

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

---

**УЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ УСИМЛИК  
МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ВАЙС ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

***ALCEA NUDIFLORA, VITIS VINIFERA* ДАН ОЛИНГАН  
ПОЛИПРЕНОЛЛАРНИНГ ОРГАНИЗМДАГИ РЕГЕНЕРАТОР  
ЖАРАЁНЛАРГА ТАЪСИРИНИ ФАРМАКОЛОГИК БАҲОЛАШ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

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

**Тошкент – 2021**

УДК: 615.322:612-001.41

**Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Вайс Елена Владимировна**

*Alcea nudiflora, Vitis vinifera*дан олинган

полипренолларнинг организмдаги регенератор

жараёнларга таъсирини фармакологик баҳолаш.....3

**Вайс Елена Владимировна**

Фармакологическая оценка действия

полипренолов из *Alcea nudiflora, Vitis vinifera*

на регенераторные процессы в организме..... 21

**Vays Elena Vladimirovna**

Pharmacological evaluation of the effect of

polyprenols from *Alcea nudiflora, Vitis vinifera*

on regenerative processes in the organism.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works.....46

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

---

**УЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ УСИМЛИК  
МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ВАЙС ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

***ALCEA NUDIFLORA, VITIS VINIFERA* ДАН ОЛИНГАН  
ПОЛИПРЕНОЛЛАРНИНГ ОРГАНИЗМДАГИ РЕГЕНЕРАТОР  
ЖАРАЁНЛАРГА ТАЪСИРИНИ ФАРМАКОЛОГИК БАҲОЛАШ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

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

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib947 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-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

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

**Расмий оппонентлар:**

**Даминова Лола Тургунпулатовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Хакимов Зиёвиддин Зайнитдинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кuni тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Л. Аляви**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Тиббиётда регенератив – тикловчи жараёнларни стимуллаш мақсадида қўлланиладиган ўсимликлардан ажратиб олинган турли хил моддаларни излаш ва қўллаш жуда долзарб саналади. Дунё миқёсида ҳар йили жароҳатланишлар ва турли бахтсиз ходисалар натижасида 5 миллиондан ортиқ киши ҳалок бўлади, бу умумий касалликларнинг 12 %ини ташкил қилади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) маълумотларига кўра, «...терининг травматик шикастланиши бошқа турдаги жароҳатлар орасида учинчи ўринни эгаллайди, баъзи мамлакатларда эса транспорт воситалари натижасида келиб чиққан жароҳатлардан сўнг иккинчи ўринда туради, АҚШда эса бу ҳолат мамлакат умумий аҳолисининг 1 % ида учрайди...»<sup>1</sup> Ўсимликлар асосидан ажратиб олинган баъзи турли туман моддалар юқорида кўрсатиб ўтилган фаолиққа эга бўлиши мумкин, бу эса келгусида улар асосида турли шикастланишларни ўз вақтида бартараф этишида, жараённинг сурункали тус олишини профилактикасида, организмнинг ўз вақтида асоратларсиз, тез тикланишини таъминлашда самарали воситаларни ишлаб чиқиш усулларини очиш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Дунё бўйлаб турли хил ўсимликлардан, хусусан игна баргли дарахтдан олинган полипренолларнинг гепатопротектор, иммунитетни рағбатлантирувчи ва жароҳат регенерациясини тезлаштирувчи самарани такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқот ишлар олиб борилмоқда. Аммо ҳозирда амалиётда қўлланилаётган регенератив таъсирга эга бўлган дори воситалари кенг қамровга эга эканлигига қарамасдан, юқори фармакологик фаоллик намоён этадиган, минимал ножўя таъсирга эга янги дори дармонларга бўлган талаб юқориликча қолмоқда. Оптимал таъсир этувчи миқдор ва концентрацияси белгилан, шунингдек, тажриба ҳайвонлари организмига ўрганилаётган воситаларнинг умумфармакологик таъсири тавсифлаш ҳамда токсик гепатитларнинг турли моделларига, тери ва шиллиқ қават нисбатан уларнинг регенератор хусусиятларини баҳолаш ва уларни самарали даволаш механизмини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, жумладан, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш, аҳоли ҳаёт давомийлигини ошириш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Соғлиқни сақлаш саволлари. // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/burns>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида метаболик фаолиятини бузилиши оқибатида келиб чиқадиган касалликларни эрта ташхислаш, оғир асоратлар ривожланишининг олдини олиш ва патогенетик даволаш тамойилларини оптималлаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон “Фармацевтика саноатини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сон “2016-2020 йилларда фармацевтика саноатини янада ривожлантириш бўйича чора тадбирлар дастури тўғрисида”, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳорижий давлатлар олимлари томонидан (Buczowska A., 2015. Wen R., 2013. Cavallini G., 2016. Eichlera J., 2017. Surmacz L., 2015. Zhang Q., 2015.) организмнинг регенератор-тикланиш жараёнларида долихолфосфат цикли муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботланди. Долихолфосфат циклининг асосий молекулалари долихол полиизопреноидлари ҳисобланади. Илмий изланишлар давомида экзоген полипреноллар ҳайвон ҳужайрасида долихол миқдорини меёрлаштиришга, долихол фосфат циклининг нормал ишлашини таъминлашга, оксил молекулаларини тиклаш ва барқарорлаштиришга ҳамда уларнинг мембранага нисбатан рецептор боғланишларини кучайтиришга хизмат қилиши аниқланди.

Ўсимлик полипренолларининг турли хил фармакологик хусусиятлари уларнинг юқорида қайд этиб ўтилган ҳоссаларига боғлиқ эканлиги баҳоланди. МДХ давлатлари олимлари (Санин А.В., 2011. Лацерус Л.А., 2010. Эрман Е.С., 2011. Бакулин И.Н., 2011. Переслегина И.О., 2017.) регенератор типдаги дори воситалар ва биологик фаол кўшимчалар (БФК) яратилишида ўзларининг салмоқли ҳиссаларини кўшишган. Улар бу борада гепатопротектор ва регенератор фаолликка эга бўлган бирикмаларни, шунингдек бошқа турдаги биологик хусусиятларни (яллиғланишга қарши, антиоксидант, антимикроб ва б.ка.) ўзида мужассамлаштирган маҳаллий ўсимлик манбаъларини излаш, уларнинг кимёвий ва биологик жиҳатларини баҳолаш ўта долзарб ва юқори талабга эга бўлган масаладир.

Ўзбекистонда таркиби полипренолларга бой бўлган маҳаллий ўсимлик манбаъларини излаб топиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган

(Зокирова У.Т., 2010. Хидирова Н.К., 2017. Шахидоятов Х.М., 2018.). Эндиликда уларни ажратиб олиш ва кимёвий тузилишини ўрганиш усуллари ишлаб чиқилиб, биологик фаолликнинг айрим турлари бўйича клиник синовлар ўтказилди. Ушбу изланишлар натижасида биостимуляция қилувчи воситалар яратилган бўлиб, уларни ҳозирги кунда қишлоқ хўжалигида қўллаш бўйича қатор муваффақиятларга эришиб келинмоқда. Бироқ, полипренолларнинг регенератив хусусиятларини баҳолаш ва улардан клиник амалиётда фойдаланиш имкониятларини фармакологик нуқтаи назардан такомиллаштириш бўйича тадқиқот ишлари олиб борилмаган эди.

Ушбу соҳада эришилган ютуқларга қарамай, янада янги регенератив хусусиятга эга бўлган воситаларни излаб топиш муаммоси ҳанузгача ўз ечимини кутмоқда. Ҳозирги кунга қадар полипренолларнинг фармако-биологик хусусиятларини ўрганиш давомида уларнинг сутемизувчилар ва одам организмида учрайдиган қатор патологик ҳолатларга, чунончи регенератив жараёнларга ижобий таъсир кўрсатиши бўйича олиб борилган илмий тадқиқот ишлари етарлича эмас. Полипренолларнинг айнан шу жиҳати соғлиқни сақлаш тизимининг олдида турган кўпгина муоммоларни ечиш учун ҳизмат қилади. Буларнинг барчаси олиб борилаётган диссертациянинг ҳар жиҳатдан долзарблиги ҳамда илмий ва амалий аҳамиятини белгилаб беради.

**Диссертация мавзусини диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ФА-А12-Т117 «Полипреноллар асосида юқори самарадорликка эга дори воситаларнинг янги технологияларини яратиш ва уларнинг иммуномодулятор фаоллигини баҳолаш» (2011-2013), №ФА-А11-Т029 «Изопреноид ва полифенол табиий бирикмалари асосида радиопротектор восита яратиш» (2015-2017), №ПЗ-201709929759 «Полипреноллар асосида организмдаги регенератор жараёнларни стимулловчи дори воситасини яратиш» (2018-2020) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Alcea nudiflora* ва *Vitis vinifera* (маҳаллий ўсимлик *ҳомашёси*) баргларида ажратиб олинган полипренолларнинг организмдаги регенератор жараёнларнинг кечишига таъсири ва уларни амалий тиббиётда қўллаш имкониятларини баҳолашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

теридаги жароҳатларни даволашда регенерация жараёнларини тезлаштириш учун полипренолларни ташқи томондан қўлланилувчи, меъда шиллик қаватида юзага келган турли хил деструкцияларни бартараф этишда эса уларни ичга қабул қилинувчи восита сифатида баҳолаш;

полипренолларнинг регенератив жараёнларни фаоллаштирувчи механизмнинг асосий жиҳатларини таҳлил қилиш ҳамда ушбу моддалар таъсири остида аъзо ва тўқималарда кечадиган регенератив ва метаболик жараёнлар ўртасидаги муносабатни аниқлаш;

тетрахлор углерод ва алькогол ёрдамида шикастлантирилган тажриба остидаги хайвонлар жигаридаги регенератив-тикловчи жараёнларга полипренолларнинг ижобий фаоллаштирувчи таъсирини асослаш;

полипренолларнинг радиоактив нурланиш таъсиридан кейин организмнинг иммунобиологик хусусиятларини тиклаш ва бензол билан чақирилган лейкопенияда лейкопозни рағбатлантириш жараёнига бўлган таъсир самарадорлигини баҳолаш;

полипренолларнинг қопловчи тўқималардаги регенератив жараёнларни фаоллаштирувчи таъсирини аниқлаш мақсадида уларни синтетик (метилурацил) ва табиий (чаканда мойи) референс-дори воситалар билан, тўқима (жигар) ва тизимларнинг (иммун тизими) тикланиш жараёнларига нисбатан самарадорлигини аниқлаш учун эса нисбатан специфик бўлган карсил ва иммунал каби дори воситалар билан қиёсий баҳолаш;

тиббиёт амалиётида энг фаол полипреноллардан дори воситаси кўринишида ёки БФҚ сифатида фойдаланиш токсикологик нуқтаи назардан мақсадга мувофиқ эканлигини асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида гулхайри (*Alcea nudiflora L.*) ва ёввойи қизил узум барглари (*Vitis vinifera subsp. Silvestris*), айрим ҳолларда эса Л-249 чизиқли пахта барглари ҳамда яшил арчанинг игнабаргларидан ажратилган полипреноллар олинган.

**Тадқиқотнинг предметни** тери қопламида турли хилдаги жароҳатлар ва ошқозон шиллик қаватининг ярали деструкциялари мавжуд бўлган, шунингдек тетрахлор углерод ҳамда алькогол ёрдамида чақирилган лейкопения ва токсик гепатити бор, радиоактив нурланиш олган тажрибавий куён, каламуш ва сичқонлар ташкил қилади.

**Тадқиқотнинг усуллари** Тадқиқотларда фармакологик, патофизиологик, биокимёвий - гликоген, холестерин, морфологик, гематологик - умумий қон анализи, иммунологик текширувлардан чандиқларда РНК ва ДНК миқдори, хайвонларнинг жигари ва талоғидаги лейкоцитларнинг миқдори, дори воситаларининг кўзга ва нафас ва юрак қон томир тизимига токсикологик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

*Alcea nudiflora* va *Vitis vinifera*дан ажратилган полипреноллар ташқи қўллаганда (*per cutan*) тажрибавий куён, каламуш ва сичқонлардан терисидаги жароҳатлар, трофик яралар ва термик куйишларнинг битиши тезлашиши исботланган;

полипреноллар ичга қўлланилганда (*per os*) ошқозон ярасини тез битишига ёрдам бериши, жигарнинг токсик зарарланишида қўлланилганда эса ундаги регенератив-тикланиш жараёнларга ижобий таъсир этиши аниқланган;

бензол билан чақирилган лейкопениюни лейкопозни рағбатлантириш йўли билан, радиоактив нурланиш таъсирида юзага келтирилган суст иммун реакцияли ҳолатни эса организмнинг иммунологик қобилятини кучайтириш орқали тиклаши исботланган;

полипренолларнинг хужайрани энергетик ҳолатини яхшилаши ҳамда липидларнинг перексидли оксидланиш жараёнларини ингибирлаши натижасида оксил синтезини кучайиши ва углевод алмашинувини тезлашиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

полипреноллар тери ва ошқозон шиллиқ қаватидаги регенерация ҳамда аъзо ва тўқималардаги метаболик жараёнларни фаоллаштиришда юқори самарадорликка эга бўлган восита эканлиги аниқланган;

полипренолларнинг регенератив жараёнларни кучайтирувчи таъсирга эга бўлган баъзи синтетик ва табиий воситаларга нисбатан муайян фармакотерапевтик афзалликлари асосланган;

полипренолларни узоқ муддат давомида тажриба остидаги ҳайвонларга ташқи ҳамда ички қўлланилганда унинг токсиклиги ва ножўя таъсирларининг юзага чиқмаслиги исботланган;

олиб борилган тадқиқотлар организмдаги регенерация жараёнларини рағбатлантирувчи маҳаллий ўсимлик ҳомашёларидан олинган янги ҳамда юқори самарали фитопрепаратлар истиқболини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Илмий тадқиқот ишида назарий ёндашувлар ва усулларни қўллаш, услубий жиҳатдан тўғри амалий тадқиқотлар, ҳайвонларнинг сони тажриба учун етарлича бўлганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирувчи фармакологик, патофизиологик, биокимёвий, морфологик, гематологик, иммунологик ва токсикологик усулларга асосланган илмий тадқиқотлар ва полипренолларнинг регенератив фаоллигини фармакологик самарадорлигини баҳолаш учун олинган материалларни қайта ишлашнинг статистик усуллари, хорижий ва маҳаллий тадқиқотларнинг тасдиқланган натижалари билан таққосланганлиги, шунингдек олинган ҳулоса ва натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий ўсимлик манбаларидан илк мартаба полипренолларнинг ажратиб олиниши, улар орасидан организмнинг регенератив ҳусусиятларини рағбатлантирувчи, самарадорлиги юқори бўлган воситаларни топиш имкониятининг мавжудлиги ҳамда полипренолларнинг ушбу таъсир механизмининг асосий жиҳатлари ёритиб берилган, шунингдек, теридаги турли ҳил жароҳатлар, трофик яралар, куйишлар, ошқозон шиллиқ қаватининг деструктив ҳосилалари, лейкопения, радиацион таъсир оқибатлари ва токсик гепатитни даволашда полипреноллардан фойдаланиш имконияти мавжудлиги билан изоҳланади.

*Alcea nudiflora L.* ва *Vitis vinifera subsp. Silvestris* баргларида олинган полипреноллар муайян патологик жараёнларни даволашда кенг қўлланилиб келинаётган дори воситаларга нисбатан анча афзал бўлиб, уларнинг бу жиҳати жароҳатлардаги регенератор жараёнларни сезиларли равишда тезлаштириши орқали намоён бўлади. Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамиятида ўтказилган тажрибалар асосида «Пренолон»ни гигиеник восита, «Витапренол»ни эса БФҚ

сифатида ишлаб чиқариш ва улардан кенг фойдаланиш истиқболи кўсатиб ўтилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Полипренолларни ўрганиш асосида преналон ва витапренол кучли регенератив таъсирга эга бўлган потенциал восита сифатида баҳолаш орқали унинг фармако-токсикологик хусусиятлари бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

"Полипренол асосида маҳаллий маҳсулотлар ёрдамида танадаги регенератив ва тикланиш жараёнларни рағбатлантирувчи даволаш чоратадбирлар усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-р/378-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома теридаги турли ҳил жароҳатлар, трофик яралар, куйишлар, ошқозон шиллиқ қаватининг деструктив хосилалари, лейкопения, радиацион таъсир оқибатлари ва токсик гепатитни даволашда полипреноллардан фойдаланиш имконини берган;

*Alcea nudiflora* va *Vitis vinifera*дан ажратилган полипренолларнинг организмдаги регенератив жараёнларга таъсирини фармакологик баҳолаш бўйича олинган натижалар Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент фармацевтика институтининг марказий илмий тадқиқот лабораторияларини амалий фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш 2020 йил 17 декабрь 8н-з/241-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши даволаниш жараёнининг давомийлигини қисқартириш ва унинг самарадорлигини ошириш, ҳамда келиб чиқиши мумкин бўлган асоратлар сонини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 8 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та, жумладан, 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг истиқболли йўналишларига мувофиқлиги, муоммонинг ўрганилганлик даражаси, шунингдек диссертация мавзусини диссертация бажарилган муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари билан мувофиқлиги кўрсатиб ўтилган. Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, унинг объекти, предмети ҳамда тадқиқот усуллари кўрсатилган, илмий янгилиги ва

амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган ҳамда уларни амалиётга тадбиқ қилиниши бўйича нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилишида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Регенерациянинг биологик аҳамияти**», «**Организмдаги регенератор жараёнларга рағбатлантирувчи таъсир кўрсатувчи медикаментоз воситалар**» ва «**Полипреноллар, тузилиши, ўсимлик дунёсида тарқалиши, биологик хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида регенерациянинг нормал ҳаёт фаолиятида аъзо ва тўқималарни тиклашдаги аҳамияти ҳамда турли нотурғун омиллар таъсири остида организмнинг физиологик функциялари бузилганда регенерациянинг тутган ўрни ҳақида батафсил тўхталиб ўтилган, шунингдек, ҳозирги кунда регенерацияни рағбатлантириш мақсадида қўлланиладиган ўсимлик ва синтетик дори воситалар, уларнинг самарадорлиги таққосланган, қўлланилиш соҳалари, ножўя таъсирлари кўриб чиқилган. Полипренолларни ўсимликлар таркибида учраш частотаси ва уларнинг хусусиятларини баҳолаш орқали мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этишнинг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларда қўлланилган тажриба ҳайвонлари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектига тавсиф берилган, қўйилган вазифаларни бажаришнинг усул ва услублари келтириб ўтилган. *Alcea nudiflora L.*, *Vitis vinifera subsp. Silvestris* баргларида ажратиб олинган полипреноллар (шартли равишда преналон ва витапренол номли), шунингдек алоҳида ҳолларда ЎзР ФАЎМКИ органик синтез бўлими ходимлари т.ф.д., проф. Х.М. Шахидоятов, т.ф.н. Н.К. Хидирова, т.ф.н. М.Ж. Рахматовалар томонидан 2008-2018 йиллар давомида пахта баргларида ажратиб олинган полипреноллар ва Коми кимё институти РАС Урал илмий маркази ходимлари академиклар А.В. Кучин ва т.ф.д. Т.В. Хуршкайненлар томонидан арчанинг яшил нинабаргидан олинган полипренолларнинг хусусиятлари баҳоланган.

Тажрибалар асосан эркак сичқонларда (18-20 г), эркак каламушларда (180-200 г) ва эркак қуёнларда (2.5-3 кг) ўтказилди. Полипренолларни регенератив-тикловчи восита сифатида тадқиқ этишда тери ва меъда шиллик қаватида деструктив ҳосилалар мавжуд бўлган, жигарнинг токсик зарарланиши кузатилган ҳамда радиоактив нурланиш таъсирида чақирилган лейкопения ва иккиламчи иммун танқислиги ривожланган тажриба остидаги ҳайвонлардан фойдаланилди. Полипренолларни теридаги яраларни даволаш учун қўлланилганда тери юзасига бир текис юпқа қатлам ҳосил қилиб, зарурат туғилганда эса унинг атрофидаги соҳаларга ҳам суртилди, ички қўлланилганда эса 10 мг/кг (меъдага оғиз орқали махсус зонд ёрдамида юборилди) микдориди ишлатилди. Референс-дори воситалар сифатида чаканда мойи ва 10% метилурацил суртмаси (оғиз орқали юборилганда метилурацил 50 мг/кг дозада қўлланилди), карсил (гепатитни даволашда таъсир самарадорлигини баҳолашда) ва иммунал (иммуногенезга таъсирини баҳолашда) 50 мг/кг дозада қўлланилди. Назорат остидаги ҳайвонларда кўп ҳолатларда, кунгабоқар мойидан

фойдаланилди (фармакологик тадқиқотлар учун полипренол субстанциялари 50:50 нисбатда кунгабоқар мойи билан суьултирилди).

Синовдан ўтказилаётган моддаларнинг терида юзага келган жароҳатларни регенерациясига таъсирини ўрганиш учун сичқонларнинг терисида махсус айланма штамп (9 мм диаметри) ёрдамида унинг ҳамма қаватларини қамраб олган жароҳатлар ҳосил қилинди. Каламушларнинг туклардан тозаланган терисининг  $230 \pm 1.2$  мм<sup>2</sup> майдони фасцияга қадар кесилди (Николаев А.В. ва бошқалар, 1977). Куёнларда ўтирғич нервини боғлаш йўли билан трофик яралар ҳосил қилинди (Саркисов Д.С., Ремезов П.И., 1960). Сичқонларнинг бир оёғини буғимининг букувчи юзасига қадар 55<sup>0</sup>С ҳароратли сувга солиш йўли орқали, (Аракелова В.В., Филимонова Л.А., 1978), каламушларда эса 220<sup>0</sup>С ҳароратгача қиздирилган электропайванд учига ўрнатилган мис пластникасидан (3x3 см) фойдаланган ҳолда контакт усул (Гублер Е.В. ва бошқ., 1973) билан термик куйиш чақирилди. Биринчи ҳолатда экспозиция вақти 20 сонияни, иккинчи ҳолатда эса 10 сонияни ташкил қилди. Хайвонларда ўтказилган барча шикастловчи муолажалар асептик шароитда, енгил эфир наркози остида (сичқонлар ва каламушларда) ёки 35мг/кг миқдордаги нембутални (куёнларда) қорин бўшлиғига юбориш йўли орқали амалга оширилди. Куёнларда чақирилган яраларга докали боғламлар қўйилди, сичқон ва каламушларда эса улардан фойдаланилмади. Полипреноллар таъсирида яраларнинг битиш жараёни уларнинг тўлиқ тузалиш давригача кузатиб борилди. Бунда яра сиртининг ҳолати, грануляцияларнинг сифати ва етуклиги, яра ажралмаларининг характери, жароҳат атрофидаги тўкималарнинг ҳолати ва эпителизация вақти қайд этилди. Шунингдек, планиметрик, морфологик ва биокимёвий текширувлар тавсифларига биноан амалга оширилди.

Алоҳида серияли тадқиқотларда теридаги метоболик жараёнларнинг ҳолати ва унда чизиқли жароҳатларнинг битиш тезлиги орасидаги боғлиқликнинг мавжудлиги асослаб берилди (Фенчин К.М., 1979), бу ерда ҳосил бўлган чандиқнинг мустахкамлиги ранотензиометрия (Мишарев О.С. ва бошқ., 1984) усули ёрдамида аниқланди. Ушбу тажрибаларда биз одатдаги каламушлардан ва қондаги қанд даражаси 13.8мм/л атрофида бўлган аллоксан диабетли каламушлардан фойдаландик. Бундай ҳолатда полипреноллар 10 кун давомида қўлланилган. Назорат ва тажриба гуруҳларидаги каламушларнинг терисида (тери тукларидан ва тери ости ёғ клетчаткасидан тўлиқ тозаланган) умумий оксил (Lowry O. et al., 1970), гликоген (LoS. et al., 1970), пирозум кислотаси (ПУК), сут кислотаси (СК) (Камышников В.С., 2009), холестерин (Abell L. et al., 1952), фосфолипидлар (Swanborg A.etal., 1961) аниқланди. СК – ПУК тизимининг оксидланиш - қайтарилиш салоҳияти (ОҚС СК/ПУК) М.Е Райскин ва бошқ.га кўра ҳисоблаб чиқилди (1970).

Каламушларда стресс таъсирида (16 соат мобайнида горизонтал ҳолатда иммобилизация қилиш) ёки маълум дозаларда ульцероген хусусиятга эга бўлган моддаларни юбориш орқали меъда яраси юзага келтирилди. Булар: ацетилсалицил кислотаси (Зуева Е.П. ва бошқ., 1997), абсолют этанол (Derelanco M., LongJ., 1981), атофан (Барнаулов О.Д. ва бошқ., 1981), сирка кислотаси

(Jakagietal., 1969), резерпин (Буданцова С.И., 1973). Пайдо бўлган меъда ярасини макроскопик ўрганишдан ташқари, уларнинг умумий сони ҳисобланди (кўпгина ҳолатларда Паулс индексидан фойдаланилди), резерпинланган каламушларнинг меъда гомогенатларида (сероз қобик олиб ташлангандан сўнг) ДНК ва РНК таркиблари (Трудолюбова М.Г., 1977), малон диальдегид (МДА) (Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. (1977)), диен конъюгатлари (Стальной И.Д. (1977)) аниқланди. Ушбу яралар ҳосил бўлиши учун ўрганилаётган полипреноллар ва солиштирилаётган дори воситаларни адабиётларда кўрсатилган тартибда ва частотада қўлланилди.

Каламуш жигаридаги токсик шикастланишлар углерод тетрахлорид ( $CCl_4$ ) (Набиев А. ва бошқ., 2005) ва алькоғолли гепатит (Мансурова И.Д., Олимова С.О., 1985) ҳисобига чақирилди. Ушбу моделда полипренолларнинг регенератор-тикланувчи таъсири баҳоланди. Бу ҳолатларда полипренолларнинг фармакотерапевтик хусусияти қон зардобидаги аланин ва аспаратаминотрансфераза (АлАТ ва АсАТ), ишқорий фосфатаза (ИФ) ва умумий оксил (Камышников В.С., 2009), жигар тўқималарида эса гликоген, умумий липид, холестерин, триглицерид, фосфолипид ва МДАнинг миқдорини аниқлаш йўли билан юқорида кўрсатилган усуллар бўйича баҳоланди. Каталлаза фаоллиги М.А. Королюк ва бошқ. (1988) га мувофиқ, супероксиддисмутаза (СОД) эса Е.Е. Дубинин ва бошқ.(1983)га кўра баҳоланди. Барбамил наркози (100г тана массасига қорин бўшлиғига 1%- 1мл) остида бўлган баъзи каламушларда умумий ўт йўлига киритилган катетр орқали ўт кислоталарининг соатлик порциялари (4 соат давомида) йиғилди ҳамда ўт кислотаси, холестерин ва билирубин концентрациялари аниқланди. Шунингдек, полипренолларнинг регенератор ва тикланиш жараёнларини фаоллаштириш хусусияти бензол билан чақирилган лейкопенияли каламушларда (Лазарев Н.В., 1958), ҳамда 5 Гр 1,2 Гр/мин дозада Theratron  $\gamma$ -тиббий нурланиш (нурланиш вақти 20 дақиқа) билан қувватланган сичқонларда ўтказилган тажрибаларда ўрганилди. Бунда сичқон тана юзаси билан трубка орасидаги масофа 65 см, нурланиш манбаи -  $^{60}Co$ . Ҳудди шу тажрибалар асосида кескин пасайган иммун жараёнларни тиклаш учун полипренолларнинг таъсири Петров Р.В. ва Зарецкой (1965)лар таърифлаганидек баҳоланди. Сичқонлар талоғидаги антител ишлаб чиқарувчи хужайралар (АИЧХ) сони қўй эритроцитларининг тимусга боғлиқ антигенини интраперитонеал равишда (битта сичқончага  $2 \times 10^8$  хужайра дозасида) киритилиши маҳаллий гемолизнинг бевосита усули ёрдамида аниқланди (Jerpe N.K., Nordin A.A., 1963). Бундан ташқари, ядро сақловчи талоқ хужайраларининг, шунингдек тимус, суяк илиги ва мезентериал лимфа тугуни хужайраларнинг умумий сони ҳисоблаб чиқилди.

Полипренолларнинг ҳавсизлигини текшириш янги моддаларни экспериментал (клиникадан олдин) ўрганиш қўлланмасига мувофиқ амалга оширилди - Москва, 2000.

Тажрибалар давомида олинган барча рақамли материаллар талабанинг t-меъзони дастури ёрдамида статистик қайта ишлашдан ўтказилди.

Диссертациянинг “Полипренолларнинг тери ва ошқозон шиллик қаватида деструктив ҳосилаларнинг тикланишига таъсирини баҳолаш” деб номланган учинчи бобда полипреноллар тўқималардаги турли ҳил нуқсонларга ижобий регенератив таъсир кўрсатиши қайд этилган. Шундай қилиб, аввало *Alcea nudiflora* (преналон) ва *Vitis vinifera* (витапренол) дан олинган полипренолларнинг сичқонлар панжасининг куйиш юзаларига фаол тикловчи таъсири аниқланди. Уларни преналон билан даволаш натижасида тўлиқ тикланиш даври ўртача  $21.6 \pm 0.7$ , витапренол билан даволашда эса  $19.9 \pm 0.3$  кунни ташкил қилди. Ҳудди шу муддатда назорат гуруҳида (кунгабоқар мойи билан) жароҳатларни тиклаш жараёнлари  $30.4 \pm 0.2$  кун ичида содир бўлди. Сичқонларда ўрганилган полипренолларнинг яраларга тикловчи таъсири терининг ҳамма қаватларини қамраб олган жароҳатларга нисбатан ҳам кузатилди. Дастлабки кунларданок преналон ва витапренол билан даволанган хайвонларда жароҳат атрофидаги яллиғланиш реакциялари кучсиз бўлди, регенератив жараёнлар эса назорат гуруҳига нисбатан бирмунча фаоллиги билан ажралиб турди. Уларда шиш камроқ, яра экссудати суст, грануляциялар эса тезроқ шаклланди. Шунингдек, бириктирувчи тўқиманинг ривожланиши ва жароҳат васкуляризацияси билан бир қаторда яра нуқсонининг эпителизацияси (грануляциялар ҳосил бўлиши жараёнида ўсаётган эпителий тўқ қизил фонда оқ кант сифатида аниқ кўриниб туради) кузатилди. Преналон таъсирида яраларнинг битиш жараёни назорат гуруҳига ( $26.5$  кун) нисбатан  $7.8$  кун тезроқ, витапренол таъсирида эса яраларнинг тузалиши  $10.0$  кун аввалроқ содир бўлди, яъни уларнинг жароҳатларни даволаш самараси  $37.7\%$  ва  $29.4\%$ ни ташкил қилди. Референс – дори воситаларининг аналогик самараси: чаканда мойи ва  $10\%$  ли метилурацил суртмасида  $15.8\%$  ва  $27.5\%$ ни ташкил қилди.

Сичқонларда аниқланган преналон ва витапренолнинг регенератив фаоллиги каламушларда ўтказилган тадқиқотлар орқали ҳам тасдиқланди. Морфологик усуллар ёрдамида жароҳатни даволаш жараёнини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, преналон ва айниқса витапренол, шунингдек, чаканда мойи ва  $10\%$ ли метилурацил суртмаси таъсирида жароҳатларнинг хужайра элементлари назорат гуруҳига нисбатан эрта муддатларда фаоллашганлиги, эпителиоцитлар ва фибробластлар сони эса кўпайганлиги қайд этилди. Томир элементларининг ўсишини жаддаллашуви, демаркацион чизик шаклланишининг тезлашуви, яра устидаги қора пўстлоқнинг кўчиб тушиши, коллаген фибриллогенез тезлигининг ортиши, грануляцион тўқима трансформацияси ҳамда эпителизация фаоллашуви кузатилди. Ушбу жараённи биокимёвий усуллар ёрдамида баҳолашда полипренолларнинг фаоллаштирувчи таъсири ҳам аниқланди. Шундай қилиб, тадқиқотнинг 7 – кунда каламушлардаги яра нуқсонларига преналон ва витапренол билан ишлов берилганда, улардан олинган грануляцион тўқимадаги ДНК миқдори (хужайралар сонининг кўрсаткичи) назорат гуруҳига нисбатан  $17.4-31.0\%$ га юқори, РНК миқдори эса (хужайра биосинтетик фаоллиги кўрсаткичи)  $48.8$  ва  $81.0\%$ га юқори эканлиги қайд этилди. Каламушларнинг экспериментал гуруҳларида регенератор жараёнларни рағбатлантириш грануляцион тўқималарда коллаген кўпайиши билан изоҳланди (оксипролин

аминокислотасининг аниқланиши унинг маркери сифатида хизмат қилди (StegemannН., 1958)). Коллаген эса ўз навбатида бириктирувчи тўқиманнинг (76.6-123.3%), шу билан бирга бошқа бириктирувчи тўқима биополимерларининг (гексозаминлар 82.2-117.7%; гексурон кислотаси 53.5-78.9%; гексоз 91.1-130.0%) муҳим таркибий қисми ҳисобланади. Преналон ва витапренол таъсирида грануляциян тўқималарнинг миқдори (эпителизация ва контракцияни олдини олиш мақсадида органик шиша халқалар ёрдамида каламушлар терисининг ҳамма қаватини қамраб олган циркуляр жароҳат пайдо қилинди) 7 – чи кунга келиб назорат гуруҳига нисбатан 32.8 ва 39.5% га ошди. Ушбу маълумотларнинг барчаси шуни кўрсатадики, полипренолларнинг фаоллаштирувчи таъсири тўқималарнинг метаболик реакцияларининг тезлашуви ҳисобига юзага келади ва бу эса теридаги жароҳатларни тезроқ битишига олиб келади. Полипреноллардан фойдаланиш чаканда мойи ва 10%ли метилурацил суртмасидан фойдаланганга қараганда анча ишончлироқ натижалар берди ва бу эса жароҳатларни даволаш вақтида ўз тасдиғини топди (1 - жадвал).

#### 1 - жадвал.

**Преналон ва витапренол ҳамда чаканда мойи ва метилурацил суртмасини каламушлар терисининг барча қаватларини қоплаб олган ясси жароҳатларига қўлланганда уларнинг битиш муддатига таъсирини таққослама баҳолаш**  
( $M \pm m, n=6$ )

Тадқиқот шартлари	Жароҳатларнинг битиш даври (суткада)	Назорат гуруҳига нисбатан жароҳатнинг битиш самараси, %	Назорат гуруҳига нисбатан P	Чаканда мойига нисбатан P	Метилурацил суртмасига нисбатан P	Преналон ва витапренол ўртасидаги самарага кўра P
Назорат (кунгабоқар мойи)	34,2±1,5	-	-	-	-	-
Преналон	25,6±1,4	25,1	<0,01	<0,05	<0,25	<0,05
Витапренол	21,8±0,6	36,3	<0,001	<0,001	<0,001	-
Чаканда мойи	30,0±1,1	12,3	<0,05	-	-	-
Метилурацил суртмаси	28,0±0,6	18,1	<0,01	<0,25	-	-

Нормал ва аллоксан диабетик каламушларда ўтказилган тажрибада чизикли тери жароҳатларидан олинган маълумотлар келтирилган ҳолатнинг яна бир муҳим исботи бўлиб хизмат қилади. Ушбу тажрибаларда биз терининг чизикли жароҳатларини битиш вақти (хосил бўлган чандикнинг мустаҳкамлигига кўра) билан тери нуқсони атрофидаги метаболик фаоллик даражасини таққосладик. Диабетик каламушлар терисида (интакт каламушларга нисбатан) оксил

миқдорининг камайганлиги (22.9%,  $p < 0.05$ ) аниқланди. Бу ҳолат оксидланишнинг (ОВП МК/ПВК 6.2 мВга пасайди) аэроб кечишини ёмонлашуви ҳисобига анаболик жараёнлар учун энергия таъминоти етишмаганлиги билан тушунтирилади. Бундан ташқари терида гликоген миқдори (28.5% га) камайди, холестерин/фосфолипидларнинг нисбати эса (53.6% га) ошди. Метаболик жараёнларнинг салбий силжишлари оқибатида каламушлар терисидаги чизикли жароҳатларнинг битиш муддати сезиларли даражада ошди. Тажриба бошлангандан 10 кун ўтгач ҳосил бўлган чандиқнинг тензиометрияси шуни кўрсатдики, унинг мустаҳкамлиги интакт каламушларникига қараганда 36.6% га кам бўлди ( $p < 0.05$ ). Нормал ва аллоксан диабетик каламушлар терисидаги яра юзаси ҳамда жароҳат атрофидаги тўқима преналон ва витапренол билан ишлов берилганда, уларнинг хужайралари пластик ва энергетик моддалар билан бойитилганлиги, аэробизмнинг интенсив кечиши, бу эса оксил синтези учун қулай шароит яратганлиги ва шунга мос равишда посттравматик регенерация жараёнлари тезлашганлиги кузатилди. Чизикли жароҳатлар анча тезроқ тузалганлиги қайд этилди, бу эса ҳосил бўлган чандиқнинг мустаҳкамлиги ошганлигидан далолат беради. Нормал каламушларда 10 кун давомида преналон ва витапренолдан фойдаланилганда бу ҳолат 45.2% ва 63.5% га ошди, аллоксан диабетга чалинган хайвонларда эса 46.4% ва 61.3% га кўтарилди. Бинобарин, ўрганилаётган полипреноллардан фойдаланиш терининг тикланиш фаоллигини оширади, бу асосан, ушбу моддаларнинг метаболик жараёнга таъсири билан тушунтирилади. Қуёнлар терисидаги трофик яраларнинг тез фурсатларда битиши асосида ҳам ушбу механизм ётади. Қуёнларнинг оёқ панжасидаги трофик яраларни преналон ва витапренол билан тизимли даволаш ҳам яққол терапевтик самарага олиб келди. Преналон ва витапренол ёрдамида трофик яраларни тўлиқ даволаниш муддати ўртача 46 ва 40 кунни ташкил этди. Назорат гуруҳида эса даволанишнинг 65-кунига келибгина жароҳатларнинг тўлиқ битиши қайд этилди. Терининг ясси, чизикли ва трофик яраларидаги регенератив жараёнларни рағбатлантириш учун полипренолларни қўллашга доир тавсиялар ишлаб чиқилган бўлиб, улар тажрибада каламушлар терисида юқори хароратли куйишдан сўнг юзага келган жароҳатларни битишига қаратилган чора тadbирлар мажмуида ўз аксини топган. Шундай қилиб, агар каламушларда III А и III Б даражадаги куйишни юзага келтирсак (Рудковский В. Ва бошқ., 1980), тўқималарнинг яхлитлигини тиклаш жараёни назорат гуруҳида  $64.8 \pm 3.1$  кун давом этганлиги аниқланди. Куйиш юзаси преналон ва витапренол билан ишлов берилганда терининг тўлиқ тикланиш даври  $41.8 \pm 1.4$  ва  $37.8 \pm 2.5$  кунни ташкил қилди, яъни бу ҳолда улардан фойдаланиш самараси мос равишда 35.5% ва 41.7% ни ташкил қилди, чаканда мойи ва метилурацилнинг 10% ли суртмаси ушбу тажрибада 16.9% ва 23.6% ижобий натижа берди.

Кўриб чиқилаётган муаммоли қарашлар, яъни полипреноллар ёрдамида хайвонлар терисидаги жароҳатларнинг тезроқ битишига қаратилган регенератор жараёнларни ўрганиш билан бир қаторда уларнинг меъда яраларига бўлган таъсирига ҳам тўхталдик. Бунда биз турли этиологияли меъда яраларини стимуляция қилиб, хайвонлар организмига полипренолларни юбориш орқали

уларда кузатиладиган жараёнларни ўргандик. Ушбу ҳолатларнинг барчасида полипреноллар меъда яраларини тезда тузалишига ёрдам берди (2 - жадвал).

**2 - жадвал.**

**Ўрганилаётган полипреноллар ва референс-дори воситаларни каламушларда чақирилган меъда ярасини битиш жараёнига таъсири (M±m, n=6)**

Тадқиқот шартлари	Меъда шиллик қаватидаги деструкциялар микдори, куйидаги омиллар билан чақирилган			Сирка кислотаси билан чақирилган яранинг ўртача майдони, мм <sup>2</sup>
	Стрессор таъсир	Ацетилсалицил кислотаси	Этанол	
<b>I назорат (кунгабоқар мойи)</b>	4.5±0.2	23.5±1.9	9.2±0.9	84.0±4.9
<b>II назорат (дистилланган сув)</b>	4.8±0.4	25.7±1.8	10.0±0.7	86.7±6.6
<b>Преналон</b>	1.0±0.3 <sup>*,1,2</sup>	4.7±0.8 <sup>*,1,2</sup>	2.5±0.4 <sup>*,1,2</sup>	24.3±3.4 <sup>*,1,2,3</sup>
<b>Витапренол</b>	0.7±0.3 <sup>*,1,2</sup>	3.3±0.8 <sup>*,1,2</sup>	1.7±0.2 <sup>*,1,2,3</sup>	17.3±0.9 <sup>*,1,2,3</sup>
<b>Пахта баргларида олинган полипреноллар</b>	1.5±0.4 <sup>*,1,2</sup>	5.5±0.9 <sup>*,1,2</sup>	3.0±0.6 <sup>*,1,2</sup>	31.0±4.6 <sup>*,1</sup>
<b>Чаканда мойи</b>	2.5±0.2 <sup>*,1,3</sup>	11.3±0.9 <sup>*,1,3</sup>	5.8±0.6 <sup>*,1,3</sup>	42.0±4.6 <sup>*,1,3</sup>
<b>Метилурацил суртмаси</b>	1.0±0.4 <sup>*,1,2</sup>	4.3±0.3 <sup>*,1,2</sup>	2.8±0.4 <sup>*,1,2</sup>	28.2±2.2 <sup>*,1,2</sup>

**Изох.** \* - I назоратга нисбатан ишонарли, <sup>1</sup> - II назоратга нисбатан ишонарли, <sup>2</sup> - чаканда мойи қабул қилган каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, <sup>3</sup> - метилурацил суртмаси қўлланилган каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли (p < 0,05).

Сирка кислотаси ва резерпиндан ташқари турли хил ульцерогенлар ҳисобига пайдо қилинган меъда яраларига 7 кун мобайнида полипреноллар юборилди (бунда уларнинг гастропротектор хусусияти баҳоланди). Меъдада яра ривожланиб бўлгандан кейингина полипренолларни юбориш бошланди, яъни уларнинг “тоза” ярани даволаш самараси кўриб чиқилди. Шунга ўхшаш ярани даволашда турли хил синтетик (метилурацил, анаболик стероидлар ва бошқ.) (Машковский М.Д., 2008) ва ўсимлик препаратлари (чаканда мойи, наъматак ва бошқ.) (Асаулюк И.К., Ждан П.П., 1980; Попова Л.Н. ва бошқ., 1991; Машковский М.Д., 2008) дан ҳам фойдаланилган бўлиб, улар меъда деворидаги метаболик жараёнларга рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади, ҳамда шиллик қаватдаги жароҳатларнинг битишига олиб келади. Меъдада кучли токсико – дистрофик ўзгаришлар келтириб чиқариш учун ульцероген сифатида атрофан (Барнаулов О.Д. ва бошқ., 1981) ҳамда 2 мг/кг резерпин 3 кун мобайнида қорин бўшлиғига юборилди. Бунда полипреноллар таъсирида меъда яраси битиши бирмунча тезлашганлиги қайд этилди. Ушбу ҳолатда юзага келувчи меъданинг эрозив яралари ўртача 20 кун ичида мустақил равишда бита бошлайди (Никулин А.А. ва бошқ., 1987). Резерпин юборилган ҳайвонларга полипреноллар билан 10

кун мобайнида даво ўтказилганда, уларнинг ижобий самараси яққол намоён бўлди. Бунда меъда деворида метаболлик жараёнлар меёрлашди ва яралар сони камайди.

Преналон ва витапренол юборилганда меъда деворидаги ДНК ва РНК таркиби назорат (резерпин таъсиридаги каламушлар) гуруҳига нисбатан ишончли даражада ошди. Илгари кўриб ўтилганидек, хазм қилиш аъзоларининг хужайраларидаги нуклеин кислоталар миқдори улардаги дистрофик жараёнларнинг кучлилиги билан чамбарчас боғлиқ (LudvigW., LipkinM., 1969). Олган хулосаларимиз натижаси шиллик қаватдаги жароҳатларнинг битишига ёрдам берувчи оксил синтезининг кучайишини кўрсатди. Бу даврга келиб, преналон, айниқса витапренол таъсирида, гликоген захираси деярли тўлиқ тикланди. Эркин оксидланиш радикаллари ингибирлаш орқали турли хил ульцерогенлар таъсирига нисбатан ичак ва меъда шиллик қаватининг резистентлиги кучайди (Садыкова Г.Р., 1999; Чубенко Н.М., 2001). Резерпин қилинган каламушларга преналон ва витапренол юборилганда меъда деворидаги метаболлик жараёнларнинг нормаллашиши ҳамда меъда ярасининг тезроқ битиши кузатилди. Шундай қилиб, назорат гуруҳида (резерпин ва кунгабоқар мойи юборилганда) яра келтириб чиқарилган ҳайвонлар 100 %ни ташкил қилган бўлса, шиллик қават деструкциясининг умумий миқдори  $13.1 \pm 0.91$  (Паулс индекси –ПИ 13.1) га тенг бўлди. 10 кун мобайнида резерпин юборилган каламушларга преналон ва витапренол берилгандан сўнг 60 – 70 % ҳолатлардагина меъда яраси ҳосил бўлди, шиллик қават деструкциясининг умумий миқдори эса  $7.3 \pm 0.61$  ва  $3.8 \pm 1.2$  (ПИ 5.1 ва 2.3 га камайди) ни ташкил қилди. Резерпин ва чаканда мойи ёки метилурацил суртилган ҳайвонларда ҳосил бўлган яранинг умумий миқдори 80 ва 80% бўлган бўлса, деструкциянинг умумий миқдори  $10.2 \pm 0.92$  ва  $8.4 \pm 0.92$ , ПИ 8.2 ва 6.7.га тенг бўлди. Ушбу ҳолат Паулс индекси орқали ҳисобланганда преналон, витапренол, чаканда мойи ва метилурацилларнинг жароҳатга қарши фаоллиги мос равишда 2.6; 5.7; 1.6 ва 2.1 ни ташкил этганлиги маълум бўлди.

Диссертациянинг **“Полипренолларнинг гепатобилиар патология, экспериментал лейкопения ва иммун тизимнинг сусайган ҳолатларида ҳайвонлар организмидаги регенератор - тикланиш жараёнларга таъсири”** деб номланган тўртинчи бобида полипренолларнинг бир қанча патологик ҳолатларда даволаш мақсадида ишлатилганлиги ҳамда уларнинг регенерацион хусусиятлари кўриб чиқилган. Маълум бўлишича, полипренолларнинг яққол регенератив кўрсаткичларидан бири уларнинг жигарни токсик шикастланишига ижобий таъсири ҳисобланади. Шундай қилиб, углерод тетрахлориди (50% ли 0.4мл/100г мойли эритма 4 кун давомида тери остига) билан чақирилган ўткир токсик гепатити мавжуд бўлган тажриба остидаги ҳайвонга тадқиқотнинг иккинчи кунда полипреноллар юборилди ва гепатоцитларда деструктив жараёнлар ривожланишини сезиларли даражада камайганлиги қайд этилди.  $CCl_4$ , билан эмлаш жараёни тугагандан сўнг жигарнинг ўз регенератив имкониятлари туфайли метаболлик – функционал ҳолати секин тикланишни

бошлаганда полипреноллар бу жараённи кескин тезлаштирди, бу айниқса витопренол мисолида кўзга ташланди (3-жадвал).

3-жадвал.

**CCl<sub>4</sub>-гепатити мавжуд каламушлар жигаридаги метаболик-функционал кўрсаткичларга витапренолнинг таъсири (M±m, n=6)**

Тажриба шароити	Интакт ҳайвонлар	Кузатув кунлари			
		3-чи кун		7-чи кун	
		Назорат (CCl <sub>4</sub> )	CCl <sub>4</sub> + витапренол	Назорат (CCl <sub>4</sub> )	CCl <sub>4</sub> + витапренол
<b>ҚОН ЗАРДОБИ</b>					
АЛАТ, мМ ПУК/мл/соат	0,94±0,06	3,81±0,10*	1,87±0,06*. <sup>1</sup>	2,60±0,23*	1,19±0,09* .1
АсАТ, мМ ПУК/мл/соат	1,52±0,06	2,57±0,09*	1,77±0,07*. <sup>1</sup>	1,93±0,13*	1,53±0,06 <sup>1</sup>
ИФ, ед/л	168±8,0	254±11,9*	196±3.6*. <sup>1</sup>	239±3,7*	180±10,9 <sup>1</sup>
Оқсил, г%	7,2±0,11	5,8±0,19*	6,7±0,18*. <sup>1</sup>	6,2±0,23*	7,1±0,14 <sup>1</sup>
<b>ЖИГАР</b>					
Гликоген, мг%	1917±102	785±54*	1375±93*. <sup>1</sup>	1197±0,64*	1764±84 <sup>1</sup>
ОҚП СутК/ПУК, мВ	-252,9	-267,2	-257,9	-262,1	-255,5
Каталаза, мкат/мин/г оқсил	14,2±0,28	6,6±0,41*	10,1±0,47*. <sup>1</sup>	8,2±0,19*	13,9±0,78 <sup>1</sup>
СОД, УЕ/мин/мг оқсил	0,226±0,00 7	0,131±0,00 7*	0,164±0,001* .1	0,173±0,003 *	0,205±0,00 7 <sup>1</sup>
МДА, нмоль/мг оқсил	0,410±0,01 5	1,182±0,06 *	0,737±0,03*. <sup>1</sup>	0,653±0,03*	0,395±0,02 1

Изох. \* –Интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли, <sup>1</sup>–назорат гуруҳига нисбатан ишончли(p<0,05).

Алкоголли гепатити (40%ли 0.7 мл/100г этил спиртини 1 маҳал 21 кун юборилиб чақирилган) бор бўлган ҳайвонларга полипреноллар (арча баргларида олинган) юборилганда ҳам худди шундай натижалар юзага келди. Бу ҳолатда тадқиқотнинг биринчи кунидан бошлаб бутун кузатув давомида қўлланилган полипреноллар регенерация жараёнларини сезиларли даражада кучайтирганлиги (этанол юборилгандан 6 соат ўтиб) ва метаболик жараёнларни дастлабки ҳолатига қайтарганлиги маълум бўлди. Бундан ташқари ушбу тажрибалар қаторида қўшимча равишда полипренолларнинг гиполлипидемик фаоллигини ва сафро секрецияси жараёнларини тиклаш, ҳамда унинг кимёвий таркибини нормаллаштириш юзасидан ижобий силжиш кузатилди.

Полипренолларнинг самараси кўпгина кўрсаткичлар бўйича Карсил самарасидан устунроқ эканлиги ўз исботини топди.

Лейкопения келтириб чиқарилган хайвонлар организмга полипреноллар юборилганда, уларнинг регенератор – тикловчи хусусиятлари яққолроқ намоён бўлди. Лейкопения бензол ёки радиактив нурланиш хисобига чақирилди. Бунда биз лейкоцитлар миқдорини кескин камайиб кетганлигига гувоҳ бўлдик. Иккала ҳолатда ҳам ўрганилаётган полипреноллар лейкопоезга рағбатлантирувчи таъсири жихатидан метилурацилдан кам бўлгани йўқ. Полипренолларнинг иммуногенезни стимуловчи таъсири эса юқорида таъкидлаб ўтилган фактга мос келади. Бу нормал, ҳамда нурланган хайвонларда кўй эритроцитлари билан эмланган сичқонларнинг талоқларини яққол катталашшида, антитела ҳосил қилувчи хужайраларнинг сони, ҳамда марказий ва периферик иммун аъзоларида хужайраларнинг ортишида намоён бўлди. Жумладан, ушбу тикловчи жараён метилурацил ва иммуналга қараганда витопренол таъсирида кучлироқ намоён бўлди.

Ушбу тадқиқотда энг кўп ўрганилган полипреноллар преналон ва витапренол бўлиб, улар ҳам ички, ҳам ташқи қўлланилганда организмда регенератор жараёнларни фаоллаштиришда жуда самарали воситалар эканлиги ўз исботини топди. Шу сабабли, уларнинг эҳтимолли токсиклиги текшириб чиқилди. Ушбу тадқиқотлар полипренолларни кам токсиклигини кўрсатди ( $LD_{50} > 3000$  мг/кг), яъни резобтив ва терини таъсирловчи самара намоён этмайди, кўзнинг шиллиқ қаватини зарарламайди, хайвонлар танасида токсик ҳолатларни келтириб чиқармайди ҳамда ҳаёт учун муҳим саналган аъзо ва тизимларда патологик ўзгаришларга олиб келмайди, аллергия ҳолатларни юзага келтирмайди. Буларнинг барчаси шуни кўрсатадики, ўрганилаётган полипреноллар терининг деструктив жараёнларида, меъда яраларининг баъзи турларида ва гепатобилиар патологияда қўлланиладиган биологик фаол қўшимча ва дори воситалар яратилишида табиий манбаа бўлиб хизмат қилади.

### ХУЛОСАЛАР

«*Alcea nudiflora*, *Vitis vinifera*дан олинган полипренолларнинг организмдаги регенератор жараёнларга таъсирини фармакологик баҳолаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. *Alcea nudiflora* (преналон) ва *Vitis vinifera* (витапренол)дан олинган полипреноллар ташқи (терининг турли жароҳатларида) ва ички (организмнинг алоҳида аъзо ва тўқималарида патологик сусайган метаболизмда) қўлланилганда регенератор жараёнларни фаоллаштириши аниқланди.
2. Тери жароҳатлари (ясси ва чизикли) мавжуд бўлган тажриба остидаги хайвонларнинг трофик яралари ва термик куйиш соҳаларига преналон ва витапренол қўлланилганда грануляция тўқима ривожланиши тезлашганлиги, биосинтез ва коллаген фибриллогенези кучайганлиги ҳамда эпителиал регенеративнинг қисқа муддатларда шаклланганлиги кузатилди.

3. Полипренолларга ҳайвонларда чақирилган турли ҳил этиологияли меъда шиллик қавати яраларидан ҳосил бўлган нуқсонларни нафақат тез битишига, балки уларнинг умумий сонини камайишига ёрдам берувчи профилактик – даволовчи восита (ульцероген таъсирларга меъда деворининг резистентлиги ошиши ҳисобига) сифатида қараш мақсадга мувофиқ эканлиги аниқланди.
4. Полипреноллар таъсирининг яна бир муҳим хусусияти шундаки, улар регенератор – тикловчи жараёнларнинг стимулятори бўлибгина қолмай, балки организмнинг метаболик – функционал тикловчиси ҳам ҳисобланади. Жумладан: тетрахлоруглерод ёки этил спирти ёрдамида чақирилган гепатитда жигарнинг метаболик ҳолатини яхшилайти, бензол ёки радиактив нурланиш ҳисобига келтириб чиқарилган лейкопенияда эса лейкопоезга рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиб, организмнинг иммунобиологик имкониятларини ошириши исботланди.
5. Полипренолларнинг аксарият самарадорлик механизмлари асосида уларнинг организмдаги пластик жараёнларни муқобиллаштириш қобилияти, антиоксидант ҳимоя ферментлари фаоллигини ошириши ҳамда липидларнинг оксидланиш – қайтарилиш жараёнларини ингибирлаш хусусияти ётади. Бунда терида пайдо бўлган жароҳатлар ҳамда меъдадаги яра ҳосилаларининг битиши тезлашиб, орган ва тўқималарда патологик ўзгарган/сусайган жараёнлар нормаллашуви қайд этилди.
6. Полипренолларнинг регенератор жараёнларни рағбатлантириш хусусияти тегишли референс – дори воситалар билан таққосланиб бирмунча тўлиқ ўрганилди ва уларнинг фаолликлари пасайиб бориш тартибида куйидаги кетма кетликда жойлаштирилди: *Vitis vinifera* (витапренол) > *Alcea nudiflora* (преналон) ≥ метилурацил суртмаси > чаканда мойи. СС14– гепатит ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида аввалига карсил ва иммунал қўлланилган бўлиб, бунда витапренолдан фойдаланилганда кўпроқ устунликга эришилди. Қатор тажрибаларда пахта баргларида олинган полипреноллар жароҳатларга қарши регенератив (чаканда мойидан кўра юқори), яшил арча дарахтларидан олинган полипреноллар эса жигарнинг алкоғолли шикастланишида гепатоцитларни ҳимояловчи фаолликга эга бўлган (карсилдан кўра юқори) восита эканлиги аниқланди.
7. *Vitis vinifera* ва *Alcea nudiflora*дан ажратиб олинган полипреноллар орган ва тўқималардаги деструктив ўзгаришларга қарши тикланиш жараёнларини рағбатлантирувчи самарали восита эканлиги исботланди (айниқса *Vitis vinifera*дан олинган полипреноллар). Уларнинг ножўя таъсирларга эга эмаслиги, турли ҳил жароҳатлар оқибатларини бартараф этиши ҳамда организмнинг тикланишини таъминлашда хужайравий регенерация жараёнларини кучайтириш хусусиятларининг мавжудлиги янги дори воситасини яратиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН ИНСТИТУТ ХИМИИ  
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ВАЙС ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ ИЗ  
*ALCEA NUDIFLORA, VITIS VINIFERA* НА РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ  
ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

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

**Ташкент – 2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/Tib947.**

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

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

**Научный руководитель:**

**Сыров Владимир Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Даминова Лола Тургунпулатовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Хакимов Зиёвиддин Зайнитдинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета \_\_\_\_\_ при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 год.  
(Протокол рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года).

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Л. Аляви**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Поиск и применение различных веществ, выделенных из растений, которые используются в медицине с целью стимуляции регенераторно-восстановительных процессов, считается очень актуальным. В глобальном масштабе более 5 миллионов человек ежегодно умирают в результате травм и различных несчастных случаев, на долю которых приходится 12% всех распространённых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...травматические повреждения кожного покрова занимают третье место среди других видов травм, а в некоторых странах находятся на втором месте после травм, вызванных транспортными средствами, в США такая ситуация составляет 1% от общей численности населения ...»<sup>1</sup>. Некоторые из различных составляющих веществ, которые выделяются из растений, могут обладать вышеуказанной активностью, что в будущем позволит своевременно устранить различные травмы на их основе, а также использоваться для профилактики хронизации таких процессов, но остаётся проблемой открытие методов разработки эффективных препаратов для обеспечения быстрого восстановления организма без осложнений

Во всём мире ведётся ряд научно-исследовательских работ с целью изучения гепатопротекторного, иммуностимулирующего и регенераторного действия полипrenoлов на организм из различных растительных источников, особенно из пород хвойных деревьев. Но, несмотря на то, что в настоящее время существует широкий спектр используемых на практике препаратов с регенераторным действием, спрос на новые препараты с высокой фармакологической активностью и с минимальными побочными действиями остаётся высоким. Особое значение имеет определение оптимального количества и концентрации вещества, а также оценка их регенеративных свойств на организм экспериментальных животных, оценка регенераторных возможностей к различным моделям токсического гепатита, поражениям кожи и слизистых оболочек и разработка эффективных методов лечения.

Проводится большая работа по развитию здравоохранения в нашей стране, включая социальную защиту населения, раннюю диагностику, лечение и профиликтику заболеваний, увеличение продолжительности жизни населения. «...Повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи оказываемой населению, в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путём создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>2</sup>. Перечисленные задачи служат ранней диагностике заболеваний, вызванных нарушением метаболической активности среди населения, предотвращению развития тяжёлых осложнений, оптимизации

<sup>1</sup> Вопросы здравоохранения. // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/burns>

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

принципов патогенетического лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, предусмотренных в постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы», УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере деятельности.

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

**Степень изученности проблемы.** Ученые из зарубежных стран (Buczowska A., 2015. Wen R., 2013. Cavallini G., 2016. Eichlera J., 2017. Surmacz L., 2015. Zhang Q., 2015.) выявили, что большую роль в регенеративных процессах организма играет долихолфосфатный цикл. Ключевые молекулы долихолфосфатного цикла – полиизопреноиды долихолы. В ходе экспериментальных исследований установлено, что экзогенные полипренолы способны нормализовать содержание долихоллов в животной клетке, обеспечить нормальную работу долихолфосфатного цикла, восстановление и стабильность белковых молекул и их рецепторных связей на мембране. Вероятно, с этим связаны различные фармакологические эффекты растительных полипренолов.

Существенный вклад в создание лекарственных средств и БАД регенераторного типа действия внесли ученые стран СНГ (Санин А.В., 2011. Лацерус Л.А., 2010. Эрман Е.С., 2011. Бакулин И.Н., 2011. Переслегина И.О., 2017.). Они ведут поиск перспективных в этом отношении местных растительных ресурсов, их химико-биологическое изучение и проводят исследования гепатопротекторной и регенераторной активности как отдельных соединений, относящихся к различным классам, так и суммарных экстрактов из различных растений, которые сочетаются при этом с проявлениями ими других видов биологической активности (противовоспалительной, гепатозащитной, антиоксидантной, антимикробной и др.).

В Узбекистане проведены научные исследования по поиску растительных источников с высоким содержанием полипренолов, выделенных из местного растительного сырья (Зокирова У.Т., 2010. Хидырова Н.К., 2017. Шахидоятов Х.М., 2018.). Были отработаны методы их выделения и определения химической структуры, проведено тестирование на некоторые виды биологической активности. В результате этих работ были созданы биостимулирующие средства, успешно используемые в настоящее время в сельском хозяйстве. Однако, в частности не проведены научные исследования по совершенствованию

фармакологической оценки регенераторной активности полипренолов и возможности их использования в клинической практике.

Таким образом, несмотря на имеющийся прогресс, проблема поиска новых регенераторных средств остается открытой. Проведенные к настоящему времени исследования фармако-биологических свойств полипренолов и выявленные у них ценные свойства, связанные с корригирующим влиянием на течение ряда патологических процессов в организме млекопитающих и человека довольно малочисленны и имеют по сути схоластический характер. Причём, наиболее слабо изучен вопрос их влияния на регенераторные процессы в организме, периодически поднимаемый некоторыми исследователями, хотя, именно эта сторона действия полипренолов представляет сегодня наибольший интерес для решения многих проблем стоящих перед здравоохранением. Всё это во многом и определило актуальность и научно-практическое значение данной диссертации.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ и прикладных проектов Института химии растительных веществ АН РУз: ФА-А12-Т117 «Создание новых технологий высокоэффективных препаратов на основе полипренолов и изучение иммуномодулирующей активности» (2011-2013), ФА-А11-Т029 «Разработка радиопротекторных средств на основе полифенолов и изопреноидов местного растительного сырья» (2015-2017), №ПЗ-201709929759 «Разработка лекарственного препарата-стимулятора регенераторных процессов в организме на основе полипренолов» (2018-2020).

**Цель исследования** - изучение фармакологической оценки действия полипренолов, выделенных из листьев *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* (местное растительное сырьё) на течение регенераторных процессов в организме и возможности их использования в практической медицине.

**Задачи исследования:**

провести скрининговые исследования полипренолов в качестве средств, ускоряющих процессы регенерации при наружном применении, в случае развития дефектов кожи и при внутреннем применении, в случае образования различных деструкций на слизистой оболочке желудка;

провести оценку основных сторон механизма активации регенераторных процессов исследуемыми полипренолами, выявление взаимосвязи между изменениями под влиянием этих веществ состояния обменных процессов в органах и тканях с их способностью к восстановлению после воздействия дестабилизирующих факторов;

определить эффективность полипренолов, как средств, способных к активации регенераторно-восстановительных процессов при их применении у экспериментальных животных с поражением печени четыреххлористым углеродом и алкоголем;

провести оценку эффективности действия полипренолов на процесс восстановления иммунобиологических свойств организма после радиоактивного облучения и на лейкопоз как в аналогичной ситуации, так и при лейкопении, вызванной бензолом;

провести сравнительную оценку эффективности стимулирующего влияния исследуемых полипренолов на скорость течения регенераторных процессов в покровных тканях с референс-препаратами синтетического (метилурацил) и природного (облепиховое масло) происхождения, используемыми для этих целей, а при изучении их влияния на восстановительные процессы в отдельных органах (печень) и системах (иммунная система) с действием таких относительно специфических препаратов, как карсил и иммунал соответственно; охарактеризовать обоснование с общепармакологических и токсикологических позиций целесообразность использования наиболее активных полипренолов в виде лекарственных препаратов или биологически активных добавок в медицинской практике.

**Объектом исследования** являлись полипренолы из листьев шток-розы голоцветковой (*Alcea nudiflora* L.), полипренолы из листьев красного дикого винограда (*Vitis vinifera* subsp. *Silvestris*), в отдельных случаях полипренолы из листьев хлопчатника линии Л-249 и древесной зелени пихты.

**Предметом исследования** являлись лабораторные животные с различными повреждениями кожных покровов и с язвенными деструкциями слизистой желудка, а также животные с моделируемыми токсическими гепатитами, вызванными четыреххлористым углеродом и алкоголем, лейкопенией, вызванной бензолом и животные после радиоактивного облучения.

**Методы исследования.** В исследованиях использовались фармакологические, патофизиологические, биохимические- гликоген холестерин, на фрагментах ткани печени и селезёнки животных, морфологические, гематологические- общий анализ крови, лейкоциты, количественная оценка РНК и ДНК в рубцовой ткани, иммунологические исследования, токсикологические методы с определением числа сердечных сокращений и дыхания, нанесением препаратов на слизистую глаза.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые проведено всестороннее изучение полипренолов выделенных из *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* как средств, способных оказывать стимулирующее влияние на регенераторные процессы в организме экспериментальных животных, убедительно показано, что при их наружном применении ускоряется заживление кожных ран, трофических язв, термических ожогов;

впервые показано, что исследуемые нами полипренолы при пероральном применении в течение короткого времени значительно улучшают регенераторно-восстановительные процессы в печени при её токсическом поражении;

впервые выявлено и охарактеризовано, что при оральной введении исследуемых полипренолов животным с лейкопенией, вызванной бензолом, лейкопенией и резким подавлением иммунных реакций организма в результате

радиоактивного облучения, наблюдается быстрое восстановление лейкопоза и иммунобиологических возможностей организма;

на основе исследованных растительных соединений установлено, что в механизме большинства из выявленных эффектов полипrenoлов, лежит их способность оптимизировать течение реакций белкового синтеза и углеводного обмена, улучшать энергетический статус клеточных систем и ингибировать процессы перекисного окисления липидов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

в серии экспериментальных исследований установлено, что полипrenoлы являются высокоэффективными средствами– стимуляторами регенераторных процессов как при деструктивных образованиях на коже и слизистой желудка, так и в других органах и тканях с патологически измененным или ослабленным течением реакций метаболизма;

по результатам проведенных исследований выявлены преимущества в фармакотерапевтическом плане исследованных полипrenoлов перед некоторыми синтетическими и природными средствами, используемыми для усиления регенераторных процессов в организме;

при долгосрочном исследовании полипrenoлов на экспериментальных животных была доказана их нетоксичность с минимальными побочными эффектами при наружном и внутреннем применении;

проведенные исследования открывают перспективу создания новых эффективных фитопрепаратов для стимуляции процессов регенерации в организме из отечественных источников растительного сырья.

**Достоверность результатов исследований** подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, современностью использованных методов, на основе взаимодополняющих фармакологических, патофизиологических, биохимических, морфологических, гематологических, иммунологических и токсикологических методов и статистических методов обработки полученного материала для оценки эффективности фармакологической оценки регенераторной активности полипrenoлов, были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость полученных результатов работы заключается в том, что впервые проведено исследование полипrenoлов, выделенных из местных растительных источников, показана возможность нахождения высокоэффективных средств, стимулирующих регенераторные процессы организма, раскрыты основные стороны механизма соответствующего действия полипrenoлов. Выявлена возможность их использования в лечении различных повреждений кожи, трофических язв, ожогов, деструктивных образований

слизистой желудка, лейкопении, последствий радиоактивного облучения, токсических гепатитов.

Практическая значимость исследований заключается в том, что в результате проведенных экспериментов показаны преимущества полипренолов, выделенных из *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* перед некоторыми используемыми в настоящее время препаратами, ускоряющими регенераторные процессы, при их использовании в конкретных ситуациях развившегося того или иного патологического процесса. Показана перспектива разработки и широкого использования гигиенического средства - «Преналон» и биологически активной добавки (БАД) к пище - «Витапренол». Экспериментально определен круг показаний для их медицинского применения.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по фармакологической оценке регенераторных способностей полипренолов, подготовлен пакет документов по фармако-токсикологической характеристике преналона и витапренола в качестве потенциальных средств, обладающих регенераторной активностью:

Утверждены методические рекомендации «Способ стимуляции регенераторно-восстановительных процессов в организме использованием в лечебных мероприятиях отечественных средств на основе полипренолов». (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/378 от 9 октября 2020 года). Данные методические рекомендации доказывают возможность использования полипренолов при лечении различных кожных ран, трофических язв, ожогов, поражений слизистой желудка и токсических гепатитов.

Полученные результаты по фармакологической оценке действия полипренолов выделенных из *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* на регенераторные процессы в организме внедрены в практическую деятельность МНИЛ Ташкентской медицинской академии и Ташкентского фармакологического института (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/241 от 17 декабря 2020 года). Результаты внедрения позволят сократить сроки продолжительности лечения и повысить его эффективность, а также уменьшить число осложнений, которые могут возникнуть.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 8 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 11 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD); 7 статей опубликованы в республиканских и 4 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 116 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлением развития науки и технологий в Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению полученных результатов в производство, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, состоящей из трех разделов: **«Биологическая значимость регенерации»**, **«Медикаментозные средства, оказывающие стимулирующее влияние на регенераторные процессы в организме»** и **«Полипренолы, строение, распространение в растительном мире, биологические свойства»** рассмотрена значимость регенерации как одного из ключевых механизмов восстановления органов и тканей в условиях нормальной жизнедеятельности, а также при воздействии различных дестабилизирующих факторов, нарушающих их физиологические функции, как, собственно, и организма в целом, описаны имеющиеся на сегодня синтетические и растительные препараты, используемые для стимуляции регенерации, дана их сравнительная эффективность, раскрыты области применения, побочные свойства. Большое внимание уделено рассмотрению полипренолов с точки зрения их содержания и значения в растениях. Описаны известные в настоящее время биологические эффекты этих соединений при попадании в организм экспериментальных животных и человека. Дается объяснение началу работ по исследованию их возможного влияния на регенераторно-восстановительные возможности организма.

Во второй главе диссертации **«Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях»** дана характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающих решение поставленных задач. В работе исследовали полипренолы, выделенные из листьев *Alcea nudiflora* L., *Vitis vinifera* subsp. *Silvestris* (условно названные преналоном и витапренолом соответственно), в отдельных случаях также полипренолы из листьев хлопчатника, выделенные сотрудниками отдела органического синтеза ИХРВ АН РУз д.х.н., проф. Шахидятовым Х.М., к.х.н. Хидыровой Н.К., к.х.н. Рахматовой М.Ж. в 2008-2018 годах, и полипренолы из древесной зелени пихты, выделенные сотрудниками Института химии Коми научного центра УрО РАН д.х.н., академиком Кучиным А.В. и д.х.н. Хуршайнен Т.В..

Эксперименты выполнялись в основном на мышцах-самцах (18-20г), крысах самцах (180-200г) и кроликах-самцах (2.5-3 кг). Исследование полипренолов в качестве средств регенераторно-восстановительного типа действия проводили

на животных с деструктивными образованиями на кожи и слизистой желудка, а также при развитии у животных токсических поражений печени, лейкопении и вторичного иммунодефицита после радиоактивного облучения. При накожном применении полипренолы наносили равномерным тонким слоем на сформированные раны, а при необходимости и на прилежащие участки, при внутреннем применении их использовали из расчета 10 мг/кг (вводили орально через специальный зонд в желудок). Референс-препаратами были облепиховое масло и 10% метилурациловая мазь (в ряде случаев при оральном введении метилурацил использовался в дозе 50 мг/кг), карсил (при оценке их эффекта в условиях гепатита) и иммунал (при оценке их влияние на иммуногенез) применяли в дозе 50 мг/кг. У контрольных животных в большинстве случаев использовалось подсолнечное масло (для фармакологических исследований субстанция полипренолов разводилась подсолнечным маслом в соотношении 50:50).

Влияние исследуемых веществ на процесс регенерации кожных дефектов изучали на модели полнослойных плоскостных ран, которые у мышей воспроизводили в области спины с помощью специального круглого штампа (диаметр 9 мм), у крыс – иссечением лоскута кожи площадью  $230 \pm 1.2 \text{ мм}^2$  до фасции (Николаев А.В. и др., 1977), на предварительно депилированном участке поверхности. Трофические язвы у кроликов вызывали путём перевязки седалищного нерва (Саркисов Д.С., Ремезов П.И., 1960). Термический ожог у мышей вызывали погружением одной из лапок до скакательного сустава в воду при температуре  $55^{\circ}\text{C}$  (Аракелова В.В., Филимонова Л.А., 1978), у крыс контактным способом (Гублер Е.В. и др., 1973), используя нагретую до  $220^{\circ}\text{C}$  медную пластинку (3x3 см), установленную на кончике электропаяльника. Время экспозиции в первом случае составляло 20 секунд, во втором 10 секунд. Все травмирующие процедуры у животных осуществлялись в асептических условиях либо под легким эфирным наркозом (при использовании мышей и крыс), либо после введения нембутала (при использовании кроликов) - внутривентриально из расчета 35 мг/кг. Раны вели у мышей и крыс без, а у кроликов с наложением марлевых повязок. Наблюдение за процессом заживления ран под действием полипренолов проводили до их полного заживления. Регистрировали состояние раневой поверхности, качество и зрелость грануляций, характер раневого отделяемого, состояние окружающих тканей и время эпителизации. Также проводили планиметрические, морфологические и биохимические исследования.

В отдельной серии экспериментов изучали взаимосвязь состояния обменных процессов в коже со скоростью заживления воспроизведенных на ней линейных ран (Фенчин К.М., 1979), где прочность образующегося рубца определяли методом ранотензиометрии (Мишарев О.С. и др., 1984). В этих опытах использовали как нормальных крыс, так и крыс с аллоксановым диабетом с уровнем сахара в крови в пределах 13.8 мМ/л. Полипренолы в данном случае применяли в течение 10 дней. У крыс контрольной и опытной групп в коже определяли (полностью депилированной и очищенной от подкожной жировой

клетчатки) общее содержание белка (Lowry O. et al., 1970), гликогена (LoS. et al., 1970), пировиноградной кислоты (ПВК), молочной кислоты (МК) (Камышников В.С., 2009), холестерина (Abell L. et al., 1952), триглицеридов (Neri B.P., Frings C.S., 1973), фосфолипидов (Swanborg A. et al., 1961). Окислительно-восстановительный потенциал системы МК-ПВК (ОВП МК/ПВК) рассчитывали по Райскиной М.Е. и др. (1970).

Язвенные поражения желудка у крыс воспроизводили либо посредством стрессорного воздействия (иммобилизация в положении на спине в течение 16 часов) (Дардымов И.В., 1976), либо введением веществ, обладающих в определенных дозах ульцерогенным действием: ацетилсалициловой кислоты (Зуева Е.П. и др., 1997), абсолютного этанола (Derelanco M., Long J., 1981), атофана (Барнаулов О.Д. и др., 1981), уксусной кислоты (Jakagietal., 1969), резерпина (Буданцова С.И., 1973). Помимо макроскопического изучения образовавшихся язв, подсчета их общего количества (в ряде случаев определяли индекс Паулса), у резерпинизированных крыс, в гомогенатах желудка (после удаления серозной оболочки) определяли содержание ДНК и РНК (Трудолюбова М.Г., 1977), гликогена, малонового диальдегида (МДА) по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. (1977) и диеновых конъюгатов по Стальной И.Д. (1977). Исследуемые полипrenoлы и препараты сравнения вводили в том режиме и кратности, как указано в методиках воспроизведения соответствующих язвенных образований.

Влияние полипrenoлов на регенераторно-восстановительные процессы в печени крыс при её токсическом поражении оценивали на модели острого гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>) (Набиев А. и др., 2005), и алкогольного гепатита (Мансурова И.Д., Олимова С.О., 1985). О фармакотерапевтическом действии полипrenoлов в этих случаях судили по определению в сыворотке крови активности ферментов аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего содержания белка (Камышников В.С., 2009), а в ткани печени гликогена, общих липидов, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и МДА по методам, указанным выше. Активность каталазы определяли по Королюк М.А. и др. (1988), супероксиддисмутазы (СОД) по Дубининой Е.Е. и др. (1983). У части крыс, находящихся под барбитуровым наркозом (1% раствор внутривенно в дозе 1 мл на 100г массы тела) через катетр, вставленный в общий желчный проток, собирали желчь часовыми порциями (в течение 4<sup>-х</sup> часов), в которой определяли концентрацию желчных кислот, холестерина и билирубина. Также способность полипrenoлов усиливать регенерацию и активизировать восстановительные процессы изучали в опытах на крысах с лейкопенией, вызванной бензолом (Лазарев Н.В., 1958) и на мышах, подвергнутых облучению на  $\gamma$ -медицинском облучателе Theratron в дозе 5 Гр с мощностью 1,2 Гр/мин (время облучения 20 минут), расстояние от трубки до поверхности тела мышей 65 см, источник излучения - <sup>60</sup>Co. В этих же опытах оценили эффект полипrenoлов на восстановление резко угнетенных иммунных процессов по описанию Петрова Р.В. и Зарецкой (1965). Количество антителообразующих

клеток (АОК) в селезенке мышей в ответ на введение им тимус-зависимого антигена эритроцитов барана (внутрибрюшинно в дозе  $2 \times 10^8$  клеток на мышь) определяли прямым методом локального гемолиза в геле (Jerne N.K., Nordin A.A., 1963). Помимо этого, подсчитывали общее число ядродержащих клеток селезенки, а также общее количество клеток в тимусе, костном мозге и брыжеечных лимфатических узлах.

Исследования безвредности полипrenoлов проводили согласно Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых веществ. - Москва, 2000.

Весь цифровой материал, полученный в ходе экспериментов подвергался статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Изучение действия полипrenoлов на заживление деструктивных образований на коже и слизистой желудка»** было убедительно показана возможность полипrenoлов стимулировать регенераторные процессы в случае образования самых разнообразных дефектов на покровных тканях. Так, прежде всего, обнаружено активизирующее действие полипrenoлов из *Alcea nudiflora* (преналон) и *Vitis vinifera* (витапренол) на процесс заживления ожоговых поверхностей лапок у мышей. В результате обработки их преналоном сроки полного заживления составляли в среднем  $21.6 \pm 0.7$  дней, а при обработке витапренолом –  $19.9 \pm 0.3$  дня, в то время как в контроле (обработка подсолнечным маслом) заживление происходило за  $30.4 \pm 0.2$  дня. Четкое ранозаживляющее действие полипrenoлов наблюдалось и в отношении полнослойных плоскостных кожных ран на спине у мышей. Уже с первых дней воспалительная реакция вокруг ран у животных, леченых преналоном и витапренолом была выражена слабее, а регенераторные процессы с самого начала шли активные, чем в контроле. У них отмечалась меньшая отечность, более скудный раневой экссудат, активное развитие грануляций. При этом параллельно развитию соединительной ткани и васкуляризации ран наблюдалась выраженная эпителизация раневого дефекта (нарастающий эпителий был отчетливо виден как белый обод на темно-красном фоне образующихся грануляций). Заживление ран под действием преналона происходило на 7.8 суток быстрее, чем в контроле (26.5 суток), а под действием витапренола заживлению ран происходило на 10.0 суток раньше, чем в контроле, то есть их ранозаживляющий эффект составлял 37.7 и 29.4%. Аналогичный эффект референс-препаратов: облепихового масла и 10% метилурациловой мази был 15.8 и 27.5%.

Выявленная регенераторная активность преналона и витапренола на мышцах, подтвердилась и при более углубленных исследованиях, выполненных на крысах. Анализ процесса заживления ран при помощи морфологических методов показал, что под действием преналона и особенно витапренола, также как и под действием облепихового масла и 10% метилурациловой мази, отмечается более ранняя, чем в контроле, стимуляция активности клеточных элементов в ране с увеличением числа эпителиоцитов и фибробластов. Наблюдается интенсификация роста сосудистых элементов, ускорение

формирования демаркационного вала и отторжение струпа, увеличение темпов фибриллогенеза коллагена, созревание и трансформация грануляционной ткани, активизация эпителизации. Стимулирующее влияние полипренолов было также видно и при оценке этого процесса с использованием биохимических методов. Так, на 7<sup>-ой</sup> день эксперимента содержание ДНК в грануляционной ткани (показатель количества клеток), взятой из раневых дефектов крыс, обрабатываемых преналоном и витапренолом было выше, чем в контроле по 17.4-31.0%, а содержание РНК (показатель биосинтетической активности клеток) выше на 48.8 и 81.0%. На происходящую у крыс опытных групп стимуляцию регенераторных процессов указывало и увеличение в грануляционной ткани коллагена (судили по определению его маркера – аминокислоты оксипролина (StegemannH., 1958)), являющегося важной составной частью соединительной ткани (на 76.6-123.3%), и что также важно, других соединительнотканых биополимеров (гексозаминов на 82.2-117.7%; гексуриновых кислот на 53.5-78.9%; гексоз на 91.1-130.0%). Количество самой грануляционной ткани на 7<sup>-ой</sup> день наблюдения (получали из вставленных в полнослойные циркулярные дефекты кожи на спине крыс имплантированных колец из органического стекла для предотвращения контракции и эпителизации) под действием преналона и витапренола было больше, чем в контроле на 32.8 и 39.5%, соответственно. Все эти данные свидетельствовали о том, что стимулирующее влияние полипренолов происходит за счет активации тканевых метаболических реакций, приводящей в конечном счете к более быстрому заживлению дефектов. Все эти процессы при применении полипренолов были выражены в большей степени, чем при использовании облепихового масла и 10% метилурациловой мази, что отразилось и на сроках заживления ран (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние преналона и витапренола в сравнении с облепиховым маслом и метилурациловой мазью на сроки заживления плоскостных полнослойных кожных ран у крыс ( $M \pm m, n=6$ )

Условия эксперимента	Сроки заживления ран в сутках	Ранозаживляющий эффект по отношению к контролю, %	P по отношению к контролю	P по отношению к облепиховому маслу	P по отношению к метилурациловой мази	P между эффектом преналона и витапренола
Контроль (подсолнечное масло)	34,2±1,5	-	-	-	-	-
Преналон	25,6±1,4	25,1	<0,01	<0,05	<0,25	<0,05
Витапренол	21,8±0,6	36,3	<0,001	<0,001	<0,001	-

Облепиховое масло	30,0±1,1	12,3	<0,05	-	-	-
Метилурациловая мазь	28,0±0,6	18,1	<0,01	<0,25	-	-

Ещё более значимым подтверждением отмеченного факта являются данные полученные в опытах на нормальных и аллоксандиабетических крысах с линейными кожными ранами. В этих опытах мы сопоставили сроки заживления линейных кожных ран (по прочности образующегося рубца) с уровнем активности обмена веществ в окружающей дефект кожи. Было установлено, что в коже крыс с диабетом (по сравнению с интактными) наблюдается уменьшение содержания белка (на 22.9%,  $p < 0.05$ ), обусловленное, по-видимому, недостаточным энергетическим обеспечением анаболических процессов за счет ухудшения течения аэробных реакций окисления (ОВП МК/ПВК был снижен на 6.2 мВ). Кроме этого в коже уменьшалось количество гликогена (на 28.5%) и увеличивалось соотношение холестерина/фосфолипиды (на 53.6%). На фоне наблюдаемых негативных сдвигов в метаболических процессах кожи, время заживления линейных разрезов у этих крыс заметно увеличивается. В результате при тензиометрии образовавшегося рубца через 10 дней от начала эксперимента оказалось, что его прочность на 36.6% меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0.05$ ). Когда раневую поверхность нормальных и аллоксандиабетических крыс с окружающей их кожей обрабатывали преналоном и витапренолом, наблюдалось обогащение её клеточных структур пластическим и энергетическим материалом, происходила интенсификация аэробноза, что создавало благоприятные условия для синтеза белка и, соответственно, процессов посттравматической регенерации кожи. Линейные разрезы заживали значительно быстрее, о чём свидетельствовало повышение прочности на разрыв образующегося на месте раны рубца. У нормальных крыс при использовании преналона и витапренола в течение 10 дней она была на 45.2 и 63.5% выше, а у животных с аллоксановым диабетом на 46.4 и 61.3% выше соответствующего контроля. Следовательно, повышение регенераторной активности кожи при наружном использовании исследуемых полипренолов во многом, определяется стимулирующим действием этих субстанций на происходящие в ней обменные процессы. Этот же механизм лежит, по-видимому, и в достаточно быстром заживлении под их влиянием трофических кожных язв у кроликов. Систематическая обработка преналоном и витапренолом трофических язв подошвенной поверхности стопы у кроликов приводило также к выраженному лечебному эффекту. Полное заживление трофических язв при использовании преналона и витапренола происходило в среднем на 46<sup>-е</sup> и 40<sup>-е</sup> сутки соответственно. В контроле полное заживление наблюдалось лишь на 65<sup>-й</sup> день. В рамках описанных эффектов, касающихся стимуляции регенераторно-восстановительных процессов в коже полипренолами при плоскостных, линейных кожных ранах и трофических язвах, можно рассматривать и их действие, направленное на ускорение заживление ожоговых повреждений кожи у крыс, вызванных контактным

высокотемпературным способом. Так, если у крыс при воспроизведении ожога III А и III Б степеней (Рудковский В. и др., 1980), процесс восстановления целостности покровных тканей в контроле занимал  $64.8 \pm 3.1$  суток, то у крыс, ожоговая поверхность которых обрабатывалась преналоном и витапренолом, срок заживления дефектов составлял  $41.8 \pm 1.4$  и  $37.8 \pm 2.5$  суток, то есть эффект от их использования в данном случае составлял 35.5 и 41.7%, соответственно (эффект в этой серии экспериментов облепихового масла и 10% метилурациловой мази составлял 16.9 и 23.6%).

В контексте рассматриваемой проблемы, а именно стимуляции полипренолами в организме животных регенераторных процессов, направленных, на ускоренное заживление дефектов кожи, мы также коснулись этой стороны их действия при введении животным внутрь, при моделировании у них язв желудка различной этиологии. Во всех этих случаях полипренолы способствовали довольно быстрому заживлению язвенных поражений (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние исследуемых полипренолов и референс-препаратов на процесс заживления экспериментальных язв желудка у крыс ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Условия эксперимента	Число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных			Средняя площадь язв, вызванных уксусной кислотой, мм <sup>2</sup>
	Стрессорны м воздействие м	Ацетилсалициловой кислотой	Этанолом	
Контроль I (подсолнечное масло)	$4.5 \pm 0.2$	$23.5 \pm 1.9$	$9.2 \pm 0.9$	$84.0 \pm 4.9$
Контроль II (дистиллированная вода)	$4.8 \pm 0.4$	$25.7 \pm 1.8$	$10.0 \pm 0.7$	$86.7 \pm 6.6$
Преналон	$1.0 \pm 0.3^{*1,2}$	$4.7 \pm 0.8^{*1,2}$	$2.5 \pm 0.4^{*1,2}$	$24.3 \pm 3.4^{*1,2,3}$
Витапренол	$0.7 \pm 0.3^{*1,2}$	$3.3 \pm 0.8^{*1,2}$	$1.7 \pm 0.2^{*1,2,3}$	$17.3 \pm 0.9^{*1,2,3}$
Полипренолы из листьев хлопчатника	$1.5 \pm 0.4^{*1,2}$	$5.5 \pm 0.9^{*1,2}$	$3.0 \pm 0.6^{*1,2}$	$31.0 \pm 4.6^{*1}$
Облепиховое масло	$2.5 \pm 0.2^{*1,3}$	$11.3 \pm 0.9^{*1,3}$	$5.8 \pm 0.6^{*1,3}$	$42.0 \pm 4.6^{*1,3}$
Метилурациловая мазь	$1.0 \pm 0.4^{*1,2}$	$4.3 \pm 0.3^{*1,2}$	$2.8 \pm 0.4^{*1,2}$	$28.2 \pm 2.2^{*1,2}$

Примечание. \*- Достоверно по отношению к контролю I, <sup>1</sup>- достоверно по отношению к контролю II, <sup>2</sup>- достоверно к соответствующим показателям у крыс, получавших облепиховое масло, <sup>3</sup>- достоверно к соответствующим показателям у крыс, получавших метилурацил ( $p < 0,05$ ).

При этом нужно отметить, что при воспроизведении язвенных поражений различными ульцерогенами, кроме уксусной кислоты и резерпина, полипренолы вводили предварительно в течение 7 дней (т.е. в данном случае, если говорить точно, определялось их гастропротекторное действие). В последних случаях

полипrenoлы начинали вводить уже после образования язв, то есть, рассматривался их «чистый» язвозаживляющий эффект. Сходное язвозаживляющее действие многократно описано для различных синтетических (метилурацил, анаболические стероиды и др.) (Машковский М.Д., 2008) и растительных (облепиховое масло, масло шиповника и др.) (Асаулюк И.К., Ждан П.П., 1980; Попова Л.Н. и др., 1991; Машковский М.Д., 2008) препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на метаболические процессы в стенке желудка и ускоряющие в связи с этим заживление дефектов на слизистой оболочке. Ускоренное заживление язв желудка под действием полипrenoлов отмечено и при использовании в качестве ульцерогена атофана, приводящего к серьезным токсико-дистрофическим изменениям в структуре этого органа (Барнаулов О.Д. и др., 1981) и при введении резерпина в дозе 2 мг/кг внутривентриально в течение 3<sup>х</sup> суток. Образующиеся в этом случае эрозивно-язвенные поражения желудка самостоятельно проходят в среднем в течение 20 дней (Никулин А.А. и др., 1987). При введении резерпинизированным животным полипrenoлов в лечебном режиме уже в течение 10 дней был явно виден их позитивный эффект, что проявлялось как нормализацией нарушений метаболизма в стенке желудка, так и уменьшением числа язв.

При введении преналона и витапrenoла содержание ДНК и РНК в стенке желудка было достоверно выше, чем в контроле (крысы, подвергнутые действию резерпина). Ранее показано, что уровень содержания нуклеиновых кислот в клеточных структурах органов пищеварения тесно связан с выраженностью в них дистрофических процессов (LudvigW., LipkinM., 1969). Поэтому полученные нами данные свидетельствовали об усилении белкового синтеза, ускоряющего заживление дефектов слизистой. Кроме этого, преналон и, особенно, витапренол к этому времени почти восстанавливали запасы гликогена, достаточно выражено ингибировали процессы свободно-радикального окисления, активация которых в покровно-эпителиальном пласте гастродуоденальной зоны занимает важное место среди факторов, угнетающих резистентность слизистой оболочки желудка и кишечника к различным ульцерогенным воздействиям (Садыкова Г.Р., 1999; Чубенко Н.М., 2001). Явная тенденция к нормализации обменных процессов в стенке желудка при введении резерпинизированным крысам преналона и витапrenoла способствовала и ускоренному заживлению образовавшихся язв. Так, если в контроле (введение резерпина и подсолнечного масла) процент животных с язвами составлял 100, а общее количество деструкций слизистой -  $13.1 \pm 0.91$  (Индекс Паулса – ИП также равнялся 13.1), то у крыс, которым после введения резерпина в течение 10 дней, давали преналон и витапренол – процент животных с язвами составлял 70 и 60, а общее количество деструкций слизистой было  $7.3 \pm 0.61$  и  $3.8 \pm 1.2$  (ИП уже уменьшился до 5.1 и 2.3). Соответственно, у животных получавших резерпин и облепиховое масло или метилурацил, количество животных с язвами составляло 80 и 80%, общее количество деструкций  $10.2 \pm 0.92$  и  $8.4 \pm 0.92$ , а ИП равнялся 8.2 и 6.7. Рассчитанная в данном случае по значениям индексов Паулса

противоязвенная активность преналона, витапренола, облепихового масла и метилурацила составляла 2.6; 5.7; 1.6 и 2.1.

В четвертой главе диссертации «Влияние полипренолов на регенераторно-восстановительные процессы в организме животных в условиях гепатобилиарной патологии, экспериментальной лейкопении и угнетенном состоянии иммунной системы» рассмотрены возможности использования полипренолов с лечебной целью при некоторых патологических состояниях, также в их регенерационном аспекте действия. Как оказалось, одним из показателей выраженного регенераторно-восстановительного действия полипренолов может быть их позитивное влияние на течение токсических поражений печени. Так, при остром токсическом гепатите, вызванным четыреххлористым углеродом (50% масляный раствор по 0.4мл/100г в течение 4<sup>-х</sup> дней, подкожно), полипренолы, вводимые со 2<sup>-го</sup> дня эксперимента, довольно выражено предотвращали развитие деструктивных процессов в гепатоцитах. Когда же, после окончания затравки животных CCl<sub>4</sub>, начиналось медленное восстановление метаболически-функционального состояния печени за счет собственных регенераторных возможностей, полипренолы резко ускорили этот процесс, что на примере витапренола показано в таблице 3.

Таблица 3.

Влияние витапренола на показатели метаболически-функционального состояния печени у крыс с CCl<sub>4</sub>-гепатитом (M±m, n=6)

Условия эксперимента	Интактные животные	Дни наблюдения			
		3-й		7-й	
		Контроль (CCl <sub>4</sub> )	CCl <sub>4</sub> + витапренол	Контроль (CCl <sub>4</sub> )	CCl <sub>4</sub> +витапренол
<b>СЫВОРОТКА КРОВИ</b>					
АлАТ, мМ ПВК/мл/час	0,94±0,06	3,81±0,10*	1,87±0,06*. <sup>1</sup>	2,60±0,23*	1,19±0,09*. <sup>1</sup>
АсАТ, мМ ПВК/мл/час	1,52±0,06	2,57±0,09*	1,77±0,07*. <sup>1</sup>	1,93±0,13*	1,53±0,06 <sup>1</sup>
ЩФ, ед/л	168±8,0	254±11,9*	196±3.6*. <sup>1</sup>	239±3,7*	180±10,9 <sup>1</sup>
Белок, г%	7,2±0,11	5,8±0,19*	6,7±0,18*. <sup>1</sup>	6,2±0,23*	7,1±0,14 <sup>1</sup>
<b>ПЕЧЕНЬ</b>					
Гликоген, мг%	1917±102	785±54*	1375±93*. <sup>1</sup>	1197±0,64*	1764±84 <sup>1</sup>
ОВП МК/ПВК, мВ	-252,9	-267,2	-257,9	-262,1	-255,5
Каталаза, мкат/мин/г белка	14,2±0,28	6,6±0,41*	10,1±0,47*. <sup>1</sup>	8,2±0,19*	13,9±0,78 <sup>1</sup>
СОД, УЕ/мин/мг белка	0,226±0,007	0,131±0,007*	0,164±0,001*. <sup>1</sup>	0,173±0,003*	0,205±0,007 <sup>1</sup>

МДА, нмоль/мг белка	0,410±0,0 15	1,182±0,06 *	0,737±0,03* 1	0,653±0,03*	0,395±0,02 <sup>1</sup>
---------------------------	-----------------	-----------------	------------------	-------------	-------------------------

Примечание. \* – Достоверно к соответствующим показателям интактных животных, <sup>1</sup> – к соответствующему контролю (p<0,05).

Сходные данные были выявлены и при введении полипrenoлов (в данном случае полученных из древесной зелени пихты) на фоне алкогольного гепатита (40% этиловый спирт по 0.7 мл/100г один раз в день в течение 21 суток). В этом случае полипrenoлы, вводимые в течение всего периода наблюдения с 1<sup>-го</sup> дня эксперимента (через 6 часов после введения этанола) в значительной мере препятствовали ослаблению процессов регенерации, поддерживали реакции метаболизма, направленные на восстановление исследуемых показателей до исходного уровня. Причём в этой серии экспериментов дополнительно выявлена гипополидемическая активность полипrenoлов и явная тенденция к восстановлению процессов секреции желчи и нормализации её химического состава. По многим определяемым параметрам полипrenoлы превосходили эффект карсила.

Наличие выраженных регенераторно-восстановительных свойств у полипrenoлов выявляется при их введении в организм животных с лейкопенией, вызванной бензолом или подвергнутых радиоактивному облучению, когда число лейкоцитов резко уменьшено. В обоих случаях, исследуемые полипrenoлы по стимулирующему влиянию на лейкопоз не уступали метилурацилу. Вплотную к описанному факту примыкает и обнаруженное у полипrenoлов стимулирующее влияние на иммуногенез, что проявлялось как у нормальных, так и, особенно, облученных животных, выраженным увеличением в селезенках мышей, иммунизированных эритроцитами барана, числа антителообразующих клеток и повышении клеточности центральных и периферических органов иммунитета. Причём, под действием витапrenoла этот восстановительный процесс был выражен сильнее, чем при введении метилурацила и иммунала.

Полипrenoлы, наиболее широко изученные в работе: преналон и витапrenoл, оказались крайне перспективными средствами для стимуляции регенераторных процессов в организме, как при наружном, так и внутреннем применении. Поэтому было проведено определение их возможной токсичности. Эти эксперименты показали, что полипrenoлы мало токсичны ( $LD_{50} > 3000$  мг/кг), не проявляют резорбтивного и кожно-раздражающего действия, не раздражают слизистую оболочку глаза, не вызывают токсических явлений в организме животных и не приводят к патологическим изменениям жизненно-важных органов и систем, не обладают алергизирующими свойствами. Всё это указывает на то, что изученные полипrenoлы могут рассматриваться в качестве природного источника для разработки на их основе биологически активных добавок и лекарственных препаратов, используемых при деструктивных процессах на коже, некоторых формах язвенной болезни желудка и гепатобилиарной патологии.

## ВЫВОДЫ

Проведенная работа на тему диссертации: «Фармакологическая оценка действия полипренолов выделенных из *Alcea nudiflora*, *Vitis vinifera* на регенераторные процессы в организме», на соискание ученой степени доктора философии по медицинским наукам (PhD) представлена в следующих выводах:

1. Полипренолы, выделенные из *Alcea nudiflora* (преналон) и *Vitis vinifera* (витапренол) обладают способностью активизировать регенераторные процессы как при наружном применении (при различных дефектах кожных покровов), так и при внутреннем применении (при патологически замедленном метаболизме в отдельных органах и тканях организма).
2. При использовании преналона и витапренола у животных с кожными ранами (плоскостными и линейными), трофическими язвами и термическими ожогами в области дефекта наблюдается ускоренное развитие грануляционной ткани, увеличение биосинтеза и фибриллогенеза коллагена, более быстрое формирование эпителиального регенерата.
3. У животных с язвами слизистой оболочки желудка различной этиологии, полипренолы способствуют не только более быстрому заживлению образовавшихся дефектов, но и при профилактически-лечебном введении (за счет повышения резистентности стенки желудка к язвцерогенному воздействию) уменьшают их появление в количественном отношении, снижают общее число животных с язвенными поражениями.
4. Одним из существенных моментов действия полипренолов, как стимуляторов регенераторно-восстановительных процессов, является также восстановление метаболически-функционального состояния печени при гепатите, вызванным четыреххлористым углеродом или этиловым спиртом, стимулирующее влияния на лейкопоз при лейкопении, развивающейся при введении животным бензола или при их радиоактивном облучении, повышение иммунобиологических возможностей организма.
5. В механизме большинства эффектов полипренолов, связанных с ускоренным заживлением раневых дефектов кожи, язвенных образований в желудке и нормализацией патологически измененных/ослабленных восстановительных процессов в других органах и тканях лежит их способность оптимизировать течение пластических процессов в различных структурах организма, повышать активность ферментов антиоксидантной защиты, ингибировать процессы перекисного окисления липидов.
6. По своей способности стимулировать регенераторные процессы полипренолы, наиболее полно изученные в широком диапазоне данного

эффекта сравнительно с референс-препаратами соответствующего типа действия, в порядке уменьшения активности в большинстве случаев располагаются в следующей последовательности: полипrenoлы *Vitis vinifera* (витапренол) > полипrenoлы *Alcea nudiflora* (преналон) ≥ метилурацил > облепиховое масло. При CCl<sub>4</sub>-гепатите и вторичном иммунодефиците, выявлены также преимущества витапренола перед применяемыми в этих случаях карсилом и иммуналом соответственно. В серии экспериментов установлена противоязвенная активность полипренолов из листьев хлопчатника (превосходящая облепиховое масло) и гепатозащитная активность полипренолов из древесной зелени пихты при алкогольном поражении печени (превосходящая активность карсила).

7. Полипrenoлы, выделенные из *Vitis vinifera* и *Alcea nudiflora*, показавшие себя в качестве эффективных средств стимулирования восстановительных процессов в случаях развития деструктивных изменений в органах и тканях (особенно полипrenoлы из *Vitis vinifera*), не обладают побочными эффектами и могут служить основой для разработки новых медикаментозных средств усиления процессов клеточной регенерации при ликвидации последствий различных повреждений и обеспечения выздоровления организма.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT  
SUBSTANCES ACADEMY SCIENCES OF REPUBLIC UZBEKISTAN**

**VAYS ELENA VLADIMIROVNA**

**PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF  
POLYPRENOLS FROM ALCEA NUDIFLORA, VITIS VINIFERA  
ON REGENERATIVE PROCESSES IN THE ORGANISM**

**14.00.17 - Pharmacology and clinic pharmacology**

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

**Tashkent-2021**

**The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.2.PhD/Tib947.**

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 consultant:**

**Syrov Vladimir Nikolaevich**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:**

**Daminova Lola Turgunpulatovna**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Khakimov Zyoviddin Zaynutdinovich**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Lead organization:**

**Tashkent pediatric medical institute**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council № DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 2. Farabi. str., Almazar district, 100109 Tashkent, Uzbekistan. Phone/fax: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy. (Address: 2. Farabi. str., Almazar district, 100109 Tashkent, Uzbekistan. Phone/fax: (+998 78) 150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year.  
(mailing report № \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**A.L. Alyavi**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

## INTRODUCTION (abstract of PhDthesis)

**The aim of research work** is to study the effect of polyphenols isolated from the leaves of *Alcea nudiflora* and *Vitis vinifera* on the regenerative processes in the organism.

**The objects of the research work** are polyphenols from the leaves of the holoflower stock rose (*Alcea nudiflora* L.), polyphenols from the leaves of red wild grapes (*Vitis vinifera* subsp. *Silvestris*), and in some cases also polyphenols from cotton leaves of the L-249 line and fir tree greenery.

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

for the first time the studied polyphenols were fully described as the means able to exert a stimulating effect on regenerative processes in experimental animals organism, and convincingly shown that at topical application they accelerates the skin wounds, trophic ulcers, thermal burns healing, and at oral application revealed a rapid healing of gastric ulcers of different etiological causes;

for the first time established a fairly rapid recovery (or clear trend in this respect) in blood and immunological capacity of the organism at oral administration of investigated polyphenols in animals with leukopenia caused by benzene, radiation, and drastic suppression of the immune reactions of the body to radiation, as well as the ability of the studied polyphenols to improve rapidly the regenerative-reparative processes in the liver;

it was found that the mechanism of most of identified effects of polyphenols associated with the acceleration of regenerative and regenerative processes in various defects of integumentary tissues and pathologically altered / weakened metabolism of certain organs and systems of the body is attributed to their ability to optimize the protein synthesis and carbohydrate metabolism, improve the energy status of cellular systems and inhibit the processes of lipid peroxidation;

is was shown the absence of toxicity and side effects of the studied polyphenols during their long-term external and internal use in experimental animals.

**Implementation of research results.** On the basis of the obtained scientific results on improving the pharmacological assessment of the regenerative abilities of polyphenols isolated from the leaves of the stock-rose of holo-flowered and wild red grapes, a package of documents was prepared on the pharmaco-toxicological characteristics of prenalone and vitaprenol as potential agents with regenerative activity:

Methodical recommendations "Method of stimulation of regenerative-restorative processes in the body by using domestic means based on polyphenols in therapeutic measures" were approved. (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-p / 378 dated October 9, 2020). These guidelines prove the possibility of using polyphenols in the treatment of various skin wounds, trophic ulcers, burns, lesions of the gastric mucosa and toxic hepatitis.

The results obtained on the pharmacological assessment of the action of polyphenols isolated from *Alcea nudiflora* and *Vitis vinifera* on regenerative processes in the body were introduced into the practical activities of the International

Scientific Research Laboratory of the Tashkent Medical Academy and the Tashkent Pharmacological Institute (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d / 241 dated December 17, 2020). The results of the implementation will reduce the time and increase the efficiency of the treatment process, and reduce the number of complications.

**Structure and volume of the thesis.** Dissertation contains 116 pages, introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Шахидоятлов Х.М. Оценка гепатопротекторной активности суммы полипренолов из *Alcea nudiflora* в условиях парацетамолового гепатита//Вестник Ташкентской медицинской академии (ТМА).-2012.-№1.-С. 33-36. (14.00.00; №13)
2. Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Влияние полипренолов из *Alcea nudiflora* и облепихового масла на метаболизм кожи и процесс заживления линейных кожных ран у нормальных и аллоксан-диабетических крыс//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2012.-№2.-С. 25-28.(14.00.00; №15)
3. Вайс Е.В., Ван Е.В., Турсунова Н.В., Захидова Л.Т., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Фармакотерапевтическое действие полипренолов при токсическом поражении печени//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2013.-№3.-С. 7-9.(14.00.00; №15)
4. Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х., Вайс Е.В., Ахмедов В.Н., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. К оценке лейкопоэтической активности некоторых соединений, выделенных из растений среднеазиатского региона// Вестник Ташкентской медицинской академии (ТМА). Докл. акад. наук РУз.-2014.-№2.-С. 40-42.(14.00.00; №13)
5. Юсупова С.М., Вайс Е.В., Хидырова Н.К., Рахматова М.Д., Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н. *Alcea nudiflora* как перспективный источник получения полипренолов, обладающих высокой ранозаживляющей активностью//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2019.-№2.-С. 289-294. (14.00.00; №15)
6. Юсупова С.М., Вайс Е.В., Зокирова У.Т., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р., Хидырова Н.К. Полипренолы листьев *Vitis vinifera* S: выделение и изучение ранозаживляющей активности//Журнал теоретической и клинической медицины.-2019.-№4.-С. 26-28.(14.00.00; №3)
7. Вайс Е.В., Юсупова С.М., Хидырова Н.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Исследование влияния полипренолов из *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* на заживление деструктивных повреждений кожи у экспериментальных животных//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2019.-№6.-С. 22-28. (14.00.00; №15)
8. Вайс Е.В., Юсупова С.М., Зокирова У.Т., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка эффективности использования полипренолов из *Alcea nudiflora* (преналон) и *Vitis vinifera* (витапренол) в сравнении с облепиховым маслом и метилурациловой мазью при трофических язвах подошвенной поверхности стопы у

- кроликов//Журнал теоретической и клинической медицины.-2019.-№6.-С. 6-8.(14.00.00; №3)
9. Вайс Е.В., Юсупова С.М., Эгамова Ф.Р., Рахматова М.Д., Хушбактова З.А., Сыров В.Н.К механизму ранозаживляющего действия полипренолов из *Alcea nudiflora* и *Vitis vinifera* в сравнении с облепиховым маслом и метилурациловой мазью//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2020.-№1.-С. 27-35. (14.00.00; №15)
  10. Vays E.V., Yusupova S.M., Khidirova N.K., Shakhmurova G.A., Syrov V.N. Experimental evaluation of the immunotropic effect of the polyprenols from *Vitis vinifera*//European Science Review Scientific Journal.-2020.-№5-6.-P. 22-26. (14.00.00; №19)
  11. Ways Y. V., Yusupova S. M., Shakhmurova G. A., Khushbaktova Z. A., Syrov V. N. Influence of Polyprenols from *Alcea Nudiflora* and *Vitis Vinifera* to the Healing Process of Experimental Skin Wounds in Laboratory Animals //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2021, 11(1): 7-11 DOI: 10.5923/j.ajmms.20211101.02 (14.00.00; №8)

### II бўлим (II часть; II part)

12. Сыров В.Н., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Ван Е.В., Хидырова Н.К., Шахидояттов Р.Х. Фармакокоррекция полипренолами из листьев алтея функционального состояния печени при её поражении парацетамолом//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №35, материалы пятнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 15-17 марта 2010, Москва).-2010.-Т. XX, №1. - С. 80.
13. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хидырова Н.К., Шахидояттов Р.Х. Полипренолы некоторых растений сем. *Malvaceae* как эффективные стимуляторы регенераторных процессов//Химия и полная переработка биомассы леса: Тезисы докладов конференции 14-18 июня 2010г.-Санкт-Петербург, 2010.-С. 338-339.
14. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Юсупова С.М., Захидова Л.Т. Перспектива использования различных природных соединений для нормализации обменных процессов в печени при стрессе//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №37, материалы шестнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня» 21-23 марта 2011г., Москва). -2011. -Т.21, №1. -С. 189.
15. Сыров В.Н., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Шахидояттов Х.М., Хушбактова З.А. К фармакологии полипренолов из *Alcea nudiflora*//Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов VII Всероссийской научной конференции, Сыктывкар, 2011.-С. 134.

16. Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Об эффективности полипренолов из *Alceae nudiflora* при использовании их в качестве противоожогового средства//Актуальные аспекты фитотерапии в дерматологии (материалы научной конференции)-Москва, 2011.-С. 12-16.
17. Vais E.V., Tursunova N.V., Egamova F.R., Ismailova G.I., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Polyprenols of plants from the central Asian region as the basis for development of high effective wound healing drags//10<sup>th</sup> International symposium on the chemistry of natural compounds: Abstracts, Tashkent-Bukhara, 2013.-P.60.
18. Syrov V.N., Khushbaktova Z.A., Yusupova S.M., Vays E.V., Egamova F.R., Yuldasheva N.Kh., Narbutaeva D.A., Saidkhodjaeva D.M., Islamova J.I., Zakhidova L.T. Plants of the central-asian region a perspective source of substances with a metabolic direction of action//XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds: Abstracts, Shanhai, 2019.-P. 214.
19. Юсупова С.М., Вайс Е.В., Эгамова Ф. Р., Юлдашева Н.Х., Нарбутаева Д.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Фармакологическая оценка ранозаживляющего действия полипренолов из листьев растений *Vitis vinifera* и *Alceae nudiflora*//Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная 110-летию акад. С.Ю. Юнусова: Тезисы докладов, Ташкент, 2019. - С.22.
20. Vays E.V., Yusupova S.M., Zokirova U.T., Khidyrova N.K., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Influence of polyprenols from *Vitis vinifera* leaves on the process of healing of plane an skin wounds in rats//XIII<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Shanghai, 2019.-P. 235.
21. Вайс Е.В. Гепатозащитное действие витапренола при развитии алкогольного поражения печени у крыс//Илмий-амалий конференция материаллари. «Табиий фанларни ўқитишдаги инновациялар, экологик хавфсизлик, экотуризмни ривожлантириш истиқболлари».-Тошкент, 2020.-Б. 212.