

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАСИМОВ ЭЛДОР РИХСИЛАЕВИЧ

**ЯНГИ КОМБИНАЦИЯЛАНГАН НООТРОП ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Касимов Элдор Рихсиллаевич Янги комбинацияланган ноотроп дори воситаларининг молекуляр механизмларини ўрганиш.....	3
Касимов Элдор Рихсиллаевич Изучение молекулярных механизмов новых комбинированных ноотропных препаратов.....	21
Kasimov Eldor Rixsillayevich Studying the molecular mechanisms of new combined nootropic drugs.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАСИМОВ ЭЛДОР РИХСИЛАЕВИЧ

**ЯНГИ КОМБИНАЦИЯЛАНГАН НООТРОП ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1605 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Иноятова Феруза Хидоятовна**
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Арипов Абдумалик Нигматович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Эргашева Мукаррамой Журабоевна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Форобий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ да куни тарқатилди.
(2023 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги
бир марталик илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухаммедов

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги
бир марталик илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даража берувчи илмий кенгаш асосидаги
бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир
марталик илмий семинар раиси,
биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда статистик маълумотларга кўра 47,5 миллион киши деменциядан азият кечмоқда ва ҳар йили 7,7 миллион янги ҳолатлар аниқланмоқда. 2050 йилга келиб дунёда 140 миллион бемор, яъни ҳозиргидан қарийб уч баробар кўп касал бўлиши кутилмоқда. Муаллифлар маълумотларига кўра, «...бу ўсишнинг катта қисми паст ва ўрта даромадли мамлакатларда яшовчилар деменция билан касалланганлар сонининг кўпайиши билан боғлиқ...»¹. Деменция бутун дунё бўйлаб кекса одамлар орасида ногиронликнинг асосий сабабларидан биридир. Кўплаб ноотроп дорилар мавжудлигига қарамай, улар асосан юқори нархда импорт қилинади ва ўрта ҳамда пастки қатламлардаги аҳоли уларни ҳарид қилиш учун имкониятлари етарли эмас. Шу сабабли комбинацияланган таъсирга эга бўлган янги ноотроп дориларни яратиш, ўзига хос ва токсикологик хусусиятларини, шунингдек антигипоксик таъсирнинг молекуляр механизмларини ўрганиш замонавий тиббиётнинг энг муҳим муаммоли вазифаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда, айниқса туғилиш даражаси ва умр кўриш давомийлиги юқори бўлган худудларда бугунги кунда турли антигипоксик хусусиятларга эга бўлган фармакологик бирикмалардан фойдаланиш бўйича қатор мақсадли илмий изланишларга алоҳида еътибор қаратилмоқда. Бу борада, ноотроп дориларнинг кенг доираси мавжудлигига ва уларнинг таъсир қилиш механизмларидаги фарқга қарамай, мавжуд ноотроп дориларнинг самарадорлиги етарли эмас деб ҳисобланади. Шу сабабли нафақат янги синтетик ноотроп дориларни, балки ҳар бир фаол моддани ўз ичига олган бошқа дори воситалари билан солиштирганда "нарх-сифат" мезонига жавоб берадиган бир нечта моддаларнинг комбинациясини қўллаш имкониятларини ҳам фаол равишда қидириш ишлари олиб борилмоқда. Бемор томонидан қабул қилинган дори миқдорини озайтириш ва шу билан дори юқини камайтириш, терапияни соддалаштириш имкониятларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, фармацевтика саноатини такомиллаштириш, жумладан, маҳаллий хомашё асосида ноотроп, антигипоксик таъсирга эга юқори сифатли дори воситалари яратишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...дори-дармон ва тиббий буюмлар муомаласини тартибга солиш ҳамда аҳолига арзон ва сифатли маҳсулотлар етказиб бериш тизимини

¹ Мякотных В. С., Сиденкова А. П., Мещанинов В. Н. Когнитивные расстройства позднего возраста // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3. – №. 4. – С. 61-75.

такомиллаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, янги самарали ва хавфсиз ноотроп, антигипоксик воситаларни ишлаб чиқиш ва яратиш маҳаллий фармакологиянинг долзарб ва юқори талаб қилинадиган соҳаси бўлиб, уларнинг таъсирининг молекуляр механизмларини ўрганиш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамиди аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий олимлар гипоксиянинг мия шикастланишига таъсирини, айрим нейротрансмиттер тизимларининг фаолияти ва метаболизмни бузишнинг молекуляр механизмларини ўрганишган, шунингдек, тиббиётда кенг қўлланиладиган турли хил таъсир механизмларига эга бўлган антигипоксантилар ва ноотроп дориларни ишлаб чиқишган.

МДХ мамлакатларида олимлар В.И. Грачев (2018) гипоксиянинг мия, турли органлар ва тўқималарда дисфункционал ўзгаришлар ривожланишига, кислород ташиш функцияси ва митохондриял дисфункцияларнинг ривожланишига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказди, гипоксиянинг турли шакллари ташхислаш ва даволаш учун алгоритмларни ишлаб чиққан. Россия Фанлар академиясининг академиги Л.Д. Лукьянова ва унинг мактаби, А.М. Дудченко ва бошқалар, В.В. Виноградов (2004) гипоксиянинг турли шакллариининг биоэнергетик механизмларини, кислород танқислигига мослашишнинг молекуляр механизмларини ўрганиб чиқишган. С.В. Оковитый, Д.С. Сухановлар (2012) антигипоксантилар ва антиоксидантларнинг клиник ва молекуляр фармакологияси билан шуғулланишган. А.А. Левина ва бошқалар (2009) кислород гомеостазини тартибга солиш, бу жараёнда гипоксия-индукция омилининг (HIF 1a) роли соҳасида тадқиқотлар олиб бордишган. А.Е. Александрова (2015) турли синтетик ва ўсимлик антиоксидантларининг антигипоксик фаоллигини ўрганган.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистонда Биофизика ва биокимё, Биоорганик кимё, Ўсимлик моддалари кимёси институти, ТошПМИ ва бошқа тиббиёт олий ўқув юртлари каби кўплаб институтларда ҳам гипоксия ривожланишининг молекуляр механизмларининг таъсири ва уларнинг ситохром С ва антиоксидантлар билан коррекция имкониятлари ўрганилган. Т.С. Соатова раҳбарлигида, Ибрагимова У., Хайбулина З.Р. (2012) гипоксия ривожланишининг молекуляр механизмларини ва уларни ситохром С ва антиоксидантлар билан коррекция қилиш имкониятини батафсил ўрганиб чиқди. Академик Собиров Р.З. раҳбарлигида ва профессор Асраров М.И. (2010) томонидан гипоксия вақтида кислородга боғлиқ тизимларнинг бузилиши механизмларини ва уларни биофлавоноидлар билан коррекция қилиш имкониятини ўрганган. Профессорлар Сыров В.В. ва Хушбақтова З.А. (2009) гипоксиянинг турли моделларида ўсимлик антигипоксантилари ва антиоксидантларини ишлаб чиқиш билан шуғулланган. Бироқ, мамлакатимизда гипоксиянинг турли шаклларида комбинацияланган антигипоксантиларнинг ўзига хос антигипоксик фаоллигини ва молекуляр механизмларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар етарли даражада ўтказилмаган. Берилган маълумотлар ушбу диссертация ишининг долзарблигини ва уни ўрганиш зарурлигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011800232 «Айрим патологик ҳолатлар ривожланишининг молекуляр ва хужайравий механизмлари ва уларни коррекция қилиш» (2019–2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: янги маҳаллий «Цитаргин», «Циткорнит» ва «Ноотротем» ноотроп дори воситаларининг таъсир механизмини қиёсий баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

нормобарик гипоксик гипоксия ва гемик гипоксия моделларида янги маҳаллий комбинацияланган Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем препаратларининг антигипоксик хоссаларини аниқлаш;

бу дори воситаларни гемик гипоксияли моделида каламушлар қон зардобидида ўзгарган НIF 1a миқдорини тиклаш самараторлигини исботлаш;

гемик гипоксияли моделида янги дори воситаларини эритроцитларда метгемоглобин миқдори ва метгемоглобин редуктаза фаоллигига таъсирини баҳолаш;

гемик гипоксияли моделида янги маҳаллий комбинацияланган дориларни антиоксидант хоссаларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида дори воситаларининг ўткир захарлилигини аниқлаш учун 108 та сичқон, ўткир нормобарик гипоксик гипоксия учун 42 та сичқон ва гемик гипоксия модели учун 100 та каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дорилар Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва таққослаш препаратлари, экспериментал ҳайвонларнинг периферик қони, яшовчанлиги ва дориларнинг ўткир токсиклиги олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда белгиланган вазифаларга эриши учун биокимёвий, иммунофермент, цитологик, токсикологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажриба ҳайвонларида нормобарик гипоксия ва сурункали нитрит гипоксия моделида Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем дори воситаларни қўллаш натижасида антигипоксик таъсири мавжудлиги исботланган;

гемик гипоксияни фармакотерапияси жараёнида янги комбинацияланган препаратлар, айниқса Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем узоқ муддатда қўлланилиши натижасида, қон зардобиди НIF 1a миқдорини пасайиши, эритроцитларда MetHb миқдорини камайиши, MetHb-редуктаза фаоллигини ва унинг компенсатор имкониятларини тиклашда юқори самарадорлиги исботланган;

гемик гипоксия моделида Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем препаратлари эритроцитларда антиоксидант ферментлар фаоллигини фаоллашуви ҳисобига гиперлипипероксидацияни олдини олиши исботланган;

янги маҳаллий Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем препаратларининг летал дозаси ЛД 50 > 13000 мг/кг, > 7500 мг/кг ва > 5625 мг/кг дан юқорилиги аниқланиб, уларнинг токсикологик ҳавфсизлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

турли гипоксия ҳолатларида янги маҳаллий комбинацияланган Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем ноотроп дори воситаларидан антигипоксик сифатида фойдаланиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

янги комбинирланган дори воситаларнинг ангигипоксик ва антигипоксик таъсир механизмлари асослаб берилган;

Циткорнит ва Ноотротем, айниқса Цитаргин, ангигипоксик ва антиоксидант хусусиятлари бўйича чет эл препаратларидан қолишмайди ва юқори самарали;

Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротемнинг паст токсикологик хоссалари ТЕМУР МЕД ФАРМ МЧЖ (Ўзбекистон) ишлаб чиқаришига жорий этилган Ўзбекистон Республикаси Дори воситалари ва тиббиёт техникаси сифатини назорат қилиш бош бошқармасига ҳужжатларни тақдим этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада экспериментал ҳайвонлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган биокимёвий, иммунофермент, цитологик, токсикологик ва статистик тадқиқот усуллар асосида янги маҳаллий комбинацияланган дориларнинг токсикологик хусусиятларини баҳолаш натижалари халқаро

хамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дориларнинг антигипоксик ва антиоксидант хусусиятларининг мавжудлиги исботланлиги, уларнинг таъсир қилишнинг молекуляр механизмлари аниқланганлиги ва дори воситаларининг токсиклиги пастлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дорилар нормобарик гипоксик ва гемик гипоксияда антигипоксик таъсирга эга бўлиб, бу хорижий аналоглардан кам эмаслиги, янги дори воситаларининг паст токсиклиги ва уларнинг иқтисодий рентабеллиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гипоксияда янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дори воситаларининг антигипоксик таъсирининг молекуляр механизмларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

нормобарик гипоксик гипоксия ва гемик гипоксия моделларида янги маҳаллий комбинацияланган препаратларининг антигипоксик хоссаларини аниқлаш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Тажрибада марказий асаб тизими гипоксик шикастланишини эрта баҳолаш ва замонавий даволаш тамойиллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 апрелдаги 8n-r/358-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома НІФ 1а ни аниқлаш ёрдамида марказий асаб тизими гипоксик шикастланишини эрта баҳолаш, касалликларни эрта ташхислаш билан биргаликда самарли даволаш тизимини яратиш имконини берган;

янги маҳаллий «Цитаргин», Циткорнит ва Ноотротем ноотроп дори воситаларининг таъсир механизмини қиёсий баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент Педиатрия тиббиёт институти тиббий ва биологик кимё, тиббий биология ва умумий генетика кафедраси ва ТГА ОТМИТЛ фармако-токсикологик, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар лабораторияси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 28 декабрдаги 08-41488-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ноотропларни қўллаш гипоксияни олдини олиш орқали самарали даволаш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та

мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 97 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблигини, мақсади ва вазифаларини асослайди, ўрганиш объекти ва мавзусини тавсифлайди. Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва ишнинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Гипоксик ҳолатларни ривожланишининг молекуляр механизмлари ва уларни коррекциялаш усуллари»** деб номланган биринчи бобида гипоксия ривожланишининг омиллари ва механизмлари, эритроцитлардаги метаболизм жараёнларини гипоксияда бузилишлари, ноотроп дориларнинг таснифи ва таъсир механизми ҳақида маълумотлар берилган. Ишда келтирилган барча адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, тизимлаштирилган ва ўрганилган. Кейинги ечимларни долзарб масалалар кўриб чиқилган. Муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Тажриба материаллари ва тадқиқот усулларини тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган материал ва қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи берилган. Тадқиқот биокимёвий ва фармакологик тадқиқот усулларига асосланган.

Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га (Страсбург, 1985) мувофиқ МЧЖ «New innovation pharm group», фармако-токсикологик лабораториясида ўтказилди. Тажрибада 150 та сичқон ва 100 та каламушда олиб борилди. Ўткир токсиклик хусусияти адабиётда тавсифланган умумий қабул қилинган усул билан ўрганилди. Ҳайвонлар 6 тадан 18 та гуруҳга бўлинган. Дориларнинг ўткир токсиклиги аниқлаш 6 қисмда амалга оширилди.

Антигипоксик фаоллик 100 та етук эркак каламуш ва 42 та етук сичқонларда ўтказилган тажрибаларда гемик ва нормобарик гипоксик гипоксия моделида дорилар ўрганилди. Нормобарик гипоксик гипоксия моделини яратиш учун оғирлиги 20-23 г бўлган 42 та оқ сичқонларда ўтказилди. Тажриба учун сичқонлар 6 тадан 7 та гуруҳга бўлинди: 1-чи гуруҳ — 0,9% NaCl эритмаси (назорат); 2-чи гуруҳ – Цитаргин 780 мг/кг миқдорда; 3-чи гуруҳ – солиштирма препаратлар Тивортин® ООО «Юрия-фарм» корхонаси (Украина) ва Сомазина® Ferrer Internacional SA (Испания) 780

мг/кг; 4-чи гуруҳ – Циткорнит 450 мг/кг; 5-чи гуруҳ – солиштира препаратлар Алмиба Мерфар Иас Sanayii A.S. (Турция) ва Сомазина® Ferrer Internacional SA (Испания) 450 мг/кг; 6-чи гуруҳ - Ноотротем 337,5 мг/кг; 7-чи гуруҳ – солиштира препаратлар Мексидол® ва Пирацетам ОАО Борисовский номидаги тиббий препаратлар корхонаси (Беларусь) 337,5 мг/кг. Дори воситалар 3 кун давомида венага киритилди. 3чи куни дорилар киритилгандан 30 дақиқа ўтгач, 1 тадан сичқонларни 250 мл хажмли герметик идишларга солиб қўйилди. Шу билан бирга, идишга жойлаштирилган вақтдан бошлаб нафас олиш ва ҳайвоннинг ўлимига қадар бўлган дақиқа қайд этилди.

Иккинчи босқичда 100 та етук эркак каламушларда гемик гипоксия моделида юқоридаги дори воситаларининг ноотроп таъсир қилиш механизмларини ўрганилди. 10 та каламуш интакт гуруҳни ташкил этди. Гемик гипоксия модели 90 та каламушда 21 кун давомида 50 мг/кг дозада NaNO_2 ни қорин бўшлиғига юбориш орқали яратилди. Ўлим даражаси 15,5% ни ташкил этди, бу бизнинг фикримизча, кимёвий модданинг токсик таъсири билан боғлиқ. Тажрибанинг 7-кунида тирик қолган 76 та ҳайвонлар 5 гуруҳга бўлинди: 1-чи гуруҳ – 16-та каламушларга NaCl 0,9% эритмаси (назорат); 2-чи гуруҳ – 15-та каламушга Цитиколин эритмаси 375 мг/кг миқдорда киритилди (солиштира гуруҳ); 3-чи гуруҳ – 15-та каламушга Цитаргин эритмаси 780 мг/кг (тажриба-1); 4-чи гуруҳ – 15-та каламушга Циткорнит эритмаси 450 мг/кг (тажриба-2); 5-чи гуруҳ – 15-та каламушга Ноотротем эритмаси 337 мг/кг (тажриба-3). Препаратлар қорин бўшлиғига 7 ва 14 кун давомида киритилди. Бу муддатларда ҳайвонлар жонсизлантириб периферик қоннинг морфологик таркиби, эритроцитлар гемолизатида метгемоглобин (MetHb) ва малон диальдегид (МДА) миқдори, MetHb-редуктаза, каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО) фаоллиги аниқланди. Қон зардобидида HIF 1a нинг миқдори иммунофермент усул орқали аниқланди. Материални статистик қайта ишлаш параметрик ва параметрик бўлмаган кўрсаткичлар ёрдамида амалга оширилди. Параметрик кўрсаткичлар орасида Стюдент-Фишер жуфтлик тести ишлатилди.

Диссертациянинг «**Янги ноотроп дори воситаларининг баъзи тасир механизмлари**» деб номланган учинчи бобидида тадқиқотлари натижалари келтирилган.

“Янги ноотроп дори воситаларини антигипоксик ҳусусиятини ўтқир нормобарик гипоксияда аниқлаш” деб номланган бўлимида келтирилган текшириш натижалари шуни кўрсатдики, «Цитаргин» препарати нормобарик гипоксик гипоксия моделида сичқонларнинг гипоксияга чидамлилигини оширади: 780 мг/кг дозада ҳайвонларнинг умрини сезиларли даражада 29,6% узайтиради, яъни препаратни қабул қилган сичқонлар $32,8 \pm 1,7$ дақиқа яшаган бўлса, сичқонларнинг назорат гуруҳида бу кўрсаткич $25,3 \pm 0,47$ дақиқани ташкил қилган (1-жадвал).

Қиёсий дори воситалари ҳайвонларнинг умрини 28,4% га узайтирди. Таққосланган дориларнинг таъсир фоизи ўртасидаги фарқ сезиларли эмас ($p < 0,05$).

1-жадвал

«Цитаргин», «Тивортин» ва «Сомазина»
дори воситаларининг антигипоксик таъсири

Оғирлиги, г	Доза, мг/кг	Эритма ҳажми, мл	Гипоксиядаги ҳаёт давомийлиги, дақиқа	% таъсир
Назорат гуруҳи, NaCl				
21,5 ±1,05	0,9% NaCl	0,3 мл	25,3±0,47	-
ЦИТАРГИН				
21,3 ±1,03	780	0,3 мл	32,8±1,7; p < 0,05	29.6
"Тивортин ®" + "СОМАЗИНА ®"				
21,5 ±1,37	780	0,3 мл	32,5±1,8; p < 0,05	28.4

Изоҳ: бу ерда ишончлилик қиймати (P) назорат гуруҳига нисбатан <0,05.

Антигипоксик таъсирни ўрганишда олинган натижалар шуни кўрсатдики, "Циткорнит" препарати нормобарик гипоксик гипоксия моделида сичқонларнинг гипоксияга чидамлилигини оширади: 450 мг/кг дозада ҳайвонларнинг умрини сезиларли даражада 26,4% узайтиради, яъни препаратни қабул қилган сичқонлар 32,0±1,6 дақиқа яшаган бўлса, сичқонларнинг назорат гуруҳида бу кўрсаткич 25,3±0,47 дақиқани ташкил қилган (2-жадвал).

2-жадвал

Циткорнит ва қиёсий дори воситалари Алмиба ва Сомазина
препаратларининг антигипоксик таъсири

Оғирлиги, г	доза, мг/кг	Эритма ҳажми, мл	Гипоксиядаги ҳаёт давомийлиги, дақиқа	% таъсир
Назорат гуруҳи, NaCl				
21,5 ±1,05	0,9% NaCl	0,3 мл	25,3±0,47	-
Циткорнит				
21,3 ±1,03	450	0,3 мл	32±1,6; p < 0,05	26,4
Алмиба + Сомазина ®				
21,8±0,75	450	0,3 мл	32,2±1,7; p < 0,05	27,2

Изоҳ: бу ерда ишончлилик қиймати (P) назорат гуруҳига нисбатан <0,05.

Қиёсий дорилар Алмиба ва Сомазина 450 мг/кг дозада антигипоксик таъсирга эга бўлиб, ҳайвонларнинг умрини 27,2% га узайтирди. Таққосланган дориларнинг таъсир фоизи ўртасидаги фарқ сезиларли бўлмади (p>0,05).

"Ноотротем" препарати нормобарик гипоксик гипоксия моделида сичқонларнинг гипоксияга чидамлилигини оширди (3-жадвал):

Ноотротем, Мексидол ва Пирацетам дори воситаларининг антигипоксик таъсири

Оғирлиги, г	Доза, мг/кг	Эритма ҳажми, мл	Гипоксиядаги ҳаёт давомийлиги, мин.	% таъсир
Назорат гуруҳи, NaCl				
21,5 ± 1,05	0,9% NaCl	0,3 мл	25,3±0,47	-
Ноотротем				
21,3 ± 1,2	337,5	0,3 мл	31±1,6; p < 0,05	22.5
" Мексидол ®" + " Пирацетам "				
21,67 ± 1,2	337,5	0,3 мл	32±1,8; p < 0,05	26.4

Изоҳ: бу эрда ишончилилик киймати (P) назорат гуруҳига нисбатан <0,05.

337,5 мг/кг дозада ҳайвонларнинг умрини сезиларли даражада 26,4% га узайтиради, яъни препаратни қабул қилган сичқонлар 31,0±1,6 дақиқа яшаган бўлса, сичқонларнинг назорат гуруҳида бу кўрсаткич 25,3±0,47 дақиқани ташкил этди.

Қиёсий дори воситалари «Мексидол ®» ва «Пирацетам» 337,5 мг/кг дозада антигипоксик таъсир кўрсатди ва ҳайвонларнинг умрини 26,4% га узайтирди. Таққосланган дориларнинг таъсир фоизи ўртасидаги фарқ сезиларли эмас (p>0,05).

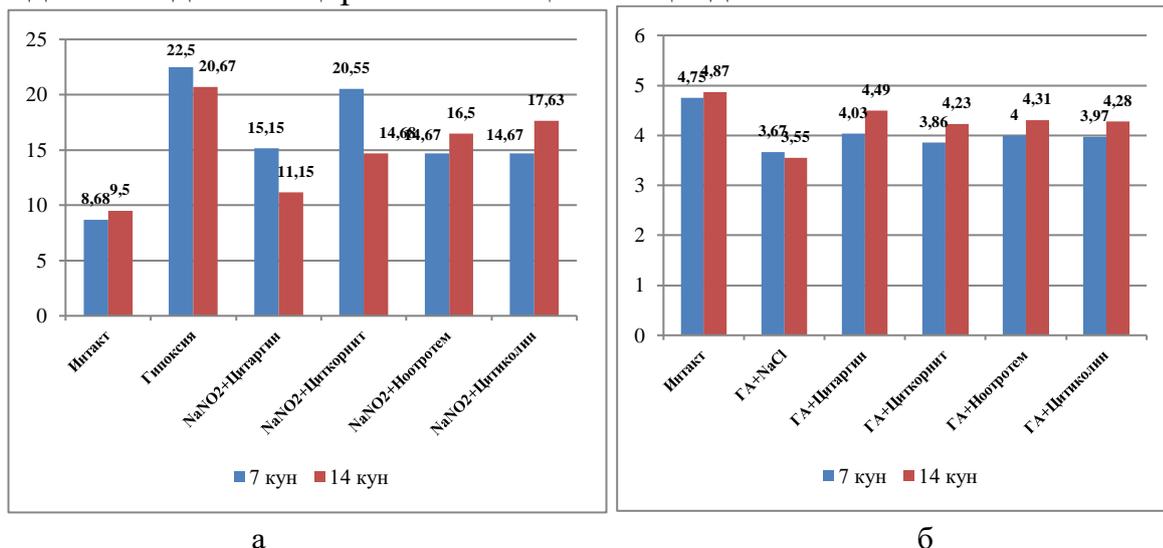
Олинган маълумотлар текширилаётган дори воситалари антигипоксик таъсирга эга эканлиги исботланди.

“Янги маҳаллий ноотропн препаратларни сурункали гемик гипоксияда даволаш самарадорлиги” деб номланган бўлимида келтирилган маълумотлар шуни кўрсатдики, даволанмаган гуруҳда ўлим даражаси 25% ни ташкил этган бўлса, Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин қўллашда 6,7; 13.3; 13,3 ва 13,3% ўлим кузатилди. Даволанмаган гуруҳ каламушларнинг периферик қонида гемоглобиннинг статистик ишонарли ўсиши – 1,4 ва 1,45 марта, эритроцитлар миқдори – 1,6 ва 1,5 марта, лейкоцитлар сони – 2,54 ва 2,5 марта интакт каламушларга нисбатан, 7 ва 14-кунлик тажриба мос равишда ўзгарди. Қондаги тромбоцитлар даражаси сезиларли даражада ўзгармади. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги тажриба давомийлигига мос равишда сезиларли даражада 10 (P<0,001) ва 10,5 (P<0,001) мартага ошди. Бу, бизнинг фикримизча, нитритлар таъсирида пероксинитритларни кўп миқдорда хосил бўлиши натижасида эритродиерезни фаоллашуви хисобига кўмиқ хужайралардан етук бўлмаган эритроцитлар чиқиши хисобига бўлиши мумкин.

Сурункали гипоксияни Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин билан 7 кун даволаш гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сонини бир мунча камайишига олиб келган бўлса, 14 кунлик даволашда статистик ишонарли пасайиб интакт каламушлар кўрсаткичларига яқинлаштирди. Гемик

гипоксияли ҳайвонларга 7 ва 14 кун давомида Цитаргинни киритилиши лейкоцитлар сонини 1,5 ва 1,7 марта, Циткорнитни қўллашда – 1,4 ва 1,7 марта, Ноотротемда – 1,5 ва 1,7 марта, Цитиколинда – 1,5 ва 1,9 марта муддатларга мос равишда статистик ишонарли камайишига олиб келди, лекин меёрлашув кузатилмади. Шундай ўзгаришлар ЭЧТ кўрсаткичида ҳам кузатилди. Демак, янги комбинирланган ноотроп препаратлар гемик гипоксия асоратларини олдини олиши мумкин экан. Бунда Цитаргин бошқа препаратлар ва Цитиколинга нисбатан самаралироқ бўлди.

“Гемик гипоксия моделида янги маҳаллий дори воситаларининг баъзи молекуляр таъсир механизмлари” деб номланган бўлимида дори воситаларни биокимёвий жараёнларга таъсири ўрганилган. Маълумки, организмнинг кислородга бўлган эҳтиёжи ва уни етказиб бериш ўртасидаги номувофиқлик бир қатор стабилизация механизмларининг фаоллашишига олиб келади. Жумладан, геном даражасида транскрипция жараёнларини экспрессияловчи HIF 1a омилини фаоллашуви гипоксия шароитда оксидланиш жараёнларини тартибга солади, цитохром-С-оксидаза суббирликларини мустахкамлайди ва электронлар ўтказиш жараёнларини самарадорлигини оширади. Бизнинг тадқиқотларимизда гемик гипоксиянинг 14 ва 21-кунларида унинг миқдори қон зардобиди 2,6 ($p < 0,001$) ва 2,2 ($p < 0,001$) марта ошди (1а-расмга қаралсин). Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин билан фармакотерапиянинг 7 кунда HIF 1a миқдори даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,45 ($p < 0,01$), 1,1 ($p > 0,05$), 1,53 ($p < 0,01$) ва 1,53 ($p < 0,01$) марта камайишига олиб келди. Цитаргин ва Циткорнитни 14 кун давомида қўллашда бу олим миқдорининг камайиб бориши давом этган бўлса, Ноотротем ва Цитиколин препаратларида маълум даражада ортиши аниқланди. Айтиш керакки, Цитаргинни қўллашда HIF 1a миқдори интакт гуруҳдаги кўрсаткичлари қийматига яқинлашди, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколиндан фойдаланганда эса юқориликча сақланиб қолди.



1-расм. Гемик гипоксияли камамушларни янги комбинирланган ноотроп препаратлари билан даволашда қон зардобидидаги HIF 1a (нг/мл) (а) ва гемолизатдаги глюкоза (мг/г Hb) (б) миқдорини ўзгариши.

Эритроцитлар учун асосий энергия манбаи бўлиб глюкозани анаэроб ва пентоза-фосфат йўллари билан оксидланишидир. Тадқиқотлар гемолитик анемия кузатилган каламушларнинг гемолизатида глюкоза миқдори 1,41 ($p<0,01$) ва 1,37 ($p<0,05$) марта тажрибанинг 14- ва 21-кунларида камайишини кўрсатди (16-расмга қаралсин). Бу, бизнинг фикримизча, эритроцитларнинг патологик шаклларни лизиси туфайли энергия манбаларини камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Цитаргин билан гемик гипоксияни 7 ва 14 кун давомида даволаш бу кўрсаткични статистик ишонарли $4,03\pm 0,32$ ва $4,49\pm 0,23$ мг/г Нб гача оширди, Циткорнитни қўллашда глюкоза миқдори $3,86\pm 0,18$ ва $4,23\pm 0,30$ мг/г Нб гача кўтарилган бўлса, Ноотротемда - $4,00\pm 0,33$ ва $4,31\pm 0,30$ мг/г Нб ва Цитиколин $3,97\pm 0,21$ ва $4,28\pm 0,32$ мг/г Нб гача ортди.

Гемик гипоксияли ҳайвонларнинг периферик қонда MetHb миқдорини тажрибанинг 14чи ва 21чи кунларида 23,2 ($p<0,001$) ва 22,8 ($p<0,001$) маротаба ортиши аниқланди (4-жадвалга қаралсин). Бу эса хужайраларда кислород миқдорининг пасайишига, оксидланувчи фосфорланиш жараёнларини сусайишига, энергия танқислиги ва эркин радикалли жараёнларнинг фаоллашишига олиб келади. Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин препаратларини гемик гипоксияли ҳайвонларга 7 кун давомида киритилиши MetHb миқдорини статистик ишонарли 1,67; 1,76; 1,7 ва 1,61 маротаба, 14 кун қўлланилганда эса 2,33 ($p<0,001$); 2,43 ($p<0,001$); 2,33 ($p<0,001$) ва 2,3 ($p<0,001$) марта. Бироқ, бу қийматлар интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан статистик ишонарли юқориликка сақланиб қолди.

4-жадвал

Сурункали гипоксияни янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дорилари билан даволашда MetHb миқдори, MetHb-редуктаза фаоллиги ва компентатор имкониятларини ўзгариши, $M\pm m$

Гуруҳлар	MetHb миқдори, г%	MetHb-редуктаза фаоллиги, мкмол/г Нб	MetHb/MetHb-редуктаза
Интакт	$1,53\pm 0,06$ $1,50\pm 0,06$	$0,560\pm 0,025$ $0,583\pm 0,031$	$0,366\pm 0,007$ $0,389\pm 0,011$
Гипоксия + H ₂ O	$35,50\pm 3,64^a$ $34,67\pm 3,76^a$	$0,312\pm 0,012^a$ $0,298\pm 0,017^a$	$0,008\pm 0,001^a$ $0,009\pm 0,001^a$
NaNO ₂ + Цитаргин	$21,17\pm 0,60^{a, б}$ $14,83\pm 0,83^{a, б}$	$0,538\pm 0,028^{a, б}$ $0,547\pm 0,033^{a, б}$	$0,025\pm 0,006^{a, б}$ $0,038\pm 0,007^{a, б}$
NaNO ₂ + Циткорнит	$20,17\pm 0,60^{a, б}$ $14,25\pm 0,54^{a, б}$	$0,512\pm 0,029^{a, б}$ $0,498\pm 0,017^{a, б}$	$0,025\pm 0,002^{a, б}$ $0,035\pm 0,002^{a, б}$
NaNO ₂ + Ноототем	$20,83\pm 0,48^{a, б}$ $14,83\pm 0,65^{a, б}$	$0,533\pm 0,031^{a, б}$ $0,549\pm 0,027^{a, б}$	$0,026\pm 0,003^{a, б}$ $0,037\pm 0,003^{a, б}$
NaNO ₂ + Цитиколин	$22,00\pm 0,58^{a, б}$ $15,08\pm 0,37^{a, б}$	$0,516\pm 0,042^{a, б}$ $0,548\pm 0,030^{a, б}$	$0,023\pm 0,002^{a, б}$ $0,036\pm 0,003^{a, б}$

Изоҳ: 1) суръатда тажрибанинг 14-кун қийматлари, махражда - 21-куни қийматлари; 2) а - интакт ва экспериментал гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишонарли ($p<0,001$), б - даволанган ва даволанмаган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишонарли ($p<0,001$).

MetHb миқдори эритроцитларда MetHb-редуктаза ферменти таъсирида зарарсизлантирилади. Бу жараён 2 босқичда кечиб: цитохром b₅-редуктаза иштирокида (НАДН.Н-MetHb-редуктаза) ва MetHb нинг С витамини ва глутатион иштирокида кечади. Бу билан йўл 90% MetHb зарарсизлантиради. Шунинг учун биз MetHb-редуктаза фаоллигини эритроцитларда ўргандик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сурункали гипоксияли каламушларда MetHb-редуктаза фаоллиги интакт каламушлар қийматларига нисбатан тажрибанинг 14 ва 21-кунларида 1,8 (p<0,001) ва 1,95 (p<0,001) марта камайди (4-жадвалга қаралсин). Сурункали гипоксияни Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин билан 7 кун давомида фармакотерапияси натижасида MetHb-редуктазанинг паст фаоллиги статистик ишонарли 1,7; 1,64; 1,7 ва 1,65 марта назорат гуруҳи ҳайвонлар қийматларига нисбатан ўсиши кузатилди. Препаратларни 14 кун давомида қўллаш фермент фаоллигини 1,8 (p<0,01), 1,67 (p<0,01), 1,84 (p<0,01) ва 1,83 (p<0,01) марта оширди ва интакт каламушлар кўрсаткичларига яқинлаштирди.

Шуни таъкидлаш керакки, MetHb миқдорини пасайиши ва MetHb-редуктаза фаоллигини ошишига қарамай, MetHb юқори қийматларда сақланиб қолди. Шу муносабат билан биз MetHb-редуктазанинг MetHb миқдорига нисбати коэффицентини ҳисоблаб чиқдик (4-жадвалга қаралсин). Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, интакт каламушларда бу кўрсаткич ўртача 0,366±0,007 дан 0,389±0,011 гача қийматларни ташкил этган бўлса, гемолитик камқонликнинг 14- ва 21-кунларида MetHb-редуктазанинг компенсатор фаолиятини 45,7 (p<0,001) ва 43,2 (p<0,001) пасайиши кузатилди. Гемолитик анемияни Цитаргин билан 7 ва 14 кунлик экспериментал фармакотерапияси натижа бериб даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,12 (p<0,001) ва 4,22 (p<0,001) марта оширди. Циткорнитдан фойдаланиш бу кўрсаткични 3,12 (p<0,001) ва 3,89 (p<0,001) мартага, Ноотротемда – 3,25 (p<0,001) ва 4,11 (p<0,001) марта, ҳамда Цитиколин қўлланилганда 2,87 (p<0,001) ва 4 (p<0,001) мартагача ортганини аниқладик. MetHb-редуктазанинг компенсацион қобилиятининг бундай ўсишига қарамай, MetHb нинг тўлиқ зарарсизлантириш кузатилмади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи эритроцитлар гемолизатида ЁПО жараёнларини ва антиоксидант ҳимоя ферментларининг фаоллигини ўргандик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гемик гипоксия моделида МДА миқдори тажрибанинг 14-чи ва 21-кунларида 2,19 (p<0,001) ва 2,17 (p<0,001) марта ошди (5-жадвалга қаралсин). Гемик гипоксияда 7 ва 14 кун давомида Цитаргинни киритилиши МДА миқдорини 1,92 (p<0,001) ва 2,49 (p<0,001) марта, Циткорнитдан фойдаланганда - 1,82 (p<0,001) ва 1,97 (p<0,001) марта, Ноотротемни киритиш - 1,86 (p<0,001) ва 1,85 (p<0,001) марта, Цитиколин қўллаш эса - 1,85 (p<0,001) ва 1,69 (p<0,01) марта назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан камайишига олиб келди. Олинган маълумотлар барчаси ўрганилаётган препаратларда антиоксидант хусусиятлари мавжудлигини кўрсатади ва MetHb миқдоридаги ўзгаришлар динамикасига мос келади.

Сурункали гипоксияни янги маҳаллий комбинацияланган ноотроп дорилари билан даволашда МДА миқдори, каталаза ва ГПО фаоллигини ўзгариши, М±m

Гуруҳлар	МДА таркиби, нмол / мг оксил	ГПО фаоллиги, мкмоль GSSG/г Нб в мин	Каталаза фаоллиги, мкат / л
интакт	$\frac{27,15 \pm 2,16}{24,59 \pm 2,22}$	$\frac{0,256 \pm 0,021}{0,271 \pm 0,023}$	$\frac{103,66 \pm 8,07}{110,38 \pm 10,01}$
Гипоксия + H ₂ O	$\frac{59,55 \pm 4,34^a}{53,46 \pm 4,37^a}$	$\frac{0,112 \pm 0,010^a}{0,120 \pm 0,011^a}$	$\frac{53,07 \pm 3,12^a}{60,09 \pm 4,90^a}$
NaNO ₂ ± цитаргин	$\frac{31,01 \pm 2,60^{a,б}}{21,48 \pm 1,83^{a,б}}$	$\frac{0,230 \pm 0,012^{a,б}}{0,254 \pm 0,014^{a,б}}$	$\frac{97,25 \pm 8,26^{a,б}}{100,18 \pm 8,07^{a,б}}$
NaNO ₂ ± циткорнит	$\frac{32,74 \pm 2,64^{a,б}}{27,14 \pm 2,33^{a,б}}$	$\frac{0,212 \pm 0,019^{a,б}}{0,243 \pm 0,017^{a,б}}$	$\frac{85,33 \pm 6,01^{a,б}}{90,03 \pm 8,00^{a,б}}$
NaNO ₂ ± ноототем	$\frac{32,08 \pm 3,04^{a,б}}{28,81 \pm 2,06^{a,б}}$	$\frac{0,233 \pm 0,013^{a,б}}{0,249 \pm 0,021^{a,б}}$	$\frac{81,13 \pm 7,44^{a,б}}{90,37 \pm 8,12^{a,б}}$
NaNO ₂ ± цитиколин	$\frac{32,20 \pm 2,85^{a,б}}{31,58 \pm 2,37^{a,б}}$	$\frac{0,216 \pm 0,024^{a,б}}{0,248 \pm 0,023^{a,б}}$	$\frac{80,23 \pm 6,33^{a,б}}{92,03 \pm 7,11^{a,б}}$

Изоҳ: 1) суръатда тажрибанинг 14-кун қийматлари, махражда - 21-куни қийматлари; 2) а - интакт ва экспериментал гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишонарли ($p < 0,001$), б - даволанган ва даволанмаган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ фарқлар ишонарли ($p < 0,001$).

ГПО ва каталаза ферментлари асосан эритроцитларда пероксид радикалларини зарарсизлантириш учун ишлатилишини ҳисобга олиб, биз бу ферментларнинг экспериментал ҳайвонларнинг гемолизатидаги фаоллигини ўргандик. Ўтказилган тадқиқотлар гемолитик камқонлик бўлган каламушларда интакт каламушларга нисбатан тажрибанинг 14 ва 21-кунларда ГПО фаоллигининг 2,29 ($p < 0,001$) ва 2,26 ($p < 0,001$) марта пасайишини кўрсатди (5-жадвалга қаралсин). 7 ва 14 кун давомида ноотроп бирикмалар билан экспериментал фармакотерапия ўтказилиши ГПО фаоллигини оширишга ёрдам берди. Хусусан, Цитаргиндан фойдаланганда ГПО фаоллиги 2,05 ($p < 0,001$) ва 2,12 ($p < 0,001$) марта, Циткорнитдан киритилиши - 1,9 ($p < 0,001$) ва 2,03 ($p < 0,001$) марта, Ноотротем қўлланилиши - 2,08 ($p < 0,001$) ва 2,07 ($p < 0,001$) марта, Цитиколин юбориш - 1,93 ($p < 0,001$) ва 2,07 ($p < 0,001$) оширди.

Гемолитик камқонлик ривожланган каламушларнинг гемолизатида каталаза фаоллигини таҳлил қилиш, унинг фаоллиги тажрибанинг 14 ва 21-кунларида интакт ҳайвонлар қийматларига нисбатан 1,95 ($p < 0,001$) ва 1,84 ($p < 0,001$) мартага пасайганлигини кўрсатди. 7 ва 14 кун давомида ноотроп дори воситалари билан экспериментал фармакотерапияда каталаза фаоллигини оширишга ёрдам берди. Хусусан, Цитаргиндан фойдаланганда каталаза фаоллиги 1,83 ($p < 0,001$) ва 1,68 ($p < 0,01$) марта, Циткорнит

ишлатилганда - 1,61 ($p < 0,01$) ва 1,5 ($p < 0,01$) марта, Ноотротемнинг киритилишида - 1,52 ($p < 0,01$) ва 1,5 ($p < 0,01$) марта, Цитиколин қўлланган гуруҳда эса 1,51 ($p < 0,01$) ва 1,53 ($p < 0,01$) марта ошишига олиб келди.

Олинган маълумотларни таҳлил қилиб, шуни айтишимиз мумкинки, Цитаргин ва Циткорнит биз фойдаланадиган дорилар орасида энг юқори антигипоксик фаолликка эга. Ушбу дориларнинг антигипоксик таъсири клиникада кенг қўлланиладиган Цитиколиндан кам эмас. Цитаргиннинг янада аниқ антигипоксик таъсири, бизнинг фикримизча, таркибида Цитиколин ва L-агринин мавжудлиги билан боғлиқ. Адабиётларга кўра, Цитиколин баъзи фосфолипазларнинг фаоллигини оширади, эркин радикалларнинг қолдиқ шаклланишига тўсқинлик қилади, мембрана тизимларининг шикастланишини олдини олади ва ҳимоя антиоксидант тизимининг сақланишини таъминлайди. Апоптоз механизмларига таъсир қилиб, зарарланган тўқималарнинг ҳажмини камайтиради ва хужайралар фаолиятини барқарорлаштиради, уларнинг ўлимини олдини олади.

Шу билан бирга, L-аргинин тананинг кўплаб ҳаётий функцияларининг фаол ва кўп қиррали хужайрали регулятори бўлиб, тананинг муҳим бўлган ҳимоя таъсирини намойиш этади. Аргинин гидрохлориди антигипоксик, мембранани барқарорлаштирувчи, цитопротектив, антиоксидант, антирадикал, детоксикация қилувчи фаолликни намойиш этади, оралик метаболизм ва энергия таъминоти жараёнларининг фаол регулятори бўлиб, организмдаги гормонал мувозанатни сақлашда рол ўйнайди. Унинг муҳим хусусияти қон томир тонусини тартибга солишдир, чунки у эндотелоцитларда азот оксиди синтезини катализловчи фермент NO-синтаза учун субстратдир.

Циткорнитда, цитиколиндан ташқари, хужайрадаги метаболик жараёнларни кучайтирадиган левокарнитин мавжуд. Унинг ион алмашинадиган насослар ва нейрорецепторларнинг ишлашидаги роли исботланган, препарат тўқималарнинг гипоксияга чидамлилигини оширади, апоптознинг ривожланишига тўсқинлик қилади, зарарланган худудни чеклайди ва асаб тўқималарининг тузилишини тиклайди.

Ноотротем организмнинг асосий зарар етказувчи омиллар таъсирига, кислородга боғлиқ бўлган патологик ҳолатларга чидамлилигини оширади. МEGПC қоннинг микроциркуляцияси ва реологик хусусиятларини яхшилайти, тромбоцитлар агрегациясини камайтиради, бу эса мия метаболизмни тиклашга олиб келади.

“Янги маҳаллий ноотроп дориларнинг ўтқир токсиклигини ўрганиши” деб номланган бўлими маҳаллий ноотроп дори воситалари ва қиёсий препаратининг ўтқир токсиклигини ўрганишга бағишланган. Олинган натижалар б-жадвалда келтирилган.

Ноотроп дори воситаларининг ўткир захарлиликни аниқлаш

Гр	«Цитаргин»			«Тивортин®» + «Сомазина®»		
	доза	юбориш йўли	натига	доза	юбориш йўли	натига
	мг/кг			мг/кг		
1	7800	к/б	0/6	7800	к/б	0/6
2	10400	к/б	0/6	10400	к/б	0/6
3	13000	к/б	0/6	13000	к/б	0/6
LD ₅₀	> 13000мг/кг					
Гр	«Циткорнит»			«Алмиба» + «Сомазина®»		
	доза	юбориш йўли	натига	доза	юбориш йўли	натига
	мг/кг			мг/кг		
1	4500	к/б	0/6	4500	к/б	0/6
2	6000	к/б	0/6	6000	к/б	0/6
3	7500	к/б	0/6	7500	к/б	0/6
LD ₅₀	> 7500мг/кг					
Гр	Ноотротем			Мексидол + Пирацетам		
	доза	юбориш йўли	натига	доза	юбориш йўли	натига
	мг/кг			мг/кг		
1	3375	к/б	0/6	3375	к/б	0/6
2	4500	к/б	0/6	4500	к/б	0/6
3	5625	к/б	0/6	5625	к/б	0/6
LD ₅₀	> 5625 мг/кг					

Тадқиқотлар 6 серияда олиб борилган, уларнинг ҳар бир гуруҳида 6 тадан сичқонлар олинган ва дори воситалар қорин бўшлиғига киритилган. 1-чи серияда Цитаргин эритмаси қуйдаги дозаларда киритилган: 1 гуруҳ – 7800 мг/кг; 2 гуруҳ – 10400 мг/кг ва 3 гуруҳ – 13000 мг/кг. 2-чи серияда Тивортин® (96 мл) ва Сомазина® (4 мл) эритмалари биргаликда қуйдаги миқдорда киритилган: 1 гуруҳ - 7800 мг/кг; 2 гуруҳ - 10400 мг/кг; 3 гуруҳ - 13000 мг/кг. 3-чи серияда Циткорнит эритмаси қуйдаги миқдорда киритилган: 1 гуруҳ - 4500 мг/кг; 2 гуруҳ - 6000 мг/кг; 3 гуруҳ - 7500 мг/кг юборилган. 4-чи серияда Алмиба (10 мл) и Сомазина® (4 мл) + 86 мл инъекция учун сув сувли эритмаси қуйдагича киритилган: 1 гуруҳ - 4500 мг/кг; 2 гуруҳ - 6000 мг/кг; 3 гуруҳ - 7500 мг/кг. 5-чи серияда Ноотротем сувли эритмаси қуйдагича киритилган: 1 гуруҳ - 3375 мг/кг; 2 гуруҳ - 4500 мг/кг; 3 гуруҳ - 5625 мг/кг. 6-чи серияда Мексидол® (5 мл) ва Пирацетам (5 мл) + 90 мл 0,9% NaCl қуйдагича киритилган: 1 гуруҳ доза - 3375 мг/кг; 2 гуруҳ - 4500 мг/кг; 3 гуруҳ - 5625 мг/кг юборилган.

Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем препаратларининг летал дозаси > 13000 мг/кг, > 7500 мг/кг ва > 5625 мг/кг дан юқорилиги ва хавфсиз дори воситалари эканлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

«Янги комбинацияланган ноотроп дори воситаларининг молекуляр механизмларини ўрганиш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўткир нормобарик гипоксия ва гемик гипоксия моделларида Циткорнит, Ноотротем ва, айниқса Цитаргин, препаратларининг антигипоксик хусусияти аниқланган. Уларнинг таъсири кенг қўлланиладиган антигипоксиклардан қолишмайди.

2. Сурункали нитрит гипоксия моделида Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем комбинирланган янги ноотроп препаратлар кескин кўтарилган $\text{NIF } 1\alpha$ миқдорини пасайтиради. Улар орасида Цитаргин ва Циткорнит препаратлари юқори самаралидир.

3. Янги маҳаллий антигипоксиклар гемик гипоксияда кузатиладиган MetHb нинг юқори миқдорини пасайишига, MetHb-редуктаза фаоллигини ошишига ва унинг компенсатор имкониятларини ошишига олиб келади. Препаратлар эритроцитлар гемолизатидаги паст глюкоза миқдорини оширади.

4. Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем ва Цитиколин препаратлари антиоксидант таъсирга эга бўлиб, сурункали нитрит гипоксиясида кузатиладиган эритроцитлардаги гиперлипопероксидацияни сусайтиради ва антиоксидант ҳимоя ферментлари фаоллигини оширади. Улар орасида Цитаргин узок муддатда қўлланилганда юқори антиоксидант хусусиятга эга.

5. Янги маҳаллий комбинирланган Цитаргин, Циткорнит ва Ноотротем ноотроп препаратлари турли хилдаги гипоксияларда кузатиладиган метаболик бузилишларни фармакотерапиясида самарали хавфсиз дори воситаси сифатида ишлатилиши мумкин.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАСИМОВ ЭЛДОР РИХСИЛЛАЕВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НОВЫХ
КОМБИНИРОВАННЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

03.00.01 –Биохимия

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

ТАШКЕНТ-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2021.1.PhD/Tib1605.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziyounet.uz).

Научный руководитель:

Иноятова Феруза Хидаятовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Арипов Абдумалик Нигматович
доктор медицинских наук, профессор
Эргашева Мукаррамой Журабоевна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в ___ часов на заседании разового научного совета на основе научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе
научного совета по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе
научного совета по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

М.Ж. Аллаева

Председатель разового научного семинара при разовом
научном совете на основе научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире по статистике (ВОЗ), 47,5 миллиона человек страдают от деменцией, и 7,7 миллионов новых случаев выявляются каждый год. К 2050 году в мире ожидается 140 млн. больных, то есть примерно в три раза больше, чем сегодня. «...Значительная часть возрастания обусловлена приростом количества людей с деменцией, живущих в странах с невысоким и средним показателем дохода...»¹. Во всем мире главной причины инвалидности среди пожилых и лиц старческого возраста рассматривается деменция. Несмотря на наличие большого количества ноотропных препаратов с различным механизмом действия, в основном они являются импортными с высокой стоимостью, направлены на определенный механизм развития гипоксии и деменции, не доступны для среднего и низшего слоёв населения. В связи с этим одной из актуальных задач современной медицины является создание новых комплексных ноотропных препаратов с комбинированным действием, изучение специфических и токсикологических характеристик, а также молекулярных механизмов антигипоксического действия.

Во всем мире, особенно в регионах, с высокой рождаемостью и продолжительностью жизни, в настоящее время особое внимание уделяется ряду целевых научных исследований по применению фармакологических соединений с различными антигипоксическими свойствами. В этом отношении, несмотря на наличие большого разнообразия ноотропных препаратов и различие механизмов их действия, эффективность существующих ноотропных препаратов считается недостаточной. Именно поэтому активно ведется поиск не только новых синтетических ноотропных препаратов, но и исследуется возможность применения комбинации нескольких веществ, которые соответствуют критерию «цена-качество», в сравнении с другими лекарственными препаратами, в которых каждое активно действующее вещество содержится отдельно. Они хорошо себя зарекомендовали благодаря способности уменьшать количество препаратов, принимаемых пациентом, и таким образом снижают лекарственную нагрузку. Исследования, направленные на упрощение такой схемы терапии, способствующих эффективному соблюдению рекомендаций врача пациентом, имеет важное научное и практическое значение.

В нашей стране в последние годы проводятся по обеспечению современной квалифицированной медицинской помощью населения, по совершенствованию собственной фармацевтической промышленности, направленные на создание качественных лекарственных средств, в том числе и обладающих ноотропным, антигипоксическим действием на основе местных сырьевых ресурсов. В стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 гг разработана программа, определены важные задачи: «...2022-2023 годах дальнейшее развитие системы здравоохранения республика, защита здоровья

¹ Мякотных В. С., Сиденкова А. П., Мещанинов В. Н. Когнитивные расстройства позднего возраста // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3. – №. 4. – С. 61-75.

населения и повышение квалификации медицинских работников, а также комплекс стратегических мероприятий по совершенствованию здравоохранения на 2022-2026 года...»². Решение вышеперечисленных задач позволит предупредить развитие различных заболеваний, совершенствовать диагностику, повысить качество медицинского обслуживания, внедрение современных методов фармакотерапии различных заболеваний позволит повысить эффективность и безопасность лечения. В связи с этим разработка и создание новых эффективных и безопасных ноотропных антигипоксических средств являются актуальным и крайне востребованным направлением отечественной фармакологии, а изучение молекулярных механизмов их действия является актуальной проблемой биохимии и молекулярной фармакологии.

Диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указа Президента Республики Узбекистан ПУ-215 от 25 мая 2021 года «Дополнительных мерах по комплексному развитию системы здравоохранения», Указа Президента Республики Узбекистан ПУ-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по сближению первичного медико-санитарного звена здравоохранения населению и повышению эффективности медицинского обслуживания», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными проводилось изучение влияния гипоксии на повреждение мозга, молекулярных механизмов нарушения деятельности определенных систем нейротрансмиттеров и метаболизма, а также были разработаны различные по механизму действия антигипоксиканты и ноотропные препараты, которые нашли широкое применение в медицине.

В странах СНГ ученым В.И. Грачёвым (2018) проведены исследования изучения влияния гипоксии на развитие дисфункциональных изменений в головном мозге, различных органах и тканях, нарушении кислородтранспортной функции и митохондриальных дисфункций, разработаны алгоритмы диагностики и лечения различных форм гипоксии. Академик РАН Лукьянова Л.Д. и ее школа, Дудченко А.М. и др., Виноградов В.В. (2004) исследовали биоэнергетические механизмы разных форм гипоксии, молекулярных механизмов адаптации к кислородной недостаточности. Оковитый С.В., Суханов Д.С. (2012) занимались клинической и молекулярной

² Постановления Президента Республики Узбекистан ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

фармакологией антигипоксантов и антиоксидантов. Левина А.А. и др. (2009) проводили исследования в области регуляции гомеостаза кислорода, роль в этом процессе фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Александрова А.Е. (2015) изучала антигипоксическую активность различных синтетических и растительных антиоксидантов.

В нашей стране во многих институтах, таких как в Институте биофизики и биохимии, биоорганической химии, Институте химии растительных веществ, ТашПМИ и других медицинских ВУЗах также изучали влияние молекулярных механизмов развития гипоксии и возможность их коррекции цитохромом С и антиоксидантами. Под руководством Т.С. Соатова, Ибрагимова У., Хайбулиной З.Р. (2012) были детально изучены молекулярные механизмы развития гипоксии и возможность их коррекции цитохромом С и антиоксидантами. Под руководством академика АН РУз Собирова Р.З. и профессора Асрарова М.И. (2010) были исследованы механизмы нарушения кислородзависимых систем при гипоксии и возможность их коррекции биофлавоноидами. Профессоры Сыров В.В. и Хушбактова З.А. (2009) занимались разработкой растительных антигипоксантов и антиоксидантов на различных моделях гипоксии. Однако, в нашей стране проведено недостаточно исследований по изучению специфической антигипоксической активности и молекулярных механизмов комбинированных антигипоксантов при различных формах гипоксии. Приведенные данные обуславливают актуальность данной диссертационной работы и диктуют необходимость ее изучения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ учреждения высшего образования, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800232 на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекции» (2019–2022).

Цель исследования: сравнительное изучение механизма действия новых отечественных ноотропных препаратов «Цитаргин», «Циткорнит» и «Ноотротем».

Задачи научного исследования:

установить антигипоксические свойства новых отечественных комбинированных препаратов «Цитаргин», «Циткорнит» и «Ноотротем» на моделях нормобарической гипоксической гипоксии и гемической гипоксии;

доказать эффективность этих препаратов в коррекции изменений содержания гипоксией индуцибельного фактора (HIF-1) в сыворотке крови крыс с гемической гипоксией;

оценить влияние препаратов на содержание метгемоглобина и активность метгемоглобинредуктазы в эритроцитах крыс с гемической гипоксией.

установить антиоксидантные свойства вышеперечисленных препаратов на модели гемической гипоксии.

Объектом исследования являлись мыши в количестве 108 для определения острой токсичности, 42 мыши для создания модели острой

нормобарической гипоксической гипоксии и 100 крыс с гемической гипоксии, вызванной введением нитрита натрия.

Предметом исследования новые отечественные комбинированные ноотропные препараты «Цитаргин», «Циткорнит», «Ноотротем» и препараты сравнения. Предметом исследования служили периферическая кровь экспериментальных животных, их выживание и острая токсичность препаратов.

Научная новизна исследования:

доказано наличие антигипоксического действия препаратов Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем на моделях острой нормобарической гипоксии и хронической нитритной гипоксии;

доказана высокая эффективность новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем при длительном их применении в снижении высокого уровня HIF 1a в сыворотке крови и MetHb в эритроцитах, активизации MetHb-редуктазы и ее компенсаторных возможностей на модели гемической гипоксии у крыс;

доказано подавление гиперлипเปอร์оксидации, вследствие активизации ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов при применении Цитаргина, Циткорнита и Ноотротема на модели гемической гипоксии;

установлено, что летальная доза новых отечественных препаратов Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем превышает > 13000 мг/кг, > 7500 мг/кг и > 5625 мг/кг, что доказывает токсикологическую безопасность препаратов.

Практические результаты исследования следующие:

разработаны рекомендации по применению новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем в качестве антигипоксантов при гипоксии различного генеза;

обоснованы основные патогенетические механизмы антигипоксического и антиоксидантного действия комбинированных новых ноотропных препаратов;

доказана высокая эффективность Циткорнита и Ноотротема, особенно Цитаргина, в коррекции гипоксических состояний, которая не уступает импортным ввозимым аналогам;

низкие токсикологические свойства Цитаргина, Циткорнита и Ноотротема позволили представить документы в Главное управление контроля качества лекарственных соединений и медицинской техники Республики Узбекистан для их внедрения в производство ООО «TEMUR MED FARM» (Узбекистан).

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также применением адекватных широко апробированных и взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, фармакологических, токсикологических и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, а также подтверждается мнениями специалистов и соответствующих уполномоченных учреждений.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказано наличие антигипоксических и антиоксидантных свойств новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем, внесена ясность в молекулярные механизмы их действия, установлены низкая токсичность изучаемых препаратов.

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что новые отечественные комбинированные ноотропные препараты оказывают антигипоксическое действие при нормобарической гипоксической и гемической гипоксии, не уступающей зарубежным аналогам. Доказана низкая токсичность новых препаратов и их экономическая рентабельность.

Внедрение результатов исследования. По результатам изучения молекулярных механизмов антигипоксического действия новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов в условиях гипоксии:

утверждена методическая рекомендация «Современные принципы терапии гипоксических поражений центральной нервной системы в эксперименте», разработанная на основе научных результатов исследований по определению антигипоксических свойств новых местных комбинированных препаратов на моделях нормобарической гипоксической гипоксии и гемической гипоксии (утверждено в Министерстве здравоохранения 18 апреля 2022 годом под номером №8п-р/358). Данная методическая рекомендация позволяет проводить раннюю оценку гипоксического поражения центральной нервной системы, раннюю диагностику заболеваний, улучшение состояния больных и создание эффективной системы лечения с помощью выявления HIF 1a;

утверждены научные результаты, полученные в сравнительной оценке механизма действия новых местных ноотропных препаратов «Цитаргин», «Циткорнит» и «Ноотротем», которые внедрены в практику здравоохранения, в том числе на кафедрах 18 апреля Медицинской и биологической химии, Медицинской биологии и общей генетики Ташкентского Медицинского педиатрического института, ТМА МНИЛ которые внедрены в практику фармакотоксикологической, биохимических и иммунологических исследовательской лаборатории (утверждено в Министерстве здравоохранения от 28 декабря 2022 года 08-41488). Данная методическая рекомендация позволяет использовать ноотропы для эффективного лечения гипоксии и улучшения качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного изучения были обсуждены на 2 международных конференциях и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 научных статей, 3 из которых опубликованы в республиканских научных журналах, входящий в состав списка ВАК, 2 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 97 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе **«Молекулярные механизмы развития гипоксических состояний и методы их коррекции»**, представлена научная информация о факторах и механизмах развития гипоксии, метаболизм в эритроцитах в условиях гипоксии, классификация и механизм действия ноотропных препаратов. Все, приведенные в работе литературные данные, обобщены, систематизированы и изучены. Рассмотрены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе **«Характеристика экспериментального материала и методы исследования»** дана общая характеристика исследуемого материала и применённых методов исследования. Исследование основано на современных биохимических и фармакологических методах.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными (Страсбург, 1985) в фармако-токсикологической лаборатории ООО «New innovation pharm group». Опыты проводили на 150 мышах и 100 крысах. Острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе. Для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов и самок в количестве 108 голов, которые были разделены на 18 групп по 6 голов. Острую токсичность препаратов проводили в 6 сериях.

Антигипоксическую активность препаратов изучали на модели гемической и нормобарической гипоксической гипоксии в опытах на 100 половозрелых крысах-самцах и 42 беспородных половозрелых мышах. Экспериментальные исследования проведены в 2 этапа. На первом этапе изучали антигипоксическую активность препаратов на модели нормобарической гипоксической гипоксии в опытах на 42 белых мышах, массой тела 20-23 г. Для эксперимента мышей разделили на 7 группы по 6 голов: 1-я группа — в течение 3-х дней вводили 0,9%-ный раствор NaCl внутривенно в объёме 0,3 мл (контрольная); 2-я группа – в течение 3-х дней вводили препарат «Цитаргин» в дозе 780 мг/кг (0,3 мл); 3-я группа – в

течение 3-х дней вводили разбавленные препараты сравнения «Тивортин®», производства ООО «Юрия-фарм» (Украина) и «Сомазина®», производства Ferrer Internacional SA (Испания) в дозе 780 мг/кг (0,3 мл); 4-я группа – в течение 3-х дней вводили отечественный препарат «Циткорнит» в дозе 450 мг/кг (0,3 мл); 5-я группа – в течение 3-х дней вводили разбавленные препараты сравнения «Алмиба» - Mephar Ilac Sanayii A.S. (Турция) и «Сомазина®», производства Ferrer Internacional SA, Испания в дозе 450 мг/кг (0,3 мл); 6-я группа - в течение 3-х дней внутривенно вводили препарат «Ноотротем» в дозе 337,5 мг/кг (0,3 мл); 7-я группа – в течение 3-х дней внутривенно вводили разбавленные препараты сравнения «Мексидол®» и «Пирацетам», пр-во ОАО Борисовский завод медицинских препаратов, (Беларусь) в дозе 337,5 мг/кг (0,3 мл). На 3-й день, через 30 минут после введения препаратов, по 1 мыши помещали в герметичные посуды, объемом 250 мл. При этом регистрировали время от момента помещения в посуду до остановки дыхания и гибели животного. Полученные результаты выражали в процентах от контроля, который принимали за 100%.

На втором этапе проводили изучение механизмов ноотропного действия вышеперечисленных препаратов на модели гемической гипоксии у 100 половозрелых крыс-самцов. 10 крыс составляли интактную группу. Гемическую гипоксию воспроизводили на 90 крысах путем внутрибрюшинного введения NaNO_2 в дозе 50 мг/кг в течение 21 дней. Летальность составила 15,5%, что, на наш взгляд, связано с токсическим действием химиката. На 7-й день опыта выжившие 76 животные были разделены на 5 групп: 1-я группа – 16-ти крысам вводили 0,9% раствор NaCl (контрольная); 2-я группа – 15-ти крысам вводили раствор Цитиколина в дозе 375 мг/кг (группа сравнения); 3-я группа – 15-ти крысам вводили раствор Цитаргина в дозе 780 мг/кг (опыт-1); 4-я группа – 15-ти крысам вводили раствор Циткорнита в дозе 450 мг/кг (опыт-2); 5-я группа – 15-ти крысам вводили раствор Ноотротема в дозе 337 мг/кг (опыт-3). Препараты вводили внутрибрюшинно в течение 7 и 14 дней. Забой животных проводили на 7-е и 14 сутки от начала лечения. Определяли морфологический состав периферической крови, биохимические исследования включали: определение в гемолизате эритроцитов уровня метгемоглобина (MetHb), активность метгемоглобинредуктазы (MetHb-редуктаза), содержание малонового диальдегида (МДА), активность ферментов каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) и в сыворотке крови содержание HIF-1 иммуноферментным методом. Статистическая обработка материала проводилась с использованием параметрических и непараметрических показателей. Среди параметрических показателей использовали парный критерий Стьюдента-Фишера.

В третьей главе «**Некоторые механизмы действия новых ноотропных препаратов**», приведены результаты исследований.

В подглаве «*Исследование антигипоксического действия новых ноотропных препаратов на модели острой нормобарической гипоксии*» представлены результаты изучения антигипоксического действия новых

отечественных ноотропных препаратов. Показано, что препарат «Цитаргин», на модели нормобарической гипоксической гипоксии достоверно удлиняет продолжительность жизни животных на 29,6%, т.е. мыши, получившие препарат «Цитаргин», прожили $32,8 \pm 1,7$ мин. ($P < 0,05$), в то время как у контрольной группы мышей этот показатель составил $25,3 \pm 0,47$ мин. (см. табл.1). В аналогичных условиях препараты сравнения удлиняли продолжительность жизни животных на 28,4%. Разница между процентом эффекта действия сравниваемых препаратов оказалась недостоверной ($P > 0,05$).

Таблица 1

Сравнительное изучение антигипоксическое действие препаратов «Цитаргин», «Тивортин» и «Сомазина» на модели экзогенной нормобарической гипоксии

Показатель	Физ. раствор	Цитаргин	Тивортин+Сомазина
Масса мыши, г	$21,5 \pm 1,05$	$21,3 \pm 1,03$	$21,5 \pm 1,37$
Доза, мг/кг	0,9%	780	780
Объем раствора, мл	0,3	0,3	0,3
Продолжительность жизни, мин.	$25,3 \pm 0,47$	$32,8 \pm 1,7^*$	$32,5 \pm 1,8^*$
Эффективность, %	-	29,6	28,4

Примечание: достоверность различий по отношению к контрольной группе, $P < 0,05$.

Результаты сравнительного изучения антигипоксического действия нового отечественного препарата и препаратов сравнения показали, что препарат «Циткорнит», на модели нормобарической гипоксической гипоксии повышал устойчивость мышей к гипоксии: в дозе 450 мг/кг достоверно удлинял продолжительность жизни животных на 26,4%, т.е. мыши, получившие препарат «Циткорнит» прожили $32,0 \pm 1,6$ мин., в то время как у контрольной группы мышей этот показатель составил $25,3 \pm 0,47$ мин (см. табл. 2). В аналогичных условиях препараты сравнения, удлинили продолжительность жизни животных на 27,2%. Разница между процентом эффекта действия сравниваемых препаратов была недостоверной ($P > 0,05$).

Таблица 2

Сравнительное изучение антигипоксическое действие препаратов «Циткорнит», «Алмиба» и «Сомазина®» на модели экзогенной нормобарической гипоксии

Показатели	Физ. раствор	Циткорнит	Алмиба+Сомазина
Вес мыши, г	$21,5 \pm 1,05$	$21,3 \pm 1,03$	$21,5 \pm 1,37$
Доза, мг/кг	0,9%	450	450
Объем раствора, мл	0,3	0,3	0,3
Продолжительность жизни, мин	$25,3 \pm 0,47$	$32,0 \pm 1,6$ $P < 0,05$	$32,2 \pm 1,7$ $P < 0,05$
Эффективность, %	-	26,4	27,2

Примечание: достоверность различий по отношению к контрольной группе, $P < 0,05$.

Результаты, полученные при изучении антигипоксического действия показали, что препарат «Ноотротем» на модели нормобарической гипоксической гипоксии достоверно удлинял продолжительность жизни животных на 26,4%, т.е. мыши, получившие препарат «Ноотротем» прожили $31,0 \pm 1,6$ мин., в то время как у контрольной группы мышей этот показатель составил $25,3 \pm 0,47$ мин. (см. табл. 3). В аналогичных условиях препараты сравнения удлиняли продолжительность жизни животных на 26,4%. Разница между процентом эффекта действия сравниваемых препаратов была недостоверной ($P > 0,05$).

Таблица 3

Сравнительное изучение антигипоксическое действие препаратов «Ноотротем», «Мексидол» и «Пирацетам» на модели экзогенной нормабарической гипоксии

Показатель	Физ. раствор (Контроль)	Ноотротем	Мексидол+Пирацетам
Масса мыши, г	$21,5 \pm 1,05$	$21,3 \pm 1,03$	$21,7 \pm 1,2$
Доза, мг/кг	0,9%-ный	337,5	337,5
Объем раствора, мл	0,3	0,3	0,3
Продолжительность жизни, мин	$25,3 \pm 0,47$	$31,0 \pm 1,6^*$	$32,0 \pm 1,8^*$
Эффективность, %	-	22,5	26,4

Примечание: достоверность различий по отношению к значениям контрольной группы, $P < 0,05$.

Полученные данные показывают, что исследованные препараты обладают равнозначным достоверным антигипоксическим действием.

Представленные в подглаве «*Эффективность отечественных ноотропных препаратов в лечении хронической гемической гипоксии*» результаты показали, что на модели гемической гипоксии летальность животных составила 25%. Экспериментальная фармакотерапия препаратами Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем и препаратом сравнения Цитиколином в течение 14 дней способствовала снижению летальности животных до 6,7; 13,3; 13,3 и 13,3%, соответственно. В периферической крови крыс с нитритной интоксикацией отмечается достоверное повышение гемоглобина в 1,4 и 1,45 раза, содержания эритроцитов в 1,6 и 1,5 раза, лейкоцитов – 2,54 и 2,5 раза относительно значений интактных крыс, соответственно срокам 14 и 21 дней опыта. Уровень тромбоцитов в крови существенно не изменялся. Скорость оседания эритроцитов статистически значимо возросла в 10 ($P < 0,001$) и 10,5 ($P < 0,001$) раза, соответственно срокам эксперимента. На наш взгляд, выявленные нами изменения могут быть обусловлены резким увеличением образования пероксинитритов под действием нитритов, что приводит к активизации эритродиереза и, как следствие, выходу из клеток костного мозга незрелых эритроцитов.

Экспериментальная терапия хронической гипоксии Цитаргином, Циткорнитом, Ноотротемом и Цитиколином в течение 7 дней привела лишь к

некоторому снижению уровня гемоглобина и содержания эритроцитов, тогда как при 14-дневном применении мы наблюдали статистически достоверное снижение их и приближение к показателям интактных крыс. Введение Цитаргина в течение 7 и 14 дней крысам с гемической гипоксией привело к статистически достоверному снижению содержания лейкоцитов в 1,5 и 1,7 раза, при применении Циткорнита – в 1,4 и 1,7 раза, Ноотротема – в 1,5 и 1,7 раза, при использовании Цитиколина – 1,5 и 1,9 раза, соответственно срокам, однако полной их нормализации мы не наблюдали. Такая же динамика изменений отмечена и по показателю СОЭ. Следовательно, новые комбинированные ноотропные препараты снижают последствия гемической гипоксии. Среди них наиболее эффективным оказался препарат Цитаргин и по своей эффективности превышал препарат сравнения Цитиколин.

В подглаве «Некоторые молекулярные механизмы действия новых отечественных препаратов на модели гемической гипоксии» изучено влияние лекарственных препаратов на биохимические процессы. Известно, что несоответствие между потребностями организма в кислороде и его доставкой приводит к активации ряда стабилизационных механизмов. Наиболее типичным и важнейшим стабилизационным механизмом геномного ответа на гипоксическое воздействие является экспрессия транскрипционного NIF 1 α , участвующего в координации окислительных процессов, стабилизации субъединиц цитохром-С-оксидазы и повышении эффективности электронтранспортной системы. Проведенные в этом плане исследования показали увеличение его уровня в 2,6 (P<0,001) и 2,2 (P<0,001) раза на 14-й и 21-й сутки хронической гипоксии (см. рис. 1а).

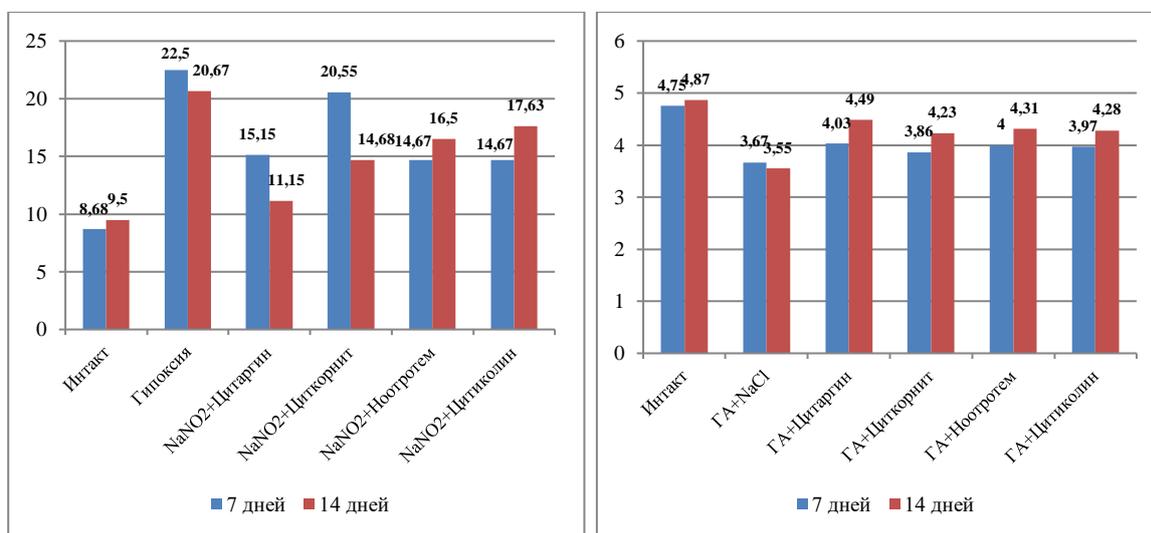


Рис. 1. Влияние новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов на содержание NIF-1 (нг/мл) (а) в сыворотке крови и уровня глюкозы в гемолизате (мг/г Hb) (б) у крыс с хронической гипоксией.

Фармакотерапия Цитаргином, Циткорнитом, Ноотротемом и Цитиколином в течение 7 дней снижала высокий уровень NIF-1 в 1,45 (P<0,01); 1,1 (P>0,05); 1,53 (P<0,01) и 1,53 (P<0,01) раза, соответственно препаратам относительно показателей нелеченной группы (см. рис. 1а). Более

продолжительное введение Цитаргина и Циткорнита привело еще большему статистически значимому снижению содержания HIF-1, в то же время при применении Ноотротема и Цитиколина отмечена тенденция к увеличению. Следует сказать, что если при использовании Цитаргина уровень HIF-1 приблизился к значениям интактных крыс, то при применении Циткорнита, Ноотротема и Цитиколина достоверно их превышал.

Учитывая, что основным энергетическим источником для эритроцитов является глюкоза, которая окисляется анаэробным и пентозо-фосфатными путями, представляло интерес определение содержания глюкозы в гемолизате (см. рис. 1б). Проведенные исследования показали, что у крыс гемолитической анемией содержание глюкозы в биопробах снизилось в 1,41 ($P<0,01$) и 1,37 ($P<0,01$) раза, соответственно срокам 14 и 21 день. Полученные данные указывают на уменьшение энергетического субстрата в эритроцитах, возможно, вследствие появления патологических форм и их лизиса. Экспериментальная фармакотерапия Цитаргином в течение 7 и 14 дней несколько корригировала гипогликемию, повышая содержание глюкозы в биообъекте до $4,03\pm 0,32$ и $4,49\pm 0,23$ мг/г Hb. При применении Циткорнита уровень глюкозы составил $3,86\pm 0,18$ и $4,23\pm 0,30$ мг/г Hb, Ноотротема – $4,00\pm 0,33$ и $4,31\pm 0,30$ мг/г Hb, а при применении препарата сравнения Цитиколина – до $3,97\pm 0,21$ и $4,28\pm 0,32$ мг/г Hb, соответственно длительности введения препаратов.

У крыс с гемической гипоксией отмечено увеличение уровня MetHb в периферической крови в 23,2 раза ($P<0,001$) и 22,8 раза ($P<0,001$) относительно значений интактных крыс (см. табл. 4). Применение Цитаргина, Циткорнита, Ноотротема и Цитиколина в течение 7 дней привело к достоверному снижению высоких значений MetHb в 1,67; 1,76; 1,7 и 1,61 раза, а при более продолжительном введении – в 2,33 ($P<0,001$); 2,43 ($P<0,001$); 2,33 ($P<0,001$) и 2,3 ($P<0,001$) раза, соответственно препаратам. Однако, эти значения все еще достоверно превышали значения интактных животных.

Концентрация MetHb в эритроцитах поддерживается на низком уровне благодаря его восстановлению в гемоглобин при участии MetHb-редуктазы. Этот процесс протекает в 2 этапа: при участии цитохром b5-редуктазы (НАДН.Н-MetHb-редуктаза) протекает ферментативный процесс и неэнзиматическое восстановление MetHb в гемоглобин с участием витимина С и глутатиона. Данный путь обезвреживает около 90% MetHb. В связи с вышесказанными, нами была также изучена активность MetHb-редуктазы в эритроцитах экспериментальных животных. Проведенные исследования показали, что активность MetHb-редуктазы у крыс с хронической гипоксией снижается в 1,8 ($P<0,001$) и 1,95 ($P<0,001$) раза на 14-е и 21-е сутки опыта относительно значений интактных крыс, указывая на дисбаланс в системе обезвреживания MetHb. Фармакотерапия хронической гипоксией Цитаргином, Циткорнитом, Ноотротемом и Цитиколином в течение 7 дней привела к достоверному повышению низких значений MetHb-редуктазы в 1,7; 1,64; 1,7 и 1,65 раза относительно значений группы без лечения.

Введение препаратов в течение 14 дней снижало данный показатель в 1,8 (P<0,01); 1,67 (P<0,01); 1,84 (P<0,01) и 1,83 (P<0,01) раза, соответственно препаратам и приблизила к значениям интактных крыс.

Следует сказать, что несмотря на снижение уровня MetHb и повышение низкой активности MetHb-редуктазы, сохранялись высокие значения MetHb. В связи с этим нами были рассчитаны коэффициент соотношения MetHb-редуктазы к уровню MetHb, т.е. компенсаторные возможности восстанавливающей ферментной системы.

Таблица 4

Влияние новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов на содержание MetHb и активность MetHb-редуктазы у крыс с хронической гипоксией, M±m

Группы	MetHb, г%	MetHb-редуктаза, мкмоль/г Hb	MetHb-редуктаза/MetHb
Интактная	<u>1,53±0,06</u>	<u>0,560±0,025</u>	<u>0,366±0,007</u>
	1,50±0,06	0,583±0,031	0,389±0,011
Гипоксия+H ₂ O	<u>35,50±3,64^а</u>	<u>0,312±0,012^а</u>	<u>0,008±0,001^а</u>
	34,67±3,76 ^а	0,298±0,017 ^а	0,009±0,001 ^а
NaNO ₂ ±цитаргин	<u>21,17±0,60^{а,б}</u>	<u>0,538±0,028^{а,б}</u>	<u>0,025±0,006^{а,б}</u>
	14,83±0,83 ^{а,б}	0,547±0,033 ^{а,б}	0,038±0,007 ^{а,б}
NaNO ₂ ±циткорнит	<u>20,17±0,60^{а,б}</u>	<u>0,512±0,029^{а,б}</u>	<u>0,025±0,002^{а,б}</u>
	14,25±0,54 ^{а,б}	0,498±0,017 ^{а,б}	0,035±0,002 ^{а,б}
NaNO ₂ ±ноотротем	<u>20,83±0,48^{а,б}</u>	<u>0,533±0,031^{а,б}</u>	<u>0,026±0,003^{а,б}</u>
	14,83±0,65 ^{а,б}	0,549±0,027 ^{а,б}	0,037±0,003 ^{а,б}
NaNO ₂ ±цитиколин	<u>22,00±0,58^{а,б}</u>	<u>0,516±0,042^{а,б}</u>	<u>0,023±0,002^{а,б}</u>
	15,08±0,37 ^{а,б}	0,548±0,030 ^{а,б}	0,036±0,003 ^{а,б}

Примечание: 1) в числителе представлены значения 14-х суток, в знаменателе – на 21-е сутки от начала опыта; 2) а – различия между показателями интактной и опытной групп достоверны (P<0,001), б – различия между показателями леченной и нелеченной групп достоверны (P<0,001).

Проведенные исследования показали, что данный показатель у интактных крыс составляет в среднем от 0,366±0,007 до 0,389±0,011. В то же время на 14-е и 21-е сутки воспроизведения гемолитической анемии мы наблюдали резкое (в 45,7, P<0,001 и 43,2, P<0,001 раза, соответственно срокам исследования) снижение компенсаторной возможности MetHb-редуктазы. Экспериментальная фармакотерапия гемолитической анемии Цитаргином в течение 7 и 14 дней привела в повышению данного показателя в 3,12 (P<0,001) и 4,22 (P<0,001) раза относительно значений группы без лечения. При применении Циткорнита данный показатель возрос в 3,12 (P<0,001) и 3,89 (P<0,001) раза, при использовании Ноотротема – в 3,25 (P<0,001) и 4,11 (P<0,001) раза, а при применении препарата сравнения Цитиколина – в 2,87 (P<0,001) и 4 (P<0,001) раза, соответственно срокам. Несмотря на такое повышение компенсаторных возможностей MetHb-редуктазы, полного обезвреживания MetHb не наблюдалось.

Следующим этапом наших исследований было изучение процессов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной защиты в гемолизате эритроцитов. Проведенные исследования показали, что при гемической гипоксии

содержание МДА на 14-е и 21-е сутки статистически значимо возросло в 2,19 и 2,17 раза относительно значений интактных животных, и, на наш взгляд, это было связано с активизацией эритродиереза и выраженной метгемоглобинемией. При применении Цитаргина в течение 7 и 14 дней уровень МДА достоверно снизился в 1,92 и 2,49 раза, при использовании Циткорнита – в 1,82 и 1,97 раза, при введении Ноотротема – в 1,86 и 1,85 раза, при использовании препарата сравнения Цитиколина – в 1,85 и 1,69 раза, соответственно срокам. Все вышеизложенное свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств в изучаемых препаратах. Полученные результаты совпадают с динамикой изменения содержания метгемоглобина (таб. 5).

Таблица 5

Влияние новых отечественных комбинированных ноотропных препаратов на уровень МДА и активность ферментов глутатионпероксидазы и каталазы у крыс с хронической гипоксией, М±m

Группы	Содержание МДА, нмоль/мг белка	ГПО, мкмоль GSSG/г Hb в мин	Каталаза, мкат/л
Интактная	$\frac{27,15 \pm 2,16}{24,59 \pm 2,22}$	$\frac{0,256 \pm 0,021}{0,271 \pm 0,023}$	$\frac{103,66 \pm 8,07}{110,38 \pm 10,01}$
Гипоксия+H ₂ O	$\frac{59,55 \pm 4,34^a}{53,46 \pm 4,37^a}$	$\frac{0,112 \pm 0,010^a}{0,120 \pm 0,011^a}$	$\frac{53,07 \pm 3,12^a}{60,09 \pm 4,90^a}$
NaNO ₂ +цитаргин	$\frac{31,01 \pm 2,60^{a,b}}{21,48 \pm 1,83^{a,b}}$	$\frac{0,230 \pm 0,012^{a,b}}{0,254 \pm 0,014^{a,b}}$	$\frac{97,25 \pm 8,26^{a,b}}{100,18 \pm 8,07^{a,b}}$
NaNO ₂ +циткорнит	$\frac{32,74 \pm 2,64^{a,b}}{27,14 \pm 2,33^{a,b}}$	$\frac{0,212 \pm 0,019^{a,b}}{0,243 \pm 0,017^{a,b}}$	$\frac{85,33 \pm 6,01^{a,b}}{90,03 \pm 8,00^{a,b}}$
NaNO ₂ +ноотротем	$\frac{32,08 \pm 3,04^{a,b}}{28,81 \pm 2,06^{a,b}}$	$\frac{0,233 \pm 0,013^{a,b}}{0,249 \pm 0,021^{a,b}}$	$\frac{81,13 \pm 7,44^{a,b}}{90,37 \pm 8,12^{a,b}}$
NaNO ₂ +цитиколин	$\frac{32,20 \pm 2,85^{a,b}}{31,58 \pm 2,37^{a,b}}$	$\frac{0,216 \pm 0,024^{a,b}}{0,248 \pm 0,023^{a,b}}$	$\frac{80,23 \pm 6,33^{a,b}}{92,03 \pm 7,11^{a,b}}$

Примечание: 1) в числителе представлены значения 14-х суток, в знаменателе – на 21-е сутки от начала опыта; 2) а – различия между показателями интактной и опытной групп достоверны (P<0,001), б – различия между показателями леченной и нелеченной групп достоверны (P<0,001).

Учитывая, что в эритроцитах для обезвреживания супероксидных радикалов в основном используются ферменты ГПО и каталаза, мы исследовали активность этих ферментов в гемолизате экспериментальных животных. Проведенные исследования показали снижение активности ГПО в 2,29 (P<0,001) и 2,26 (P<0,001) раза на 14-е и 21-е сутки у крыс с гемолитической анемией относительно значений интактных крыс. Экспериментальная фармакотерапия ноотропными соединениями в течение 7 и 14 дней способствовала повышению активности ГПО. В частности, при применении Цитаргина активность ГПО возросла в 2,05 (P<0,001) и 2,12 (P<0,001) раза, при использовании Циткорнита – в 1,9 (P<0,001) и 2,03 (P<0,001) раза, при введении Ноотротема – в 2,08 (P<0,001) и 2,07 (P<0,001) раза, при использовании препарата сравнения Цитиколина – в 1,93 (P<0,001) и 2,07 (P<0,001) раза, соответственно срокам.

Анализ активности каталазы в гемолизате крыс с гемолитической анемией показал снижение ее активности в 1,95 ($P < 0,001$) и 1,84 ($P < 0,001$) раза на 14-е и 21-е сутки опыта относительно значений интактных крыс. Экспериментальная фармакотерапия ноотропными соединениями в течение 7 и 14 дней способствовала повышению активности каталазы. В частности, при применении Цитаргина активность каталазы достоверно возросла в 1,83 и 1,68 раза, при использовании Циткорнита – в 1,61 и 1,5 раза, при введении Ноотротема – в 1,52 и 1,5 раза, при использовании препарата сравнения Цитиколина – в 1,51 и 1,53 раза, соответственно срокам.

Анализируя полученные нами данные можно сказать, что наибольшей антигипоксической активностью среди использованных нами препаратом обладают Цитаргин и Циткорнит. Антигипоксический эффект этих препаратов не уступает широко применяемому в клинике Цитиколину. Более выраженный антигипоксический эффект Цитаргина, на наш взгляд, связан с наличием как самого Цитиколина, так и L-агрина. Согласно данным литературы, Цитиколин подавляет деятельность некоторых фосфолипаз, препятствует остаточному возникновению свободных радикалов, предупреждает повреждение мембранных систем и обеспечивает сохранение защитной антиоксидантной системы. Он путем воздействия на механизмы апоптоза, уменьшает объем поврежденной ткани и стабилизирует функционирование клеток, предупреждая их гибель.

В то же время L-аргинин является активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма, проявляет важные в критическом состоянии организма протекторные эффекты. Важным свойством его является регуляция сосудистого тонуса, так как он является субстратом для NO-синтазы - фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах.

В Циткорните кроме Цитиколина имеется левокарнитин, усиливающий метаболические процессы в клетке. Доказана его роль в функционировании ионообменных насосов и нейрорецепторов, препарат повышает устойчивость тканей к гипоксии, тормозит развитие апоптоза, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани.

Ноотротем содержит в качестве действующих веществ МЭГПС и Пирацетам. Ноотротем оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям. МЭГПС улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, что приводит к восстановлению мозгового метаболизма.

В подразделе «Изучение острой токсичности новых отечественных ноотропных препаратов» изучены острая токсичность новых местных комбинированных ноотропных препаратов и препаратов сравнения. Результаты исследования представлены в таблице 6. Исследования

проведены в 6 сериях, в каждой группе по 6 мышей и лекарственные препараты введены внутривенно. В 1-й серии раствор Цитаргина вводили в следующих дозах: 1 группа – 7800 мг/кг; 2 группа – 10400 мг/кг и 3 группа – 13000 мг/кг. Во 2-й серии растворы Тивортина® (96 мл) и Сомазина® (4 мл) вместе вводили в следующих дозах: 1 группа - 7800 мг/кг; 2 группа - 10400 мг/кг; 3 группа - 13000 мг/кг. В 3-й серии вводили раствор Циткорнита в дозах: 1 группа - 4500 мг/кг; 2 группа - 6000 мг/кг; 3 группа - 7500 мг/кг. В 4-й серии вводили смесь раствора Алмиба (10 мл) и Сомазина® (4 мл) + 86 мл воды для инъекций в дозах: 1 группа - 4500 мг/кг; 2 группа - 6000 мг/кг; 3 группа - 7500 мг/кг. В 5-й серии вводили раствор Ноотропема в дозах: 1 группа - 3375 мг/кг; 2 группа - 4500 мг/кг; 3 группа - 5625 мг/кг. В 6-й серии вводили смесь препаратов Мексидол® (5 мл) и Пирацетам (5 мл) + 90 мл 0,9% NaCl в следующих дозах: 1 группа - 3375 мг/кг; 2 группа - 4500 мг/кг; 3 группа - 5625 мг/кг.

Таблица 6

Определение острой токсичности ноотропных препаратов

Группа	«Цитаргин»			«Тивортин®» + «Сомазина®»		
	доза	путь введения	результат	доза	путь введения	результат
	мг/кг			мг/кг		
1	7800	в/б	0/6	7800	в/б	0/6
2	10400	в/б	0/6	10400	в/б	0/6
3	13000	в/б	0/6	13000	в/б	0/6
LD ₅₀	> 13000мг/кг					
Группа	«Циткорнит»			«Алмиба» + «Сомазина®»		
	доза	путь введения	результат	доза	путь введения	результат
	мг/кг			мг/кг		
1	4500	в/б	0/6	4500	в/б	0/6
2	6000	в/б	0/6	6000	в/б	0/6
3	7500	в/б	0/6	7500	в/б	0/6
LD ₅₀	> 7500мг/кг					
Группа	Ноотропем			Мексидол + Пирацетам		
	доза	путь введения	результат	доза	путь введения	результат
	мг/кг			мг/кг		
1	3375	в/б	0/6	3375	в/б	0/6
2	4500	в/б	0/6	4500	в/б	0/6
3	5625	в/б	0/6	5625	в/б	0/6
LD ₅₀	> 5625 мг/кг					

Таким образом, исследование острой токсичности показали, что LD₅₀ Цитаргин составляет > 13000 мг/кг., Циткорнита - > 7500 мг/кг и Ноотропема

- > 5625 мг/кг, по фармакологической токсичности они относятся к безопасным лекарственным соединениям.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Изучение молекулярных механизмов новых комбинированных ноотропных препаратов» могут быть сделаны следующие выводы:

1. На модели острой экзогенной нормобарической гипоксии и нитритной гемической гипоксии препараты Циткорнит, Ноотротем и, особенно Цитаргин, оказывают антигипоксический эффект. По своей эффективности они не уступают широко применяемым ноотропным препаратам.

2. Под действием Цитаргина, Циткорнита, Ноотротема и Цитиколина установлено снижение повышенного при хронической нитритной гипоксии содержания $\text{NIF } 1\alpha$. Наиболее выраженный эффект наблюдается под действием Цитаргина и Циткорнита.

3. Под действием новых отечественных антигипоксантов наблюдается снижение содержания MetHb на фоне активизации MetHb -редуктазы и повышения низких компенсаторных возможностей MetHb -редуктазной системы. Препараты повышают низкий уровень глюкозы в гемолизате эритроцитов.

4. Препараты Цитаргин, Циткорнит, Ноотротем и Цитиколин обладают антиоксидантными свойствами, снижают выраженность гиперлипเปอร์оксидации у крыс с гемической гипоксией, повышают низкую активность ферментов антиоксидантной защиты. Наиболее выраженным антиоксидантным действием обладает Цитаргин, особенно при длительном применении.

5. Новые комбинированные ноотропы Цитаргин, Циткорнит и Ноотротем отечественного производства могут быть эффективными и безопасными препаратами в коррекции метаболических нарушений, вызванных различными формами гипоксии.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KASIMOV ELDOR RIXSILLAYEVICH

**STUDYING THE MOLECULAR MECHANISMS
OF NEW COMBINED NOOTROPIC DRUGS**

03.00.01 – Biochemistry

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

TASHKENT–2023

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2021.1.PhD/Tib1605

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informational educational portal of «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

Scientific leader: **Inoyatova Feruza Xidoyatovna**
Doctor of Biological Sciences

Official opponents: **Aripov Abdumalik Nigmatovich**
Doctor of Medical Sciences doctor, professor

Ergasheva Mukarramoy Juraboyevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

The lead organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense will take place on "___" _____ 2023 at ___ at a meeting of one-time Scientific Council DSc.04 / 30.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Phone: .: (+99871) 277-69-10; fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta20575@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 100109, Tashkent, st. Farobi, 2. Phone: (+99871) 150-78-25; fax: (+99871) 150-78-25.

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023

(mailing report № ____ on «____» _____ 2023)

G.I. Shaykhova
Chairman of the one-time Scientific council on
awarding the scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific secretary of the one-time Scientific
council on awarding the scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences

M.J. Allaeva
Chairman of the one-time Scientific council on
awarding the scientific degrees,
Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to comparative study of the mechanism of action of new domestic nootropic drugs Cytargin, Cytcornite and Nootrotem.

The object of the scientific research were mice in the amount of 108 with the definition of acute toxicity, 42 mice with a model of acute normobaric hypoxic hypoxia and 100 rats with hemic hypoxia caused by the introduction of sodium nitrite.

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

the presence of the antihypoxic effect of the drugs Cytargin, Cytcornite and Nootrotem was proved, which was manifested by an increase in the survival rate of mice in the model of acute normobaric hypoxia and chronic nitrite hypoxia;

restoration of peripheral blood parameters of rats was established during pharmacotherapy of hemic hypoxia with drugs Cytargin, Cytcornite and Nootrotem, especially with prolonged use;

the effectiveness of new domestic combined nootropic drugs in the pharmacotherapy of chronic hemic hypoxia in reducing hyper MetHb-globinemia, activating MetHb-reductase and restoring the compensatory capabilities of the MetHb-reductase system has been proven;

it has been proven that in chronic hemic hypoxia, the level of HIF1 α in the blood increases sharply;

the low toxicity of new domestic combined nootropic drugs has been proven, the LD50 of the drugs "Cytargin", "Citcornit" and "Nootrotem" produced by TEMUR MED FARM LLC (Uzbekistan) amounted to > 13000 mg / kg, 7500 mg / kg and 5625 mg / kg;

Implementation of the research results: According to the research results the molecular mechanisms of the antihypoxic action of new domestic combined nootropic drugs in hypoxia:

methodological recommendation "Modern principles of treatment of hypoxic lesions of the central nervous system in the experiment" was approved, developed on the basis of scientific research results for determining the antihypoxic properties of new local combined drugs on models of normobaric hypoxic hypoxia and hemic hypoxia (approved by the Ministry of Health on April 18, 2022 under the number No.8n-p/358). This methodological recommendation allows for an early assessment of hypoxic lesions of the central nervous system, early diagnosis of diseases, improvement of the condition of patients and the creation of an effective treatment system by detecting HIF 1 α ;

scientific results obtained in a comparative assessment of the mechanism of action of new local nootropic drugs "Cytargin", "Citcornit" and "Nootrotem", which introduced into healthcare practice including at the departments of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology and General Genetics of Tashkent Medical Pediatric Institute, TMA SLIHEI which are put into practice by the

Pharmacotoxicological, Biochemical and Immunological Research Laboratory (approved by the Ministry of Health on December 28, 2022, 08-41488). This methodological recommendation helps the use of nootropics for the effective treatment of hypoxia and improving the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, socio-economic efficiency, conclusions and references. The dissertation consists of 97 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Касимов Э.Р., Абдуназаров А.И. Yangi mahalliy nootrop preparatlarning oʻziga xos va oʻtkir toksikligini baholash // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. -2020. -№6. -С. 79-82. (14.00.00; №13)

2. Касимов Э.Р. The Study of Combined Nootropic Drugs on the Content of Hypoxia- Induced Factor in the Development of Hemic Hypoxia //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(7): 763-765. (14.00.00; №2)

3. Касимов Э.Р., Иноятова Ф.Х., Азимова С.Б., Бобоева З.Н., Сайдалихужаева О.З., Насиллаев Ф.С. Specific and Acute Toxicity Estimate of New Domestic Nootropic Preparation //Annals of Medical and Health Scences Research 2021 p.50-53. (14.00.00)

4. Касимов Э.Р., Мусаев Х.А., Омонова М.Ж. Eksperimental hayvonlar modelida antigippoksik faollik va oʻtkir toksiklik uchun yangi mahalliy Cytkornit preparatining qiyosiy tavsifi // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. - 2022. -№1, -С. 64-66. (14.00.00; №13)

II бўлим (II часть; Part II)

5. Касимов Э.Р., Иноятова Ф.Х., Уринов А.М. Влияние нового отечественного ноотропного препарата Цитаргин на состояние гипоксии и острой токсичности на экспериментальных животных //Ферганский медицинский институт общественного здоровья. Фергана-2021г. С-125-132.

6. Касимов Э.Р., Иноятова Ф.Х. Оценка специфической и острой токсичности новых отечественного ноотропного препарата// Международный научно-практической конференции. Достижение современной медицины в изучении эпидемиологии инфекционных болезней. Фергана-2021г. С-132-135.

7. Касимов Э.Р., Сайдивалиев Ж.И., Омонова М.Ж. Сравнительная характеристика нового отечественного препарата Циткорнит на антигипоксическую активность и острую токсичность на модели экспериментальных животных// Актуальные проблемы Фармакокологии и фармфкотерапии. Ургенч-2021г. С-95-96.

8. Касимов Э.Р., Сайдивалиев Ж.И., Омонова М.Ж. Оценка специфической и острой токсичности новых отечественного ноотропного препарата// Актуальные проблемы Фармакокологии и фармфкотерапии. Ургенч-2021г. С-95-96.

9. Касимов Э.Р., Абдуназаров А.И. Оценка специфической и острой токсичности новых отечественного ноотропного препарата// Международная научно-практическая конференция 2020 13 ноябрь «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент-2020г. С-389-390.

10. Касимов Э.Р. Международный научно-практической конференции. Достижение современной медицины в изучении эпидемиологии инфекционных болезней. Фергана- 2021г.

Автореферат «_____» журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 25 января 2023 года
Объем – 2,3 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 2171 - 2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru