳолат		Вертикал ҳолат		Қидирув фаолияти	
			ҳар.актив.	%	сони	ҳар.актив.	%	сони
1.	Интакт гуруҳи физ. эр.	0,2	12,4±1,0	100	6,2±1,2	100	15,2±1,4	100
2.	Скополамин т/о (назорат гуруҳи)	1,0	11,2±0,8	-9,6	2,1±0,3	-66,1	5,1±0,4	-66,4
3.	Пирацетам+Скополамин	400,0	11,8±0,9	-4,8	4,2±0,3*	-32,2	9,7±0,9*	-36,1
4.	N-(3,4-Метилендиоксibenзил) цитизин гидрохлорид +Скополамин	0,1	10,5±1,5	-6,2	5,2±0,5*	147,6	10,8±1,1*	-28,9
		0,5	11,8±1,0	5,3	5,6±0,4*	166,6	10,6±0,9*	-30,2
		1,0	11,2±0,8	0	4,8±0,5*	128,5	9,5±0,6*	-37,5
		5,0	10,2±0,6	-8,9	4,2±0,6*	100	7,4±0,7*	-51,3
5.	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид +Скополамин	0,1	10,9±0,8	-2,6	5,7±0,4*	171,4	10,5±0,8*	-30,9
		0,5	12,4±1,2*	10,7	5,4±0,5*	157,1	9,8±0,7*	-35,5
		1,0	13,2±0,8*	17,8	6,0±0,7*	185,7	10,2±0,8*	-32,8
		5,0	12,2±1,0*	8,9	5,9±0,5*	180,9	8,5±0,6*	-44,0
6.	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид +Скополамин	0,1	11,6±0,8	3,5	4,8±0,5*	128,5	10,0±1,0*	-34,2
		0,5	10,8±0,6	-3,5	4,5±0,4*	114,2	9,5±0,8*	-37,5
		1,0	12,3±0,9*	9,8	4,2±0,5*	100	8,8±0,6*	-42,1
		5,0	12,4±0,6*	10,4	4,9±0,4*	133,3	7,5±0,8*	-50,6
7.	N-Бензилцитизин гидрохлорид +Скополамин	0,1	11,8±1,2	5,3	4,9±0,5*	133,3	9,5±1,0*	-37,5
		0,5	12,0±1,0*	7,1	6,9±0,4*	228,5	13,2±1,1*	-13,1
		1,0	10,6±0,8	-5,3	6,4±0,6*	204,7	14,0±0,8*	-7,8
		5,0	11,2±1,0	0	4,8±0,5*	128,5	9,8±1,0*	-35,5

Изоҳ: *P=0,05 назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан

1-5 мг/кг дозада N-метилцитизин бромгидрат препарати тери остига юборилганда тескари эффект намоён қилган, шартли рефлекс пайдо бўлиш вақти ва лабиринтда югуриш вақти узайган. Қолган моддалар ҳаракат-озикланиш рефлексини пайдо бўлишига деярли таъсир кўрсатмаган.

Худди шунга ўхшаш натижалар ҳаракат-ҳимояланиш шартли рефлекс, интакт ҳайвонларда пасив ва фаол қочиш шартли рефлекс шароитларида ва корин бўшлиғига скополамин юбориш натижасида амнезия ҳолатидаги ҳайвонларда ҳам олинди (1-расм).



1-расм. Скополамин келтириб чиқарган амнезия оқибатида бузилган пасив қочиш шартли рефлексига ўрганилаётган моддаларни таъсири

1-расмдан кўришиб турибдики, N-(3,4-диметоксибензил)цитизин гидрохлорид 1,0 мг/кг дозада бир марта, N-(3-окси-4-метокси-6-бромбензил)цитизин гидрохлорид 10,0 мг/кг, N-бензилцитизин гидрохлорид 1,0 мг/кг, бромгидрат N-метилцитизин 1,0 мг/кг дозада скополамин билан чақирилган амнезияни олдини олган.

Назорат гуруҳига скополамин юборилганидан кейин 100% ҳайвонларда пайдо бўлган шартли рефлекс йўқолган ва вазият қайта тикланган вақтда, сичқонлар кўп вақтларини камеранинг қора томонида, электрооғриқли кўзғотишга учратилган жойда ўтказган.

N-(3,4-диметоксибензил) цитизин гидрохлорид қабул қилган 40% ҳайвонлар, N-(3-окси-4-метокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид қабул қилган 50% ҳайвонлар, N-бензилцитизин гидрохлорид олган 80% ҳайвонлар ва бромгидрат N-метилцитизин олган 70% ҳайвонлар, пирацетам олган 60% ҳайвонлар камеранинг ёруғ қисмида қолган.

Фаол қочиш шартли рефлекс моделида сичқонларда ўтказилган тажрибалардан аниқландики, синовдаги ҳайвонларда шартли рефлекс пайдо бўлганидан 24 соат ўтиб, фаол қочиш рефлекси 100% ҳайвонларда сақланиб қолган. 2 суткадан кейин назорат гуруҳидаги ҳайвонларда шартли сигнал (кўнғироқ) таъсирига 10 тадан 3 тасида хотира ёмонлашгани кузатилди.

N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизин гидрохлорид (0,1-0,5 мг/кг), N-(2-бром-3-окси-4-метокси-бензил) цитизин гидрохлорид (0,1-0,5 мг/кг), N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид (5,0-10,0 мг/кг) ва N-бензилцитизин гидрохлорид 0,1-0,5 мг/кг дозада юборилганда 100% синовдаги ҳайвонларда фаол қочиш шартли рефлекси сақланиб қолгани кузатилди.

3 суткадан кейин назоратдаги ҳайвонларнинг 60%ида шартли рефлекс йўқолгани кузатилган. N-бензилцитизин гидрохлоридида 0,1-0,5 мг/кг дозада юборилганда товуш сигналига шартли рефлекс 100% сичқонларда сақланиб қолгани кузатилди. Шу билан бирга, юқорида кўрсатилган дозаларда юборилган N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизин гидрохлорид, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид ва N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид таъсирида 20% ва 30% ҳайвонларда хотира бузилгани кузатилган. 4 суткага келиб назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг 100%ида товуш сигналига фаол қочиш шартли рефлекси йўқолгани кузатилган.

0,1 мг/кг дозада юборилган N-бензилцитизин таъсирида товуш сигналидан қочиш шартли рефлексини йўқолиши 20% синовдаги ҳайвонларда кузатилган, 0,5 мг/кг дозада юбориш натижасида хотирани ёмонлашиши 10 тадан 1 тасида кузатилган.

Тажрибаларнинг худди шундай шароитларида N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизин гидрохлоридни 0,1-0,5 мг/кг дозада шартли рефлексни бузилиши 70% ва 60% ҳайвонларда кузатилган.

0,1 мг/кг ва 0,5 мг/кг дозада N-(2-бром-3-окси-4-метокси-бензил) цитизин гидрохлорид юборилганда товуш сигналига қарши реакция 50%

хайвонларда йўқолган. 5,0 -10,0 мг/кг дозада юборилган N-(3,4-диметокси-6-бромбензил)цитизин гидрохлорид таъсирида 100% хайвонларда 4 суткага келиб товуш сигналига фаол қочиш шартли рефлекси йўқолгани кузатилган. 5 суткага келиб товуш сигналига фаол қочиш шартли рефлекс N-бензилцитизин гидрохлорид (0,1-0,5мг/кг) юборилган 40% ва 50% синовдаги сичқонларда кузатилган.

Асосий фармакологик таъсирдан ташқари, кўпгина ноотроп препаратларга антигипоксик фаоллик ҳам хосдир.

Шунинг учун нормобарик гипоксия билан гиперкапния моделларида, натрий нитрит таъсирида келиб чиққан гемик гипоксия, нитропруссид таъсирида келиб чиққан цитотоксик гипоксия моделларида антигипоксик фаоллик ўрганилди.

Тадқиқот натижаларига кўра, барча ўрганилган моддалар киритилган дозага қараб турли даражада антигипоксик таъсир намоён қилган.

Ўрганилган моддалар ичида нормобарик гипоксия билан гиперкапния моделида антигипоксик таъсирни 0,5 мг/кг дозада тери остига юборилган N-(2-оксибензил) цитизин гидрохлорид намоён қилган, назорат гуруҳидаги хайвонларга нисбатан резерв вақтни 33,7%га оширган. Бироқ гемик ва цитотоксик гипоксия моделларида унинг антигипоксик фаоллиги катта эмас. Тажрибаларнинг шунга ўхшаш шароитларида нормобарик гипоксия билан гиперкапния моделларида N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид 0,1 мг/кг дозада резерв вақтини 30,2%га, 0,5 мг/кг дозада 26,6%га оширган. Доза 5 мг/кггача оширилган вақтда антигипоксик фаоллик пасайгани кузатилган. 5,0 мг/кг дозада берилган препарат гемик ва айниқса цитотоксик гипоксия моделида 0,5-1,0 -5,0 мг/кг дозада юборилганда яшаш даврини 46,6%-50,4%-54,2%га узайтиргани кузатилди. Антигипоксик фаолликни нормобарик гипоксия билан гиперкапния моделида N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизин гидрохлорид антигипоксик фаолликни намоён қилган, сичқонларни яшаш даврини 0,1-1,0 мг/кг дозаларда юборилганда 35,1% ва 34,2%га оширган. Цитотоксик гипоксия моделида 1,0 мг/кг дозада юборилган бирикма энг катта антигипоксик таъсирни намоён қилган, резерв вақтини назоратдаги хайвонлар гуруҳига нисбатан 38,0%га оширган. Бироқ, гемик гипоксия шароитларида модда антигипоксик таъсир намоён қилмаган. Синалган ҳосилалар ичида N-бензилцитизин гидрохлорид гипоксиянинг барча моделларида антигипоксик таъсирни намоён қилган. Нормобарик гипоксия билан гиперкапнияда N-бензилцитизин гидрохлорид 0,5 мг/кг дозада синовдаги хайвонларнинг натрий нитрит ёрдамида келтириб чиқарилган гемик гипоксия моделида яшаш даврини 43,1%га оширган, 0,5-1,0 мг/кг дозада -46,7%га ва 57,6%га оширган. Препарат нитропруссид билан қақирилган цитотоксик гипоксия шароитида юқори фаолликни намоён қилган. Препарат 0,1-0,5-1,0-5,0 мг/кг дозада юборилганда назорат гуруҳидаги хайвонларда резерв вақтни 31,4%, 48,5%, 52,3% ва 60,9%га оширган ва фаолигига кўра таққослаш препарати пирацетамга нисбатан

устун бўлган. Антигипоксик таъсирни цитотоксик гипоксия моделларида N-метилцитизин ва бромгидрат N-метилцитизин ҳам намоён қилган (4-жадвал).

4-жадвал.

Гипоксиянинг турли моделларида цитизин ҳосилаларини антигипоксик фаоллиги (n=10)

№	Препарат	Доза мг/кг	Ўртача ҳаёт давомийлиги, мин.					
			Нормобарик гипоксия билан гиперкапния		Гемик гипоксия		Цитотоксик гипоксия	
			мин.	%	мин.	%	мин.	%
1	интакт физ эритма		22,5±3,1	-	15,6±1,7	-	10,5±0,8	-
2	Пирацетам (назорат гуруҳи)	400,0	26,8±2,9	19,1	15,8±1,4	1,2	12,8±1,1	21,9
3	N-(2-оксибензил) цитизин гидрохлорид	0,1	26,3±3,0	16,8	15,3±1,5	-	10,5±0,7	-
		0,5	30,1±2,8	33,7*	15,8±1,2	1,2	11,6±0,8	10,4
		1,0	26,5±2,4	17,7	14,2±0,8	-	12,2±1,1	16,1
		5,0	23,8±2,3	5,7	14,6±1,6	-	12,5±1,0	19,0
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид	0,1	29,3±2,3	30,2*	17,3±1,5	10,8	13,6±1,0	29,5
		0,5	28,5±3,0	26,6*	18,0±1,8	15,3	15,4±1,3	46,6
		1,0	23,1±1,8	2,6	18,0±1,2	15,3	15,8±1,0	50,4
		5,0	24,2±1,9	7,5	21,6±1,0	38,4	16,2±1,4	54,2
5	N-(3,4-Диметоксибензил) цитизин гидрохлорид	0,1	30,4±2,7	35,1*	15,6±2,0	-	10,6±1,1	0,9
		0,5	28,3±1,8	25,7	20,2±1,9	29,4	12,7±0,7	20,9
		1,0	30,2±2,5	34,2*	17,4±1,3	11,5	14,5±0,9	38,0
		5,0	29,2±2,3	29,7	22,3±2,1	42,9	11,2±0,6	6,6
6	N-Метилцитизин	0,1	18,7±1,9	-	18,7±1,9	19,8	12,5±1,2	19,0
		0,5	15,6±1,6	-	15,6±1,6	-	14,8±1,4	40,9
		1,0	15,4±1,4	-	15,4±2,0	-	15,2±1,0	44,7
		5,0	17,2±1,7	-	17,2±1,7	10,2	12,4±0,9	18,0
7	Бромгидрат N-Метилцитизин	0,1	28,5±1,8	26,6	20,3±0,6	30,1	13,6±0,9	29,5
		0,5	24,8±1,6	10,2	18,2±1,5	16,6	14,8±1,3	40,9
		1,0	26,4±2,4	17,3	20,5±1,0	31,4	15,7±1,2	49,5
		5,0	23,7±2,0	5,3	19,6±1,3	25,6	14,5±1,1	38,0
8	N-бензилцитизин гидрохлорид	0,1	28,2±2,8	25,3	18,4±1,5	17,9	13,8±1,1	31,4*
		0,5	32,2±3,6	43,1*	22,9±2,2	46,7*	15,6±1,0	48,5*
		1,0	29,4±3,2	30,6*	24,6±1,0	57,6*	16,0±1,2	52,3*
		5,0	27,8±2,0	23,5*	19,2±1,6	23,0*	16,9±1,3	60,9*

Изох: *P=0,05 назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан

Таҷрибаларнинг кейинги серияларида сичқон-эркакларда ўртача оғирликдаги ўткир алкоғолли интоксикацияда (4,8 г/кг в/бр) цитизин ҳосилаларини уйғотувчи таъсири ўрганилди.

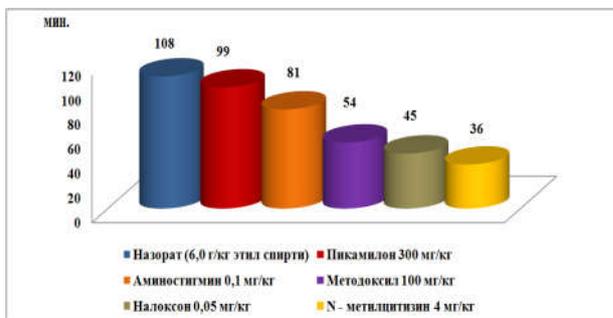
Этанолни 4,8 г/кг дозада қорин бўшлиғига юборилганда барча синовдаги ҳайвонларда ўртача 74,2±8,0 дақиқа давомида наркоз ҳолатини келтириб чиқаради. Қабул қилинган дозага қараб, цитизин ҳосилаларини олдиндан қўллаш, турли хил даражадаги таҷриба ҳайвонларда ён томонда қолиш вақтини қисқартирди.

Олиб борилган таҷрибалар натижасида шу нарса ўрнатилдики, ўрганилаётган моддалар орасида антинаркотик таъсирни 0,5 мг/кг дозада юборилган N-метилцитизин намоён қилган, у наркоз ҳолатини (ён томон ҳолати) назоратдаги гуруҳдаги 74,2 минутга нисбатан ўртача 31,5 минутга қисқартирган.

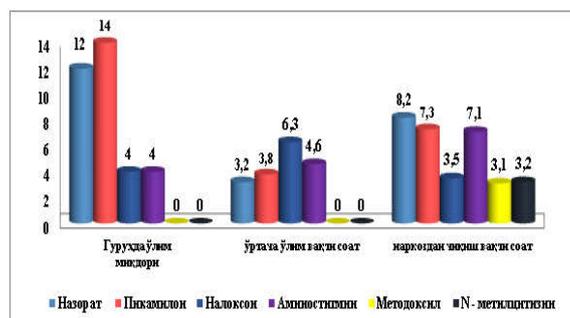
Шу муносабат билан, N-метилцитизинни оғир ва ўта оғир ўткир алкоғолли заҳарланишда таъсирини ўрганиш бўйича олиб борилган таҷрибаларнинг кейинги сериясида қуйидаги препаратлар билан солиштирилди: налоксон – опиадли антагонист, аминостигмин – марказий

таъсир холинэстеразинг қайтар ингибитори, пикамил – ноотроплар гуруҳидаги ГАМК-эргик препарат ва метадоксил – ўткир алкоғолли интоксикация вақтида қўлланиладиган метаболитик терапия воситаси.

Оғир даражали алкоғолли интоксикация моделлаштиришда этанол қорин бўшлиғига 6,0 г/кг дозада юборилди, ўта оғир даражада – 9,6 г/кг дозада. Натижалар 2- ва 3- расмларда келтирилган.



2-расм. Оғир даражадаги ўткир алкоғолли интоксикация моделида қиёсий антинаркотик фаоллик (n=10)



3-расм. Ўта оғир даражадаги ўткир алкоғолли интоксикация моделида қиёсий антинаркотик фаоллик (n=10)

2-расмдан кўриниб турибдики, 4 мг/кг дозада юборилган N-метилцитизин алкалоиди оғир даражадаги ўткир алкоғолли захарланишда пикамилон, аминостигмин, цитизин, методоксилдан анча устун туради ва налоксондан қолишмайди.

Ўта оғир даражадаги захарланишда N-метилцитизин ва методоксил 100% ҳолатда тажриба ҳайвонларини ҳалок бўлишини олдини олди, бунда наркоз (ён ҳолатда) ҳолатидан чиқиш вақти анча қисқарган. Диссертациянинг «Ўткир ва сурункали алкоғолизмда ўрганилган бирикмаларнинг алкоғолга қарши таъсири» номли тўртинчи бобида антиалкоғолли фаолликни баҳолаш учун дитерпеноидли алкалоидлар гуруҳидан қуйидагилар олинди: лаппаконитин (1-5 мг/кг), N-дезацетиллаппаконитин (1-10), сепаконитин (1-20 мг/кг), ранаконитин (1-5 мг/кг), 1-0-бензоилнапеллин (1-40 мг/кг), 6-бензоилгетератизин (1-10мг/кг), напеллин (10-100 мг/кг). Стероидли алкалоидлардан: империалин (1-50 мг/кг), α-хлоримпериалин (1-25 мг/кг), β-хлоримпериалин (1-25 мг/кг), α,β-хлоримпериалин (1-25 мг/кг). Тажрибалар алкоғолизациянинг турли муддатларида олиб борилди: алкоғолга мойилликни пайдо бўлиш босқичи (алкоғол билан контактдан 10 кун ўтгач), руҳий боғлиқлик босқичи (алкоғолланишдан 5 ой ўтиб) ва алкоғолга жисмоний боғлиқлик босқичи (алкоғолланишдан 10 ой ўтиб).

Икки хафта давомида ҳар куни лаппаконитиндан 4 мг/кг дозада перорал юбориш натижасида алкоғол истеъмол қилиш фон кўрсаткичга нисбатан биринчи хафтада 47,7%, иккинчи хафтада 45,9%ни ташкил қилди. Лаппаконитин юбориш тўхтатилганидан кейин алкоғол истеъмол қилиш бошланғич босқичга нисбатан 60,5%ни ташкил қилди. Қолган дитерпеноидли бирикмалар синалган дозаларда алкоғолга мойилликни шакллантириш босқичида катта таъсир кўрсатмаган.

Ўрганилган стероидли моддалар ичида энг юқори самарани алкоғолга мойилликни шаклланиш босқичига 5 мг/кг дозада юборилган α,β -хлоримпериалин намоён қилган, у юборилганда алкоғолни истеъмол қилиш биринчи хафтада 52,8%ни, иккинчи хафтада 45,1%ни ташкил қилган, препарат қабул қилиш тўхтатилганда 15% этанолни қабул қилиш бошланғич босқичга нисбатан 48,5%ни ташкил қилган.

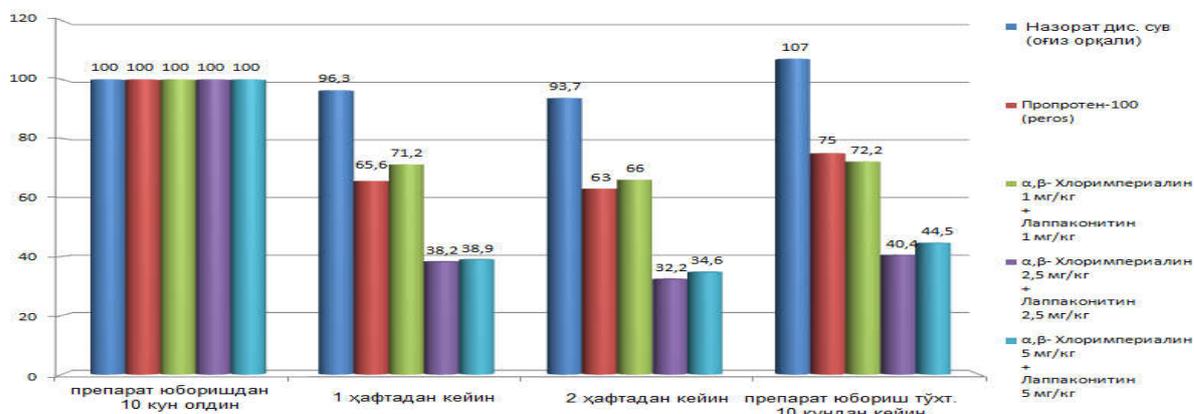
Лаппаконитин ва α,β -хлоримпериалинларнинг алкоғолга қарши фаоллиги алкоғолга руҳий ва жисмоний боғлиқлиги бўлган каламуш-сурункали алкоғоликларда алкоғолланишнинг турли муддатларида ўрганилди (5-10 ой).

Шу муносабат билан, кейинги тажрибаларда 5 ва 12 ой давомида алкоғолни спонтан истеъмол қилган каламушларда лаппаконитин ва α,β -хлоримпериалин комбинацияси ўрганилди. Лаппаконитин + α,β -хлоримпериалин препаратларини 1:1 нисбатда олинган комбинацияси перорал тарзда 1,0-2,5-5,0 мг/кг дозада кунига 2 марта 2 хафта мобайнида юборилди.

Шунга ўхшаш тажриба шароитларида алкоғолга қарши фаоллик қийслаш препарати бўлган пропротен-100 (РФ)га нисбатан ўрганилди. Олиб борилган тажриба натижаларига кўра, комбинирланган препаратни қўллаш каламушларда бошланғич даражага нисбатан 15% этанол эритмасини истеъмол қилишни камайтирди, сурункали алкоғолик каламушларда 5 ойлик алкоғолланишдан кейин 1 мг/кг дозада қабул қилганда биринчи хафтада -28,8%га, иккинчи хафтада -34%га, препарат қабул қилиш тўхтатилганидан кейин бир хафта давомида 27,8%га камайтгани кузатилди.

Препаратни 2,5 мг/кг дозада киритилганда алкоғол истеъмол қилиш даражаси биринчи хафтада 61,8%га, иккинчи хафтада -67,8%га, препарат қабул қилиш тўхтатилганидан кейин 15% алкоғол истеъмол қилиш бошланғич миқдорга нисбатан 59,4%га камайтгани кузатилди.

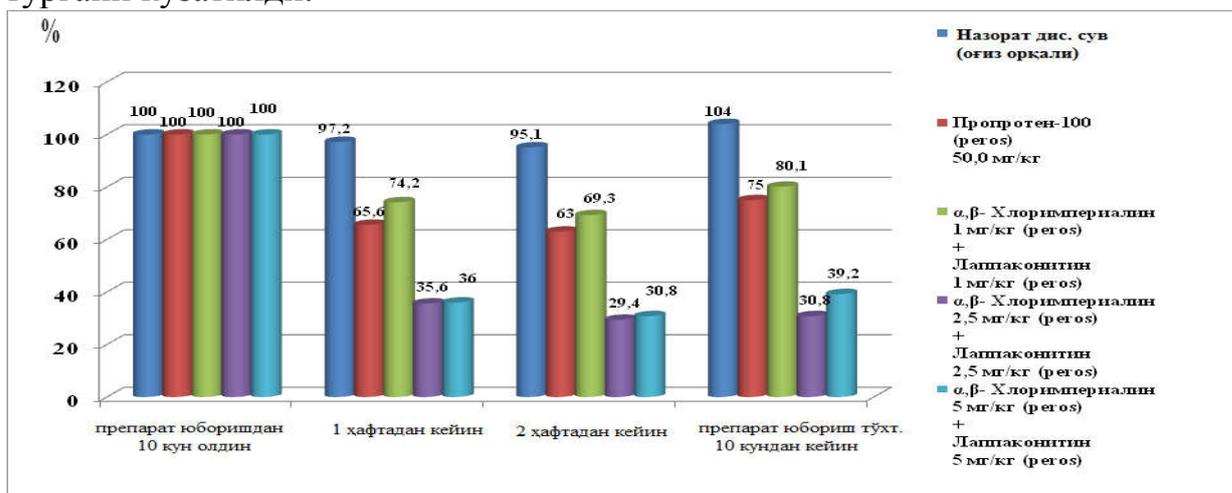
Комбинирланган препаратни дозасини 5,0 мг/кг гача оширилганда, 2,5 мг/кг дозада қабул қилган ҳайвонлар гуруҳига нисбатан катта фарқ сезилмади (3,4-расмлар).



3-расм. α,β -хлоримпериалина ва лаппаконитин композициясини сурункали алкоғолик каламушларда 5 ойлик алкоғолланишдан кейин алкоғол қабул қилиш динамикасига таъсирини ўрганиш

Тажрибаларнинг шунга ўхшаш шароитларида сурункали алкоголик каламушларда 12 ойлик этанол билан бўлган контактдан кейин препарат комбинацияси 2,5 мг/кг дозада юборилганда юқори самарадорликни намоён қилгани кузатилди. Шундай қилиб, модда қабул қилгандан кейинги биринчи ҳафтада алкогол қабул қилиш 64,4%га, иккинчи ҳафтада -70,6%га камайган, препарат қабул қилиш тўхтатилганидан кейин 63,4%га (1 ҳафта давомида) камайиб тургани кузатилди (4-расм).

Қиёслаш препарати бўлган пропротен-100 50 мг/кг дозада 15% этанолни қабул қилишни биринчи ва иккинчи ҳафталарда 34,4% ва 37%га камайтирган, препарат бекор қилинганидан кейин яна 25%га камайиб тургани кузатилди.



4-расм. α,β-хлоримпериалин ва лаппаконитин композициясини 12 ойлик алкоголланишдан кейин сурункали алкоголик каламушларни алкогол қабул қилиш динамикасига таъсирини ўрганиш

Шундай қилиб, олиб борилган тажрибалар кўрсатишича, комбинирланган препарат (лаппаконитин ва α,β-хлоримпериалин) синалган дозаларда сурункали алкоголик каламушларда 5 ой ва 12 ойлик алкогол билан контактдан кейин алкоголга қарши таъсирни намоён қилади. Алкоголга қарши таъсири препарат бекор қилинганидан кейин ҳам сақланиб қолади.

Диссертациянинг муҳокама қисмида кўп сонли адабиётларда келтирилган маълумотлардан фойдаланган ҳолда олинган натижаларнинг муҳокамаси келтирилган. Цитизиннинг N-бензилли ҳосилаларида когнитив функцияларни ошириш қобиляти борлиги асослаб берилган: хотира, ўрганиш, қабул қилиш, интакт ҳайвонларда ва когнитив функцияси бузилган ҳайвонларда эътиборни кучайиши, шунингдек, гипоксиянинг турли замонавий моделларида антигипоксик фаоллик ва турли даражадаги ўткир алкоголли интоксикациясида N-метилцитизинни уйғотувчи таъсири асослаб берилган.

Алкоголга руҳий ва жисмоний боғлиқ бўлиб қолган сурункали алкоголик каламушларда лаппаконитин ва α,β-хлоримпериалин композициясини алкоголга қарши фаоллиги асослаб берилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Цитизинни ўрганилган N-бензилли ҳосилалари M-холиномиметик фаолликни намоён қилганлиги ҳамда таъсир кучига қараб синалган моддаларни қуйидаги тартибда жойлаштириш мумкинлиги белгиланган: N-бензилцитизин гидрохлорид > N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизин гидрохлорид > N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизин гидрохлорид > N-(3,4-Метилендиоксибензил) цитизин гидрохлорид.
2. Цитизинни ўрганилган ҳосилалари ичида N-бензилцитизин гидрохлорид N-холиномиметик фаолликни намоён қилди.
3. N-бензилцитизин гидрохлоридни ҳаракат-озиқланиш ва ҳаракат-ҳимояланиш шартли рефлекслари моделларида юқори психостимулловчи фаолликни намоён қилиши, “Очиқ майдон” шароитларида ориентирланган-ўрганишли хулқини кучайтириши, интакт хайвонларда пассив ва фаол қочиш шартли рефлекс моделларида реакцияни яхшилаши белгиланди.
4. N-бензилцитизин гидрохлорид алкогольга руҳий ва жисмоний боғланиб қолган сурункали алкогольлик каламушларда хотира камчилигини, неврологик бузилишларни, эмоционал статусни кучайтириши, скополамин билан чақирилган антиамнестик таъсирни намоён қилиши белгиланди.
5. Ўрганилган моддалар ичида N-бензилцитизин гидрохлорид гипоксиянинг турли моделларида энг кучли антигипоксик фаолликка эгалиги топилди.
6. N-метилцитизиннинг антитоксик таъсири ўрта, оғир ва ўта оғир даражадаги ўткир алкогольли интоксикацияда M-холинолитик хусусиятига асосланиб белгиланди.
7. Алкалоид лаппаконитин ва α , β -хлоримпериалин комбинацияси 1:1 нисбатда алкогольга руҳий ва жисмоний тобе бўлган сурункали алкогольлик каламушларда алкогольга қарши фаоллиги намоён бўлди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

АЗАМАТОВ АЗИЗБЕК АЗАМАТ УГЛИ

**ФАРМАКОЛОГИЯ НООТРОПНОЙ И АНТИАЛКОГОЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ДИТЕРПЕНОИДНЫХ, СТЕРОИДНЫХ, ХИНОЛИЗИДИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И
ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АННОТАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.4.PhD/B232.

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 по адресу www.pharmi.uz и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу: www.ziyonet.uz.

Научный руководитель: **Турсунходжаева Фируза Муратовна**
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Туляганов рустам Турсунович**
Доктор биологических наук, профессор

Якубова Лутфия Каримжоновна
Кандидат медицинский наук, доцент

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «28» декабря 2020 года в 15⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Fag.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 12). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «16» декабря 2020 года.
(Реестр протокола рассылки №12 от «16» декабря 2020 года).

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

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

Б.Ш. Шоисламов
Председатель Научного семинара разового
Научного Совета по присуждению учёных
степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 47,5 миллиона человек страдают нейродегенеративной заболеванием, и 7,7 миллионов новых случаев выявляются каждый год. К 2050 году в мире ожидается почти в 3 раза больше, чем сейчас. Кроме этого, во всем мире в результате вредного употребления алкоголя ежегодно происходит 3 миллиона смертей, что составляет 5,3% всех случаев смерти. В связи с этим разработка новых лекарственных средств для лечения гипоксии, интоксикации, острого и хронического алкоголизма с использованием местного сырья и синтетических веществ является актуальной задачей поэтому имеет большое значение для фармацевтической промышленности.

В настоящее время в мире большое внимание уделяется исследованиям по применению различных природных и синтетических соединений для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В связи с этим большое значение имеет исследование ноотропной, антигипоксической и антитоксической действию новых N-бензилных производных цитизина для лечения нейродегенеративных заболеваний и дитерпеноидных, стероидных алкалоидов для лечения хронического алкоголизма, а также изучения других фармакотоксикологических свойств расширяют их сферу практического применения.

Особое внимание уделяется обеспечению республики высокоэффективными и недорогими лекарственными средствами на основе местных сырьевых ресурсов, достигнуты определенные научные результаты. В четвертой главе направлении стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, реализация мер по недопущению необоснованного роста цен на них, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни»³. В связи с этим одной из актуальных и практических задач является разработка новых эффективных и безопасных ноотропных, антигипоксических, антитоксических, противоалкогольных средств являются актуальным и крайне востребованным направлением отечественной фармакологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. На основе местного растительного сырья выделяют дитерпеноидные, стероидные алкалоиды и по индивидуальному составу производных N-бензил цитизина изучают их структуру и химико-биологические свойства, а также создают новые препараты, по этому направлению является важным исследований узбекских ученых такие как С.Ю.Юнусова, А.С. Садыкова, Х.Н. Шахидоятова, Х.Н. Арипова, Т.Т. Шакирова, И.В. Виноградовой, М. Б. Султанова, Ф.С.Садритдинова, Т.Н. Туляганова, Ф.Н. Джахангирова, В.Н.Сырова, Ю.Р.Мирзаева, Ж. Реджепова и Ф.М.Турсунходжаевой.

В мировом масштабе исследования по изучению влияния производных цитизина на когнитивные нарушения организма, изучению метаболитов, выделенных из растений, и их биологической активности, в том числе психотропной и антиалкогольной активности, проведены следующими учеными: А.П.Ореховым, Г.А.Толстиком, А.Н.Шацкиным, Г.П.Меньшиковым, Т.А.Ворониной, В.Я.Аснетовым, Р.А. Ахундовым, Н.С.Макара, Ф.С.Зарудий, И.П.Цыпышевой, А.Я.Герчиновым, М.Н.Васильевым, Е.К.Perry, M.W.Romanelli, F.Gualtieri, J.W.Daly, S.Wonnacott, Y.S.Mineus, O.Sonenzi, B.Ferqer, C.Spratt, P.Teismann, E.G.Porez, V.R.Cassels, C.Mendez-Calver и др.

Данная диссертация является первым научным исследованием биологических свойств дитерпеноидных, стероидных алкалоидов в качестве противоалкогольных и оценка ноотропной, антигипоксической и антитоксической активности среди новых N-бензилных производных цитизина и создание на их основе новых оригинальных лекарственных препаратов является актуальной задачей.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ: ФА-ФЗ-Т.147 «Химия алкалоидов растений, потенциальных источников перспективных лекарственных средств» (2007-2011), ИФА-2012-6-5 «Организация производства цитизина» (2012-2013), ФА-А11-Т-189 «Доклиническое фармако-токсикологическое и технологическое исследование препаратов N-метилцитизина и d-β-гидрастина» (2012-2014).

Цель исследования: является в изучении ноотропной, антигипоксической, антитоксической (при острой алкогольной интоксикации) активности алкалоида N-метилцитизина и новых N-

бензильных производных цитизина а также, изучение влияния некоторых дитерпеноидных и стероидных соединений на динамику потребления алкоголя у крыс хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя.

Задачи исследования:

выявить вещества среди имеющихся в нашем распоряжении N-бензильных производных цитизина с наиболее выраженным ноотропным и антигипоксическим действием;

выявить антитоксическую эффективность при острой алкогольной интоксикации различной степени;

оценить влияние дитерпеноидных и стероидных соединений на динамику потребления алкоголя у крыс в фазе формирования влечения к алкоголю;

изучить противоалкогольную активность дитерпеноидных и стероидных соединений у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя;

определить среди изученных дитерпеноидных и стероидных соединений веществ с противоалкогольной активностью и оценить их эффективность при комбинированном применении у крыс – хронических алкоголиков на различных стадиях.

Объектами исследования являются производные дитерпеноидов (*Aconitum*, *Delphinium*), стероидов (*Fritillaria Eduardi*, *Fritillaria Raddeanae*), хинолизидинов (*Thermopsis alterniflora*) и N-бензильные производные цитизина а также, экспериментальные животные с массой тела – белые крысы 180-220 г, мыши 18-22 г и кошки 2,5-3,2 кг.

Предметом исследования Изучение влияния ареколина и никотина на вызванный тремор судорги заключается в проведении экспериментов на таких моделях, как метод открытого поля, амнезия со скополамином, острое алкогольное отравление, нормабарическая, цитотоксическая и гемическая гипоксия, условные и безусловные рефлексy, условный рефлекс активный и пассивный избегания, хроническое отравление алкоголем.

Методы исследования. В эксперименте использованы фармакологические, психофармакологические, физиологические, токсикологические и статистические методы. Научные исследования проводились в соответствии с правилами, основанными на принципах биоэтики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что новые N-бензильные производных цитизина обладают выраженным ноотропным действием, которое проявляется у нормальных животных и у животных с различными нарушениями когнитивных функций;

впервые установлено, что N-бензильные производные цитизина улучшают когнитивную функцию у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя;

определено, что испытуемые соединения проявляют антиамнестическое действие, и улучшают когнитивную функцию подопытных животных на модели амнезии, вызванной скополамином;

доказано, что среди изученных соединений N-бензилцитизин гидрохлорид по ноотропной и антигипоксической активности значительно превосходит применяемый в практической медицине ноотропный препарат пирацетам (Ноотропил);

установлено, что в механизме ноотропного действия изученных соединений основную роль играет холиномиметическое действие;

показано, что алкалоид N-метилцитизин обладает выраженным антитоксическим действием при острой алкогольной интоксикации средней, тяжелой и крайне тяжелой степени;

выявлена антиалкогольная активность комбинаций алкалоида лаппаконитина и α , β -хлоримпериалина в соотношении 1:1 (по 2,5 мг/кг) у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью.

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

установлено, что среди изученных новых N-бензильных производных цитизина, соединение N-бензилцитизин гидрохлорид является высокоэффективным средством, повышающим умственную работоспособность как у интактных, так и у животных с различными нарушениями когнитивных функций головного мозга, т.е. проявляет ноотропное действие;

определено, что наряду с ноотропной активностью, N-бензилцитизина гидрохлорид обладает антигипоксическим действием;

установлено, что N-метилцитизин проявляет высокую антиалкогольную активность при устранении острых алкогольных отравлений.

установлено, высокое противоалкогольное действие дитерпеноидных и стероидных алкалоидов в эксперименте.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что экспериментальные данные получены на достаточном количестве лабораторных животных с использованием адекватных фармакологических, психофармакологических, физиологических, токсикологических методов, статистической обработкой полученных результатов, а также получением патентов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость проведенных исследований подтверждается в том, что впервые в различных моделях было показано, что новые N-бензильные производные цитизина обладают более высокой ноотропной и антигипоксической активностью, чем препарат Ноотропил. N-метилцитизин проявляет высокую антитоксическую активность при острой алкогольной интоксикации средней, тяжелой и крайне тяжелой степени и превосходит по эффективности препараты сравнения - налоксон, аминостигмин, пикамилон,

метадоксил. Комбинация лаппаканитина и α , β -хлоримпериалина по сравнению с пропротеном, проявляет высокую противоалкогольную активность у крыс хронических алкоголиков с физической и психической зависимостью от алкоголя.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что в результате проведенных экспериментов появилась возможность получения и применения новых лекарственных средств, обладающих ноотропной и нейропротекторной активностью, которые одновременно оказывают антигипоксическое, антитоксическое и антинаркотическое действие.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оценке фармакология ноотропной и антиалкогольной активности дитерпеноидных, стероидных, хинолизидиновых алкалоидов и их производных противоалкогольной активности при экспериментальных исследованиях:

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение «Фармацевтическая композиция для лечения хронического алкоголизма» (№ IAP 05700 от 30.11.2018г); В результате, это дало возможность создание нового препарата с антиалкогольной активностью;

получен положительное решение патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение «Средство, обладающее антинаркотическим действием» (№ IAP 20180101 от 20.10.2020г);

при выполнении проекта ФА–ФЗ–Т147 «Химия алкалоидов растений, потенциальных источников перспективных лекарственных средств» использованы фармако – токсикологические данные по препарату N-метилцитизин (Письмо Академии наук Республики Узбекистан №4/1255-1222 15.06.2020). Это дало возможность подготовить нормативно-техническую документацию для получения разрешения проведения клинических испытаний.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования докладывались и обсуждались на 9 конференциях, в том числе на 3 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации получен 2 патент, подано заявку на 1 патент, опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 2 статьи в республиканских и 5 статей (IF-1,26) в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан,⁴ изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сведения по опубликованным работам и по структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Структура изучаемых соединений и методы изучения их фармакологической активности»** представлены основные сведения о фармакологических свойствах цитизина и его производных, общая характеристика и классификация ноотропных и антиалкогольных средств и их применение в клинике, механизмы и побочные действия.

Во второй главе диссертации **«Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях»** приведены сведения об объектах исследования и методологических подходах, обеспечивающих решение поставленных задач. В работе были изучены алкалоиды цитизин, N-метилцитизин и 12 N-бензильные производные цитизина (Виноградова В.И., Рахимов Ш.Б. 2006); дитерпеноидные алкалоиды (Салимов Б.Т.) и стероидные соединения (Шакиров Р.Ш., 2015) выделенные сотрудниками лаборатории химии алкалоидов ИХРВ АН РУз.

Эксперименты по оценке алкалоидов цитизина, N-метилцитизина и 12 новых N-бензильных производных цитизина в качестве потенциальных ноотропных средств проводили на белых мышах-самцах (18-22 г) и крысах-самцах (180-220 г), исследуемые соединения вводили животным подкожно от 0,1 до 100 мг/кг. Опыты проводились в сравнении с известным ноотропным средством – пирацетамом, который вводили в дозе 400 мг/кг.

Влияние на центральные Н и М – холинергические структуры изучали на белых мышах. В качестве фармакологических анализаторов использовали никотин и ареколин. Оценку эффективности соединения проводили по степени их влияния на треморогенно – судорожное действие никотина и ареколина.

Оценку ноотропной активности проводили в условиях «открытого поля» (Лапин И.П., Слепокуров М.В. 1991 г., Hall С. 1936 г.), двигательного – пищевого, двигательного – оборонительного условного рефлекса, условного рефлекса пассивного избегания, условного рефлекса активного избегания. Эксперименты проводились на интактных животных и у животных с

⁴ Автор выражает искреннюю благодарность за научное содействие ведущего научного сотрудника Института химии растительных веществ АН РУз кандидата медицинских наук Ж.Режепова (1950-2020гг.) при выполнении диссертационной работы.

амнезией, вызванной скополамином, а также у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя.

Эксперименты по оценке антигипоксического действия N-бензильных производных цитизина проводили на белых мышах-самцах на моделях нормобарической гипоксии с гиперкапнией, помещая животных в герметически закрываемые банки объемом 250 см³; гемической гипоксии, вызванной внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг; цитотоксической гипоксии, вызванной подкожным введением нитропруссиды натрия в дозе 20 мг/кг. Критерием в оценке антигипоксического действия исследуемых веществ во всех моделях гипоксии служила продолжительность жизни экспериментальных животных (Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств, Москва, 2017 г. под редакцией д.м.н., проф. Н.Н. Каркищенко).

Исследование антитоксического действия алкалоида N-метилцитизина проводили на модели острой алкогольной интоксикации средней, тяжелой и крайне тяжелой степени.

Влияние на системное артериальное давление и дыхание проводили в опытах на кошках по общепринятой методике. Исследование на проводниковую систему сердца проведено на наркотизированных (этамилал натрия 50 мг/кг в/бр) крысах. ЭКГ регистрировали во втором стандартном отведении.

Исследование влияния дитерпеноидных и стероидных алкалоидов на разные периоды экспериментального алкоголизма проводили в опытах на крысах-самцах по методике (Бурова В.В., Жукова В.Н., Кампов – Полевой А.В. – М., 1979. С. 1-112). Оценивали влияние изучаемых соединений на способность замедлять формирование влечения к алкоголю, уменьшать потребление алкоголя у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя.

В третьей главе диссертации **«Ноотропное, антигипоксическое действие и острая токсичность исследуемых соединений»** приведены данные, полученные при скрининговой оценке их эффективности на различных моделях.

Известно, что применение ноотропов повышает содержание ацетилхолина на синаптическом уровне и увеличивает плотность холинорецепторов и в связи с этим облегчает пре- и постсинаптическую передачу, улучшает когнитивные функции и память.

В связи с этим, нами было изучено взаимодействие испытуемых веществ с никотином и ареколином.

Установлено, что у контрольной группы подкожное введение ареколина в дозе 10 мг/кг у всех подопытных мышей вызывало тремор продолжительностью в среднем $25,0 \pm 2,3$ минут. Гибели животных не отмечалось.

При комбинированном применении производных цитизина с ареколином наблюдалось в зависимости от вводимой дозы в различной

степени потенцирование треморогенного действия ареколина, усиление токсического действия и гибель части подопытных мышей. Среди исследованных производных цитизина наиболее высокую М – холиномиметическую активность проявил N-бензилцитизина гидрохлорид в дозах 0,1-5,0 мг/кг. Препарат сравнения пирацетам также усиливал треморогенный эффект ареколина и гибель трёх мышей из десяти при введении дозы 400,0 мг/кг (таблица 1).

Таблица 1.

Потенцирование треморогенного эффекта ареколина N-бензильными производными цитизина (n=10)

№	Вещество	Доза мг/кг	Средняя продолжительность тремора, в мин.	Пал	выжил
1	Контроль группа Ареколин п/к	10	25,0±2,3	-	10
2	Прицетам +Ареколин 10 мг/кг п/к	400	20,0±1,8*	3	7
3	N-(3,4-Метилендиоксибензил) цитизина гидрохлорид+ Ареколин 10 мг/кг п/к	0,1	25,0±2,6	-	10
		0,5	27,2±2,0*	-	10
		1,0	20,0±1,6	3	7
		5,0	26,0±2,4	3	7
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг п/к	0,1	28,2±2,0*	-	10
		0,5	21,5±1,8*	3	7
		1,0	19,5±1,3*	2	8
		5,0	21,2±1,9*	3	7
5	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг п/к	0,1	23,7±1,8	-	10
		0,5	22,4±2,0	1	9
		1,0	20,6±1,5*	3	7
		5,0	27,5±3,1*	2	8
6	N-Бензилцитизина гидрохлорид + Ареколин 10 мг/кг п/к	0,1	20,2±1,8*	2	8
		0,5	21,6±2,0*	4	6
		1,0	27,5±1,8*	5	5
		5,0	19,6±1,3*	7	3

Примечание: *P=0,05 сравнение по контрольной группой

Во второй серии опытов установлено, что подкожное введение никотина (контроль) в дозе 10,0-мг/кг через 0,5-1 минут у всех подопытных животных вызывало тремор, судороги и гибель 7 мышей из десяти в течение 3,7±0,5 минут.

В аналогичных условиях опыта препарат сравнения пирацетам усиливал действие никотина при комбинированном применении, вызывая гибель у 100% подопытных животных. Среди испытанных производных, N-бензилцитизин гидрохлорид оказывал потенцирующий эффект в отношении токсического действия никотина. Остальные соединения существенно не влияли на треморогенно-судорожное действие никотина (таблица 2).

Таким образом, проведенные опыты показали, что среди испытанных новых производных цитизина N-бензилцитизин гидрохлорид проявлял высокую М- и Н- холиномиметическую активность. N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизина гидрохлорид, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид, N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорид проявили только М – холиномиметическую активность.

Таблица 2.

Влияние исследуемых веществ на треморогенно – судорожное действие никотина (n=10)

№	Вещество	дозы мг/кг	Время наступления тремора и судорог, мин.	Продолжительность тремора и судорог, мин.	Выживаемость	
					пал	выжил
1	Контрольные животные Никотин п/к	10	0,34±0,07	3,7±0,5	7	3
2	Пирацетам +Никотин 10 мг/кг п/к	400	0,46±0,05*	5,5±0,6*	10	-
3	N-(3,4-Метилendioкси-бензил) цитизина гидрохлоридчерез + Никотин 10 мг/кг п/к	0,1	0,35±0,35	4,3±0,7*	7	3
		0,5	0,4±0,06	3,4±0,8	7	3
		1,0	0,5±0,04*	3,1±0,6	8	2
		5,0	0,36±0,03	4,0±0,3	7	3
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид + Никотин 10 мг/кг п/к	0,1	0,34±0,08	4,2±0,5*	6	4
		0,5	0,31±0,06	3,8±0,5	8	2
		1,0	0,45±0,05*	3,5±0,3	5	5
		5,0	0,48±0,07*	3,2±0,5	7	3
5	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорид + Никотин 10 мг/кг п/к	0,1	0,36±0,04	5,6±0,5*	6	4
		0,5	0,42±0,03*	5,8±0,6*	8	2
		1,0	0,60±0,04*	4,0±0,4	7	3
		5,0	0,58±0,06*	5,2±0,5*	6	4
6	N-бензилцитизина гидрохлорид+ Никотин 10 мг/кг п/к	0,1	0,36±0,04	5,5±0,6*	10	-
		0,5	0,57±0,05м	4,2±0,5*	10	-
		1,0	0,65±0,07*	4,0±0,3	10	-
		5,0	0,62±0,08*	4,2±0,4*	10	-

Примечание: *P=0,05 сравнение по контрольной группой

В связи с этим, учитывая, что холинергическая система занимает одну из ключевых позиций в механизме ноотропных средств, первоначально проводили эксперименты на мышах в условиях «Открытого поля» у интактных животных. Установлено, что среди изученных 12 N-бензильных производных цитизина наиболее высокую активность проявили препараты N-(3,4-метилendioкси-бензил) цитизина гидрохлорид, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид, N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорид и N-бензилцитизина гидрохлорид, которые значительно повышали двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение животных.

В следующей серии экспериментов в условиях «Открытого поля» оценили влияние изучаемых соединений на амнезию, вызванную скополамином.

Как видно из таблицы 3, среди испытанных производных цитизина на модели амнезии, вызванной скополамином, наибольшую активность в условиях «Открытого поля» проявил N-бензилцитизина гидрохлорид. Ориентировочная реакция под влиянием N-бензилцитизина гидрохлорида в дозе 0,5 и 1,0 мг/кг повышается по сравнению с группой мышей, получивших скополамин, соответственно в 3,2 и 3,0 раза и сравнивается с контрольной группой животных.

Наиболее ценным показателем влияния фармакологических средств на ЦНС является изменение под их влиянием условно-рефлекторной деятельности животных.

Таблица 3.

Влияние исследуемых соединений на амнезию, вызванную скополамином, в условиях «Открытого поля» на мышах (n-10)

№	Вещество	дозы мг/кг	Горизонтальные перемещение		Вертикальные стойки		Обследование Отверстий	
			див. акт	в %	кол-во	в %	кол-во	в %
1.	интактные физ. р-р.	0,2	12,4±1,0	100	6,2±1,2	100	15,2±1,4	100
2.	Скополамин п/к	1,0	11,2±0,8	-9,6	2,1±0,3	-66,1	5,1±0,4	-66,4
3.	Пирацетам+Скополамин	400,0	11,8±0,9	-4,8	4,2±0,3*	-32,2	9,7±0,9*	-36,1
4.	N-(3,4-Метилendioксибензил)цитизина гидрохлорид +Скополамин	0,1	10,5±1,5	-6,2	5,2±0,5*	147,6	10,8±1,1*	-28,9
		0,5	11,8±1,0	5,3	5,6±0,4*	166,6	10,6±0,9*	-30,2
		1,0	11,2±0,8	0	4,8±0,5*	128,5	9,5±0,6*	-37,5
		5,0	10,2±0,6	-8,9	4,2±0,6*	100	7,4±0,7*	-51,3
5.	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил)цитизина гидрохлорид +Скополамин	0,1	10,9±0,8	-2,6	5,7±0,4*	171,4	10,5±0,8*	-30,9
		0,5	12,4±1,2*	10,7	5,4±0,5*	157,1	9,8±0,7*	-35,5
		1,0	13,2±0,8*	17,8	6,0±0,7*	185,7	10,2±0,8*	-32,8
		5,0	12,2±1,0*	8,9	5,9±0,5*	180,9	8,5±0,6*	-44,0
6.	N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорид +Скополамин	0,1	11,6±0,8	3,5	4,8±0,5*	128,5	10,0±1,0*	-34,2
		0,5	10,8±0,6	-3,5	4,5±0,4*	114,2	9,5±0,8*	-37,5
		1,0	12,3±0,9*	9,8	4,2±0,5*	100	8,8±0,6*	-42,1
		5,0	12,4±0,6*	10,4	4,9±0,4*	133,3	7,5±0,8*	-50,6
7.	N-Бензилцитизина гидрохлорид +Скополамин	0,1	11,8±1,2	5,3	4,9±0,5*	133,3	9,5±1,0*	-37,5
		0,5	12,0±1,0*	7,1	6,9±0,4*	228,5	13,2±1,1*	-13,1
		1,0	10,6±0,8	-5,3	6,4±0,6*	204,7	14,0±0,8*	-7,8
		5,0	11,2±1,0	0	4,8±0,5*	128,5	9,8±1,0*	-35,5

Примечание: *P=0,05 сравнение по контрольной группой

На модели двигательного – пищевого условного рефлекса среди изученных производных цитизина высокую эффективность проявил N-бензилцитизина гидрохлорид, сокращая выработку времени условного рефлекса и времени пробежки по сложному лабиринту.

Под влиянием N-бензилцитизина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг и 5 мг/кг условный рефлекс выработался на 6-7 день тренировки против 10-12 дней контрольной группы животных, и время пробежки сократилось до 4 секунд против 7,2 секунд контрольной группы.

Препарат бромгидрат N-метилцитизина в дозах 1-5 мг/кг подкожно оказывал обратный эффект, удлиняя время выработки условного рефлекса и время пробежки по лабиринту. Остальные вещества практически не влияли на выработку условного двигательного-пищевого рефлекса.

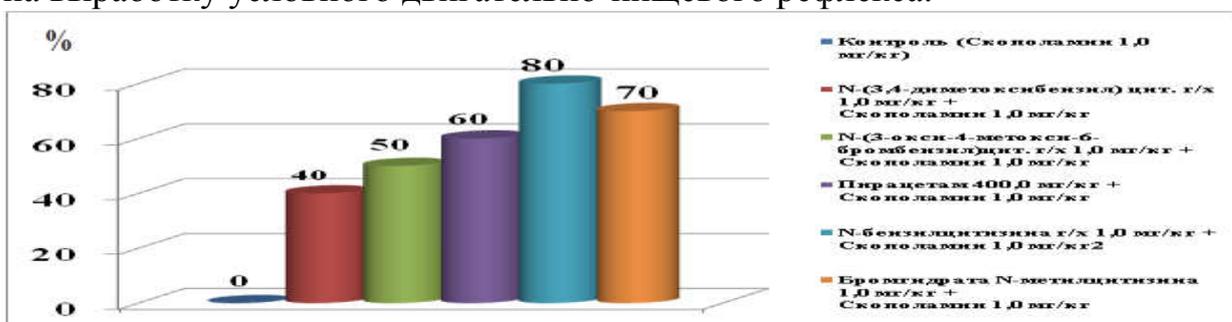


Рис. 1. Влияние исследованных соединений на условный рефлекс пассивного избегания, нарушенный амнезией, вызванной скополамином

Аналогичные результаты получены также в условиях двигательного оборонительного условного рефлекса, условного рефлекса пассивного и активного избегания у интактных животных и у животных с амнезией, вызванной внутрибрюшинным введением скополамина.

Как видно из рисунка 1, что однократное применение N-(3,4-диметоксибензил)цитизина гидрохлорида в дозе 1,0 мг/кг, N-(3-окси-4-метокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорида в дозе 10,0 мг/кг, N-бензилцитизина гидрохлорида в дозе 1,0 мг/кг, бромгидрата N-метилцитизина в дозе 1,0 мг/кг предупредило у мышей развитие амнезии, вызванной скополамином. В контрольной группе после введения скополамина отмечалось выпадение выработанного условного рефлекса у 100% животных и при воспроизведении ситуации мыши проводили большую часть времени в темном отсеке камеры, где они ранее подвергались электроболевому раздражению. При предварительном применении N-(3,4-диметоксибензил)цитизина гидрохлорида 40% животных, N-(3-окси-4-метокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорида 50% животных, N-бензилцитизина гидрохлорида 80% животных и бромгидрата N-метилцитизина 70%, а при применении пираретама 60% животных предпочитали оставаться в светлом отсеке.

В опытах на мышцах на модели условного рефлекса активного избегания установлено, что через 24 часа после выработки условного рефлекса у подопытных групп животных в 100% случаев рефлекс активного избегания сохранялся. Через 2 суток в контрольной группе животных отмечалось нарушение памяти у 3 мышей из десяти на действие условного сигнала (звонок). Под влиянием N-(3,4-метилendioксибензил)цитизина гидрохлорида (0,1-0,5 мг/кг), N-(2-бром-3-окси-4-метокси-бензил)цитизина гидрохлорида (0,1-0,5 мг/кг), N-(3,4-диметокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорида (5,0-10,0 мг/кг) и N-бензилцитизина гидрохлорида в дозах 0,1-0,5 мг/кг у 100% подопытных животных наблюдалось сохранение условного рефлекса активного избегания. На 3 сутки у контрольных животных наблюдалось выпадение условного рефлекса у 60 % животных. Под влиянием N-бензилцитизина гидрохлорида в дозе 0,1-0,5 мг/кг условный рефлекс на звуковой сигнал сохранился у 100% подопытных мышей. В то же время под действием N-(3,4-метилendioксибензил)цитизина гидрохлорида, N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил)цитизина гидрохлорида и N-(3,4-диметокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорида в вышеуказанных дозах нарушение памяти наблюдалось соответственно у 20 % и 30% животных. На 4 сутки в контрольной группе отмечалось 100% выпадение условного рефлекса активного избегания на звуковой сигнал. Под влиянием N-бензилцитизина в дозе 0,1 мг/кг наблюдалось выпадение условного рефлекса избегания на звуковой сигнал у 20% подопытных животных, при введении 0,5 мг/кг нарушение памяти отмечалось у одной из 10. В аналогичных условиях опыта под влиянием N-(3,4-метилendioксибензил)цитизина гидрохлорида в дозах 0,1-0,5 мг/кг нарушение условного рефлекса

наблюдалось соответственно у 70% и 60% животных. При введении вещества N-(2-бром-3-окси-4-метокси-бензил) цитизина гидрохлорида в дозе 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг реакция звукового сигнала была подавлена у 50% животных. Под влиянием N-(3,4-диметокси-6-бромбензил)цитизина гидрохлорида в дозах 5,0-10,0 мг/кг у 100% животных на 4 сутки отмечалось выпадение условной реакции активного избегания на звуковой сигнал. На 5 сутки сохранение условных реакций активного избегания на звуковой сигнал наблюдалось только у N-бензилцитизина гидрохлорида (0,1-0,5мг/кг) у 40% и 50% подопытных мышей.

Кроме основного фармакологического эффекта, многим ноотропным препаратам свойственна также и антигипоксическая активность.

В связи с этим, была проведена оценка антигипоксической активности на моделях нормобарической гипоксии с гиперкапнией, гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия и цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом у мышей.

Результатами исследований показано, что все испытанные соединения в зависимости от вводимой дозы в различной степени оказывали антигипоксическое действие.

Таблица 4.

Антигипоксическая активность производных цитизина на различных моделях гипоксии (n=10)

№	Препарат	Доза мг/кг	Средняя продолжительность жизни, мин.					
			Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией		Гемическая гипоксия		Цитотоксическая гипоксия	
			мин.	%	мин.	%	мин.	%
1	интактные Физ. р-р		22,5±3,1	-	15,6±1,7	-	10,5±0,8	-
2	Пирацетам	400,0	26,8±2,9	19,1	15,8±1,4	1,2	12,8±1,1	21,9
3	N-(2-оксибензил) цитизина гидрохлорид	0,1	26,3±3,0	16,8	15,3±1,5	-	10,5±0,7	-
		0,5	30,1±2,8	33,7*	15,8±1,2	1,2	11,6±0,8	10,4
		1,0	26,5±2,4	17,7	14,2±0,8	-	12,2±1,1	16,1
		5,0	23,8±2,3	5,7	14,6±1,6	-	12,5±1,0	19,0
4	N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид	0,1	29,3±2,3	30,2*	17,3±1,5	10,8	13,6±1,0	29,5
		0,5	28,5±3,0	26,6*	18,0±1,8	15,3	15,4±1,3	46,6
		1,0	23,1±1,8	2,6	18,0±1,2	15,3	15,8±1,0	50,4
		5,0	24,2±1,9	7,5	21,6±1,0	38,4	16,2±1,4	54,2
5	N-(3,4-Диметоксибензил) цитизина гидрохлорид	0,1	30,4±2,7	35,1*	15,6±2,0	-	10,6±1,1	0,9
		0,5	28,3±1,8	25,7	20,2±1,9	29,4	12,7±0,7	20,9
		1,0	30,2±2,5	34,2*	17,4±1,3	11,5	14,5±0,9	38,0
		5,0	29,2±2,3	29,7	22,3±2,1	42,9	11,2±0,6	6,6
6	N-Метилцитизин	0,1	18,7±1,9	-	18,7±1,9	19,8	12,5±1,2	19,0
		0,5	15,6±1,6	-	15,6±1,6	-	14,8±1,4	40,9
		1,0	15,4±1,4	-	15,4±2,0	-	15,2±1,0	44,7
		5,0	17,2±1,7	-	17,2±1,7	10,2	12,4±0,9	18,0
7	Бромгидрат N-Метилцитизин	0,1	28,5±1,8	26,6	20,3±0,6	30,1	13,6±0,9	29,5
		0,5	24,8±1,6	10,2	18,2±1,5	16,6	14,8±1,3	40,9
		1,0	26,4±2,4	17,3	20,5±1,0	31,4	15,7±1,2	49,5
		5,0	23,7±2,0	5,3	19,6±1,3	25,6	14,5±1,1	38,0
8	N-бензилцитизина гидрохлорид	0,1	28,2±2,8	25,3	18,4±1,5	17,9	13,8±1,1	31,4*
		0,5	32,2±3,6	43,1*	22,9±2,2	46,7*	15,6±1,0	48,5*
		1,0	29,4±3,2	30,6*	24,6±1,0	57,6*	16,0±1,2	52,3*
		5,0	27,8±2,0	23,5*	19,2±1,6	23,0*	16,9±1,3	60,9*

Примечание: *P=0,05 сравнение по контрольной группой

Среди испытанных веществ наиболее выраженное антигипоксическое действие на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией проявлял N-(2-оксибензил) цитизина гидрохлорид в дозе 0,5 мг/кг подкожно, увеличивая

резервное время на 33,7% по сравнению с контрольной группой животных. Однако на моделях гемической и цитотоксической гипоксии его антигипоксическая активность была незначительной. В аналогичных условиях опыта на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид увеличивал резервное время до 30,2% в дозе 0,1 мг/кг, а в дозе 0,5 мг/кг – на 26,6%. При дальнейшем повышении дозы до 5 мг/кг антигипоксическая активность снизилась.

Препарат в дозе 5,0 мг/кг на модели гемической и особенно, при цитотоксической гипоксии, увеличивал продолжительность жизни на 46,6 % - 50,4%-54,2% при введении дозы 0,5-1,0-5,0 мг/кг соответственно. Заметную антигипоксическую активность проявлял также N-(3,4-метилendioксибензил) цитизина гидрохлорид на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией, увеличивая продолжительность жизни мышей в дозах 0,1-1,0 мг/кг на 35,1% и 34,2%. На модели цитотоксической гипоксии соединение в дозе 1,0 мг/кг проявило наибольшее антигипоксическое действие, увеличивая резервное время на 38,0% по сравнению с контрольной группой животных. Однако, вещество в условиях гемической гипоксии существенно не оказывало антигипоксического действия. Среди испытанных производных N-бензилцитизин гидрохлорид оказывал выраженное антигипоксическое действие на всех трех моделях гипоксии. Так, при нормобарической гипоксии с гиперкапнией N-бензилцитизина гидрохлорид в дозе 0,5 мг/кг увеличивал продолжительность жизни подопытных животных на 43,1%, на модели гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия, в дозе 0,5 – 1,0 мг/кг - на 46,7% 57,6%, соответственно. Препарат проявил также высокую активность и в условиях цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом. Увеличение резервного времени при введении в дозе препарата 0,1-0,5-1,0-5,0 мг/кг составляло по сравнению с контрольной группой животных соответственно 31,4%, 48,5%, 52,3% и 60,9% и по активности превосходило препарат сравнения пираретам. Заметное антигипоксическое действие проявили также N-метилцитизин и бромгидрат N-метилцитизина на моделях цитотоксической гипоксии (таблица 4).

В следующей серии экспериментов изучали пробуждающее действие производных цитизина при острой алкогольной интоксикации средней тяжести (4,8г/кг в/бр) в опытах на мышах–самцах.

Установлено, что внутрибрюшинное введение этанола в дозе 4,8 г/кг вызывает у всех подопытных животных состояние наркоза продолжительностью в среднем $74,2 \pm 8,0$ минут.

Предварительное применение производных цитизина в зависимости от вводимой дозы в различной степени сокращало время нахождения подопытных животных в боковом положении.

Результатами проведённых испытаний установлено, что среди испытанных веществ наиболее выраженное антинаркотическое действие оказывал N-метилцитизин в дозе 0,5 мг/кг, вызывая сокращение состояния

наркоза (бокового положения) в среднем до 31,5 минут против 74,6 минут в контрольной группе.

В связи с этим, в следующей серии экспериментов по изучению действия N-метилцитизина на острую алкогольную интоксикацию тяжёлой и крайне тяжёлой степени проводили сравнение с препаратами: налоксон – опиатный антагонист, аминостигмин – обратный ингибитор холинэстеразы преимущественно центрального действия, пикамилом – ГАМК-эргический препарат из группы ноотропов и метадоксил – средство метаболической терапии, которые широко применяются при острой алкогольной интоксикации. При моделировании алкогольной интоксикации **тяжёлой степени** этанол вводили внутривенно в дозе 6,0 г/кг, при **крайне тяжёлой степени** – в дозе 9,6 г/кг. Результаты представлены в рисунке 2 и 3.

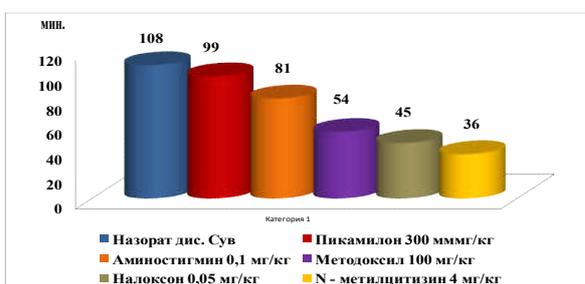


Рис.2 Сравнительная антинаркотическая активность на модели острой алкогольной интоксикации тяжёлой степени (n=10)



Рис.3 Сравнительная антинаркотическая активность на модели острой алкогольной интоксикации крайне тяжёлой степени (n=10)

Как видно из рисунка 2, алкалоид N-метилцитизин в дозе 4 мг/кг при острой алкогольной интоксикации тяжёлой степени значительно превосходит пикамилон, аминостигмин, цитизин, методоксил и не уступает налоксону. При интоксикации крайне тяжёлой степени N-метилцитизин и методоксил в 100% случаев предотвращали гибель подопытных животных, при этом выход из состояния наркоза (бокового положения) значительно сокращался.

В четвертой главе диссертации «**Антиалкогольное действие изученных соединений при остром алкогольном отравлении и хроническом алкоголизме**» для оценки антиалкогольной активности из группы дитерпеноидных алкалоидов подвергнуты: лаптаконитин (1-5 мг/кг), N-дезацетиллаптаконитин (1-10), сепаконитин (1-20 мг/кг), ранаконитин (1-5 мг/кг), 1-0-бензоилнапеллин (1-40 мг/кг), 6-бензоилгетератизин (1-10мг/кг), напеллин (10-100 мг/кг). Из стероидных алкалоидов: империалин (1-50 мг/кг), α-хлоримпериалин (1-25 мг/кг), β-хлоримпериалин (1-25 мг/кг), α,β-хлоримпериалин (1-25 мг/кг). Эксперименты проводились в различные сроки алкоголизации: стадия формирования влечения к алкоголю (через 10 дней контакта с алкоголем), стадия психической зависимости (через 5 месяцев алкоголизации) и стадия физической зависимости от алкоголя (через 10 месяцев алкоголизации).

Установлено, что при ежедневном пероральном введении в течение двух недель лаптаконитина в дозе 4 мг/кг в стадии формирования потребление алкоголя в среднем по сравнению с фоновым показателем составляло в первую неделю 47,7%, а во вторую неделю 45,9%. После отмены введения лаптаконитина потребление алкоголя составляло в среднем 60,5% от исходного уровня. Остальные изученные дитерпеноидные соединения в испытанных дозах оказывали незначительное влияние на фазу формирования влечения к алкоголю.

Среди изученных стероидных веществ наибольший эффект на стадию формирования влечения к алкоголю проявил α,β -хлоримпериалин в дозе 5 мг/кг, потребление алкоголя в первую неделю при его применения составляло 52,8%, во вторую неделю – 45,1%, а после отмены препарата потребление 15% этанола по сравнению с исходным уровнем составило 48,5%

Высокая противоалкогольная активность лаптаконитина и α,β -хлоримпериалина была установлена также у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя в различные сроки алкоголизации (5-10 месяцев).

В связи с этим, в следующей серии исследовали комбинацию лаптаконитина и α,β -хлоримпериалина на крысах-самцах, спонтанно потребляющих алкоголь в течение 5 и 12 месяцев. Комбинацию препаратов, лаптаконитин + α,β -хлоримпериалин в соотношениях 1:1, вводили перорально в дозе 1,0-2,5-5,0 мг/кг 2 раза в день в течение 2-х недель.

Противоалкогольную активность в аналогичных условиях опыта изучали сравнительно с препаратом пропротен-100 (РФ). Проведенные опыты показали, что применение комбинированного препарата приводило к уменьшению потребления 15% раствора этанола по сравнению с исходным уровнем у крыс – хронических алкоголиков после 5 месяцев алкоголизации в дозе 1 мг/кг в первую неделю введения – на 28,8 %, во вторую неделю – на 34% и после отмены препарата за 1 неделю оставалось пониженным ещё на 27,8 %.

При введении дозы 2,5 мг/кг потребление алкоголя снизилось в первую неделю – на 61,8%, во вторую неделю – на 67,8% и после прекращения введения препарата потребление 15% алкоголя оставалось уменьшенным по сравнению с исходным уровнем на 59,4 %.

Дальнейшее увеличение дозы комбинированного препарата до 5,0 мг/кг не приводило к повышению противоалкогольного эффекта и существенно не отличалось от такового у группы животных, получавших дозу 2,5 мг/кг (рисунок 3,4).

В аналогичных условиях эксперимента у крыс – хронических алкоголиков и после 12-ти месячного контакта с этанолом комбинация препарата проявила высокую эффективность при введении дозы 2,5 мг/кг. Так, в первую неделю применения вещества потребление алкоголя снизилось

на 64,4%, во вторую – на 70,6% и оставалось сниженным после отмены препарата (за 1 неделю) еще на 63,4% (рисинок 4).

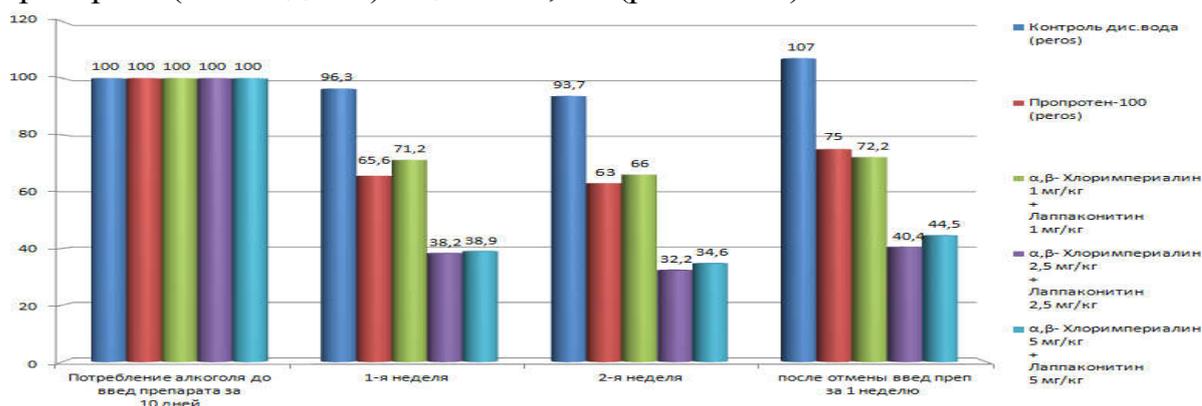


Рис. 3 Исследование влияния композиции α,β -хлоримпериалина и лаптаконитина на динамику потребления алкоголя у крыс – хронических алкоголиков после 5 – месячной алкоголизации

Препарат сравнения пропротен-100 в дозе 50 мг/кг приводил к снижению потребления 15% этанола в первую и вторую неделю соответственно на 34,4% и 37%- а после отмены препарата оставалось пониженным еще на 25%.

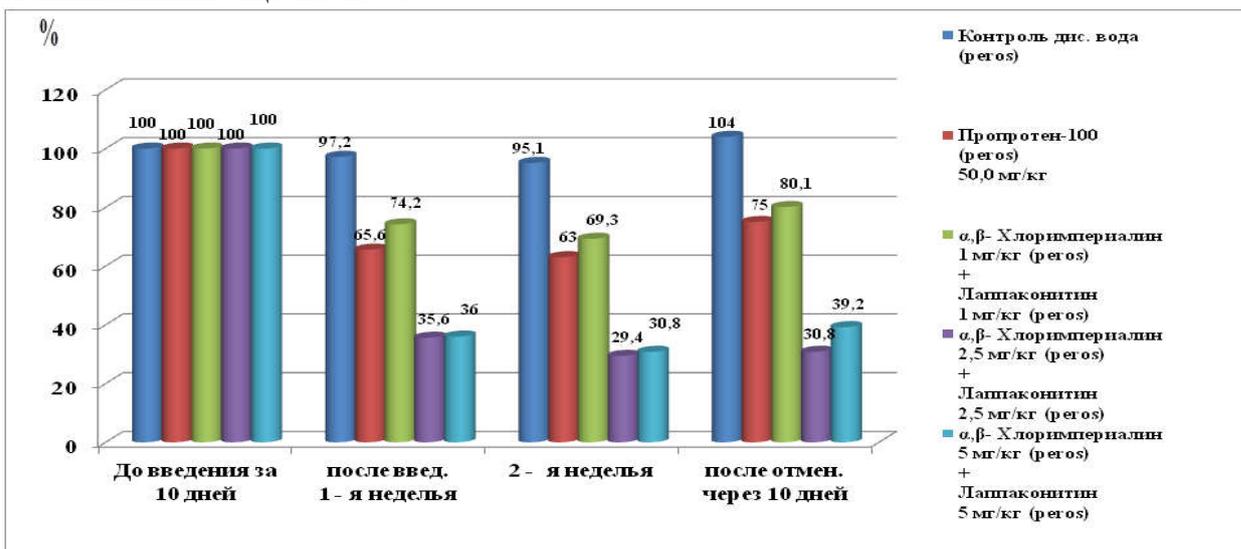


Рис. 4 Исследование влияния композиции α,β -хлоримпериалина и лаптаконитина на динамику потребления алкоголя у крыс – хронических алкоголиков после 12 месячной алкоголизации

Таким образом, проведенные эксперименты показали что, комбинированный препарат (комбинации лаптаконитина и α,β -хлоримпериалина) в испытанных дозах проявляют выраженное противоалкогольное действие у крыс – хронических алкоголиков после 5 – месячного и 12 – месячного контакта с алкоголем. Необходимо отметить что, противоалкогольный эффект сохраняется и после отмены препарата.

В пятой главе диссертации «обсуждение полученных результатов» приводится с использованием большого количества литературных

источников. Убедительно обосновывается факт наличия у N-бензильных производных цитизина способности повышать когнитивные функции: память, обучение, восприятие и внимание как у интактных животных, так и у животных с различными нарушениями когнитивных функций, а также антигипоксическая активность на различных современных моделях гипоксии и пробуждающее действие N-метилцитизина при острой алкогольной интоксикации различной степени.

Обосновывается противоалкогольная активность композиции лаппаконитина и α,β -хлоримпериалина у крыс – хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя.

Выводы

1. Показано, что среди изученных N-бензильных производных цитизина проявляют M холиномиметическую активность, по выраженности эффектов испытанные соединения располагаются в следующем порядке: гидрохлорид N-бензилцитизина > N-(3,4-Диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорид > N-(2-Бром-3-окси-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид > N-(3,4-Метилendioксибензил) цитизина гидрохлорид.
2. Среди изученных производных цитизина N-холиномиметическую активность проявляет только N-бензилцитизина гидрохлорид.
3. Установлено, что N-бензилцитизина гидрохлорид проявляет высокую психостимулирующую активность на моделях двигательного–пищевого и двигательного–оборонительного условного рефлекса, усиливает ориентировочно–исследовательское поведение в условиях «Открытого поля», улучшает реакцию на моделях условного рефлекса пассивного и активного избегания у интактных животных.
4. N-бензилцитизина гидрохлорид корректирует дефицит памяти, неврологические нарушения, эмоциональный статус у крыс - хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя, а также проявляет антиамнестическое действие, вызванное скополамином.
5. Среди изученных веществ N-бензилцитизина гидрохлорид оказывает наиболее выраженную антигипоксическую активность на различных моделях гипоксии.
6. N-метилцитизин обладает выраженным антитоксическим вследствие M-холинолитиком действием при острой алкогольной интоксикации средней, тяжелой и крайне тяжелой степени.
7. Выявлена антиалкогольная активность комбинации алкалоида лаппаконитина и α,β -хлоримпериалина в соотношении 1:1 у крыс - хронических алкоголиков с психической и физической зависимостью от алкоголя.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.FAR.32.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

AZAMATOV AZIZBEK AZAMAT O'G'LI

**PHARMACOLOGY OF NOOTROPIC AND ANTI-ALCOHOLIC
ACTIVITY OF DITERPENOID, STEROID, QUINOLIZIDINE
ALKALOIDS AND THEIR DERIVATIVES**

14.00.17 - pharmacology and clinic pharmacology

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

Tashkent-2020

The title of the doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2019.4.PhD/B232.

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

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

Scientific adviser:	Tursunkhodjaeva Firuza Muratovna Doctor of biological sciences
Official opponents:	Tulaganov Rustam Tursunovich Doctor of Biological Sciences, professor
	Yakubova Lutfiya Karimjonova Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	Tashkent medical academy

Defense will take place "28" december 2020 15⁰⁰ at the meeting of One-time scientific council number DSc. 04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute at the following address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38; Fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.

The dissertation has been registered at the Information-resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 12). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «16» december 2020.
(protocol at the register No 12 dated «16» december 2020).

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to study the nootropic, antihypoxic, antitoxic (in acute alcohol intoxication) activity of the alkaloids cytisine, N-methylcytisine and new N-benzyl derivatives of cytisine.

To study the influence of some diterpenoid and steroid compounds on the dynamics of alcohol consumption in rats with mental and physical dependence on alcohol.

The objects of the research work are plants *Aconitum*, *Delphinium*, *Fritillaria Eduardi*, *Fritillaria Raddeanae*, *Thermopsis alterniflora* and experimental animals –white rats, mice and cats.

Scientific novelty of research work:

for the first time new N-benzyl derivatives of cytisine have a pronounced nootropic effect manifestation in normal animals and in animals with various cognitive impairments was proved;

for the first time N-benzyl derivatives of cytisine improvement of cognitive function in rats with mental and physical dependence on alcohol was determined;

test compounds anti-amnesic action and improvement of the cognitive function of experimental animals in the model of amnesia induced by scopolamine was investigated;

nootropic and antihypoxic activity of N-benzylcytisine hydrochloride exceeded the once of drug piracetam (nootropil) used in practical medicine was found;

the main role of cholinomimetic action in the mechanism of the nootropic action of the studied compounds was established;

a pronounced antitoxic effect of alkaloid N-methylcytisine in acute alcohol intoxication of moderate, severe and extremely severe degrees was shown;

anti-alcoholic activity of lappaconitine and α , β -chlorimperialin combination in 1:1 ratio (2.5 mg / kg each) in rats with mental and physical dependence on alcohol was revealed.

Implementation of research results. Basing on the scientific results obtained to assess the pharmacology of nootropic and anti-alcoholic activity of diterpenoid, steroid, quinolizidine alkaloids and their derivatives in experimental studies:

received a patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the invention "Pharmaceutical composition for the treatment of chronic alcoholism" (№. IAP 05700 from 30.11.2018); as a result, this made it possible to create a new drug with anti-alcohol activity;

received a patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the invention "A drug that has an anti-narcotic effect" (№. IAP 20180101 from 20.10.2020);

used pharmaco-toxicological data on the drug N-methylcytisine in the implementation of the FA-FZ-T147 project "Chemistry of plant alkaloids, potential sources of promising drugs" (Letter of the Academy of Sciences of the Republic of

Uzbekistan №. 4/1255-1222 15.06.2020). As a result, normative and technical documentation for submission of scientific and technical documentation to the FC MH RUz was prepared.

Structure and volume of the thesis. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusions, and a list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Азаматов А.А., Турсунходжаева Ф.М., Мирзаев Ю.Р., Режепов Ж., Шакиров Р.Ш., Джахангиров Ф.Н., Сохибова Н.Б., Сагдуллаев Ш.Ш. Фармацевтическая композиция для лечения хронического алкоголизма//Патент РУз IAP 05700. 30.11.2018г.
2. Маматханов А.У., Виноградова В.И., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Рахимов Ш.Б., Азаматов А.А., Режепов Ж., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н. «Средство, обладающее антинаркотическим действием» // РЕШЕНИЕ IAP 20180101. 20.10.2020г.
3. А.А.Азаматов, Ф.М.Турсунходжаева, Ж.Режепов, Ш.Б.Рахимов, Исследование влияния производных цитизина на течение острой алкогольной интоксикации. Доклады Академии наук Республики Узбекистан, 2013, №6, с. 39-41. (03.00.00; №6)
4. А.А.Азаматов, Ф.М.Турсунходжаева, Ж.Режепов, А. Набиев, Ш.Б.Рахимов, Острая токсичность и антидотное действие производных цитизина и их композиций с янтарной кислотой при остром алкогольном отравлении. Фармацевтический вестник Узбекистана. 2018, №3, с. 64-66. (14.00.00; №6)
5. Azamatov A.A, Rejepov J., Tursunkhodjayeva F.M., Rakhimov Sh. B., Vinogradova V.I., Antixupoxant, anti-narcotic activity and acute toxicity of N-methylcytisine. "European science review", № 5-6, 2018, pp. 123-126. (03.00.00; №6)
6. Azamatov A.A., Rejepov J., Tursunkhodjayeva F.M., Maksudova A.N., Psychotropic activity of cytisine N-benzyl derivatives. "European science review", № 7-8, 2018, pp. 80-83. (03.00.00; №6)
7. Azamatov A.A. Nootropic activity of new cytisine N-benzyl derivatives. "European science review", № 9-10, 2018, pp. 6-8. (03.00.00; №6)
8. Azamatov A.A., Rejepov J., Tursunkhodjayeva F.M, Tukhtashova V.F. Psychotropic activity of N-(3-oxy-4-methoxy-6-bromobenzyl) and N-(3-bromo-4-methoxybenzyl) cytisine hydrochloride. "European science review", № 11-12, 2018, pp. 59-62. (03.00.00; №6)
9. Azamatov A.A., Rejepov J., Tursunkhodjayeva F.M. Antitoxic effects of two new N-benzyl derivatives of cytisine in acute and chronic alcohol intoxication. "European science review", № 11-12, 2018, pp. 46-48. (03.00.00; №6)

II бўлим (II часть; II part)

10. Азаматов А.А., Режепов Ж., Турсунходжаева Ф.М., Виноградова В.И., Рахимов Ш.Б., “N – бензилцитизина гидрохлорид, проявляющий ноотропную и антигипоксическую активность”// Заявка на изобретение РУз IAP 20200196. 14.05.2020г.
11. R.A. Botirov, G.B. Sotimov, V.I. Vinogradova, A.U. Mamatkhanov, A.Z. Sadykov, Sh.Sh. Sagdullaev, A.A. Azamatov, F.M. Tursunkhodjaeva. Purification of N-methylcitisine from wastes of cytisine manufacture». 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, 2011, Urumqi, Xinjiang, China, p.232.
12. A. A. Azamatov, J. Rejepov, F. M. Tursunhodjaeva, V. I. Vinogradova. The study of toxicity and antialcoholic activity of cytisine and its derivatives. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, invitation and program, November 21-23, 2013, Tashkent-Bukhara, p.118.
13. A.A.Azamatov, A.Nabiev, Sh.B.Rakhimov, F.M.Tursunkhodjaeva, Antitoxic action of N-(3,4-dimetoxybenzyl) cytosine hydrochloride in acute alcohol. XIIth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, invitation and program September 7-8. 2017 Tashkent-Uzbekistan p.129
14. A. A. Azamatov, F. M. Tursunhodjaeva , J Rejepov, Effects of some alkaloids islated from the central Asian plants on animal model of acute alcohol intoxication, XIIth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, invitation and program September 7-8. 2017 Tashkent-Uzbekistan p.281
15. А.А.Азаматов, Ж.Режепов, Ф.М.Турсунходжаева, В.Ф Тухташева, К фармакологии психотропной активности новых N-бензильных производных цитизина. Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию акад. С.Ю.Юнусова “Актуальные проблемы химии природных соединений”, Ташкент-2019, 19 март; с. 17
16. А.А.Азаматов, Ф.М.Турсунходжаева, Ж.Режепов, А.Н.Набиев. Отравления барбитуратами; возможная коррекция N-(3,4-диметокси-6-бромбензил) цитизина гидрохлорида в эксперименте. Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию акад. С.Ю.Юнусова “Актуальные проблемы химии природных соединений”, Ташкент, 2019, 19 март; 119 с.
17. А.А.Азаматов, Ф.М.Турсунходжаева, Ж.Режепов, А.Н.Набиев. Влияние N-(2-оксибензил) цитизин гидрохлорида на нормобарическую гипоксию в эксперименте. Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней» Бухара-2019 г., 8-9 апреля С.36.
18. А.А.Азаматов, Ж.Режепов, Ф.М.Турсунходжаева, А.Н. Набиев, N-(3,4-метилendioксибензил) производное цитизина: изменение двигательной реакции мышей. Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения,

профилактики инфекционных и паразитарных болезней», Бухара-2019 г., 8-9 апреля, С.37-38.

19. А.А.Азаматов, Ж.Режепов, Ф.М.Турсунходжаева, А.Н. Набиев, Антиалкогольное действие N-(2-бром-3-окси-4-метоксибензил)цитизина гидрохлорида при острой интоксикации мышей. Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней», Бухара-2019 г., 8-9 апреля, С.38-39.

Афтореферат “Farmasevtika jurnali” таҳририятида
Таҳрирдан ўтказилди
2020 й.

Босишга руҳсат этилди 17.12.2020 й.
Қоғоз бичими 60x84 1/16 Ададди 70 нусха.
Буюртма № 2812 ЎзР ФА ЎМКИ
Матбаа бўлимида чоп этилди
Тошкент ш. Мирзо – Улуғбек кўчаси, 77 уй