

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

---

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

**НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА**

**МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН  
ПОЛИМЕР ПРОАНТОЦИАНИДИНЛАР БИЛАН ОРГАНИЗМДАГИ  
ГИПОКСИК ҲОЛАТЛАРНИ ФАРМАКОЛОГИК  
МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

**14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология**

**БИОЛОГИЯ ФАҢЛАРИ 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)**

**Нарбутаева Дилдора Абдусаматовна**

Маҳаллий ўсимлик хомашёсидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар билан организмдаги гипоксик ҳолатларни фармакологик мувофиқлаштириш .....3

**Нарбутаева Дилдора Абдусаматовна**

Фармакокоррекция гипоксических состояний организма препаратами полимерных проантоцианидинов из местного растительного сырья .....21

**Narbutaeva Dildora Abdusamatovna**

Pharmacocorrection of hypoxic conditions of the organism with preparations of polymeric proanthocyanidins from local plant materials 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works .....44

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ 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**

**НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА**

**МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМ АШЁСИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН  
ПОЛИМЕР ПРОАНТОЦИАНИДИНЛАР БИЛАН ОРГАНИЗМДАГИ  
ГИПОКСИК ҲОЛАТЛАРНИ ФАРМАКОЛОГИК  
МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

**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 B2019.2.PhD/B286 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](http://www.pharmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна</b> биология фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Аминов Салоҳиддин Джураевич</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Гильдиева Маргарита Сабиловна</b> Биология фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси</b> <b>академик О.С. Содиқов номидаги «Биоорганик</b> <b>кимё институти»</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 йил соат \_\_\_\_ 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](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**К.С. Ризаев**

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

**Ё.С. Қариева**

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

**Б.Ш. Шоисломов**

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

## **КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун дунёда гипоксия ривожланиши билан боғлиқ касалликлар (инсулт, юрак ишемик касалликлари, миокард инфаркти ва бошқалар) йилига 20 млн. аҳолида учрайди. Мия ва юрак тўқимасида, кислород етишмовчилигига сезувчанлиги фаркли ҳолда, гипоксиянинг турли шакллари, шу билан бир қаторда ишемия ҳам церебрал инсултнинг асосий сабабларидан ҳисобланади. Жаҳонда йилига сурункали юрак етишмовчилиги сабабли 200 минг ва церебрал инсултдан 4,7 млн. инсон вафот этади. Шунинг учун маҳаллий ўсимлик хом ашёларидан фойдаланган ҳолда гипоксик ҳолатларни даволаш учун қўлланиладиган препаратларни яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида гипоксия сабабли юзага келувчи касалликларни даволаш ва олдини олиш борасида табиий бирикмалардан фойдаланиш билан боғлиқ кенг қамровли изланишларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада гипоксияга қарши препаратларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, турли тажрибавий гипоксик ҳолатларга таъсирини ўрганиш, ҳамда ушбу дори воситаларини хилма-хиллигини кенгайтириш катта аҳамият касб этади.

Республикамизда бугунги кунда фармацевтика саноатини ривожлантириш ва яхшилашга катта эътибор қаратилмоқда, шу билан бир қаторда маҳаллий хом ашё манбалари асосида гипоксияга қарши таъсирга эга сифатли дори воситаларини яратиш бўйича муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, ўсимлик манбаларидан гипоксияга қарши дори воситаларини излаб топиш ва улар асосида хавфсиз ва арзон тиббий препарат яратиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

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

---

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

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёлари асосида гипоксияга қарши таъсирга эга потенциал дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, уларнинг кимёвий-биологик хусусиятларини ўрганиш, гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирга эга, организмда бузилган моддалар алмашинувига ижобий таъсир кўрсатувчи экстрактив препаратлар ажратиб олиш бўйича республикамиз олимларидан Э.Х. Батиров, М.И. Исаев, Х.Х. Холматов, А.Г. Курмуков, В.Н. Сиров, Х.У. Алиев, С.З. Нишанбаевларнинг илмий ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида турли синф бирикмаларини ўрганиш асосида гипоксияни даволовчи фитопрепаратлар яратиш ушбу бирикмаларнинг патологик ҳолатларда моддалар алмашинувининг маълум бир қисмига таъсир кўрсатиши натижасида марказий нерв тизими, юрак-қон-томир ва организмнинг бошқа тизимларининг функционал фаоллигида маълум ижобий ўзгаришларни олиб келишини аниқлаш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: В.М. Виноградов, А.Е. Александрова, Д.С. Суханов, С.В. Оковит, А.В. Смирна, А.Н. Смагина, G.Biorok, K.Blach, L.Novak, R.Ossuoh ва б.

Мазкур диссертация иши полимер проантоцианидинлар ва бир қатор флавоноид бирикмаларнинг биологик хусусиятларини ҳамда уларнинг турли хил этиологияга эга патологик ҳолатларда организмни ҳимояловчи, яъни гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирини ўрганиш ва ушбу синф бирикмалари асосида безарар, биологик таъсирининг кенг спектрли янги дори воситаларни яратиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти (ЎМКИ) илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А10-Т196 «Метаболик синдром бузилишида фармакологик мувофиқлаштириш учун қўлланилувчи терпеноидлар, алкалоидлар ва фенол табиий бирикмалари асосида бешта маҳаллий препарат яратиш» (2011-2014), ФА-А7-Т-187 «Дангшень ва Катацин маҳаллий препаратларини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ қилиш» (2012-2014); ПЗ-20170928194 «Гипоксияга қарши ва антиоксидант “Геранил” препаратининг субстанциясини олиш технологияси ва дори шакллари яратиш» (2018-2020) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** полимер проантоцианидинлар ва флавоноидларга хос бирикмаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант хусусиятларини, ҳамда уларнинг гипоксик ҳолатларда қўллаш

самарадорлигини баҳолаш ва организмдаги бузилган метаболик жараёнларга таъсирини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

нормал ва турли гипоксик ҳолатлардаги ҳайвонларда ўтказиладиган скрининг тажрибаларида ЎМКИда мавжуд полимер проантоцианидинлар субстанцияларини ҳамда индивидуал ва йиғма флавоноид сақловчи препаратларни гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирга эга потенциал воситалар сифатида ўрганиш;

турли гипоксия чақирилган ҳайвонларда гипоксияга қарши энг юқори фаолликга эга бўлган субстанциялар самарадорлигини баҳолаш, ўрганилаётган субстанцияларни ушбу таъсирга эга клиник амалиётда қўлланилаётган воситалар билан гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирларини солиштирган ҳолда ўрганиш;

юқори фаолликка эга бирикмаларнинг давомли қўлланилганда турли оғирлик босқичидаги тажрибавий патологияли ҳайвонларда (ўпка шиши, инфаркт миокардда ва б.) оксидланишли стресс оқибатларини олдини олиши, бузилган метаболизмни мўътадиллаштириши, хужайра тизими энергopotенциалини тиклаш имкониятлари орқали гипоксияга қарши самарадорлиги ва имкониятларини баҳолаш;

гипоксияга қарши ва антиоксидант самарадорликка эга юқори фаол ва ҳозирги кунда амалий аҳамиятга эга бўлган воситаларнинг, миокард ва ўпканинг бузилган метаболизмни нормаллаштириш нуқтаи назаридан, таъсир механизмининг асосий томонларини очиб бериш. Ўрганилаётган субстанцияларнинг самарадорлигини тиббиёт амалиётида қўлланиб келаётган гипоксияга қарши дори воситаси милдронат (АЖ «Гриндекс», Латвия) билан солиштириб ўрганиш;

юқори фаолликка эга полимер проантоцианидинларнинг потенциал гипоксияга қарши восита сифатида инсон амалий фаолиятига таъсирини умумий фармакологик ва токсикологик позициялар орқали асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида маҳаллий флорада ўсувчи *Geranium saxatile Kar. et. Kir*, *Polygonum coriarum Grig* ўсимликларидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар, *Thermopsis alterniflora* ва *Vexibia alopecuroides* ажратиб олинган индивидуал ва йиғма флавоноидлар, ҳамда лаборатория ҳайвонлари: оқ сичқон, оқ каламушлар танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** лаборатория ҳайвонларида моделлаштирилган нормал ва турли гипоксик ҳолатлар (нормобарик, гемик, тўқима ва бошқа) ҳамда тажрибавий ўпка шиши ва инфаркт миокард каби патологик ҳолатларга полимер проантоцианидинларнинг фармакологик таъсирини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларда фармакологик, физиологик, патофизиологик ва биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор *Geranium saxatile Kar. et. Kir*. (геранил) ва *Polygonium coriarium* (катацин) ўсимликларидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар

ҳамда *Thermopsis alterniflora* дан ажратиб олинган йиғма флавоноид препаратларнинг (флатерон) гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллиги мавжудлиги аниқланган;

илк бор, проантоцианидинлар геранил ва катацин, референс- кавергал препарати каби ўпка шиши шароитида гипоксик ҳолатлар белгиларини камайтирибгина қолмасдан, организмнинг антиоксидант ҳимоясини оширган ҳолда субстратларнинг аэроб оксидланишини турғунлаштириши ва энергия ҳосил бўлиши гомеостазини нормаллаштириши исботланган;

юқори фаолликка эга ўрганилаётган полимер проантоцианидинлар – геранил ва катацин, солиштириш препаратлари милдронат ва кавергал каби тажрибавий инфаркт миокардда тажриба ҳайвонларида насос функциясини тиклашга ёрдам бериши аниқланган;

илк бор, юқори фаолликка эга воситалар нормабарик ва гемик гипоксияларда гипоксияга қарши самарадорликни намоён қилиши таниқли милдронат дори воситасига нисбатан устунлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

айрим полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар юқори самарадорликка эга воситалар ҳисобланиб, улар организмда кислород алмашинувини яхшилаши ҳамда аъзо ва тўқималарнинг кислород билан тўйинишини камайтириши, шу билан бирга гипоксияга чидамлилигини ошириши аниқланган;

илк бор, юқори фаолликка эга деб топилган бирикмалар гипоксияга қарши восита сифатида, мустақил қўллашда, ҳамда маълум антигипоксантилар билан бирга оғиз орқали рационал шароитда қўллашда амалий қизиқиш уйғотиши мумкинлиги исботланган;

ишлаб чиқиляётган препаратлар, ўзининг таъсир хусусияти ва ножўя таъсири йўқлиги билан ҳозирда қўлланилаётган гипоксияга қарши воситалардан самарадорлиги аниқланган;

биологик-фаол флавоноидлар ва полимер проантоцианидинлар сақловчи янги фитопрепаратларни ҳамда улар асосида юқори самарадорликка эга гипоксияга қарши воситалар яратиш истиқболини очиб бериши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси адекват фармакологик, физиологик, биокимёвий, гематологик ва токсикологик усулларни қўлланилганлиги, лаборатория ҳайвонларининг етарли миқдордалиги, олинган натижаларни статистик таҳлил қилинганлиги, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ қилинганлиги, республика ва халқаро анжуманларида муҳокамадан ўтказилганлиги, тадқиқот натижаларининг тавсия этилган илмий нашрларда чоп этилганлиги ҳамда гувоҳнома рўйхатга олинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти айрим полимер проантоцианидинларнинг ҳамда флавоноидларнинг нормоборик, гемик ва тўқима гипоксия шароитларида гипоксияга қарши самарадорликни ва турли моделлаштирилган гипоксия тажрибаларида организмни бузилган жараёнларини фармакологик

мувофиқлаштирувчи ва химояловчи таъсирни намоён қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўтказилган тажрибалар натижасида** полимер проантоцианидинларнинг (катацин) гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликка эга, организмдаги моддалар алмашинувини яхшиловчи восита сифатида амалий қўллаш имкониятларини очиб бериши ҳамда таркибида флавоноид сақловчи препарат – флатероннинг гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирини аниқлашга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Маҳаллий ўсимлик хомашёсидан ажратиб олинган полимер проантоцианидинлар билан организмдаги гипоксик ҳолатларни фармакологик мувофиқлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

катацин-гипоксияга қарши воситаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» давлат унитар корхонасида рўйхатга (№01558/06/17, 06.06.2017 й.) олинган. Натижада маҳаллий хом ашёдан самарали гипоксияга қарши фаолликка эга бўлган восита яратиш имконини берган;

флатерон-гиполипидемик таъсирга эга воситаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» давлат унитар корхонасида рўйхатга (№00198/07/15, 17.07.2015й.) олинган. Натижада ушбу препаратнинг гиперлипидемия ва атеросклерозда гипоксияга қарши таъсирни намоён қилиши ва қўлланилишини янада кенгайтириш имконини берган;

*Geranium saxatile Kar. et. Kir.* (геранил) ўсимлигидан олинган полимер проантоцианидинларнинг биологик фаолликларини ҳамда кимёвий тузилишини аниқлашдан олинган маълумотлардан юқори импакт факторли (IF) 4 хорижий журналларда мазкур синф бирикмаларини биологик фаолликларини тавсифлашда фойдаланилган (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (2), P.127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). Натижада моддаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликлари тўғрисида маълумотлар олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Гипоксия ва организмни кислород етишмовчилигидан ҳимоя қилиш муаммолари”** деб номланган биринчи бобида (адабиётлар шарҳи) гипоксия, умумий ҳолатда митохондриял окисидланишли фосфорилланиш тизими энергия маҳсулотларида хужайралар энергия талабининг мос келмаслиги кўринишида аниқлаш мумкинлиги кўриб чиқилган. Қўлланиб келинаётган гипоксияга қарши воситалар ҳақида маълумотлар келтирилган ва уларнинг таъсир механизми очиб берилган. Асосий эътибор индивидуал ўсимлик бирикмаларига қаратилган, улар орасида тиббиёт амалиётида қўллаш истиқболига эгалари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотда қўлланилган тажриба ҳайвонлари ва тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган объектлар ва услубий ёндашувлар, қўйилган масалалар ечими ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу диссертация ишида ЎЗР ФА ЎМКИ кумаринлар и флавоноидлар кимёси лабораторияси ходимлари томонидан маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган проантоцианидин ва флавоноид бирикмалар кимёвий тузилиши нуқтаи назардан, типик С6-С3-С6-флавоноид скелетли бирикмалар ўрганилган. Индивидуал флавоноидлардан: цинарозид, лютеолин, рутин, глаброл, галангин ва *Thermopsis alterniflora* дан олинган йиғма флавоноид сақловчи препарат – флатерон, ўзида: лютеолин, формонетин, цинарозид ва бошқаларни сақловчи препарати ўрганилган.

Шу қаторда *Rhodiola Semenovii Boriss.*, *Punica granatum L.*, *Platanus orientalis L.*, *Hypericum perforatum L.*, *Geranium saxatile Kar.et.kir.* (шартли номланиши геранил), *Geranium Collinum* (шартли номланиши ангерон), *Geranium pusillum, rotundifolium, charlesi, transversale, Polygonum coriarium* (шартли номланиши катацин) олинган полимер проантоцианидинлар ўрганилган. Референс препаратлар сифатида гипоксияга қарши ва антиоксидант препаратлар: кавергал (Россия *Quercus robur* эман пўстлоғидан олинган) ва синтетик дори воситаси – милдронат олинган.

Флавоноидлар, полимер проантоцианидинлар антигипоксанти ва антиоксидант восита сифатида баҳолаш бўйича тажрибалар эркак-сичқонлар (18-20г) ва эркак-каламушларда (170-200г) олиб борилди. Ўрганилаётган бирикмалар ҳайвонларга оғиз орқали: проантоцианидинлар 20-40 мг/кг (қорин бўшлиғига), 100-150 мг/кг дозада оғиз орқали берилди. Референс – препаратлар милдронат, кавергал аналогик тартибда 100 мг/кг дозада юборилди. Тадқиқотлар нормобарик гипоксия ўткир моделида сичқонларни гермокамерага жойлаштириш орқали чақирилган тажрибаларда олиб борилди. Гемик гипоксия сичқонлар қорин бўшлиғига натрий нитритни 300 мг/кг дозада юбориш орқали чақирилди. Тўқима гипоксияси натрий нитропруссидни 20 мг/кг дозада қорин бўшлиғига юбориш орқали Р.У. Хабриев (2005) таҳрири остида ёзилган «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» да келтирилган усуллар орқали чақирилди.. Ҳайвонлар яшовчанлиги гипоксиянинг ўткир моделлари шароитида моддаларнинг берилишидан то ўлим ҳолатигача бўлган дақиқалар орқали баҳоланди, нафас ва юракнинг тўлиқ тўхташи рўйхатга олинди. Фармакологик воситаларнинг самарадорлиги бўйича олиб бориладиган тадқиқотлар ҳайвонларда адекват патологик моделларни қўллаш муҳим аҳамиятга эга. Ўрганилаётган бирикмаларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант самарадорликка эгаллигини аниқлашда ўпка шиши ва инфаркт миокард - тажрибавий чақирилган патологиялар шароити уларнинг таъсирини ўрганиш учун қўлланилди. Ўпка шиши тиомочевинанинг 1,5%ли эритмасини қорин бўшлиғига (к/б) юбориш орқали чақирилди (Х.М. Байсанова ва ҳаммуалиф., 1974); инфаркт миокард – каламушларнинг чап коронар артерияси бирлашмаган шохчалари окклюзияси орқали чақирилди (А.Н. Миронова, «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2012).

Қон зардоби ва тўқима гомогенатидаги умумий оксил миқдори Lowry O.H. et al. усули ёрдамида аниқланди. Миокард, ўпка ва жигардаги (M. tibialis ant.) гликоген миқдори Lo S. et al. (1970) усули бўйича, сут кислота ва пироузум кислота миқдори (СутК ва ПУК) Камышников В.С. усули бўйича (2009) аниқланди. СутК-ПУК тизими оксидланиш-қайтарилиш потенциали (ОҚП) Райскина М.Е. ва ҳаммуалл. (1970) усули бўйича ҳисобланди. Тўқималарда холестерин миқдори Abell L.L. (1952) усули бўйича аниқланди. Липидларнинг перекисли оксидланиш (ЛПО) жараёнларининг жадаллиги малон диальдегиди (МДА) миқдорининг ўзгариши билан баҳоланди (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), супероксиддисмутаза (СОД) миқдори Дубинина Е.Е. (1983) усули бўйича, каталаза фаоллиги Королук М.А. (1988) усули бўйича аниқланди. NO-эргик тизим фаоллиги Gutmann I., Wahlefeld A.W. (1974) усули бўйича аниқланди. Ўрганилаётган субстанцияларнинг митохондрия нафас олишига таъсири ўрганиш Nedergaard J. (1979) усули ёрдамида аниқланди. Антирадикал фаоллик дифенилпикрил-гидразилни (ДФПГ) қўллаш орқали (Хабриев Р.У. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2005)

бўйича аниқланди. Шунингдек, ЎЗР ССВ “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази” ДУКнинг “Фармакологик воситаларни клиникагача бўлган безарарлигини текшириб кўриш кўрсатмалари”га (2000) мос ҳолатда умумфармакологик ва токсикологик фаолликларини ўрганиш умум қабул қилинган усуллар ҳамда янги фармакологик моддаларнинг (клиникагача) тажрибавий ҳолати бўйича ўрганилди. Тадқиқотнинг бажарилишида олинган сонли маълумотлар Фишер Стьюдент t-критериясидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули ёрдамида Windows Excel-2010 дастурида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **“Марказий Осиё худудидан олинган полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар асосида гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликка эга воситаларни излаб топиш”** деб номланган учинчи бобида проантоцианидинлар ва флавоноидларнинг гипоксияга қарши фаоллигини солиштирма ҳолда ўрганилган ўткир нормобарик гипоксик гипоксия тажрибаларидан олинган натижалар келтирилган. Тажрибаларнинг биринчи қисмида флавоноидларнинг гипоксияга қарши хусусияти ўрганилган, флатерон ва фланорин йиғма препаратларининг таъсирида сичқонларнинг яшовчанлиги 44,5%га ошганлиги кўрсатилган, галангин, глаброл таъсири- 21,4%, цинарозид, рутин, лютеолиннинг таъсири – 24,8; 36,4 ва 27,2% ни ташкил қилди.

Олиб борилган тажрибалар шуни кўрсатдики, нормобарик гипоксик гипоксия шароитида сичқонларга полимер проантоцианидинларни 20 мг/кг дозада (қорин бўшлиғига, бир марталик, 40%, 80% экстрактлар) Семенова олтин илдизи, шарқ платани, оқ тол, олтин илдиз, қоя ёронгули ва б., яшовчанликни 10-20% оширади. Яққол даражада қоя ёронгули ва Чарлиз, ҳамда оддий анор гулларининг проантоцианидинлари этилацетатли ва бутанолли фракциялари (25,0 дан 32,0% гача) ҳайвонлар яшовчанлигини оширади. Ёронгулнинг турли хил турларидан (пакана ёронгул, юмалоқ баргли, қирқма баргли, оддий), қоя ёронгули ва ошловчи торонидан (20 мг/кг) олинган проантоцианидинлар яшовчанликни 34-45,0%га оширди. Юқорида келтирилган субстанцияларнинг 40 мг/кг дозада (қорин бўшлиғига) берилганда тажриба остидаги ҳайвонларнинг яшовчанлиги 86-87%га ошди, *per os* берилганда эса самадорлик камроқ бўлди. Ўрганилаётган проантоцианидинларнинг антиоксидант фаоллиги *in vitro* тажрибаларида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларининг жадаллигига таъсири (МДА) миқдори бўйича баҳоланди. Яққол таъсирга флатерон ва фланорин (81,0–80,0% гача ингибирлади) эга бўлди, индивидуал флавоноидлар: цинарозид, галангин, рутин, глаброл, лютеолин 60 - 70,0% ни ташкил қилди. *In vitro* тажрибаларида ўрганилаётган проантоцианидинлар липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларига турли даражада 16,0 дан 85,0% гача бўлган ингибирловчи таъсир кўрсатди. Қоя ёронгули, тепалик ёронгули, ошловчи торони, оддий эманнинг ер остки қисмидан олинган проантоцианидинларнинг  $10^{-5}$  г/мл - концентрацияда (85,0-87,0%), солиштириш учун олинган витамин Е ва милдронат (85,0-84,0%) препаратлари

фаоллигига мос равишда яққол самарадорликни намоён қилди. Шу муносабат билан ушбу проантоцианидинлар потенциал гипоксияга қарши восита сифатида ўрганиш давом эттириш учун танлаб олинди.

Геранил, ангерон, катацин ва солиштириш учун олинган кавергал ва милдронат препаратларининг гипоксияга қарши солиштирма ўрганиш нормобарик, гемик ва тўқима (гистотоксик) гипоксия моделларида олиб борилди. Геранил, ангерон, катацин, кавергал препаратлари хайвонларнинг яшовчанлигини 63,9-67,8% га оширган ҳолда яққол гипоксияга қарши фаолликни намоён қилди. Гемик гипоксия шароитида ўрганилаётган препаратларнинг берилиши билан хайвонларнинг яшовчанлиги 31,9-46,6% ни ташкил қилди. Ўткир нормобарик гипоксия шароитида ўрганилаётган ва референс препаратларнинг самарадорлиги ўхшаш бўлди. Гемик гипоксия шароитида геранил хайвонлар яшовчанлигини милдронатга нисбатан кўпроқ узайтирди (1-жадвал). Ўрганилаётган препаратлар берилганда гистотоксик гипоксия шароитида сичқонларнинг яшовчанлигини 40,6-54,1%га оширди. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, полимер проантоцианидин – геранил (54,1%) яққол фаолликни намоён қилди. Катациннинг самарадорлиги кавергал ва милдронат препаратлари билан ўхшаш бўлди. Геранил фаоллиги нормобарик ва тўқима гипоксия шароитидаги каби кавергал фаоллигидан устун бўлди.

Диссертациянинг **“Геранил ва катациннинг интакт ва патологик шароитдаги хайвонлар организмидаги бир қатор метаболик жараёнлардаги тажрибавий натижаларини ўрганиш”** деб номланган тўртинчи бобида организмнинг турли аъзо ва тизимларини зарарловчи бир қатор тажрибавий-патологик шароитларда ўрганилаётган субстанцияларнинг организмнинг умумий шартсиз қаршилигини оширувчи восита сифатида қўллаш мумкинлиги кўрсатиб ўтилган.

Полимер проантоцианидинларни тажрибадаги каламушларга 10 кун давомида берилганда, назорат хайвонлар миокардида ва қон зардобадаги углевод алмашинуви кўрсаткичларига ушбу препаратларнинг таъсири намоён бўлди, айниқса гипоксия шароитида бу яққол даражада кўзга ташланди. Уларнинг фаолликлари нисбати назорат хайвонлардаги каби (моделланган патологияли хайвонларда ҳам) сақланиб қолганини ва улар орасидаги фарқ ҳар доим ҳам аниқ бўлмаганини таъкидлаш лозим. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилаётган препаратларнинг берилиши уларнинг солиштириш учун олинган препаратлар билан бир мақсадда берилиши назорат хайвонлар қон зардобада углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсирида намоён бўлди. Аниқланган ўзгаришлар турли даражада содир бўлди. Геранил ва катациннинг таъсирида назоратга нисбатан қон зардобадаги глюкоза миқдори 31,3%, 26,1% га камайди, кавергал ва милдронат таъсирида эса мос равишда 23,4%, ва 17,8% камайди. Шу муносабат билан (ОҚП) СутК/ПУК кўрсаткичи геранил ва катацин таъсирида мос равишда 9,1 ва 8,4 мВ, кавергал таъсирида 6,1 ва милдронат таъсирида 7,3 мВга ошди.

**1-жадвал**

**Геранил, ангерон, катацин, кавергал ва милдронатларнинг per os юборилганда ўтқир нормобарик, гемик ва гистотоксик гипоксия шароитида сичқонлар яшовчанлигига таъсири ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )**

Тажриба шароити	Доза, мг/кг	Сичқонлар яшовчанлиги	Яшаш давомийлиги, %
<b>Нормобарик гипоксия</b>			
Назорат	-	18,3 ± 0,365	-
Геранил	150	30,7 ± 1,202*	67,8
Ангерон	150	30,5 ± 1,102*	67,3
Катацин	100	30,3 ± 1,545*	65,6
Кавергал	100	30,0 ± 0,730*	63,9
Милдронат	100	30,0 ± 0,545*	63,9
<b>Гистотоксик гипоксия</b>			
Назорат	-	13,3 ± 1,88	-
Геранил	150	20,5 ± 1,12*	54,1
Ангерон	150	19,8 ± 1,12*	48,9
Катацин	100	19,6 ± 1,31*	47,4
Кавергал	100	18,7 ± 1,21*	40,6
Милдронат	100	19,0 ± 1,31*	42,9
<b>Гемик гипоксия</b>			
Назорат	-	16,3 ± 1,12	-
Геранил	150	23,9 ± 2,34*	46,6
Ангерон	150	23,0 ± 2,34*	41,1
Катацин	100	22,7 ± 3,43*	39,3
Кавергал	100	21,7 ± 2,15*	33,1
Милдронат	100	21,5 ± 2,78*	31,9

Эслатма: \* -Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик ( $p < 0,05$ ).

Шуни таъкидлаш лозимки, геранил ва катацин таъсирида бошқа тажрибаларда ҳам фаолликлар нисбати тўлиқ сақланиб қолди. Улар орасидаги аниқланган фарқ деярли ишончсиз бўлди. Ушбу тажрибада юракдаги гликоген миқдорини назорат гуруҳига нисбатан геранил 44,7%, катацин эса 41,4% га оширди. Милдронат таъсирида гликоген миқдори 39,6%га, кавергал таъсирида эса 38,5%га ошди ва ушбу таъсир бўйича деярли ўхшаш бўлгани аниқланди. Препаратлар таъсирида, геранил 25,4%, катацин 33,1% ва солиштирма препаратлар кавергал ва милдронат 14,6 - 24,2% қабул қилган гуруҳларда юрак мушагидаги ПУК миқдори ошиши аниқланди. Оксидланиш – қайтарилиш потенциали ОҚП СутК/ПУК ўрганилаётган препаратлар ва солиштирма препаратлар таъсирида бир хил йўналишда ошиб борди. Геранил таъсирида қон зардобиди ҳамда миокардда яққол ўсиш кузатилди. Гипоксия шароитида миокардда ўрганилаётган препаратлар таъсирида гликоген, ПУК ва ОҚП СутК/ПУК тизими миқдорининг ошиши уларнинг углевод алмашинувида ижобий таъсирга эгаллигини исботлайди.

Ўрганилаётган препаратлар берилганда жигар тўқимасидаги ПУК (44,2; 41,4; 34,9 ва 36,2%га) ошгани ва СутКнинг (29,9; 28,9; 25,8 ва 27,8%га) камайгани кузатилди, мос равишда. Препаратлар юқоридаги биологик

кўрсаткичларда интакт ҳайвонларга нисбатан ортиқча лактатнинг манфий ўлчамли кўрсаткичларини етарли даражада юқори (-10,1; -9,6; -8,6 и -9,6 мВ) сақлаб қолди. Геранил 150 мг/кг дозада 19,7 - 24,4%, катацин 100 мг/кг - 17,1 ва 23,5%га берилган каламушлар гуруҳида қон зардобидаги ва миокард тўқимасидаги СОД миқдори ошди.

Каламушларнинг кавергал қабул қилган гуруҳида СОД кўрсаткичи қон зардобиди ва миокард тўқимасида 13,7 ва 19,1%га ошди, милдронат таъсирида мос равишда 14,3 ва 21,2% ошди. Каталаза миқдори геранил таъсирида қон зардобиди 21,9%га, миокард тўқимасида 23,8%га мос равишда ошди, интакт ҳайвонларга нисбатан. Катацин таъсирида эса ушбу кўрсаткич 17,4% - 21,8%га ошди. Кавергал ва милдронат берилганда ушбу субстратлардаги каталаза фаоллигини 8,4 - 5,4% ва 14,0 – 10,5%га оширишга эришди. Кавергал ва милдронат берилганда ҳайвонларнинг қон зардобиди ва миокард тўқимасидаги МДА миқдорининг ижобий томонга силжиши кузатилди. МДА миқдори геранил берилганда 26,6 ва 42,6%га камайди, катацин таъсирида эса 100 мг/кг дозада 22,01 ва 41,5%га камайди. Кавергал берилган вақтда МДА миқдорини 17,4 ва 31,9%га пасайтирди, мос равишда, милдронат берилганда эса қон зардобиди ва миокарддаги МДА миқдори 17,4 ва 39,7%га камайди. Бунинг натижасида NO кўрсаткичлари геранил таъсирида қон зардобиди 38,9%га ошди, миокардда ҳам 41,4%га ошди. Катацин берилганда NO ни ошишини таъминлади, қон зардобиди ва миокардда биров камроқ даражада 34,9 ва 37,8%га оширишга эришди. Солиштирма препаратлар – кавергал ва милдронат таъсирида ҳам қон зардобиди ва миокардда NO миқдори ошиши кузатилди. Кавергал берилганда ўрганилаётган кўрсаткич 31,7 ва 22,6%га ошди, милдронат берилганда 35,7 ва 23,7%га мос равишда ошди.

Геранилнинг антиоксидант фаоллигини тасдиқлаш учун унинг мия ва жигар митохондриyasi мембранасида липидларнинг перекисли оксидланиши маҳсулоти-МДА миқдорига таъсири ўрганилди. Геранил таъсирида назорат гуруҳга нисбатан мия митохондрия мембранасида 0,1 мкг концентрацияда МДА миқдори ўртача 35,0% камайди, концентрацияни 10 мкг га оширганда мембранадаги МДА миқдори статистик таҳлил натижасида назоратга нисбатан камроқ фоизни ташкил қилди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Геранилнинг каламушлар жигар ва мия митохондрияси мембранасида МДА миқдори бўйича, липидларнинг перекисли оксидланиш миқдорига таъсири (n=15)

Тажриба шароити	МДА миқдори (нмоль/мг оксил), M ± m	
	Жигар	Мия
Бошланиш	3,65 ± 0,07	5,96 ± 0,17
Назорат	24,81 ± 0,65	21,35 ± 0,62
Геранил, 10 мкг/мл	22,88 ± 0,67	12,69 ± 0,37
Геранил, 1 мкг/мл	18,08 ± 0,40*	8,27 ± 0,24*
Геранил, 0,1 мкг/мл	16,15 ± 0,31*	7,88 ± 0,23*

Эслатма: \* -назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик (p<0,05).

Олинган натижалардан геранил мия тўқималарида жигар тўқимасига нисбатан яққол антиоксидант фаолликни намоён қилди. Геранил 0,1 мкг/мл концентрацияда юқори фаолликни намоён қилиб назоратга нисбатан МДА миқдорини 65,0% га камайтирди.

Геранилнинг жигар митохондрия оксидланишли фосфорилланиш фаоллигига таъсирини ўрганиш 0,1 мкг/мл концентрацияда вояга етган каламушларнинг жигар митохондрия оксидланишли фосфорилланиш геранил таъсирида ажралишни амалга оширди. Ажралиш митохондрияларда кислород таъминотининг тезлиги камайиши билан намоён бўлди, оксидланишли фосфорилланиш классик ажратувчиси иштирокида (карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон) назоратга нисбатан 25,0% га ошди (2-жадвал). Бунинг натижасида  $V_3$  – ҳолатида нафас олиш тезлиги назоратга нисбатан ўртача 5,0%га камайиши билан кечди. Нафас олиш тезлиги  $V_4$  ҳолатида эса қарама-қарши равишда 15,0%га ошди. Геранил таъсирида нафас назорати коэффиценти, митохондриянинг умумий функционал бутунлиги бир мунча камроқ бўлди, нафас занжирининг ишининг умумий самарадорлигини характерловчи АДФ/О нисбати, деярли назорат кўрсаткичларидан фарқ қилмади.

In vitro тажрибаларини давом эттириш натижасида геранил каламушлар мияси гомогенатидаги липидларнинг перекисли оксидланишини гидропероксид третбутил (t-ВНР) ёрдамида ингибирлаши етарлича юқори бўлгани намоён бўлди. Аммо геранилнинг антиоксидант фаоллигининг ундан ҳам юқорироқ натижаси, яъни радикалларга қарши таъсири чидамли эркин радикални боғлаб олиши бўлди. 25 мкг/мл дозада ДФПГ ни боғлаб олиш фоизи 66,3%, 50 ва 100 мкг/мг дозада эса – 77,6 ва 77,1% ни ташкил қилди, мос равишда .

Шундай қилиб, олинган натижалар шундан далолат берадики, полимер проантоцианидин - геранил, яққол антирадикал таъсирга ва биологик субстратларнинг тикланишига ёрдам бериши намоён бўлди. *Geranium saxatile* ва *Polygonum coriaryum* дан олинган полимер проантоцианидинлар – геранил ва катацинни солиштирма ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар уларнинг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаолликка эгаллиги ҳамда in vitro ва in vivo тажрибаларида ҳам оддий эман пўстлоғидан олинган кавергал препаратининг гипоксияга қарши ва антиоксидант фаоллигига яқин самарадорликни намоён қилиши аниқланди.

Кейинги тажрибалар босқичида геранил ва катациннинг ҳайвонларда чақирилган инфаркт миокардга таъсири ўрганилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, инфаркт миокард чақирилганда каламушлар яшовчанлиги камайтириб, операциядан кейин 15 кунни ташкил қилди. Геранил, катацин, кавергал ва милдронат препаратлари билан даволанганда ҳайвонларнинг яшовчанлиги 45,0-50,0% га ошди. 15 кунлик назорат каламушларда сохта операция қилинган ҳайвонларга нисбатан аортадаги қон оқишининг ўртача тезлиги камаяди, бу эса юракнинг қисқариш фаоллигини пасайишидан

### 3-жадвал

#### Геранил, катацинларнинг кавергал ва милдронат билан солиштирган ҳолда инфаркт миокард шароитидаги каламушлар юрагида кечувчи углевод алмашинуви ва антиоксидант тизимининг бир қатор кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ , $n=6-8$ )

Тажриба шароити	Сохта операция қилинган каламушлар	Инфаркт миокард чакирилган каламушлар	Геранил+ инфаркт миокард	Катацин+ инфаркт миокард	Кавергал+ инфаркт миокард	Милдронат +инфаркт миокард
<b>УГЛЕВОД АЛМАШИНУВИ КЎРСАТКИЧЛАРИ</b>						
Гликоген, мг%	295,0±10,2	215,0±10,2*	334,0±7,54	327,9±5,92	324,0±9,4	326,7±9,3
ПВК, мг%	1,10±0,09	0,87±0,13*	1,28±0,1**	1,16±0,1**	1,12±0,1**	1,02±0,1**
МК, мг%	3,7±0,29	4,4±0,33*	3,2±0,23**	3,3±0,24**	3,4±0,15**	3,3 ±0,27**
Экссес лактат	2,92±0,01	3,36±0,02*	2,86±0,01*	2,86±0,02*	2,67±0,02*	2,65±0,02*
ОҚП СутК/ПУК, мВ	-223,6	-247,6	-240,8*	-241,6	-243,3*	-241,6*
<b>АНТИОКСИДАНТ ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИ</b>						
NO, нмоль/ мг оқсил	0,078±0,02	0,058±0,01*	0,09±0,01**	0,091±0,02	0,087±0,01	0,088±0,01
МДА, нмоль/ мг оқсил	0,073±0,01	0,152±0,04*	0,06±0,04**	0,07±0,03**	0,08±0,006	0,07±0,01* *
СОД, УЕ/ мин/мг оқсил	0,98±0,005	0,56±0,004*	0,96±0,04**	0,094±0,03**	0,09±0,004	0,95±0,04* *
Каталаза, моль/ мин/мг оқсил	11,9±0,53	8,20±0,45*	11,2±0,45**	10,9±0,18**	10,5±0,31	10,3±0,23

Эслатма. \*-Интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик, \*\*-инфаркт миокардли ҳайвонларга нисбатан аниқлик ( $p < 0,05$ ).

далолат беради. Бунинг натижасида инфаркт миокардли назорат ҳайвонларида артериал босим, систолик ва юрак бўшашиши сохта операция қилинган ҳайвонларга нисбатан ушбу кўрсаткичлар бўйича фарқ қилмайди, юрак қисқариши частотаси 7,0-11,7%га ошди, ҳамда юрак бўшашиши ишончли даражада 8,0-13,5%га ошди. Геранил, катацин ва кавергал билан даволанган ҳайвонларда назорат гуруҳига нисбатан биокимёвий кўрсаткичларнинг нормаллашганини кўришимиз мумкин. Аниқландики, 15 кунлик даволаш миокардда гликоген миқдорини геранил таъсирида 55,3%, катацин 52,5%, кавергал 50,6%, милдронат 51,9%га оширди. 3-жадвалдан кўриниб турибдики, геранил, катацин берилганда гликоген захирасини сақлаб қолган ҳолда, инфаркт миокард шароитида пластик метаболитлар миқдорини ва энергетик алмашинуви оптималлаштирди. Назорат гуруҳларида ЛПО (МДА миқдори ошди) жараёнлари кескин фаоллашди, каталаза ва СОД фаоллиги 48,1 ва 42,8%га камайди. Бунинг натижасида NO-эргик тизимнинг асосий метаболити 63,0%га камайди (3-жадвал). Шу ўринда таъкидлаш лозимки, ўрганилаётган субстанциялар таъсирида (геранил ва катацин юқорида таъсирга эга бўлди) организмнинг антиоксидант тизими

ҳолати нормаллашди ва сезиларли даражада ошди. Ўрганилаётган препаратлар юрак мушакларидаги метаболизмни гемодинамиканинг асосий кўрсаткичларини муҳим босқичда сақлаб қолган ҳолда нормаллаштиради.

Маълумки, гипоксия ўпка шишида марказий патологик компонентлардан бири ҳисобланади. Замонавий мулоҳазаларга қараганда ўпка шишининг ривожланиш омилларидан бири, унинг келиб чиқиши ёки ҳосил бўлиши альвеолалардаги капилляр ўтказувчанликнинг бузилиши ҳисобланади. Шунинг учун фармакотерапиянинг ўпка шишини профилактикаси ва даволаш учун янги воситаларни излаш муҳим вазифалардан ҳисобланади. Ушбу йўналишда антигипоксантилар ўзида катта қизиқиш уйғотади, биз ўрганаётган полимер проантоцианидинлар каби. Ушбу тажрибаларда препаратларнинг 1,5%ли тиомочевина эритмаси билан чақирилган ўпка шиши бор ҳайвонларнинг углевод алмашинуви кўрсаткичларига ва антиоксидант ҳимояси ҳолатига таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, қон зардобидаги глюкозанинг кескин камайиши СутК ва ПУК (сут кислота миқдорининг 31,8%га ошишини ва пирозум кислотанинг 26,9%га камайишига олиб келди) миқдорларининг нисбатига таъсир кўрсатди, оксидланиш жараёнларининг анаэробиз томонга силжиши учун характерли бўлиб, мос равишда, энергия ҳосил бўлиш жараёнларининг ёмонлашишига олиб келади. Бу эса қон зардобида СутК/ПУК ОҚП нинг 6,9 мВ камайишига олиб келишини кўрсатди. Гипоксия шароитида 7 кун давомида ҳайвонларни геранил, катацин ва кавергал билан даволаш қон зардобида ПУК миқдорини 41,0; 38,5 ва 35,9 %га оширди, СутК миқдорини 47,5; 47,0 ва 45,0%га камайтирди. Ўхшаш таъсир билан солиштирма препарат милдронат таъсирида қон зардобида ПУК миқдори 34,6%га ошди, қарама-қарши таъсир билан СутК миқдори 45,8%га камайди. Катацин ва геранил берилганда каламушлар қон зардобидаги глюкоза кескин камайди, даволанмаган ҳайвонларга нисбатан унинг миқдори ўрганилаётган препаратлар таъсирида 34,6–44,6% юқори бўлди. Шу муносабат билан геранил, катацин, кавергал, милдронат таъсирида углевод метаболизмнинг ўзгариши СутК/ПУК ОҚП миқдорининг кўпайиши кузатилди ва назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига мос келди. Токсик ўпка шиши шароитида ўпка тўқимасидаги углевод алмашинувидаги ўзгаришлар қуйидагича бўлди: гликоген миқдори 25,6%га камайди, СутК миқдори 35,7%га ошди, ПУК 27,7%га камайди. Натижада СутК/ПУК ОҚП 8,0 мВ га камайди. Геранил ва катацин препаратлари 150-100 мг/кг дозада берилганда, улар ПУК миқдорини 31,3 ва 31,9%га оширишга эришди, СутК 22,0 ва 22,9%га камайди биологик намуналарга нисбатан. Кавергал ва милдронат 100 мг/кг дозада берилганда эса ўпка тўқимасида пирозум кислота миқдори ошиши ва (28,4 ва 29,9 %га) ва лактат миқдори (17,7 ва 19,8%) камайиши кузатилди, бунинг натижасида ортиқча лактатнинг салбий томонга силжиди. Бундан ташқари, геранил ва катацин ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда ўпкадаги гликоген миқдорини (28,5-26,2%га) ҳамда СутК/ПУК ОҚП ошишига олиб келди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўпка шиши даволанмаган ҳайвонларда қон зардобидаги NO метаболитлари миқдори 26,7%га камайди, ўпкада эса 20,5%га камайди. Ўпка шиши таъсирида қон зардобидаги СОД ва каталаза фаоллигининг (23,2 ва 23,5%га), ўпка тўқимасида (58,6 ва 31,6%га) камайиши организмда салбий ўзгаришларга сабаб бўлди. Ўрганилаётган субстанциялар таъсирида назорат ҳайвонларга нисбатан ҳам бир неча бор юқорида даражада эндотелиал NO-синтаза фаоллиги 62,3 ва 62,9%га ошди. Геранил берилганда назорат гуруҳига нисбатан NO концентрацияси қон зардобида 1,7 ва ўпкада 1,4 марта ошди. Препаратлар ўпка шиши шароитида антиоксидант тизими калит ферментларининг фаоллаштирди. Каталаза миқдори назорат гуруҳига нисбатан геранил, катацин ва кавергал таъсирида 37,0; 32,4 ва 25,9%га ошди, супероксиддисмутаза фаоллиги 38,5; 34,5 ва 31,2 %га кўтарилди. Бунинг натижасида липидларнинг перекисли оксидланиши охириги маҳсулоти бўлган малон диальдегиди миқдори 27,7; 23,4 ва 20,3%га ингибирланди. Ўпка шиши чақирилган ҳайвонлар ўпка тўқимасида назорат гуруҳига нисбатан геранил, катацин, кавергал ва милдронат қабул қилган ҳайвонларда СОД ва каталаза ферментлар фаоллиги 42,3; 41,0; 34,8 ва 37,8% ва 37,1; 32,2; 26,2 ва 28,7%га мос равишда ошди. Геранил ва катацин таъсирида назорат гуруҳига нисбатан (ўпка шиши) МДА миқдори ўпкада 50,5 ва 49,7%га камайди. Олинган натижалардан шу маълум бўлдики, антиоксидант таъсирни намоён қилувчи ўрганилаётган проантоцианидинлар йиғмаси токсик ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда МДА, СОД ва каталаза кўрсаткичларига кавергал ва милдронатга нисбатан яққол ижобий таъсирга эга бўлди.

Ўрганилаётган субстанциялар гипоксияга қарши ва антиоксидант таъсирни намоён қилиши ва улар асосида юқори самарадор гипоксияга қарши восита яратиш учун биологик фаол полимер проантоцианидинлар ва флавоноидлар сакловчи янги фитопрепаратлар яратиш истиқболлини очиб бериши кўрсатиб берилган. Улар таъсирида қўлланилаётган дозада организмнинг асосий функционал имкониятларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланмади. Индивидуал ва йиғма препаратларнинг LD<sub>50</sub> 5000 мг/кг дан юқори, уларни узоқ вақт давомида организмга киритилганда ҳеч қандай захарли таъсири кузатилмади.

**Хулоса** қисмида олинган натижалар кўпгина адабиёт манбаларини қўллаган ҳолда муҳокама қилинган. Ишончли далиллар билан полимер проантоцианидинлар ва флавоноидларнинг турли хил ноқулай шароитларда ва патологик ҳолатларда бузилган метабolik жараёнларни нормаллаштириши кўрсатиб берилди.

## ХУЛОСАЛАР

1. 21 та проантоцианидинлар ва 9 та флавоноидлар антигипоксанти ва антиоксиданти фаолликка текширилганда улар орасидан яққол гипоксияга қарши ва антиоксиданти таъсирга эга бирикмалар аниқланиб, геранил ва катацин проантоцианидинлари юқори фаолликка эгаллиги белгиланди.

2. Геранил ва катацин проантоцианидинлари тажрибавий ҳайвонларда углевод алмашинувиға мўтадиллаштирувчи таъсир кўрсатиши, юрак мушакларида гликоген миқдорини ва сут ва пироузум кислоталарнинг оксидланиш-қайтарилиш тизими потенциалини ошириши, натижада тажриба ҳайвонларининг аэробизоз жараёнини ижобий томонга силжишига олиб келиши белгиланди.

3. Геранил ва катацин ҳамда кавергал ва милдронат билан даволаш ўпка шиши чақирилган каламушларни гипоксияга характерли белгиларни бартараф қилиш билан бир қаторда, аэроб оксидланиш жараёнлари субстратларини стимуллаши ва энергия маҳсулотлари гомеостазини нормаллаштириши, каталаза ва супероксиддисмутаза ферментларини фаоллигини ошириб, организмнинг антиоксиданти ҳимоясини кучайтириши ва липидларнинг перекисли оксидланишини ингибирлаши топилди.

4. Геранил ва катацинларнинг антигипоксанти ва антиоксиданти фаоллиги интакт ҳайвонлардаги каби ўпка шиши чақирилган ҳайвонларда ҳам тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган милдронат дори воситаси самарадорлиги билан ўхшаш бўлиши белгиланди.

5. Геранил ва катацинларнинг инфаркт миокардда юрак мушакларида жиддий салбий оқибатлар билан кечувчи метаболизмга мувофиқлаштирувчи таъсири яққол намоён бўлди. Ўрганилаётган бирикмалар ва милдронат билан даволаш липидларнинг перекисли оксидланишини ингибирлади, кескин камайган пластик ва энергетик алмашинувни нормаллаштириши белгиланди.

6. Геранил проантоцианидинининг самарадорлигини ўсиш тартибини билвосита ўрганиш натижасида у митохондриал мембрананинг кальций ионига сезувчанлигини камайтириши, ушбу митохондриянинг функционал ҳолатини белгиловчи кичик бир белги уни ўсиб борувчи ўзгаришлар билан боғлиқ бир қатор митохондриал дисфункцияларининг мувофиқлаштирилишида қўллаш учун асос бўлишини характерлайди.

**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**

**НАРБУТАЕВА ДИЛДОРА АБДУСАМАТОВНА**

**ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
ОРГАНИЗМА ПРЕПАРАТАМИ ПОЛИМЕРНЫХ  
ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ ИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО СЫРЬЯ**

**14.00.17 – фармакология и клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ 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 B2019.2.PhD/B286.**

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:** **Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна**  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Аминов Салохиддин Джураевич**  
доктор медицинский наук  
**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Институт биоорганик химии АН РУз**

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

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года.  
(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020года).

**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 учёны  
степеней, д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всем мире, болезнью связанной с развитием гипоксии в органах и тканях (инсульты, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) в год страдают более 20 млн. человек. В мозге и сердце, отличающимися исключительной чувствительностью к дефициту кислорода, различные формы гипоксии, в том числе и ишемия, являются основной причиной церебральных инсультов. В мире ежегодно умирают от хронической сердечной недостаточности не менее 200 тыс. человек и от церебрального инсульта около 4,7 млн. человек. Поэтому поиск и создание новых эффективных антигипоксических средств, на основе местного растительного сырья для лечения заболеваний различного генеза, является крайне актуальной задачей современной фармакологии.

В настоящее время в мире большое внимание уделяется для профилактики и лечения заболеваний связанных с развитием гипоксии используют различные природные соединения. В связи этим большое значение имеет поиск и изучение фармако-токсикологических свойств антигипоксических препаратов на различных моделях экспериментальных гипоксий вызванных у животных, с целью расширения их разнообразия является требованием времени.

В последние годы в нашей стране большое внимание уделяется развитию и совершенствованию фармацевтической промышленности, в связи с чем, проводятся широкомасштабные работы по созданию качественных лекарственных средств, в том числе и с антигипоксической направленностью действия на основе отечественных сырьевых источников. Так, в 4-ом направлении Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 г. основными задачами определены «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями..»<sup>1</sup>. В связи с этим, имеет важное значение поиск и создание на их основе медицинских средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени также служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года, «О мерах по регулированию производства и импорта лекарственных средств и предметов медицинского назначения» и ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию -фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистан УП-5707 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в этой сфере.

---

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

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

**Степень изученности проблемы.** Особое место занимают работы ученых республики Узбекистан: А.Г. Курмукова, Х.У. Алиева, Э.Х. Батирова, М.И. Исаева, Х.Х. Холматова, В.Н. Сырова, С.З. Нишанбаева. Их химико-биологические исследования по изысканию потенциальных антигипоксических средств на основе отечественного лекарственного растительного сырья позволило обнаружить эффективные соединения с антигипоксической и антиоксидантной активностью позитивно влияющих на нарушенный метаболизм организма.

В мировой практике значимы научные исследования, по изучению свойств различных классов веществ позволили разработать фитопрепараты для лечения гипоксических состояний и установить, что по целому ряду показателей воздействия на организм эти соединения имеют определенное сходство. Прежде всего, это касается нормализующего их влияния на определенные звенья обменных процессов при патологических состояниях, приводящих к благоприятным изменениям функциональной активности центральной нервной системы (ЦНС), сердечно – сосудистой системы (ССС) и других систем организма. проведенные следующими учеными: В.М. Виноградовым, А.Е. Александровой, Д.С. Сухановым, С.В. Оковитым, А.В. Смирновой, G. Biorok, K. Blach, R. Ossuoh, H. Oberpichler, T. Back, C. Horig и др.

Особый интерес представляли полимерные проантоцианидины и соединения ряда флавоноидов, полифенолов и других веществ. Низкая токсичность, широкий спектр биологического действия выводят их в ряд перспективных средств для создания новых лекарственных препаратов. Исследования биологических свойств этих соединений, до сих пор не давали четкого представления о наличии у них антигипоксантного действия, его взаимосвязи с протекторным эффектом на организм, особенно при патологических состояниях разной этиологии. Всё это и определило актуальность и научно-практическое значение выполняемой работы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ и прикладных проектов институт химии растительных веществ (ИХРВ) АН РУз: прикладного проекта ФА-А10-Т196 «Разработка пяти отечественных препаратов на основе природных терпеноидов, алкалоидов и фенольных соединений для фармакокоррекции нарушений при метаболическом синдроме» (2011-2014), ФА-А7-Т-187 «Разработка и подготовка к внедрению в медицинскую практику отечественных препаратов «Дангшень» и «Катацин» (2012-2014); ПЗ-20170928194 «Разработка технологии получения субстанции и лекарственной формы антигипоксического и антиоксидантного препарата «Геранил» (2018-2020).

**Целью исследования** является выявление антигипоксических и антиоксидантных свойств у соединений, относящихся к полимерным проантоцианидинам, флавоноидам, и оценка эффективности использования их при гипоксических состояниях и нарушенных метаболических процессах в организме.

**Задачи исследования:** в скрининговых исследованиях провести изучения имеющихся в ИХРВ субстанций полимерных проантоцианидинов, а также индивидуальных и суммарных флавоноидсодержащих препаратов, в качестве потенциальных средств с антигипоксическим и антиоксидантным свойствами в опытах на интактных животных и животных с различными гипоксическими состояниями;

оценить эффективность наиболее активных в этом плане средств на животных с различными формами гипоксий, провести сравнительную оценку выраженности антигипоксического и антиоксидантного действия между представителями отдельных групп исследуемых субстанций, а также с применяемыми в клинической практике антигипоксантами;

оценить антигипоксическую эффективность и возможность длительного применения наиболее активных соединений на животных в условиях экспериментальных патологий (отек легких, инфаркт миокарда) различной степени тяжести по их способности нивелировать проявления окислительного стресса, оптимизировать нарушенный метаболизм, восстанавливать энергопотенциал клеточных систем;

выявить основные стороны механизма антигипоксического и антиоксидантного эффекта наиболее активных и представляющих на сегодня практический интерес средств, с точки зрения их нормализующего влияния на нарушенный метаболизм миокарда (с оценкой гемодинамических показаний) и легких. Сопоставить эффективность исследуемых субстанций с применяемым в медицинской практике антигипоксантным лекарственным средством милдронатом (АО «Гриндекс», Латвия.);

обосновать с обще-фармакологических и токсикологических позиций целесообразность использования наиболее активных полимерных проантоцианидинов в качестве потенциальных антигипоксантов в практической деятельности человека.

**Объектами исследования** являются полимерные проантоцианидины выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile Kar. et. Kir.*, тарана дубильного – *Polygonum cotinifolium Grig*, а также отдельные индивидуальные и суммарные флавоноиды, выделенные из отечественной флоры, лабораторные животные.

**Предметом исследования** явилось определение антигипоксического и антиоксидантного действия полимерных проантоцианидинов и флавоноидов на лабораторных животных с нормальным и различными гипоксическими состояниями, а также животные с моделируемыми экспериментальным отеком легких и инфарктом миокарда.

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

**Научная новизна** заключается в следующем:

впервые показано, что полимерные проантоцианидины, выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile* Kar. et. Kir. (геранил), проантоцианидины из тарана дубильного *Polygonium coriarium* (катацин), также как и из коры дуба обыкновенного - *Quercus robur* (кавергал), суммарный флавоноидный препарат- флатерон выделенный из *Thermopsis alterniflora* проявляют выраженную антигипоксическую и антиоксидантную активности;

впервые доказано проантоцианидины из герани скальной - геранил, из тарана дубильного - катацин, как и кавергал из дуба обыкновенного, в условиях отека легких не только устраняли характерные признаки гипоксического состояния, но и стимулировали процессы аэробного окисления субстратов, повышая антиоксидантную защиту организма;

показано, что наиболее активные из изучаемых проантоцианидинов – геранил, катацин как милдронат и кавергал в условиях экспериментального инфаркта миокарда способствовали поддержанию насосной функции сердца у подопытных животных, что очевидно связано с компенсаторными процессами в условно интактных зонах сердечной мышцы;

впервые выявлено, что наиболее активные средств по способности оказывать антигипоксический эффект при нормобарической и гемической гипоксиях имеют определенные преимущества перед известным лекарственным средством таким как милдронат;

**Практические результаты исследований** заключаются в следующем:

показано, что отдельные полимерные проантоцианидины и флавоноиды являются высокоэффективными средствами, способствующими улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей и тем самым суммарно повышающими устойчивость к гипоксии;

впервые доказано, что наиболее активные из них могут представить практический интерес в качестве антигипоксических средств, как при самостоятельном применении, так и в условиях рационального сочетания с применяемыми пероральными антигипоксантами;

установлено, что некоторые из разрабатываемых препаратов имеют преимущества, перед применяемыми антигипоксическими средствами по выраженности, характеру действия и отсутствию побочных эффектов;

открывают перспективу создания новых фитопрепаратов, содержащих биологически - активные полимерные проантоцианидины и флавоноиды для разработки на их основе высокоэффективных антигипоксических средств.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается тем, что экспериментальные данные получены на достаточном количестве лабораторных животных с использованием адекватных фармакологических, физиологических, биохимических, гематологических и токсикологических методов, статистической обработкой полученных результатов, практической реализацией результатов исследований, их обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, публикацией результатов исследования в рецензируемых научных изданиях, а также получением патента и регистрационных удостоверений.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые столь многогранно показана способность отдельных полимерных проантоцианидинов и флавоноидов оказывать антигипоксанта́нный эффект в условиях острой нормобарической, гипоксической, гемической и тканевой гипоксиях, а также фармакокорректирующий эффект на нарушенные процессы при различных смоделированных в эксперименте гипоксиях.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что в результате проведенных экспериментов открыта перспектива создания и широкого практического использования полимерных проантоцианидинов (катацин) как средств с антигипоксической и антиоксидантной активностями, способствующих нормализации обменных процессов в организме, а также доказано наличие антигипоксического и антиоксидантного действия у флавоноидсодержащего препарата флатерон.

**Внедрение результатов исследования.** Зарегистрирован в Государственного унитарного предприятия «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на антигипоксическое средство - катацин (№01558/06/17, 06.06. 2017 г.). Ведется наработка субстанции, с целью разработки лекарственной формы катацина и передачи на проведения клинических испытаний в трех клиниках Республики.

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

Данные по фармакологической активности и определению структуры полимерных проантоцианидинов, выделенные из герани скальной - *Geranium saxatile Kar. et. Kir.* (геранил ) были использованы в опубликованных зарубежных журналах (4) с высоким импакт-фактором (IF) для анализа биологических свойств аналогичных соединений (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (2), P.127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). Это дало возможность получить информацию об антигипоксических и антиоксидантных свойствах соединений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования прошли апробацию на 5 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 8 статей опубликовано 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 4 статьи опубликованы в республиканских и 4 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 106 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Гипоксия и проблемы защиты организма от кислородной недостаточности**» (обзор литературы) рассмотрена гипоксия, которую в наиболее общем виде можно определить, как несоответствие энергопотребности клетки в энергопродукции системы митохондриального окислительного фосфорилирования. Представлены сведения о применяемых антигипоксических средствах и отражен механизм их действия. Определенное внимание уделено индивидуальным растительным соединениям, проанализирована потенциальная перспектива использования некоторых из них в медицинской практике.

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 полимерные проантоцианидины и флавоноидные соединения с точки зрения химического строения, имеющие типичный С6-С3-С6- флавоноидный скелет, выделенные сотрудниками лаборатории химии кумаринов и флавоноидов ИХРВ АН РУз из местного растительного сырья. В ряду индивидуальных флавоноидов были рассмотрены: цинарозид, лютеолин, рутин, глаброл, галангин и суммарный флавоноидсодержащий препарат – флатерон, выделенный из *Thermopsis alterniflora*, который в своем составе содержит: лютеолин, формонетин, цинарозид и др.

Наряду с этим изучены полимерные проантоцианидины выделенные из *Rhodiola Semenovii* Boriss., *Punica granatum* L., *Platanus orientalis* L., *Hypericum perforatum* L., *Geranium saxatile* Kar.et.kir, (условное название геранил), *Geranium Collinum* (условное название ангерон), *Geranium pusillum, rotundifolium, charlesi, transversale, Polygonum coriarium* (условное название катацин). Референс препаратами служили антигипоксический и антиоксидантный препараты: кавергал (выделен из коры дуба *Quercus robur*) и синтетическое лекарственное средство милдронат.

Эксперименты по оценке активности флавоноидов, полимерных проантоцианидинов в качестве потенциальных антигипоксантных и антиоксидантных средств были проведены на мышах-самцах (18-20 г) и крысах-самцах (170-220 г). Исследуемые субстанции вводили внутрь в дозах: проантоцианидины 20-40 мг/кг (внутрибрюшинно), 100-150 мг/кг внутрь. Референс – препараты милдронат, кавергал вводили аналогичным образом в дозах 100 мг/кг. Эксперименты проведены в опытах на моделях острой нормобарической гипоксии, вызывали помещая мышей в гермокамеру. Гемическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением мышам раствора нитрита натрия в дозе 300 мг/кг. Тканевую гипоксию вызывали путем внутрибрюшинного введения нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг по методике проф. Р.У.Хабриев (2005), описанной в «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Продолжительность жизни животных в условиях острых моделей гипоксии оценивали в минутах от момента введения вещества до гибели, которая регистрировалась при полной остановке дыхания и сердца. При исследовании эффективности фармакологических средств в экспериментальных условиях большое значение имеет воспроизведение у животных адекватной патологической модели. Для подтверждения выявленной антигипоксической и антиоксидантной эффективности у исследуемых соединений было изучено их действие и в условиях экспериментально-вызванных патологий - отек легких и инфаркт миокарда. Отек легких воспроизводили введением внутрибрюшинно 1,5% раствора тиомочевины (Х.М. Байсанова и др.,1974); инфаркта миокарда - окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии у крыс по методике А.Н.Миронов (2012),. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Общий белок сыворотки крови и в гомогенатах ткани определяли по методу Lowry O.H. et al. Гликоген в миокарде, легких и печени - по Russell Lo S. et al. (1970), пировиноградную и молочную кислоты (ПВК, МК) по описанию Камышникова В.С. (2009). Окислительно-восстановительный потенциал системы МК-ПВК рассчитывали по Райскиной М.Е. и др. (1970), Уровень холестерина в ткани определяли по методу Abell L.L. (1952). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по изменению уровня малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активность супероксиддисмутазы - СОД по Дубининой Е.Е. и др. (1983), активность каталазы определяли по описанию Королюк М.А. и др. (1988). Активность NO-эргической системы - по Gutmann I., Wahlefeld A.W. (1974.). Изучение влияния исследуемых субстанций на дыхание митохондрий проводили по методу Nedergaard J. (1979). Антирадикальную активность определяли с применением дифенилпикрил-гидразида (ДФПГ) по методике Р.У. Хабриев (2005). Изучение общепатологических и токсикологических эффектов проведено по общепринятым методам, в соответствии с «Инструкции по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств» выпущенные ФК МЗ РУз (2000). Полученные в

ходе экспериментов цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Фишера - Стьюдента в программе Windows Excel-2010.

В третьей главе диссертации **«Поиск средств, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью в ряду флавоноидов и полимерных проантоцианидинов, выделенных из флоры центрально - азиатского региона»** представлены данные, полученные при проведении сравнительных исследований антигипоксической активности в ряду проантоцианидинов и флавоноидов в опытах острой нормобарической гипоксической гипоксии. Так в первой серии опытов, где изучались антигипоксические свойства флавоноидов выявлено, что наиболее выражено, увеличивалась продолжительность жизни мышей под действием суммарных препаратов флатерона и фланорина на - 44,5%, тогда как под действием галангина и глаброла - на 21,4%, а цинарозида, рутина, лютеолина увеличивали продолжительность жизни на 24,8; 36,4 и 27,2% соответственно.

Проведенные эксперименты показали, что в условиях гипоксической нормобарической гипоксии введение полимерных проантоцианидинов мышам в дозе 20 мг/кг (внутрибрюшинно, однократно экстракты 40%,80%) родиолы Семенова, платана восточного, ивы белой, родиолы розовой, герани скальной и др., способствуют увеличению продолжительности жизни на 10 - 20%. Несколько в более выраженной степени (от 25,0 до 32,0%) увеличивают продолжительность жизни животных введение проантоцианидинов из этилацетатной и бутанольной фракции герани скальной и Чарлиза, а также цветков граната обыкновенного. Введение проантоцианидинов из разных видов герани (герань низкая, круглолистная, поперечная, холмовая), водного экстракта надземной части герани скальной и тарана дубильного (20 мг/кг) увеличивали продолжительность жизни на 34,0-45,0%. Введение выше указанных субстанций в дозе 40 мг/кг (внутрибрюшинно) увеличивало продолжительность жизни подопытных животных до 86-87%, тогда как при введении *per os* эффект был несколько ниже. Антиоксидантная активность исследуемых проантоцианидинов определялась по их влиянию на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, которую оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в опытах *in vitro*. Наиболее выраженной искомой активностью обладают флатерон и фланорин (ингибируют на 81,0–80,0%), тогда как индивидуальные флавоноиды: цинарозид галангин, рутин, глабрал, лютеолин на 60-70,0%. Исследуемые проантоцианидины проявляли разной степени выраженности ингибирующее влияние от 16,0 до 85,0% на процессы перекисного окисления липидов в опытах *in vitro*. Наиболее выраженный эффект отмечен у проантоцианидинов из надземной части герани скальной, холмовой, тарана дубильного, дуба обыкновенного в концентрации  $10^{-5}$  г/мл (на 85,0-87,0%), что было сопоставимо с активностью препаратов сравнения – витамина Е и милдроната (85,0-84,0%). В этой связи именно эти проантоцианидины в дальнейшем и были более подробно изучены в плане их характеристики в качестве потенциальных антигипоксических средств.

Сравнительное изучение антигипоксической активности геранила, ангерона, катацина и референс - препаратов кавергала и милдроната проводили на модели нормобарической, гемической и тканевой (гистотоксической) гипоксии (табл.1). Препараты геранил, ангерон, катацин, кавергал проявляли выраженную антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных на 63,9-67,8%. В условиях же гемической гипоксии увеличение продолжительности жизни животных при введении изучаемых препаратов составляло 31,9–46,6%. Эффект исследуемых и референс препаратов в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии были сопоставимыми. Тогда как при гемической гипоксии геранил удлиняет продолжительность жизни животных значительно больше, чем милдронат (табл.1). Введение исследуемых препаратов увеличивало продолжительность жизни мышей при гистотоксической гипоксии на 40,6-54,1%. Из таблицы 1 видно, что наиболее выраженную активность проявлял полимерный проантоцианидин – геранил (54,1%). Эффект катацина был вполне сопоставим с эффектом кавергала и милдроната. Тогда как эффект геранила, превосходил эффект кавергала как в условиях нормобарической, так и тканевой гипоксии.

**Таблица 1**

**Влияние геранила, ангерона, катацина, кавергала и милдроната per os на продолжительность жизни мышей в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии, гемической и гистотоксической гипоксий (M±m, n=6-8)**

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни мышей	Удлинение жизни, %
<b>Нормобарическая гипоксическая гипоксия</b>			
Контроль	-	18,3 ± 0,365	-
Геранил	150	30,7 ± 1,202*	67,8
Ангерон	150	30,5 ± 1,102*	67,3 65,6
Катацин	100	30,3 ± 1,545*	63,9 63,9
Кавергал	100	30,0 ± 0,730*	
Милдронат	100	30,0 ± 0,545*	
<b>Гистотоксическая гипоксия</b>			
Контроль		13,3 ± 1,88	-
Геранил	150	20,5 ± 1,12*	54,1
Ангерон	150	19,8 ± 1,12*	48,9
Катацин	100	19,6 ± 1,31*	47,4
Кавергал	100	18,7 ± 1,21*	40,6
Милдронат	100	19,0 ± 1,31*	42,9
<b>Гемическая гипоксия</b>			
Контроль		16,3 ± 1,12	-
Геранил	150	23,9 ± 2,34*	46,6
Ангерон	150	23,0 ± 2,34*	41,1
Катацин	100	22,7 ± 3,43*	39,3
Кавергал	100	21,7 ± 2,15*	33,1
Милдронат	100	21,5 ± 2,78*	31,9

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям соответствующего контроля при  $p < 0,05$ .

В четвертой главе диссертации «**Результаты экспериментального изучения геранила и катаина на некоторые метаболические процессы организма интактных животных и животных в условиях патологии**» показана целесообразность использования исследуемых субстанций как средств антигипоксического и антиоксидантного действия и повышающих в связи с этим общую неспецифическую сопротивляемость организма в условиях некоторых экспериментально-патологических состояний, поражающих различные органы и системы организма.

Так при многократном введении в течение 10 дней исследуемых полимерных проантоцианидинов подопытным крысам, воздействие этих препаратов, прежде всего, отражалось на показателях углеводного обмена как в сыворотке крови, так и в миокарде у интактных животных, но ещё в более выраженной степени отражалось в условиях гипоксии. Причем необходимо отметить, что соотношение их активности как у интактных животных (так и на животных с модулированными патологиями) в целом сохранялось, и отмечаемые различия между ними не всегда были достоверны. Как показали полученные результаты, при введении исследуемых препаратов отмечалось их однонаправленное влияние, как и препаратов сравнения на показатели углеводного обмена в сыворотке крови интактных животных. Однако, отмечаемые изменения были разной степени выраженности. Так под действием геранила и катаина глюкоза в сыворотке крови уменьшалась на 31,3%, 26,1% по отношению к контролю, тогда как под действием кавергала и милдроната на 23,4%, и 17,8% соответственно. При этом показатель ОВП МК/ПВК под действием геранила и катаина повышался на 9,1 и 8,4 мВ, а под действием кавергала на 6,1 и милдроната 7,3 мВ соответственно.

Необходимо отметить, что соотношение активностей геранила и катаина в целом сохранялось и в других сериях экспериментов. Отмечаемые различия между ними были практически недостоверными. Тем не менее, в данном эксперименте, геранил увеличивал содержание гликогена в сердце на 44,7%, а катаин на 41,4% по отношению к контролю. Практически аналогично - направленное действие наблюдалось под действием милдроната - содержание гликогена увеличивалось на 39,6%, тогда как под действием кавергала на 38,5%. Наряду с этим в сердечной мышце под влиянием препаратов наблюдалось повышение содержания ПВК: в группе получавшей геранил на 25,4%, катаин на 33,1% и препараты сравнения кавергал и милдронат на 14,6 - 24,2%. Окислительно – восстановительный потенциал - ОВП МК/ПВК под действием испытуемых препаратов и препаратов сравнения возрастал однонаправленно. Но наиболее выраженное его увеличение наблюдалось как в сыворотке крови, так и в миокарде при введении геранила. Повышение уровня гликогена, ПВК и увеличения окислительно – восстановительного потенциала системы МК/ПВК, отмечаемые под действием исследуемых средств в миокарде при гипоксии свидетельствуют о позитивном их влиянии и на течение углеводного обмена.

При введении исследуемых препаратов наблюдалось повышение содержания в ткани печени содержание пировиноградной кислоты (на 44,2; 41,4; 34,9 и 36,2%) и снижение лактата (на 29,9; 28,9; 25,8 и 27,8%), соответственно. В тех же биологических пробах препараты сохраняли достаточно высокую (-10,1; -9,6; -8,6 и -9,6 мВ) отрицательную величину показателей ОВП МК/ПВК по сравнению с интактными животными. Активность СОД в сыворотке крови и в ткани миокарда в группе крыс, получавшей геранил в дозе 150 мг/кг увеличивалась на 19,7-24,4%, в группе, получавшей катацин 100 мг/кг - на 17,1 и 23,5%. В группе крыс, получавшие кавергал показатели СОД увеличивались в сыворотке крови и в ткани миокарда на 13,7 и 19,1%, а милдронат - на 14,3 и 21,2%. При этом уровень каталазы под действием геранила повышался на 21,9% в сыворотке крови, а в ткани миокарда на 23,8%, по сравнению с интактными животными. При введении катацина этот показатель повышался на 17,4-21,8%. При введении кавергала и милдроната наблюдалось также увеличение активности каталазы в данных субстратах на 8,4 и 5,4% и 14,0–10,5%. В содержании МДА как в сыворотке крови, так и ткани миокарда у животных, получавших кавергал и милдронат, также наблюдались позитивные изменения. Уровень МДА при введении геранила понижался на 26,6% и 42,6%, а при введении катацина в дозе 100 мг/кг на 22,0% и 41,5%. В то время как введение кавергала способствовало снижению МДА на 17,4 и 31,9%, а введение милдроната способствовало снижению МДА в сыворотке крови и миокарде на 17,4 и 39,7%. При этом показатели NO под действием геранила увеличивались как в сыворотке крови на 38,9%, так и миокарде на 41,4%. Введение катацина также способствовало увеличению NO, но в несколько в менее выраженной степени - на 34,9 и 37,8% в сыворотке крови и миокарде.

При этом введение препаратов сравнения - кавергала и милдроната также оказывало увеличение NO в сыворотке крови и миокарде. При введение кавергала исследуемый показатель увеличивался на 31,7 и 22,6%, в то время как при введении милдроната на 35,7 и 23,7%, соответственно.

Для подтверждения антиоксидантного эффекта геранила было также изучено его влияние на накопление в мембранах митохондрий мозга и печени конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА. При использовании геранила в концентрации 0,1 мкг снижение уровня МДА в мембранах митохондрий мозга в среднем составляло 35,0% по сравнению с контролем, однако с увеличением концентрации до 10 мкг статистически значимое снижение количества накопленного в мембранах МДА было выражено несколько в меньшей степени (табл.2).

Как показали полученные данные, геранил в тканях мозга оказывал более выраженное антиоксидантное действие по сравнению с таковым в печени. Наибольший эффект при применении геранила наблюдался в концентрации 0,1 мкг/мл (по сравнению с контролем на 65,0% снижал уровень накопленного МДА).

Таблица 2

**Влияние геранила на уровень перекисного окисления липидов, определяемый по накоплению МДА в мембранах митохондрий печени и мозга крыс ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Условия Эксперимента	Количество МДА (нмоль/мг белка)	
	Печень	Мозг
Старт	$3,65 \pm 0,07$	$5,96 \pm 0,17$
Контроль	$24,81 \pm 0,65$	$21,35 \pm 0,62$
Геранил, 10 мкг/мл	$22,88 \pm 0,67$	$12,69 \pm 0,37$
Геранил, 1 мкг/мл	$18,08 \pm 0,40$	$8,27 \pm 0,24$
Геранил, 0,1 мкг/мл	$16,15 \pm 0,31$	$7,88 \pm 0,23$

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям соответствующего контроля ( $p < 0,05$ ).

При изучении влияния геранила на эффективность окислительного фосфорилирования митохондрий печени было также обнаружено, что в концентрации 0,1 мкг/мл он способен незначительно разобщать окислительное фосфорилирование митохондрий печени взрослых крыс. Разобщение выражалось в снижении скорости потребления кислорода митохондриями в присутствии классического разобщителя окислительного фосфорилирования (карбонилцианид-м-хлорфенилгидразона) более чем на 25,0% по сравнению с контролем, при этом отмечено незначительное снижение скорости дыхания в состоянии  $V_3$  – в среднем на 5,0%. Однако скорость дыхания в состоянии  $V_4$  при этом, напротив, увеличивалась на 15,0%. Коэффициент дыхательного контроля, отражающий общую функциональную целостность митохондрий в присутствии геранила был несколько снижен, отношение АДФ/О, характеризующее общую эффективность работы дыхательной цепи, практически не отличалось от контрольных значений.

Продолжая исследования в опытах *in vitro*, было установлено, что геранил оказывает достаточно выраженное ингибирующее влияние на перекисное окисление липидов и в гомогенате мозга крыс, инициируемое добавлением гидропероксида третбутила (t-ВНР). Но наиболее яркий антиоксидантный эффект геранила выражался в его способности связывать устойчивый свободный радикал дифинилпикрилгидразида (ДФПГ). В дозе 25 мкг/мл процент связывания ДФПГ составлял 66,3%, в дозах 50 и 100 мкг/мг – 77,6 и 77,1% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что полимерный проантоцианидин - геранил, проявляет выраженное антирадикальное действие и обладает способностью к восстановлению биологических субстратов. При проведении сравнительных исследований атигипоксической и антиоксидантной активности, полимерных проантоцианидинов - геранила и катацина, выделенных из герани скальной - *Geranium saxatile* и тарана дубильного *Polygonum coriarium*, было установлено, что исследуемые проантоцианидины проявляют близкую по степени выраженности атигипоксическую и антиоксидантную активность с кавергалом, выделенного из коры дуба обыкновенного, как в опытах *in vitro* так и *in vivo*.

На следующем этапе было исследовано влияние геранила и катаина на животных с экспериментальным инфарктом миокарда. Полученные данные показали, что воспроизведение инфаркта миокарда значительно уменьшает выживаемость крыс в течение 15 дней после операции. Лечение геранилом, катацином, кавергалом и милдронатом увеличивало на 45,0-50,0% выживаемость животных. У контрольных крыс с 15 дневным инфарктом миокарда по сравнению с ложно-оперированными животными существенно уменьшается среднее ускорение кровотока в аорте, которое свидетельствует об угнетенном состоянии сократительной активности сердца. При этом артериальное давление, систолический и сердечный выброс у контрольных животных с инфарктом миокарда статистически значимо не отличается от этих показателей у ложно-оперированных животных, частота сердечных сокращений увеличивалась на 7,0-11,7%, а также сердечный выброс достоверно увеличивалась на 8,0-13,5%. У животных леченных геранилом, катацином и кавергалом в отличие от животных контрольной группы практически наблюдалась нормализация исследуемых биохимических показателей. Установлено, что 15 дневное лечение способствовало некоторому повышению в миокарде содержания гликогена под действием геранила на 55,3%, катаина на 52,5%, кавергала на 50,6%, милдроната на 51,9%. Из таблицы 3 видно, что предварительное введение геранила, катаина оптимизировало содержание метаболитов пластического и энергетического обменов миокарда в условиях инфаркт миокарда, обеспечивая большую сохранность фонда гликогена. Резко активировались процессы ПОЛ (повышалось содержание МДА) активность каталазы и СОД снижалась на 48,1 и 42,8%, а также уровень основного метаболита NO-эргической системы снижался на 63,0%. (табл.3).

**Таблица 3.**

**Влияние геранила, катаина в сравнении с кавергалом и милдронатом на некоторые показатели углеводного обмена, антиоксидантной системы сердца у крыс в условиях инфаркта миокарда (M±m, n=6-8)**

Условия эксперимента	Ложнооперированные крысы	Крысы с инфарктом миокарда	Геранил+ инфаркт миокарда	Катацин+ инфаркт миокарда	Кавергал+ инфаркт миокарда	Милдронат+ инфаркт миокарда
<b>ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА</b>						
Гликоген, мг%	95,0±10,2	215,0±10,2	334,0±7,54	327,9±5,92	324,0±9,4	326,7±9,3
ПВК, мг%	1,10±0,09	0,87±0,13*	1,28±0,1**	1,16±0,1**	1,12±0,1**	1,02±0,1**
МК, мг%	3,7±0,29	4,4±,23*	3,2±0,23**	3,3±0,24**	3,4±0,15**	3,3 ±0,27**
Экссесс лактата	2,92±0,01	3,36±0,02*	2,86±0,01*	2,86±0,02*	2,67±0,02*	2,65±0,02*
ОВП МК/ПВК, мВ	-223,6	-247,6	-240,8*	-241,6	-243,3*	-241,6*
<b>ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ</b>						
NO, нмоль/мг белка	0,078±0,02	0,058±0,01	0,090±0,01	0,091±0,02	0,087±0,01	0,088±0,01
МДА, нмоль/мг белка	0,073±0,01	0,152±0,04	0,152±0,04	0,07±0,003	0,08±0,006	0,07±0,07
СОД, УЕ/мин/мг белка	0,98±0,005	0,56±0,004	0,56±0,004	0,094±0,003	0,09±0,004	0,95±0,004
Каталаза, моль/мин/мг белка	11,9±0,53	8,20±0,45	11,2±0,45	10,9±0,18	10,5±0,31	10,3±0,23

Примечание: \* - достоверность по отношению к показателям интактных животных, \*\* - достоверность по отношению к показателям животных с инфарктом миокардах

При этом следует отметить, что у крыс под действием исследуемых субстанций значительно увеличивалось и нормализовалось состояние антиоксидантной системы организма (более выражено действовали геранил и катацин). Изучаемые препараты, способствуют нормализации метаболизма в сердечной мышце, обеспечивая тем самым поддержание на должном уровне основные показатели гемодинамики.

Известно, что гипоксия является одним из центральных компонентов патологического процесса при отеке легких. Согласно современным представлениям одним из факторов, который вызывает или способствует развитию отека легких, является нарушение капиллярной проницаемости альвеол. Поэтому одной из актуальных задач фармакотерапии является поиск новых средств для профилактики и лечения отека легких. Поскольку, наибольший интерес в этом плане представляют антигипоксантами, нами были исследованы полимерные проантоцианидины. В этих экспериментах было изучено влияние исследуемых препаратов на показатели углеводного обмена и состояние антиоксидантной защиты у животных с воспроизведенным отеком легких, вызванным 1,5% раствором тиомочевины. Из полученных результатов видно, что в сыворотке крови резко сниженным было содержание глюкозы, изменялось соотношение в содержании МК и ПВК (наблюдалось повышение содержания молочной кислоты на 31,8% и снижение пировиноградной кислоты на 26,9%), характерное для сдвига окислительных процессов в сторону анаэробноза и, соответственно, ухудшения процессов энергообразования. На это указывало и уменьшение величины ОВП МК/ПВК в сыворотке крови на 6,9 мВ.

Лечение животных геранилом, катацином и кавергалом в условиях гипоксии в течение семи дней способствовало увеличению в сыворотке крови содержания ПВК на 41,0; 38,5 и 35,9 %, снижению уровня МК на 47,5; 47,0 и 45,0%. Аналогичные изменения наблюдались и под действием препарата сравнения милдроната. Эти изменения характеризовались увеличением в сыворотке крови содержания ПВК на 34,6% и, напротив, уменьшением уровня МК на 45,8%. Введение катацина и геранила предотвращало резкое снижение глюкозы в сыворотке крови у крыс, её содержание под действием испытуемых, препаратов было выше на 14,6 – 24,6%, чем уровень глюкозы у нелеченных животных с отеком легких. Благодаря этим изменениям в метаболизме углеводов наблюдалось увеличение величины ОВП МК/ПВК под действием геранила, катацина, кавергала, милдроната и соответствовало аналогичным величинам интактных животных. Непосредственно в ткани легких изменения в углеводном обмене при токсическом отеке легких были следующие: содержание гликогена снижалось на 25,6%, содержание МК увеличивалось на 35,7%, а ПВК уменьшалось на 27,7%. В результате ОВП МК/ПВК уменьшался на 8,0 мВ. Эффективность препаратов – геранила и катацина более отчетливо проявлялась при применении их в дозе 150-100 мг/кг, когда они способствовали увеличению ПВК на 31,3 и 31,9%, снижению МК на 22,0 и 22,9% соответственно в тех же биологических пробах. При введении кавергала

и милдроната в дозе 100 мг/кг наблюдалось повышение содержания в ткани легких пировиноградной кислоты (на 28,4 и 29,9 %) и снижение лактата (на 17,7 и 19,8%), при этом отмечались и отрицательная величина избыточного лактата. Кроме этого показано, что геранил и катацин у животных с отеком легких способствуют повышению содержания гликогена в легких (на 28,5-26,2%).

Как показывают полученные данные, у животных с нелечённым отеком легких уровень метаболитов NO в сыворотке крови понижался на 26,7%, а в легких на 20,5%. Весьма негативной стороной влияния отека легких на организм было уменьшение активности СОД и каталазы в сыворотке крови (на 23,2 и 23,5%), ткани легких (на 58.6 и 31.6%).

Под действием исследуемых субстанций активность эндотелиальной NO-синтазы увеличивалась на 62,3 и 62,9%, что даже несколько превосходило уровень интактных животных. Концентрация NO при введении геранила значительно повышалась в сыворотке крови в 1,7 раз и легких в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой животных. Более того исследуемые субстанции способствовали активации ключевых ферментов антиоксидантной системы в сыворотке крови в условиях отека легких. Уровень каталазы повышался под действием геранила, катацина и кавергала на 37,0; 32,4 и 25,9%, а активность супероксиддисмутазы возрастала на 38,5; 34,5 и 31,2 % по сравнению с контрольными животными. При этом ингибировались процессы перекисного окисления липидов, поскольку, содержание одного из конечных продуктов этих реакций – малонового диальдегида понижалось на 27,7; 23,4 и 20,3%. Выявлено, что у крыс, в ткани легких животных с отеком легких получавших геранил, катацин, кавергал и милдронат активность ферментов СОД и каталазы повышалась по сравнению с контролем на 42,3; 41,0; 34,8 и 37,8% и 37,1; 32,2; 26,2 и 28,7%. под влиянием геранила и катацина уровень МДА снижался в легких на 50,5 и 49,7% относительно контрольной группы (отек легких). Как показывают полученные данные, исследуемая сумма проантоцианидинов, обладающая антиоксидантным действием, на показатели МДА, СОД и каталазы оказывала более выраженное положительное действие, чем кавергал и милдронат у животных с токсическим отеком легких.

Показано, что исследуемые нами субстанции обладают выраженными антигипоксическими и антиоксидантными действиями и открывают перспективу создания новых фитопрепаратов, содержащих биологически - активные полимерные проантоцианидины и флавоноиды для разработки на их основе высокоэффективных антигипоксических средств. Под их влиянием в использованных дозах не выявлено негативного влияния на основные функциональные показатели организма. LD<sub>50</sub> всех исследуемых индивидуальных и суммарных препаратов больше 5000 мг/кг, их длительное введение в организм не сопровождается какими-либо токсическими эффектами.

В заключении приводится обсуждение полученных результатов с использованием большого количества литературных источников.

Убедительно обосновывается факт наличия у полимерных проантоцианидинов и флавоноидов способности нормализовать нарушенные метаболические процессы при различных неблагоприятных ситуациях и патологических состояниях.

## ВЫВОДЫ

1. Антигипоксанта́ная и антиоксидантная активности исследованы в ряду 9 индивидуальных и суммарных флавоноидсодержащих препаратов и 21 проантоцианидина, обнаружены перспективные в этом отношении соединения, проявляющие выраженный антигипоксический и антиоксидантный эффекты у нормальных животных и животных с гипоксиями. Особого внимания заслуживают проантоцианидины геранил и катацин.

2. Проантоцианидины геранил и катацин в опытах на нормальных животных оказывают оптимизирующее влияние на углеводный обмен, повышают содержание гликогена в сердечной мышце и способствуют увеличению окислительно-восстановительного потенциала системы молочная и пировиноградная кислоты, что указывает на превалирование благоприятного процесса аэробноза в организме подопытных животных.

3. Наиболее четко корригирующее действие геранила и катацина на метаболизм сердечной мышцы наблюдается при происходящих в нём серьёзных негативных сдвигах, обусловленных инфарктом миокарда. Лечение исследуемыми соединениями как и милдронатом ингибировало процессы перекисного окисления липидов, способствуя тем самым нормализации резко угнетённых как пластического, так и энергетического обменов.

4. Лечение геранилом и катацином, как и милдронатом не только устраняло характерные признаки гипоксического состояния в условиях отека легких крыс, но и стимулировало процессы аэробного окисления субстратов и нормализовало гомеостаз энергопродукции, способствовало активации ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, повышая антиоксидантную защиту организма и ингибируя процессы перекисного окисления липидов.

5. Эффективность антигипоксической и антиоксидантной активности катацина и геранила, как у интактных животных, так и у животных с отеком легких была сопоставима по своей выраженности с широко используемым в медицинской практике лекарственным средством милдронатом.

6. Изучение возраст – опосредованных эффектов проантоцианидина геранила показало, что он снижает чувствительность митохондриальных мембран к ионам кальция, характеризующий его как очень тонкий инструмент регуляции функционального состояния митохондрий и дает основание для использования в коррекции некоторых митохондриальных дисфункций связанных с возрастными изменениями.

**ONE-OFF ADVICE TO THE SCIENTIFIC COUNCIL  
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL  
INSTITUTE ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE  
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES  
ACADEMY SCIENCES OF REPUBLIC UZBEKISTAN**

**NARBUTAeva DILDORA ABDUSAMATOVNA**

**PHARMACOCORRECTION OF HYPOXIC CONDITIONS OF THE  
ORGANISM WITH PREPARATIONS OF POLYMERIC  
PROANTHOCYANIDINS FROM LOCAL PLANT MATERIALS**

**14.00.17 - pharmacology and clinic pharmacology**

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

**Tashkent-2020**

**The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number -----**

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

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

**Scientific adviser:** **Khushbaktova Zaynab Abduraxmanovna**  
doctor of biological science, professor

**Official opponents:** **Aminov Salohiddin Djuraevich**  
doctor of medical science

**Gildieva Margarita Sabirovna**  
doctor of biological science, professor

**Leading organization:** **Institute of Bioorganik Chemistry**  
**Academy sciences of republic Uzbekistan**

Defense will take place “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020 \_\_\_\_ at the meeting of scientific council number DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38; Fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 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 the identification of antihypoxic and antioxidant properties of compounds related to polymeric proanthocyanidins, flavonoids, and the assessment of the effectiveness of their use in hypoxic conditions and disturbed metabolic processes in the organisms.

**The objects of the research work** are polymeric proanthocyanidins isolated from geranium rock - *Geranium saxatile* Kar. et. Kir., Battering ram - *Polygonum coriarum* Grig, as well as individual and total flavonoids isolated from the native flora.

### **Scientific novelty of research work:**

for the first time it was shown that polymeric proanthocyanidins isolated from geranium - *Geranium saxatile* Kar. et. Kir. (geranyl), as well as proanthocyanidins from the ram of the tanning *Polygonium coriarium* (catacin), from the bark of the common oak - *Quercus robur* (cavergal), the total flavonoid preparation, flaterone isolated from *Thermopsis alterniflora*, exhibit pronounced antihypoxic and antioxidant activity in intact animals survival under conditions of normobaric and hemic hypoxia;

it has been proved that the proanthocyanidins from rock geranium - geranyl, from tanning ram - katacin, like cavergal from common oak, in conditions of pulmonary edema not only eliminated the characteristic signs of a hypoxic state, but also stimulated the processes of aerobic oxidation of substrates, increasing the antioxidant defense of the body.

it was shown that the most active of the studied proanthocyanidins - geranyl, catacin as mildronate and cavergal - under conditions of experimental myocardial infarction contributed to the maintenance of the pumping function of the heart in experimental animals, which is obviously associated with compensatory processes in the conditionally intact zones of the heart muscle;

it has been revealed that the most active of the studied drugs in terms of their ability to exert an antihypoxic effect in normobaric and hemic hypoxia have certain advantages over a known preparation such as mildronate;

**Implementation of the results.** When studying the antihypoxic efficacy of a number of polymeric proanthocyanidins in various experimental pathological conditions, a substance with pronounced antihypoxant and antioxidant activity was revealed and a method for its isolation was developed.

registered in the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" for the antihypoxic agent - catacin (No. 01558/06/17, 06.06.2017). The substance is being developed in order to develop a dosage form of catacin and transfer it to clinical trials in three clinics of the Republic.

registered in the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" for a drug with a hypolipidemic effect - flateron (No. 00198/07/15, July 17, 2015). As a result of the newly obtained data on the ability of flateron to have an antihypoxic effect in

hyperlipidemia and atherosclerosis, the possibilities of its use are significantly expanded.

*Geranium saxatile* Kar. et. Kir. Data from the determination of the biological activity and chemical structure of polymerproanthocyanidins derived from the (geranyl) plant have been used in 4 foreign journals to describe the biological activity of this class of compounds with high impact factor (IF) (Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(6) P. 1156-1158, Springer IF=0.67, Chemistry of Natural Compounds, 2019, 55(2) P. 348-350, Springer IF=0.67, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (2), P.127-132, Scopus IF=0.50, Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya Royal Society, 2017 (1), P. 79-83, Scopus IF=0.50). As a result, was possible to obtain information about the antihypoxic and antioxidant activities of the substances.

**The structure and volume of the thesis.** Dissertation contains 106 pages of text, introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices.

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

### І бўлим (І часть; I part)

1. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Нуридинов Д.Ш., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Антигипоксические и антиоксидантные свойства проантоцианидинов из некоторых растений Узбекистана. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент -2011.-№3.-С. 94-98. (03.00.00; №7).
2. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Противогипоксические свойства проантоцианидинов из некоторых растений Узбекистана. // Доклады Академии Наук Республики Узбекистан, 2011.- №5.- С.58-60. (03.00.00; №6).
3. Siddikov D.R., Nishanbaev S.Z., Narbutaeva D.A., Bobakulov Kh.M., Abdullaev N.D. Polyphenols from *Geranium saxatile* // Chemistry of Natural Compounds, 2011.- Vol. 47. -No. 4. -P. 630-631. (IF-0,50).
4. Siddikov D.R., Narbutaeva D.A., Nishanbaev S.Z., Bobakulov Kh.M. Secondary metabolites from the aerial part of *Geranium saxatile* // Chemistry of Natural Compounds. 2013.- Vol. 49.- No. 2.- P. 343-344. (IF-0,50).
5. Narbutaeva D.A., Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh., Siddiqov D.P. Changes In Biochemical Indexes Of Rats' Blood During Chronic Ethanol Poisoning And Treatment Them With Herbal Preparations // International journal of scientific & technology research volume 9, issue 03, march 2020, p,701-709. (Scopus)
6. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Арипова С.Ф., Хушбактова З.А, Об антигипоксической и антиоксидантной активности катапина и кавергала, выделенных из растений флоры Узбекистана, в сравнении с милдронатом//

Инфекция, иммунитет и фармакология, 2020.- №2.- С. 110-117. (03.00.00; №7).

7. Нарбутаева Д.А., Нишанбаев С.З., Сиддиков Д.Р., Арипова С.Ф., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Влияние геранила, катапина в сравнении с кавергалом и милдронатом на течение инфаркта миокарда. // Фармацевтический журнал.- 2020. -№1.- С. 92-97. (03.00.00; №2).
8. Nishanbaev S.Z., Bobakulov N.M., Narbutaeva D.A., Aripova S.F., Khushbaktova Z.A., Abdullaev N.D. Flavonoids of the aerial parts of *Alhagi persarum* flora of Uzbekistan and their biological activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2020. V.57 (4) P. 729-731. (IF-0,60).

### II бўлим (II часть; II part)

9. Нарбутаева Д.А., Хушбактова З.А., Назруллаев С.С., Нишанбаев С.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н. Об антигипоксических свойствах проантоцианидинов из растений Центрально-Азиатского региона Химия и полная переработка биомассы леса. Тезисы докладов VI Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ» Санкт-Петербург (пос.Репино), 14-18 июня 2010 г. С. 344.
10. Царук<sup>1</sup> А.В., Нарбутаева Д.А., Негенова<sup>2</sup> М.Е., Сиддиков<sup>1</sup> Д.Р. Оценка антиоксидантной активности проантоцианидинов из растений Центрального–Азиатского региона. Конференция. Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 12-13 октябрь 2010 г. г.Ташкент, С. 94.
11. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Сравнительная оценка антигипоксической эффективности проантоцианидинов из растений Центрально-Азиатского региона. Конференция. Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 12-13 октябрь 2010 г. г.Ташкент. С. 85.
12. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Проантоцианидины растений Центрального–Азиатского региона и оценка их антигипоксической активности. Конф. “Интеграция образования, науки и производства в фармации”, посвящённая Году гармонично развитого поколения, 19-20 октябрь 2010 г. С. 332.
13. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Нишанбаев С.З., *Geranium saxatile* Kar.et Kir ўсимлиги флавоноиди, “Фаннинг долзарб муаммолари ёш олимлар нигоҳида” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари. Тошкент-2010-г, 29-октябр, С. 50.
14. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Выделение и биологическая активность полифенолов *Geranium saxatile* Kar.et Kir. Тез. докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова 17 марта, Ташкент–2011 г, С. 58.
15. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Нишанбаев С.З., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Влияние проантоцианидинов из *Geranium saxatile* на состояние

- антиоксидантной системы крови крыс при токсическом отёке легких. Материалы конференции молодых ученых, «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова 19 марта, Ташкент–2012 г. С. 28.
16. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Оценка антигипоксических и антиоксидантных свойств проантоцианидинов из герани скальной. Наука и инновация XXI века – Материалы I Всероссийской конференции молодых ученых -Сургут, 2012, Т II – С. 138-1142.
  17. Nazrullaev S.S., Narbutaeva D.A., Sagdullaev Sh.Sh., Ahmedhodjaeva H.S., Aripova S.F., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Evaluation of antioxidant activity of proanthocyanidins of *Polygonum coriarium*, X<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of natural compounds Abstracts, Tashkent-Bukhara, 2013, P. 111.
  18. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Сравнительное фармакологическое изучение проантоцианидина Геранила с Кавергалом и Катацином. Сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конферен. молодых ученых, Ташкент, 18 декабря, 2014. С.132.
  19. Нарбутаева Д.А, Геранил препаратининг тажрибавий мия ўткир гипоксия холатида антигипоксик таъсирини баҳолаш. Akademik O.S.Sodiqov хотirasiga bagishlangan VIII Respublika yosh kimyogarlari anjumani materiallari, Namangan, 21-22 noyabr, 2014, 34 b.
  20. Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Оценка длительного применения антигипоксантов на сократительную функцию и некоторые показатели метаболизма сердца при инфаркте миокарда у крыс.
  21. Narbutaeva D.A., Shakhidoatov R.Kh., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Valuation of antihypoxic activity of proanthocyanidins from *Polygonum coriarium*. Abstr.1 2th Internat. Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Sept.7-8, 2017. P. 273.
  22. Narbutaeva D.A., Charishnikova O.S., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Comparative study of flavonoids antioxidant activity in vitro. 13<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, Uzbekistan. September 7-8, 2017, P 79.
  23. Narbutaeva D.A., Nishanbaev S.Z., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A, Polymeric proanthocyanidines as effective antihypoxic products. 13<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Shangai, China. October 16-19, (2019), P 153.
  24. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Рахмедова М.Т., Болтаева К.Ш. Геранил как эффективный антиоксидант. Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 79-80.
  25. Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р., Рахмедова М.Т., Мадаминова М.А. Антигипоксантные эффекты Геранила. Международная конференция

- молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 81-82.
26. Нарбутаева Д.А., Нишанбаев С.З., Арипова С.Ф., Сыров В.Н., Хушбактова З.А, Оценка антигипоксической и антиоксидантной активности суммы проантоцианидинов-Катацина. Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации». Тезисы докладов Ташкент, 1 ноября (2019), с. 79-80.
  27. Абдуллаева М.И., Нарбутаева Д.А. Pharmacological correction of alcoholic brain injury in rats by herbal preparation. MEDICAL SCIENCES / Colloquium-journal №13 (65), 2020, P. 29.
  28. Нарбутаева Д.А. Антигипоксическая и антиоксидантная активность проантоцианидинов из *Geranium saxatile* и *Polygonum coriarium*. « Tabiiy fanlarni O'qitishdagi innovatsiyalar, Ekologik xavfsizlik, Ekotizimni rivojlantirish istiqbollari» Mavzusidagi ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari, Toshkent, 14 aprel 2020. с. 34.
  29. Нишанбаев С.З., Бобакулов Х.М., Нарбутаева Д.А., Арипова С.Ф. Выделение и биологическая активность флавоноидов *Alhagi persarum* // V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», 20-23 мая 2020 г., г. Уфа. С. 116-117.

Автореферат «Фармацевтика» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 15.12.2020 йил.  
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 60 нусха.  
Буюртма №22.

“Go To Print” ХК босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100