

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВ ЖЎРАБЕК ИСАЖАНОВИЧ

**ПАХТА ЦЕЛЛЮЛОЗАСИ ҲОСИЛАСИНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ФАОЛЛИГИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Юлдашев Жўрабек Исажанович

Пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллиги.....3

Юлдашев Журабек Исажанович

Противовоспалительная активность производного хлопковой целлюлозы.....20

Yuldashev Jurabek Isajanovich

Anti-inflammatory activity of a cotton cellulose derivative.....37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works.....41

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВ ЖЎРАБЕК ИСАЖАНОВИЧ

ПАХТА ЦЕЛЛЮЛОЗАСИ ҲОСИЛАСИНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ФАОЛЛИГИ

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1723 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Раҳманов Алишер Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Ётақчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори(PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги кунда тизимли яллиғланиш жавоб реакциялари муҳим ўрин тутадиган патологик жараёнларни бошлаб берувчи механизмларни универсаллигини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Яллиғланиш жараёни кўплаб касалликлар ривожланишида асосий бўғин ҳисобланиб, уларни даволашда стероид ва ностероид тузилишли дори воситалари кенг қўлланади. Бироқ, улардан фойдаланиш бир талай асоратларга ва ҳатто ўлимга олиб келиши мумкин. Шу туфайли барқарор терапевтик самарага эришиш мақсадида организмнинг номахсус резистентлигини кучайтириш имконини берадиган даволаш воситаларини излаш лозим. Қондаги табиий интерферонларни дори воситалари билан индукциялаш хужайравий ҳимояни кучайтириб, уларни фаол ривожланаётган яллиғланишга қаршилигини оширади деб ҳисобланади.

Яллиғланишнинг замонавий концепцияси унинг ривожланишида оксидатив стрессни ҳал қилувчи омил сифатида қарайди, чунки ҳозирги вақтда кислород радикали ва бошқа фаоллашган метаболитлар радикаллари яллиғланиш патогенези ва унинг барча асосий босқичлари ривожланишида муҳим аҳамиятини исботловчи кўплаб клиник ва экспериментал маълумотлар тўпланган (Новиков В.Е. ва ҳаммуаллифлар, 2015).

Флавоноидларнинг инсон организмга кўпқиррали таъсирида уларнинг антиоксидант хусусиятлари асосий аҳамият касб этади, деб ҳисобланади. Улар хужайраларни кислороднинг реактив шакллари деб номланувчи эркин радикаллар билан шикастланишини бевосита ёки билвосита сусайтиради ва олдини олади. Госсипол - полифенол бирикмаларнинг типик вакили бўлиб, кўплаб фармакологик хусусиятларга эга. Бироқ, юқори захарлилиги унинг кенг қўлланилишини чеклайди. Шундан келиб чиққан ҳолда, госсиполнинг яққол иммуномодуловчи самара юзага чиқарадиган бир қатор ҳосилалари яратилган. Жумладан, захарлилиги паст ва интерферон синтезини юқори фаоллик билан кучайтирувчи хоссага эга бўлган госсиполнинг полимер комплекси - целагрип ҳам синтез қилинган. Ушбу бирикма таъсирида цитокинлар, шу жумладан яллиғланишни кучайтирадиган ва яллиғланишга қарши фаолликга эга медиаторлар синтези кучаяди. Шунга асосланиб, целагрип асептик яллиғланиш жараёни кечилини сезиларли даражада ўзгартириши мумкин, деб тахмин қилса бўлади.

Целагрип яллиғланиш билан кечувчи ўткир вирусли инфекцияларни даволаш учун амалиётда самарали фойдаланилганлиги сабабли, госсипол ва целлюлозанинг полимер комплексли бирикмаларини қўллаш негизида яллиғланиш жараёнининг кечиш хусусиятларини тадқиқ қилиш катта қизиқиш уйғотади. Бироқ, бу муаммо етарли даражада ўрганилмаган. Шу муносабат билан турли хил яллиғланиш моделларида пахта целлюлозаси ҳосиласининг антифлогген фаоллигини экспериментал ўрганишни мақсадга мувофиқ деб топдик.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси

Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2016-йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сонли “2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлар дастури тўғрисида”ги, 2018-йил 14-февралдаги ПҚ-3532-сонли “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналиши: VI. «Тиббиёт ва фармакология», “Ўзбекистон Республикасида мавжуд ўсимлик, ҳайвонот ва бошқа хомашёлар асосида янги, шу жумладан наноструктурали, асл, импорт ўрнини босувчи, экспортга йўналтирилган субстанциялар, дори воситалари ва тиббиёт буюмларини ишлаб чиқариш бўйича янги технологияларни яратиш ва ишлаб чиқариш” йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Госсипол биринчи марта Лонгмор томонидан 1886 йилда хом пахта мойидан тозаланмаган пигмент сифатида ажратиб олинган. Полифенол бирикма – госсипол ва карбоксиметилцеллюлозанинг натрийли тузи асосида юқори молекуляр бирикмалар яратилди. Бу йўналишда кагоцел билан бир қаторда госсиполнинг азометинли ҳосиласи ҳисобланадиган рагосин ҳам синтез қилинган. Иккала дори препарати ҳам нафақат гриппни, балки вирусли гепатит ва хламидиозни даволашда ҳам қўлланади (Сайиткулов А.М., 1995; Дидковский Н.А. ва ҳаммуаллифлар, 1998; Малашенкова И.К. ва ҳаммуаллифлар, 1998).

Ўзбекистон олимлари томонидан госсиполнинг В-амино-этил натрий сульфат билан конденсация маҳсулоти - Мегосин синтез қилинган бўлиб, унинг захарлилиги нисбатан паст ҳамда вирусга қарши юқори фаоллик намоён қилади. Кейинчалик кеч пайдо бўлувчи интерферонлар синтезига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатадиган юқори молекуляр полифенол бирикма – Саврац препарати яратилди (Ершов Ф.И. ва ҳаммуаллифлар, 1991; Мелибоев О.Ю., 2001; Сайиткулов А.М. ва ҳаммуаллифлар, 2001).

Бу дори препаратлари гуруҳининг охирги вакили табиий келиб чиқишга эга макромолекуляр бирикма – газолондир. Юқоридагиларга ўхшаш бирикмалар гуруҳига шунингдек, ларифан ва ридостин препаратлари ҳам киритилиб, улар арбовирус ва рабдовирус инфекцияларини даволаш ҳамда олдини олиш учун қўлланиб келинган (Чекнев С.Б., 2001).

Шулар билан бир қаторда ЎзРФА Полимерлар кимёси ва физикаси

институти бир гуруҳ ходимлари томонидан госсиполли пахта целлюлозаси ҳосилалари ҳам синтез қилинган бўлиб, уларнинг интерферон индукторлик хоссаси амалда исботланган (Саримсаков А.А., Рашидова С.Ш., Арипова Т.У. 2010). Аммо уларнинг яллиғланишга қарши таъсири бўйича фармакологик фаоллиги тадқиқ қилинмай қолаётган эди, бу эса диссертациямизнинг мақсади ва илмий-амалий аҳамиятини белгилаб берди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1800223 “Айрим патологик ҳолатлар ривожланишининг молекуляр ва ҳужайравий механизмлари ва уларни тузатиш” (2019-2022 йиллар) мавзуси доирасида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мақсади полифеноллар сақлайдиган пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли флогогенлар билан чақириладиган асептик яллиғланиш жараёни кечишига пахта целлюлозаси ҳосиласининг таъсирини ўрганиш;
пахта целлюлозаси ҳосиласини узоқ муддатли қўллаш негизида пролиферация жараёни кечишининг хусусиятларини аниқлаш;
пахта целлюлозаси ҳосиласининг иситма туширувчи ва анальгетик хусусиятларини текшириш;
citoкинлар даражасини ўрганиш асосида пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллик механизмларини ёритиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида полифеноллар сақлайдиган пахта целлюлозаси ҳосиласи олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида лаборатория ҳайвонлари: зотсиз оқ каламушлар, сичқонлар ва куёнлардан фойдаланилган. Барча тажрибалар “Экспериментал тадқиқотларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни химоя қилиш” бўйича Европа конвенцияси қоидалари (1986) ва халқаро тавсияларга мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотлари ТТА қошидаги ОТМИТЛ базасида олиб борилиб, унда фармакологик, биокимёвий, гематологик, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

биринчи марта ўткир ва сурункали асептик яллиғланиш жараёнининг турли моделларида пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллиги ўрганилди;

пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллик механизмлари илк бор ёритиб берилди;

биринчи марта пахта целлюлозаси ҳосиласининг оғриқ қолдирувчи ва иситма туширувчи фаоллиги аниқланди;

Ўзбекистон ғўзасидан олинган целлюлоза ҳосиласининг захарлилик хоссалари клиник олди тадқиқотларда ўрганилди.

Тадқиқот ишининг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўтказилган экспериментал тадқиқотлар натижалари маҳаллий хомашёдан ўткир ва сурункали асептик артритни даволаш учун доривор восита сифатида тавсия этиладиган яллиғланишга қарши дори препаратини ишлаб чиқиш имконини беради. Ушбу ишланма, негизида турли хил яллиғланишлар ётадиган патологик ҳолатларни даволашда ишлатиладиган дори воситалари арсеналини кенгайтиради.

Ушбу диссертация ишида келтирилган экспериментал тадқиқотлар натижалари шифобахш ўсимликлар ва табиий полимерлардан олинган биологик фаол моддалар мажмуаси бўлган дори воситаларни яратиш истиқболларини очиб беради.

Ишлаб чиқиладиган дори воситалари юқори фаолликдаги воситалар бўлиб, ушбу хоссаси бўйича ҳозирда маълум бўлган ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларидан қолишмайди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги экспериментал тажрибаларда олинган натижалар етарли миқдордаги лаборатория хайвонларида, физиологик, фармакологик, фармакодинамик, биокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланган ҳолда олинганлиги ва натижаларни статистик қайта ишланганлиги, тадқиқот натижаларини амалий жихатдан бажарилиши, уларни республика ва халқаро конференцияларда кўп мартаба муҳокамадан ўтганлиги, натижаларни тақриз қилинадиган илмий нашрларда эълон қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши юқори фаоллиги биринчи марта исботланган. Илк бора экспериментал асептик артритларни даволашда ўрганилаётган бирикманинг юқори самарадорлиги илмий асослаб берилди. Яллиғланиш олди цитокинлари ва яллиғланишга қарши цитокинларга нисбатан юқори даражада коррегирловчи фаолликка эга бўлган бу дори воситасининг антигистамин, антикинин таъсири аниқланди. Шу билан бир қаторда пахта целлюлозаси ҳосиласининг кучли оғриқ қолдирувчи ва иситма туширувчи таъсири тажрибалар билан тасдиқланди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти олинган натижаларга асосланган амалий тавсияларни қўллашда акс этади, бунда пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллиги эталон ностероид яллиғланишга қарши дори воситаси (НЯҚДВ) - диклофенак натрийникига яқинлашган бўлиб, бу яллиғланиш олди цитокинлари ажралишининг камайиши ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши билан намоён бўлади. Олинган экспериментал тадқиқотлар натижаларига асосланиб, пахта целлюлозаси ҳосиласини потенциал яллиғланишга қарши восита сифатида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш тавсия этилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши фаоллигини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотларда олинган натижалар Тошкент шаҳар “Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази” масъулияти чекланган жамиятининг 2023 йил 6 октябрдаги 53-сонли буйруғи ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2023 йил 19 октябрдаги 444-сонли буйруғи билан илмий-тадқиқот

лабораториялари амалиётига жорий қилинган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация мавзуси бўйича қилинган тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуман, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика даражасидаги конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш нашр қилинган бўлиб, шулардан Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та, жумладан, 4 та маҳаллий ва 2 та хорижий журналларида нашр қилинган. **Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 107 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсади ҳамда вазифалари, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва техника тараққиётининг устувор йўналиши билан мувофиқлиги асослаб берилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, шунингдек, диссертация мавзусини у бажарилган муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан мослиги кўрсатиб ўтилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, унинг объекти, предмети ҳамда усуллари келтирилган. Унда ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ҳамда амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг биринчи боби **“Замонавий яллиғланишга қарши дори воситалари”** деб номланиб, унда маҳаллий ва хорижий илмий адабиётлардаги замонавий яллиғланишга қарши дори воситалари тўғрисидаги маълумотлар шарҳланган. Яллиғланишга қарши дори воситаларининг хоссалари, таъсир қилиш механизмлари, қўллашга кўрсатмалар ва ножўя таъсирлари батафсил келтириб ўтилган. Шу билан бирга, полифенол бирикмалар асосида синтез қилинган янги препаратларининг хусусиятлари кенг баён этилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида қўйилган вазифаларини ҳал этиш учун қўлланилган тадқиқот объекти тавсифи, услублари ва услубий ёндашувлари келтирилган. Диссертация иши пахта целлюлозаси ҳосиласининг фармакологик хоссаларини ўрганишга бағишланган. Экспериментал текширувлар вазни 140-160 г бўлган жинсий етук оқ эркак каламушларда, 18-22 г оғирликдаги эркак оқ сичқонлар ва 2,5-3,3 кг вазндаги эркак қуёнларда ўтказилди. Тадқиқ қилиш учун профессор А.А.Саримсоқов раҳбарлигида ЎзРФА Полимерлар физикаси ва кимёси институти бир гуруҳ ходимлари томонидан синтез қилинган пахта целлюлозаси ҳосиласи (ПЦХ) кукуни

олинди. ПЦХ нинг яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш учун экспериментал асептик артритнинг мумтоз моделлари қўлланилди. Бунда турли хил флогоген моддаларнинг эритмалари қуйидаги концентрацияларда олинди: декстран (6%), гистамин (0,1%), формалин (2%), каррагенин (1%) ва Фрейнд адьюванти эритмаси. ПЦХ ва диклофенакнинг антипролифератив таъсирини ўрганиш “пахта гранулемаси” моделида амалга оширилди. Қоннинг кинин тизими фаоллигига ПЦХнинг таъсири Г.С.Пасхина моделида ўрганилди. ПЦХнинг липидлар перекисли оксидланиш маҳсулотлари: ацилгидроперекис (АцГП) ва малон диальдегиди (МДА) миқдорига таъсири тетрахлорметан билан чақирилган ўткир токсик гепатит моделида текширилди. Шу билан бирга, ўрганилаётган дориларнинг биокимёвий ва гематологик кўрсаткичларга таъсири ўткир ва сурункали яллиғланишнинг турли моделларида ўрганилди. Фрейнд адьюванти билан чақирилган сурункали артрит моделидаги алоҳида тажриба серияларида дори воситаларини қоннинг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири текширилди. Аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), ишқорий фосфотаза (ИФ), гамма глутамилтрансфераза (ГГТ) фаоллиги, глюкоза, холестерин, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин миқдори ВА-88А биокимёвий анализаторида аниқланди. Текшириш учун юқоридаги дори воситаларини каламушларда профилактик ва терапевтик қўллангандан кейинги қон зардоби намуналаридан фойдаланилди. Интерлейкин - 1 β (ИЛ - 1 β), интерлейкин - 10 (ИЛ-10), ўсма некрози омили- α (ЎНО - α) ва С - реактив оқсилни (СРО) иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида аниқлаш учун Human Diagnostics ва Вектор-Бест (Россия) лаборатория тўпламларидан фойдаланилди.

Тадқиқотлар натижалари Biostat 2009 дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда, $M \pm m$ тавсифлари аҳамиятини ва тадқиқ этилаётган танловлардаги фарқларни Стъудент t-мезонлари бўйича баҳолаш орқали вариацион статистикаси усулига мувофиқ статистик ишлов беришдан ўтказилди. Таққосланган гуруҳлардаги фарқлар 95% ($p < 0,05$) аҳамиятлик даражасида ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг **"Пахта целлюлозаси ҳосиласининг турли флогогенлар билан чақирилган асептик артритлар кечишига таъсирини ўрганиш"** деб номланган учинчи бобида ПЦХнинг турлича таъсир механизмига эга флогогенлар билан чақирилган асептик артрит моделларидаги яллиғланишга қарши фаоллигини экспериментал ўрганиш натижалари келтирилган. Биринчи босқичдаги тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, яллиғланишга қарши воситалар таъсирида каламушлар панжа шиши ривожланиши бостирилади. Декстранли яллиғланишни камайтирилиши лаброцитлардан гистамин ажралишини тўхтатилиши билан боғлиқ. Эталон ностероид яллиғланишга қарши дори воситаси - диклофенакни профилактик қўлланилиши ҳайвонларнинг шишган панжалари ҳажмини 1 соатдан кейин 41,0% га, 2 соатдан кейин - 43,0%, 3 соатдан кейин - 45,0% ва 4 соатдан кейин 47,0% га камайтирди. ПЦХ нинг превентив қўлланилиши ҳам яққол ифодаланган яллиғланишга қарши фаолликни намоён этди: 10 мг/кг дозада

мазкур дори воситасининг яллиғланишга қарши фаоллиги ўтказилган экспериментнинг даврларига қараб 24,0-28,0% ни ташкил қилди ва дозани 25 мг/кг гача ошириш эса антифлогген самарани ортишига олиб келди. Шу билан бирга, у 50 мг/кг дозада яллиғланиш жараёнини диклофенак билан деярли тенг даражада камайтирди.

1-жадвал

Пахта целлюлозаси ҳосиласи (ПЦХ) ва диклофенакнинг декстран билан чақирилган асептик артрит кечишига таъсирини қиёсий ўрганиш (M±m, n=6)

| Гуруҳлар | Доза мг/кг | Панжа ҳажми, см ³ | | | | |
|-------------------|------------|------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | Дастлаб-ки | 1 соат | 2 соат | 3 соат | 4 соат |
| Назорат | - | 0,67±0,02 | 1,62 ±0,08* | 1,55 ±0,07* | 1,51 ±0,06* | 1,42±0,07* |
| ПЦХ | 10 | 0,64±0,03 | 1,36±0,09* | 1,29 ±0,09* | 1,25±0,08* | 1,18±0,06* |
| ПЦХ | 25 | 0,71±0,03 | 1,34 ±0,08* | 1,27 ±0,05* | 1,22 ±0,06* | 1,16±0,05* |
| ПЦХ | 50 | 0,69±0,04 | 1,28±0,11* | 1,23 ±0,10* | 1,18±0,10* | 1,12±0,07* |
| Диклофенак натрий | 10 | 0,68±0,04 | 1,24±0,09* | 1,18±0,08* | 1,14±0,10* | 1,08±0,11* |

Эслатма: * белгиси - тегишли гуруҳлар ҳайвонлари бошланғич кўрсаткичларидан ишончли фарқи.

Шундай қилиб ПЦХ декстран билан чақирилган экспериментал асептик артритда яққол ифодаланган яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди ва ўзининг антиэкссудатив фаоллиги бўйича кучли ностероид яллиғланишга қарши препарат бўлмиш - диклофенакдан қолишмайди. Шу билан бирга, ПЦХ антигистамин таъсир кўрсатганлигини ҳам асослаш мумкин.

Гистамин билан кўзғатилган асептик артритда ПЦХ турли дозаларининг антифлогген фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, гистамин инъекцияси назорат гуруҳидаги каламушлар панжа ҳажмини дастлабки ҳажмга нисбатан 2,3-2,5 баравар ошишига олиб келди ва шиш тажрибанинг тўртинчи соати охиригача юқори даражада сақланиб қолди. 10, 25 ва 50 мг/кг дозаларда ПЦХ билан превентив даволанган ҳайвонлар гуруҳида каламуш панжа ҳажмининг катталаниши сезиларли даражада камроқ бўлди. Дори воситасининг яллиғланишга қарши фаоллиги қиймати тажриба бошланишидан бир соат ўтгач мос равишда 16,0; 27,2 ва 38,3%, иккинчи соат охирига келиб - 19,2; 31,5 ва 42,4% ни ташкил этди. Декстранли яллиғланишни бостирилиши лаброцитлардан гистамин ажралишини тўхтатилиши билан боғлиқ.

Каламушлар панжасида яллиғланишнинг формалинли модели ҳам янги потенциал яллиғланишга қарши препаратларни, ҳам яллиғланиш жараёнининг ривожланиш механизмини ўрганиш учун ўтказилди. Формалин киритилгандан сўнг, панжа ҳажми катталаниши тажрибанинг олтинчи соатида максимумга

етди (2,5 баравардан ортиқ) ва бу тажрибанинг биринчи куни охиригача сақланиб қолди. Бундан фарқли равишда, ПЦХ киритилган ҳайвонларда панжа ҳажмининг катталаниши дастлабки кўрсаткичлар билан солиштирганда сезиларли даражада кам бўлганлиги қайд этилди. Шундай қилиб, агар назорат гуруҳидаги каламушларда панжалар ҳажмининг ўсиши бошланғичга нисбатан максимал 141,7% ни ташкил этган бўлса (олтинчи соатда), олдиндан 10 мг/кг дозада ПЦХ киритилган ҳайвонларда бу кўрсаткич 113,5%, 25 мг/кг дозада эса 100,0% ни ташкил этди. Дори воситаси дозасини 50 мг/кг гача ошириш яллиғланишга қарши таъсирнинг кучайишига олиб келди ва панжанинг ҳажми дастлабки ҳажмга нисбатан 91,7% ни ташкил этди. Айтилиши вақтда диклофенак киритилган ҳайвонларда бу кўрсаткич 83,0% ни ташкил этди. Шуниси эътиборга лойиқки, вақт ўтиши билан дори воситасининг яллиғланишга қарши самараси ўсиб борди. Олинган натижалардан кўриш мумкинки, дори воситасининг дозасини 2,5 марта ошириш унинг яллиғланишга қарши фаоллигини деярли икки баравар ошишига олиб келди. Солиштирув препарати диклофенак кузатувнинг даврларига қараб 38,5% дан 51,9% гача яллиғланишга қарши фаоллик намоён қилди. Кўриниб турибдики, ўрганилаётган пахта целлюлозанинг госсиполли ҳосиласи ўзининг фармакологик фаоллиги бўйича диклофенакдан амалий жиҳатдан деярли қолишмайди.

Каррагенинли яллиғланиш модели нафақат янги потенциал яллиғланишга қарши дори воситаларини текширишда, балки яллиғланиш жараёнининг ривожланиш механизмларини ўрганиш учун ҳам қўлланади. Бунда каррагенинни субплантар инъекция қилгандан сўнг яллиғланишнинг кардинал белгилари дарҳол ривожланиши билан бошқа флогогенлардан сезиларли фарқ қилади. Экспериментал тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, флогоген киритилгандан 1, 2, 3 ва 4 соат ўтгач, панжаларнинг ҳажми бошланғич кўрсаткичга нисбатан мос равишда 82,5%; 101,6%; 141,2% ва 131,7% га ошди. Кўриш мумкинки, экссудатив жараён тажрибанинг 3-4 соатида энг юқори даражада бўлиши каррагениннинг яллиғланиш жараёни ривожланишига икки фазали таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Олдиндан ПЦХ киритилган ҳайвонларда экссудация жараёнининг ривожланиш интенсивлиги препаратнинг дозасига боғлиқ ҳолда кучсиз ифодаланади. Препаратнинг 10 мг/кг дозасида яллиғланишга қарши фаоллиги 26,9%, 25 ва 50 мг/кг дозаларда эса мос равишда 29,2% ва 38,2% ни ташкил этди. Таъкидлаш керакки, ўрганилаётган бирикманинг яллиғланишга қарши фаоллиги 1 соатдан кейин яққол намоён бўлиб, 3-4 соатда максимал қийматга эришилди ва тажрибадан 24 соат ўтгач ҳам фаоллик сақланиб қолди, назоратдаги каламушларда эса бу вақтда панжалар ҳажми дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 46,0% га ошган ҳолда қолди. Олинган натижаларни умумлаштириб, ПЦХ нинг каррагенинли асептик артритда яққол ифодаланган яллиғланишга қарши таъсири бор, деган хулосага келиш мумкин.

Ўрганилаётган янги дори воситаларининг антиэкссудатив таъсирини тўлиқ тавсифлаш учун асептик перитонит усули қўлланади. Пахта целлюлозаси ҳосиласи ва диклофенак натрий қорин бўшлиғида флогоген таъсиридаги экссудация жараёнига яъни экссудат ажралишини камайтиришга

бир йўналишда таъсир қилади. Шундай қилиб, агар назорат гуруҳи каламушларида қорин бўшлиғига ажралган экссудат ҳажми $2,82 \pm 0,15$ мл бўлса, олдиндан 10, 25 ва 50 мг/кг дозада ПЦХ киритилган каламушларда бу кўрсаткич мос равишда 18,8%, 33,3% ва 43,6% га камайди. Аини дамда, 10 мг/кг дозада диклофенак натрий киритилган каламушларда экссудат ҳажми 49,3% га камайди. Шуниси эътиборга лойиқки, 50 мг/кг дозада ПЦХ ва 10 мг/кг дозада диклофенак натрий киритилган ҳайвонлар гуруҳида олинган натижалар тафовути статистик жиҳатдан бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилмади. Бинобарин, ушбу тажриба натижалари ПЦХ турли флогогенлар билан чақирилган яллиғланишнинг экссудатив босқичини диклофенак натрий билан деярли бир хилда ингибирлайди, деган хулосанинг тўғрилигини ишончли тарзда исботлайди.

Яллиғланишда экссудация билан бир қаторда пролиферация жараёни ҳам ривожланади. Ушбу жараён "пахта шарчалари" имплантацияси моделида ўрганилади.

Бунда ПЦХ 10, 25 ва 50 мг/кг дозаларда ҳўл пахта шарчаларининг вазнини мос равишда 13,9%, 45,7% ва 49,0% га, диклофенак натрий эса 52,4% га камайтирганлиги қайд этилди. Ушбу натижалар ПЦХ экссудация жараёнини диклофенак натрийга яқин кучда ингибирлашини яна бир бор тасдиқлайди. Шу билан бир қаторда, ПЦХ нинг юқорида келтирилган дозаларида пахта шарчалари қуруқ вазнини камайиши мос равишда 27,9%, 44,0% ва 47,4% ни, диклофенак натрий таъсирида эса 55,2% ни ташкил этганлигини аниқладик. Кўриниб турибдики, катта дозада ПЦХнинг антипролифератив фаоллиги диклофенак натрийникидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмайди.

Ушбу тажриба натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, НЯҚДВ каби ПЦХ ҳам нафақат экссудация жараёнини, балки пролиферация жараёнини ҳам сезиларли даражада ингибирлар экан.

Пахта целлюлозаси ҳосиласи яққол ифодаланган яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлганлигидан унинг экспериментал гипертермия жараёнига таъсирини ўрганиш қизиқиш уйғотиши шубҳасиз. Шу режа асосида ўтказилган тажрибалар натижалари ПЦХ нинг яққол ифодаланган иситма туширувчи таъсирга эга эканлигини кўрсатди. Демак, агар хамир ачитқиси (20% ли суспензияси ҳайвон вазнининг ҳар 100 г га 1,0 мл дозада тери остига киритиш) таъсирида тана ҳарорати 8 соат давомида бошланғич кўрсаткичлардан максимал 3-3,2% га кўтарилиб ($1,12-1,23^{\circ}\text{C}$) ва кейинги уч соат ичида аҳамиятсиз ўзгаришлар билан сақланиб қолган бўлса, диклофенак натрий киритилган ҳайвонларда эса бу кўрсаткич бир соатдан кейин 1,7% га камайди, кейинчалик ушбу самара ўсиб борди ва тажрибанинг учинчи соати охирига келиб тана ҳарорати дастлабки қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилмади.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, ПЦХ таъсирида ҳайвонларнинг тана ҳарорати тегишли кузатув даврларида ҳам пасайган. Ушбу иситма туширувчи таъсирнинг дозага боғлиқлиги аниқланди, бунда энг кескин гипотермик самара препаратни 50 мг/кг дозада қўллашда қайд этилди

ва назорат билан солиштирганда тана ҳароратининг пасайиши 31,4% ни ташкил этиб, диклофенак натрий киритилган ҳайвонлардан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади. Шуниси эътиборга лойикки, кузатув муддатининг ошиб бориши билан гипертермик самара ҳам ошиб борди, бунда дори воситаларининг катта дозасида энг юқори натижалар қайд этилди. Демак, ПЦХ иситма туширувчи таъсирга ҳам эга бўлиб, бу ҳоссаи бўйича диклофенак натрийдан деярли қолишмайди.

Яллиғланишга қарши таъсирга эга моддалар оғриқ қолдирувчи фаолликка ҳам эга бўлишади. Ҳайвонларнинг оғриқ сезувчанлигига ПЦХ нинг таъсирини ўрганиш бўйича оқ сичқонларда ўтказилган "тиришиш" модели натижаларига кўра, ПЦХ яққол ифодаланган оғриқ қолдирувчи самара намоён қилади. Шундай қилиб, 10, 25 ва 50 мг/кг дозада ПЦХ киритилган ҳайвонларда сирка кислотасини қорин бўшлиғига юборилгандан кейин 10 дақиқа ичида тиришишлар сони мос равишда 16,0%, 24,0% ва 46,5% га, диклофенак натрий қабул қилган ҳайвонларда эса - 41,8% га камайди. Кўриниб турибдики, ПЦХ айниқса юқори дозаларида, диклофенак натрий билан тенглашадиган даражада оғриқ қолдирувчи таъсир кўрсатди. Бу хулоса "иссиқ пластинка" модели бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари билан ҳам ўз тасдиғини топди. Шундай қилиб, ПЦХ нинг 10, 25 ва 50 мг/кг дозаларини қўллаганда сичқонларнинг иссиқ пластинкага реакцияси бошланиш вақти мос равишда 14,0%, 51,5% ва 78,4% га ошди. Худди шу шароитда, диклофенак натрий киритилган ҳайвонларда самара 64,6% ни ташкил этди.

2-жадвал

Сиркали "тиришишлар" ва иссиқ пластинка моделлари бўйича пахта целлюлозаси ҳосиласи (ПЦХ) ва диклофенак натрийнинг оғриқ қолдирувчи фаоллиги ($M \pm m$, $n=6$)

| Дори воситаси | Доза, мг/кг | 10 дақиқадаги "тиришишлар" нинг мутлақ сони | Фармакологик фаоллик, % | Латент давр, сонияларда | Фармакологик фаоллик, % |
|-------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Назорат | - | 38,66±1,27 | - | 27,83±2,52 | - |
| ПЦХ | 10 | 32,50±1,43* | 15.9 | 31,67±2,70 | 13.8 |
| ПЦХ | 25 | 29,33±2,27* | 24.1 | 42,17±4,55* | 51.5 |
| ПЦХ | 50 | 20,67±1,41* | 46.5 | 49,66±3,26* | 78.4 |
| Диклофенак натрий | 10 | 22,50±1,19* | 41.8 | 45,81±3,41* | 64.6 |

Эслатма * - назорат билан солиштирганда статистик аҳамиятли тафовут.

Бинобарин, ПЦХ диклофенак натрийдан қолишмайдиган даражада яққол ифодаланган оғриқ қолдирувчи таъсирга эга эканлиги қайд этилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби **“Пахта целлюлозаси ҳосиласининг сурункали яллиғланиш жараёни кечишига таъсирини ўрганиш”** га бағишланган. Каламушлардаги адьювант индуцирланган артрит (АИА) модели клиник кечиши бўйича инсон бўғимининг сурункали аутоиммун яллиғланишига ўхшайди. Фрейднинг тўлиқ адьюванти(ФТА) билан чақирилган РА ривожланишига ПЦХнинг таъсирини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, тажриба бошланганидан 3 кун ўтгач, назорат гуруҳидаги ҳайвонларда панжалар ҳажми дастлабки ҳолатига нисбатан 232,2% га катталашди. Тадқиқотнинг кейинги даврларида ушбу самаранинг ошиши кузатилди ва 14-куннинг охирига келиб максимал даражага яъни 266,1% га етди. Бундан фаркли равишда, ПЦХ ва диклофенак натрий киритилган гуруҳларда панжа шишининг ошиб бориш даражаси камроқ эди. Шундай қилиб, ПЦХ киритилган каламушларда панжалар ҳажмининг бошланғичга нисбатан катталаниши тажрибанинг 3, 7, 10 ва 14 - кунларида мос равишда 173,7%, 178,9%, 182,4% ни, диклофенак натрий киритилганларда эса юқоридаги муддатларда тегишлича 165,5%, 170,7%, 174,1% ва 175,8% ни ташкил этди.

Бинобарин, диклофенак натрий каби ПЦХ ҳам аутоиммун артритнинг ривожланишига тормозловчи таъсир кўрсатади. Мазкур хулоса дори воситаларининг ЯҚФ қийматлари натижалари билан яққол тасдиғини топди. Агар ушбу қиймат ПЦХ қабул қилган каламушлар гуруҳида 27,7, 29,2, 30,7 ва 33,1% бўлса, диклофенак натрий киритилганларида кузатувнинг тегишли даврларида мос равишда 29,9, 31,2 32,7 ва 35,0% ни ташкил этди.

Ушбу бирикманинг шаклланган аутоиммун патология кечишига таъсирини ўрганиш натижалари кўрсатишича, назорат гуруҳи ҳайвонларида панжалар ҳажмининг ўсиши тажриба бошланишида (ФТА киритилгандан кейин 14-куни) дастлабки кўрсаткичлар билан солиштирганда 266,7% ни ташкил этган бўлса, кейинчалик у авж олди ва бир ҳафтадан сўнг 275,0% ни, икки ҳафта ўтгач 286,7% ташкил этди, кейинчалик яллиғланиш жараёни кучайишда давом этди. Бундан фарқ қилиб, ПЦХ билан 7 кунлик даволанишдан сўнг, яллиғланишнинг интенсивлиги 20,6% га, икки ҳафталик даволашдан кейин эса 34,3% га камайди, диклофенак натрий билан даволанган каламушларда эса тегишли кузатув даврларида яллиғланишнинг тормозланиши мос равишда 24,2 ва 36,6% ни ташкил этди.

Демак, ПЦХ ва диклофенак натрийни терапевтик мақсадларда қўллаш яққол ифодаланган фармакотерапевтик таъсир кўрсатади ва фаоллиги бўйича бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилмайди. Бу хулоса яллиғланиш жараёнининг ҳолатини балларда ҳисоблаш натижаларида ҳам ўз тасдиғини топди. Олинган натижалар таҳлилига шуни кўрсатдики, кузатув даврининг узайиши билан бўғимларнинг шикастланиш даражаси ортиб боради, яъни

ФТА кўзгатадиган бўғимларнинг шикастланиши кучаяди ва мустақил равишда ортга қайтмайди. Аксинча, бир ҳафта давомида ПЦХ қабул қилган аутоиммун артритли каламушларда, патологик жараённинг ифодаланиш даражаси назорат гуруҳи билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада, яъни 16,6% га паст бўлганлиги қайд этилди. Шу билан бирга, патологик ҳолатнинг ифодаланганлик даражаси бошланғич билан солиштирганда 14% га паст бўлган. Даволаш давом эттирилган (28-кун) ҳайвонларда аутоиммун артрит (АИА) нинг оғирлик даражаси даволанмаган гуруҳга нисбатан 30% камроқ бўлиши қайд этилди. Деярли бир хил самара диклофенак натрий билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида қайд этилди, яъни ушбу гуруҳ ҳайвонларида даволанишнинг охирига келиб, патологиянинг балларда ифодаланган оғирлик даражаси назорат гуруҳига нисбатан 30,3% ни ва дастлабки кўрсаткичлар билан солиштирганда 38,2% ни ташкил этди. Ушбу натижалар аутоиммун артритга чалинган ҳайвонларда ПЦХ нинг яққол ифодаланган фармакотерапевтик самарасини акс эттиради.

Диссертациясининг бешинчи боби **“Пахта целлюлозаси ҳосиласининг антифлогген таъсир механизмини баъзи жиҳатлари”**га бағишланган. Бу мақсадда ўтказилган тажрибалар натижаси диклофенак натрий ва ПЦХнинг яллиғланишга қарши таъсир механизми буйрак усти безлари функцияси билан боғлиқ эмаслигидан далолат беради. Пахта целлюлозаси ҳосиласини превентив қабул қилган ҳайвонлар гуруҳида ҳамда назорат ва экспериментал гуруҳ каламушларида декстран билан чақирилган экссудация жараёнининг ривожланишида сезиларли фарқлар йўқлиги аниқланди. Агар буйрак усти безлари сақланган каламушларда декстран киритиш панжа ҳажмини 85,5% катталашини олиб келган бўлса, синов гуруҳида бу кўрсаткич 117,4% ни ташкил этди. Ушбу хулоса яллиғланишга қарши фаоллик кўрсаткичлари билан ҳам ўз тасдиғини топди. Яллиғланишга қарши фаоллик (ЯҚФ) назорат гуруҳида 37,9%, синов гуруҳида эса 33,9% ни ташкил этди. Мазкур ҳолат буйрак усти безлари етишмовчилиги бўлган беморларда синалаётган бирикманинг фармакологик таъсири без функцияси сақланган инсонлар билан деярли бир хил бўлишини кўрсатади.

Профессор В.В.Новицкий ва ҳаммуаллифлари (2018) таъкидлашича, яллиғланиш ўчоғидаги иммункомпетент хужайралар биологик фаол моддалар – цитокинларни ишлаб чиқаради, улар эса иммун жавоб кучини бошқаради ва яллиғланиш реакцияларида иштирок этадиган турли хужайравий элементларнинг функцияларини фаоллаштиради ёки супрессиялайди. Шунинг учун ҳам экспериментал ва клиник тиббиётда ревматоид артрит (РА) нинг оғирлик даражасини ва ўтказиладиган даволаш муолажаларининг самарадорлигини баҳолашда интерлейкинлар миқдори аниқланади.

Тадқиқ қилинаётган дори препаратларининг цитокинлар даражасига таъсирини ўрганиш бўйича ўтказилган тажриба натижалари шунини кўрсатдики, аутоиммун артритли ҳайвонлар периферик қонида Фрейндининг тўлиқ адьюванти (ФТА) киритилгандан икки ҳафта ўтгач, интакт ҳайвонларга нисбатан яллиғланиш олди интерлейкини - ИЛ-1β

концентрацияси деярли 5,5 баравар ва $\dot{Y}NO\alpha$ 2,5 баравар юқори бўлиши қайд этилди. Шу фонда яллиғланишга қарши цитокин - ИЛ-10 даражаси 2 баравардан кўпроққа камайди. Бундан фарқли равишда, назорат гуруҳи билан солиштирганда ПЦХ қабул қилган ҳайвонлар гуруҳида ИЛ-1 β концентрацияси 66,0% га, $\dot{Y}NO\alpha$ эса 35,1% га паст бўлиши кузатилди. Профилактик режимда диклофенак натрий билан даволанган ҳайвонларда ИЛ-1 β ва $\dot{Y}NO\alpha$ концентрациясида деярли бир хил ўзгаришлар кузатилди, яллиғланишга қарши интерлейкин ИЛ-10 миқдори эса 83,4% га кўпайди.

Шундай экан, ушбу тажрибада келтирилган натижалар ФТА билан чақирилган сурункали яллиғланиш жараёнини бостиришда ўрганилаётган дори воситаларининг юқори самарадорлигини кўрсатади, бу яллиғланишга қарши интерлейкинлар даражасининг ошиши ва яллиғланиш олди интерлейкинлари даражасининг камайиши билан намоён бўлади.

ПЦХ ва диклофенак натрий даволовчи мақсадда қўлланганда ИЛ-1 β даражаси мос равишда 60,2 ва 66,1% га, $\dot{Y}NO\alpha$ эса 43,8 ва 53,3% га камайди. Шуниси эътиборга лойиқки, назорат гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирганда ҳар иккала дори препарати яллиғланишга қарши интерлейкин ИЛ-10 даражасини мос равишда 2,41 ва 2,57 баравар ошишига олиб келди. Шу билан бирга, ушбу интерлейкин миқдори назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади.

Бинобарин, агар ФТА инъекцияси яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар даражасини сезиларли ўзгаришига олиб келадиган бўлса, ПЦХ ва диклофенак натрийни даволаш ва профилактик мақсадда қўллаш уларни бутунлай бартараф қилади, бу эса тадқиқ қилинаётган дори воситаларининг юқори яллиғланишга қарши фаоллигини кўрсатади.

Ушбу хулоса яллиғланиш жараёни фаоллигини аниқлайдиган муҳим лаборатор кўрсаткичларидан бири бўлган С-реактив оксил миқдорини аниқлаш бўйича ўтказилган алоҳида тажриба сериялари натижалари билан мос келади. Шундай қилиб, агар интакт гуруҳ ҳайвонларида С-реактив оксил даражаси $1,04 \pm 0,09$ ХБ/л бўлса, назорат гуруҳидаги ҳайвонларда у 6,5 баравардан кўпроққа ошди, бу яллиғланиш жараёнининг юқори даражасидан далолат беради. Аксинча, ПЦХ билан превентив даволанган ҳайвонларда даволанмаган гуруҳга нисбатан 61,6% га, диклофенак натрий билан даволанган каламушлар гуруҳида эса 65,1% га камайди. Шунини таъкидлаш керакки, яллиғланишга қарши дори воситалари билан даволанган ҳайвонларда С-реактив оксил концентрациясининг кучли даражада пасайишига қарамасдан, соғлом ҳайвонларга нисбатан мос равишда 149,0 ва 126,0% га юқорилигича сақланиб қолди. Олинган натижалар АИА бўлган ҳайвонларда ПЦХ нинг профилактик мақсадда қўлланилганда сезиларли яллиғланишга қарши фаоллигидан далолат беради. Ушбу хулоса ривожланган аутоиммун артрит фониде ПЦХ ни даволовчи восита сифатида қўлланилган катор тадқиқот сериялари натижаларида ҳам ўз тасдиғини топган.

Демак, ПЦХ ни ҳам профилактик, ҳам терапевтик мақсадда

қўлланилиши ФТА билан чақирилган аутоиммун асептик артритли хайвонларда С-реактив оксил даражасини сезиларли даражада камайтиради. Лейкоцитлар ҳар хил яллиғланиш медиаторларининг асосий ишлаб чиқарувчилари бўлганлиги сабабли, турли моделдаги асептик артритли хайвонларда ПЦХ нинг гематологик кўрсаткичларга таъсирини ўрганиш катта қизиқиш уйғотди.

Шу йўналишдаги тажриба натижаларига кўра, назорат билан солиштирганда, дори воситаси юқори дозада (50 мг/кг) лейкоцитлар сонини 51,0% га, лимфоцитларни эса 42,1% га камайтирди. Шу билан бирга, моноцит, базофил ва эозинофиллар аралашмаси микдори 31,6% га, гранулоцитлар эса 32,8% га камайди. Ушбу фонда тромбоцитлар даражаси 26,6% га, тромбоцит даражаси эса 22,4% га камаяди. 10 ва 25 мг/кг дозадаги ПЦХ бир йўналишда таъсир кўрсатди, аммо уларнинг фармакологик самараси кам ифодаланган эди. Таъкидлаш лозимки, диклофенак натрий билан даволанган хайвонлар гуруҳидаги кўрсаткичлар, экспериментнинг биринчи соатида ҳам учинчи соатида ҳам 50 мг/кг дозада ПЦХ қабул қилган хайвонлар гуруҳи маълумотлари билан деярли бир хил эканлиги қайд қилинди.

Бинобарин, ПЦХ ва диклофенак натрийнинг яллиғланишга қарши таъсири каррагенин билан чақирилган асептик артритли хайвонларда гематологик кўрсаткичлардаги сезиларли ўзгаришларни яққол бартараф қилиш билан бирга кечади ва бу ўрганилаётган доривор бирикмаларнинг антифлоген самарасини тасдиқлайди.

Ўрганилаётган дори воситалари таъсирида ФТА билан чақирилган сурункали артритли хайвонларнинг гематологик кўрсаткичларида яққол ифодаланган ижобий ўзгаришлар қайд этилди. ПЦХ таркибида полифенол бирикма мавжуд бўлганлиги сабабли, уни антиоксидант таъсирга ҳам эга, деб тахмин қилиш мантиқан тўғри бўлади.

Антиоксидант таъсири даражасини ўрганиш бўйича ўтказилган тажрибалар натижалари шуни кўрсатдики, классик прооксидант - тетрахлорметан билан чақирилган ўткир токсик гепатитли каламушларда липидларнинг перекисли оксидланиш маҳсулотлари - ацилгидроперекис ва малон диальдегиди концентрациясининг мос равишда 78,0% ва 61,4% га ошишига олиб келди, гепатотоксин билан бирга ПЦХ қабул қилган хайвонларда эса бу кўрсаткичлар 38,4% ва 33,3% га камайди ҳамда соғлом каламушларникидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади. Бу кўрсаткичлар ПЦХ нинг антиоксидант таъсири мавжудлигини ишончли далилидир. Шу билан бирга, ПЦХ антикинин таъсир кўрсатади, бу эҳтимол унинг антифлоген таъсири механизмларидан бири бўлиши мумкин.

Диссертациянинг олтинчи боби **“Пахта целлюлозаси ҳосиласининг клиник олди токсикологик тадқиқотлари”** га бағишланган. Оғиз орқали бир марталик киритилганда ПЦХ кам токсик бирикма ҳисобланади (>5000 мг/кг). Узок муддатли қўлланганда у каламушларнинг умумий ҳолати ва тана вазнида, гематологик, биокимёвий кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришларга олиб келмайди, шунингдек, оксил ва липид метаболизми

параметрларига салбий таъсир кўрсатмайди. Бунда назорат ва тажриба гуруҳларидаги ҳайвонларнинг ички аъзолари, шиллиқ қават ва сероз пардаларини макроскопик текшириш натижаси барча аъзоларнинг морфофункционал ҳолатида пахта целлюлозаси ҳосиласининг токсик таъсиридан келиб чиқиши мумкин бўлган алоҳида ўзгаришлар кузатилмаганлигини кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

1. Пахта целлюлозаси ҳосиласи турли флогогенлар билан чақириладиган асептик яллиғланишларда юқори антиэкссудатив ҳамда антипролифератив таъсир кўрсатади ва унинг яллиғланишга қарши фаоллиги диклофенакникига жуда яқин.
2. Профилактик ва даволовчи схемаларда қўлланилганда пахта целлюлозаси ҳосиласи адъювант Фрейнд билан чақирилган сурункали аутоиммун яллиғланиш ривожланишини тўхтатади.
3. Пахта целлюлозаси ҳосиласи яққол анальгетик ва иситма туширувчи ҳусусиятига эга.
4. Пахта целлюлозаси ҳосиласининг яллиғланишга қарши таъсир механизми асосида унинг нафақат антиоксидантлик хоссаси, балки яллиғланиш олди цитокинлари (ИЛ-1 β , ЎНО- α) ва яллиғланишга қарши цитокин (ИЛ-10), шунингдек С-реактив оксил даражасига коррегирловчи таъсири ҳам ётади.
5. Пахта целлюлозаси ҳосиласи бир марта ва узоқ муддатли қайта юборилганда интеграл кўрсаткичларга, баъзи гематологик ва биокимёвий параметрларга сезиларли салбий таъсир кўрсатмади, бу унинг сут эмизувчи жонзотлар организми учун безарарлиги ҳамда токсик таъсири йўқлигининг мезонидир.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ

МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЮЛДАШЕВ ЖУРАБЕК ИСАЖАНОВИЧ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОЙ
ХЛОПКОВОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2021.1.PhD/Tib1723.

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 "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Рахманов Алишер Худайбердиевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в « ____ » часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2024 г.).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Изучению универсальности пускового механизма развития патологического процесса ведущая роль в запуске которого принадлежит системному воспалительному ответу в настоящее время уделяется большое внимание. Воспалительный процесс является узловым звеном в развитии многих патологий, для лечения которого широкое применение находят противовоспалительные средства стероидной и нестероидной структуры. Однако применение последних чревато развитием осложнений вплоть до смертельных исходов. Поэтому необходим поиск лечебных средств, позволяющих усилить не специфическую резистентность организма для получения стойкого терапевтического эффекта. Считается, что лекарственная индукция интерферонов поддерживает клеточную защиту, делая её эффективной против активно развивающегося воспаления.

Современная концепция воспаления рассматривает воспаление с позицией решающего участия в нем окислительного стресса, так как к настоящему времени накопились множества клинических и экспериментальных данных доказывающих важную роль активированных метаболитов кислорода и других радикалов в патогенезе воспаления, в возникновении и развитии всех его основных стадий. Принято считать, что наибольшую роль в многообразном влиянии флаваноидов на организм человека играют их антиоксидантные свойства. Последнее прямо или косвенно ослабляет и предупреждает повреждения клеток свободными радикалами, так называемыми реактивными формами кислорода.

Госсипол - типичный представитель полифенольных соединений обладает множеством фармакологических свойств. Однако высокая токсичность резко ограничивает его широкое применение. Исходя из этого создан ряд препаратов производных госсипола которые проявляют отчетливый иммуномодулирующий эффект. Синтезирован и полимерный комплекс госсипола - целлагрип, обладающий низкой токсичностью и высокой активностью стимулировать синтез интерферона. Под влиянием этого соединения существенно стимулируется синтез цитокинов, среди которых известно соединения про- и противовоспалительного действия. Исходя из этого можно полагать, что целлагрип может существенно изменять течение асептического воспаления. Поскольку целлагрип рекомендован для лечения острых вирусных инфекций сопровождающихся воспалительным процессом, важный интерес представляла исследование особенности течения воспалительного процесса на фоне применения соединений представляющие собой полимерный комплекс госсипола и целлюлозы. Однако, данное проблема остается недостаточно изученным. В связи с этим мы сочли целесообразным исследовать антифлогенную активность производной хлопковой целлюлозы на различных моделях воспаления.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, указе № УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 «О мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли в 2016-2020 гг.» от 16 сентября 2016 г., № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 года и других нормативно-правовых актов, касающихся данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология», «Разработка и производство новых технологий для производства новых, в том числе наноструктурированных, оригинальных, импортозамещающих, экспортно-ориентированных субстанций, лекарственных средств и медицинских изделий на основе существующего растительного, животного и другого сырья в Республике Узбекистан».

Степень изученности проблемы. Госсипол был впервые обнаружен и выделен в виде неочищенного пигмента Лонгмором (Longmore, 1886) при очистке сырого хлопкового масла. Исследование фармакологической активности низкомолекулярных полифенольных соединений выделенных из хлопка, проводились многими исследователями. Высокая токсичность полифенольного соединения госсипола ограничивало его широкое применение в медицинской практике, по этому были созданы высокомолекулярные соединения на основе натриевой соли карбоксиметил целлюлозы. Наряду с кагоцелом в этом направлении был синтезирован рагосин являющийся азометиновым производным госсипола. Оба препарата показаны в лечении не только гриппа, но и в вирусных гепатитах, хламидиозах. Ученым Узбекистана был синтезирован продукт конденсации госсипола с В-амино-этил серноокислым натрия, который проявлял высокий противовирусный активность при относительно низкой токсичности. В последующем был разработан препарат Саврац - высокомолекулярное соединение природного происхождения обладающей стимулирующим действием на синтез позднего интерферона. Последний представитель из этой группы препаратов - газолidon - высокомолекулярное соединение природного происхождения. Подобным соединением также относится ларифан и ридостин, которые показаны для лечения и профилактики арбовирусных и рабдовирусных инфекций. Наряду с этим, группой сотрудников Института химии и физики полимеров АНРУз синтезировано одно из производных хлопковой целлюлозы – целагрип и на практике было доказано его интерферониндуцирующее свойство. Однако фармакологическая активность в плане их антифлогенного действия оставались не исследованным, что определило цель и научно-практическую

значимость диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии в рамках прикладного проекта № ПЗ-20170926458 Ташкентской медицинской академии на тему «Разработка нового противовоспалительного средства из сбора местных лекарственных растений» (2018-2020), а также с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы 01.1800223 «Молекулярно клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний, и их коррекция» (2019-2022 гг.).

Цель исследования: Исследование противовоспалительной активности модифицированных соединений хлопковой целлюлозы, содержащей полифенолы.

Задачи исследования:
изучение модифицированных соединений хлопковой целлюлозы на течение асептического воспаления, вызванного различными флогогенами;
установление особенности течения процесса пролиферации на фоне субхронического применения модифицированного соединения хлопковой целлюлозы;
определение жаропонижающих и анальгетических свойств модифицированного соединения хлопковой целлюлозы;
выяснение механизма противовоспалительной активности модифицированного соединения хлопковой целлюлозы на основе исследования уровня цитокинов.

Объектом исследования явился порок модифицированных соединений хлопковой целлюлозы, содержащей полифенолы.

Предметом исследования явился лабораторные животные: крысы, мыши и кролики с асептическим артритом, вызванным флогогенами с различными механизмами развития.

Материалы и методы исследования. экспериментальные исследования проведены на базе МНИЛ при Ташкентской медицинской академии. В работе использованы физиологические, фармакологические, биохимические, гематологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключаются в следующем:
впервые было исследована противовоспалительная активность модифицированного соединения хлопковой целлюлозы на различных моделях острого и хронического асептического воспаления;
впервые было изучена механизм противовоспалительной активности модифицированного соединения хлопковой целлюлозы;
- впервые была определена возможная болеутоляющая и жаропонижающая активность модифицированного соединения хлопковой целлюлозы;
были изучены доклинические токсикологические свойства модифицированного соединения хлопковой целлюлозы из хлопчатника Узбекистана.

Практическая значимость результатов исследования заключается

в следующем:

Результаты проведенных экспериментальных исследований позволили разработать противовоспалительное средство из местного сырья рекомендованное для лечения острых и хронических асептических артритов. Данная разработка расширяет арсенал средств лечения патологических состояний в генезе которых лежит воспаление различного происхождения.

Результаты экспериментальных исследований приведенных в данной диссертационной работе открыли перспективу для создания лечебных средств представляющих собой комплекс биологически активных веществ полученных из лекарственных растений и полимеров природного происхождения. Разработанные средства является высокоактивным средством и по своей активности не уступает известным противовоспалительным препаратам нестероидной структуры.

Достоверность результатов исследований основана на том, что данные, полученные в экспериментах на достаточном количестве лабораторных животных, с использованием адекватных фармакологических, физиологических, патофизиологических, биохимических, гематологических методов исследования и результаты обработаны статистически, результаты исследования были реализованы в практической форме, неоднократно обсуждались на республиканских и международных конференциях, результаты исследований объясняются тем, что они опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов заключается в том, что впервые доказано высокая противовоспалительная активность комплексного соединения сочетающейся в себе высокоактивный антиоксидант - полифенольное соединение (госсипол) и природный полимер - хлопковая целлюлоза. Впервые научно обоснована высокая эффективность исследуемого соединения в лечении асептических артритов различного генеза. Установлено антигистаминное, антикининовое действие препарата обладающей высокой корригирующей активностью в отношении про- и анти воспалительных цитокинов. Наряду с противовоспалительной активностью экспериментально обоснована высокая аналгезирующая и жаропонижающая активность производной хлопковой целлюлозы. Практическая значимость исследований заключается в применении практических рекомендаций, основанных на полученных результатах. Противовоспалительная активность производной хлопковой целлюлозы приравнивается эталонному НПВС - диклофенаку натрия, что проявляется в снижении выработки провоспалительных цитокинов и повышением выработки противовоспалительных цитокинов вызванные различными флогогенами.. Основываясь на полученных результатах экспериментальных исследований, производное хлопковой целлюлозы рекомендуется для внедрения в практическое здравоохранение, как потенциальное противовоспалительное средство.

Внедрение результатов исследований. Результаты, полученные в

исследованиях по определению противовоспалительной активности производного хлопковой целлюлозы, включены в практику научно-исследовательских лабораторий приказом №53 от 6 октября 2023 года и приказом №53 Ташкентского педиатрического медицинского института. от 19 октября 2023 г.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования по теме диссертации прошли опрацию в 6 научных конференциях, в том числе на 4 Республиканских и 2 международных научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 13 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 2 в международных и 4 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 107 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность, цель и задачи диссертации, соответствии исследования приоритетном направлениям науки и технологии Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования. Раскрыта научная новизна и практические результаты исследований, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению полученных результатов, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные противовоспалительные средства»** даны характеристика отечественной и зарубежной литературы касающейся современных противовоспалительных средств. Представлено подробно свойства, механизм действия, показания к применению и побочные эффекты противовоспалительных средств. Подробно изложена информация о свойстве новых препаратов синтезированных на основе веществ относящихся к полифенольным соединениям.

Вторая глава диссертации посвящена **«Материалы и методы исследования»**, дана подробная характеристика объекта исследования, методов (фармакологические, биохимические, гематологические, статистические), использованных в решении цели и задач диссертации. Диссертационная работа посвящена исследованию фармакологических свойств производной хлопковой целлюлозы (ПХЦ). Экспериментальные

исследования проведены на половозрелых белых крысах самцах массой 145-160 г., и белых мышах самцах 18-22 г., кроликах 2,5-3,3 кг. Изучению подвергался порошок ПХЦ, синтезированный сотрудниками института физики и химии полимеров Академии наук Республики Узбекистан под руководством профессора А.А.Саримсакова. Для изучения ПВА ПХЦ были использованы классические модели экспериментальных асептических артритов, которые вызывали различными флогогенными агентами в следующих концентрациях: декстрана (6%), гистамина (0,1%), формалина (2%), каррагинина (1%), нитрата серебра (0,2%), адьювант Фрейнда. Исследование влияния ПХЦ и диклофенака на антипролиферативную фазу воспаления, проведена на модели «Cotton pellet». Влияние ПХЦ на активность кининовой системы крови изучено по методике Г.С.Пасхиной[2/11а]. Влияние ПХЦ на содержание содержания продуктов перекисного окисления липидов: ацилгидроперекиси (АцГП) и малонового диальдегида (МДА) исследовано на модели острого токсического гепатита, индуцированного тетрахлорметаном. Наряду с этим было изучено влияние исследуемых препаратов на биохимические, гематологические показатели при различных моделях острого и хронического воспаления. В отдельной серии опытов на модели хронического артрита, индуцированного адьювантным Фрейнда исследовали влияния препаратов на гематологические и биохимические показатели крови. Определяли активности АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТ; содержание глюкозы, холестерина, общего белка, альбумина, общего билирубина (наборы реактивов фирмы CYPRESS Diagnostics, Бельгия) на биохимическом анализаторе ВА-88А. Использовались образцы сыворотки периферической крови крыс после профилактического и лечебного действия выше указанными препаратами. Для определения интерлейкинов ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α и СРБ использовались коммерческие наборы для ИФА производства Human Diagnostics и Вектор-Бест (Россия). Изучено острая и хроническая токсичность ПХЦ.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с помощью пакета программ Biostat 2009 по способу вариационной статистики с оценкой значимости характеристик $M \pm m$ и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне значительности 95% ($p < 0,05$).

В третьей главе **«Исследование влияния производной хлопковой целлюлозы на течение асептических артритов, индуцированных различными флагогенами»** приведены результаты экспериментальных исследований ПВА ПХЦ на моделях асептического артрита индуцированного флогогенными агентами с различными механизмами действия.

Результаты исследований на первом этапе показали, что под влиянием противовоспалительных средств подавляется развитие отека лапок крыс. Превентивное введение эталонного нестероидного противовоспалительного препарата - диклофенака натрия уменьшает объем лапки животных через 1

час на 41,0%, через 2 часа - 43,0%, через 3 часа - 45,0% и через 4 часа 47,0%, а превентивное введение ПХЦ также проявляет отчетливую противовоспалительную активность: в дозе 10 мг/кг в исследованных сроках эксперимента составляет 24,0-28,0%, а увеличение дозы до 25 мг/кг приводит к возрастанию антифлагогенного действия. При этом препарат в дозе 50 мг/кг подавляет воспалительный процесс практически на таком же уровне, что и диклофенак натрия.

Таблица 1

Сравнительное изучение влияния ПХЦ и диклофенака натрия на течение асептического артрита, индуцированного декстраном ($M \pm m, n=6$)

| Группы | Доза мг/кг | Объем лапки, см ³ (часы исследования) | | | | |
|----------------------|---------------|--------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | исходный | 1 час | 2 часа | 3 часа | 4 часа |
| Контроль | - | 0,67 ± 0,02 | 1,62 ± 0,08* | 1,55 ± 0,07* | 1,51 ± 0,06* | 1,42 ± 0,07* |
| ПХЦ | 10 | 0,64 ± 0,03 | 1,36 ± 0,09* | 1,29 ± 0,09* | 1,25 ± 0,08* | 1,18 ± 0,06* |
| ПХЦ | 25 | 0,71 ± 0,03 | 1,34 ± 0,08* | 1,27 ± 0,05* | 1,22 ± 0,06* | 1,16 ± 0,05* |
| ПХЦ | 50 | 0,69 ± 0,04 | 1,28 ± 0,11* | 1,23 ± 0,10* | 1,18 ± 0,10* | 1,12 ± 0,07* |
| Диклофенак натрий | 10 | 0,68 ± 0,04 | 1,24 ± 0,09* | 1,18 ± 0,08* | 1,14 ± 0,10* | 1,08 ± 0,11* |

Примечание: * - достоверное отличие с исходными показателями соответствующих групп животных.

Следовательно, ПХЦ, при экспериментальном асептическом артрите индуцированного декстраном, проявляет ярко выраженное противовоспалительное действие и по своей анти экссудативной активности не уступает известному эталонному нестероидному противовоспалительному препарату - диклофенаку натрия.

Изучение антифлогогенной активности различных доз ПХЦ при асептическом артрите, индуцированного гистамином показало, что инъекция гистамина приводила к увеличению объема лапки крыс по сравнению с исходными объемами в 2,3-2,5 раза которое, сохранялся на достаточном высоком уровне к концу четвертого часа опыта. В группе животных превентивно получавших ПХЦ в дозе 10, 25 и 50 мг/кг увеличение объема лапок крыс была существенно меньшим, особенно в дозе 50 мг/кг. Расчет значения противовоспалительной активности препарата в указанных сроках наблюдения через один час от начало опыта составляло 16,0; 27,2 и 38,3% соответственно, к концу второго часа - 19,2; 31,5 и 42,4%.

Следовательно, ПХЦ обладает антигистаминным действием, что лежит в основе его противовоспалительной активности при артритах индуцированных декстраном.

Формалиновый отек лапки крыс исследуется для изучения, как новых потенциальных противовоспалительных средств, так и механизма развития воспалительного процесса[3/21]. После инъекции формалина отмечается

существенное увеличение объема лапок с максимум к шестому часу исследования (более чем в 2,5 раза), которые с не большими колебаниями сохранялись даже к концу первых суток опыта. В отличие от этого у животных получавших ПХЦ нарастание объема лапки была заметно меньшим по сравнению с исходным. Так, если у контрольных крыс увеличение объема лапок по сравнению с исходным максимально составляла 141,7% (к шестому часу), то у животных, превентивно получавших ПХЦ в дозе 10 мг/кг она составляла 113,5%, а в дозе 25 мг/кг - 100,0%. При этом увеличение дозы препарата до 50 мг/кг приводила к нарастанию противовоспалительного эффекта и увеличение объема лапки по сравнению с исходным составляло 91,7%. В то же время, как у животных получавших диклофенак натрия она составляла 83,0%. Примечательно, что с течением времени противовоспалительный эффект препарата нарастало. Из полученных данных видно, что увеличение дозы соединения в 2,5 раза приводила почти двукратному увеличению его противовоспалительной активности. При этом противовоспалительная активность диклофенак натрия составляла 38,5-51,9%. Видно, что исследуемый полимерный комплекс хлопковой целлюлозой по своей фармакологической активности практически не уступает диклофенаку натрия.

Модель каррагенинового воспаления используется не только для изучения новых потенциальных противовоспалительных средств, но и механизмов развития воспалительного процесса [3/31,3/32]. При этом кардинальный признак воспаления развивается сразу после субплантарной инъекции без повреждения тканей, что является существенным отличием от других флогогенов [3/32,3/33].

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что после инъекции флогогена объем лапок по сравнению с исходным увеличился на 82,5; 101,6; 141,2 и 131,7% соответственно через 1, 2, 3 и 4 часа. Видно, что экссудативный процесс был наиболее высоким на 3-4 часа эксперимента, которые подтверждает, что каррагенин оказывает двухфазное влияние на развитие процесса воспаления [3/47]. У животных превентивно получавших ПХЦ интенсивность развития процесса экссудации была несколько менее выраженным и зависела от дозы препарата. Данные таблицы 4 свидетельствуют, что подавление воспаления препаратом в дозе 10 мг/кг на пике экссудации составляла 26,9%, а в дозе 25 и 50 мг/кг соответственно 29,2 и 38,2%. Следует отметить, что противовоспалительная активность исследуемых соединений отчетливо проявлялась через 1 час и достигала максимального значения на 3-4-ые часы и сохранялась даже через 24 часа эксперимента, когда у контрольных объем лапок оставалась увеличенным на 46,0% по сравнению с исходным. Обобщая полученные результаты можно заключить, что ПХЦ обладает отчетливым противовоспалительным действием при асептическом артрите, индуцированного каррагенином.

Для полноты характеристики антиэкссудативного действия исследуемых новых препаратов применяют метод асептического перитонита. Исследуемые соединения хлопковой целлюлозы и

диклофенак натрия оказывают однонаправленное действие на процесс экссудации, на модели асептического перитонита, проявляющийся в уменьшении объема экссудата в брюшную полость, куда был введен флогоген. Так, если у контрольных крыс объём выделенной экссудата в брюшную полость составлял $2,82 \pm 0,15$ мл., то у животных превентивно получавших ПХЦ в дозе 10, 25 и 50 мг/кг она уменьшалась на 18,8, 33,3 и 43,6% соответственно, а диклофенака натрия снижалась на 49,3%. Примечательно, что различия в полученных эффектах в группах животных получавших ПХЦ в дозе 50 мг/кг и диклофенак натрия статистически значимо не отличаются друг от друга.

Следовательно, результаты настоящего эксперимента убедительно показывают правомерность выводов о том, что ПХЦ идентично диклофенаку натрия угнетают экссудативную фазу воспаления, индуцированных различными флогогенами.

Наряду с процессам экссудации при воспалении одновременно развивается и пролиферативная фаза. Последнее исследуют на модели с имплантацией "ватных гранулем"[Миронов 2012 +ссылка].

Установлено, что ПХЦ в дозах 10, 25 и 50 мг/кг уменьшают массу влажных ватных шариков по сравнению с контрольными группами на 13,9, 45,7 и 49,0% соответственно, а диклофенак натрия на 52,4%. Эти результаты ещё раз подтверждают правомерность выводов о том, что ПХЦ подобно диклофенаку натрия подавляет процесс экссудации. Наряду с этим нами было выявлено уменьшения сухой массы ватных шариков в выше указанных дозах, ПХЦ которые составляла 27,9, 44,0 и 47,4% соответственно, а под влиянием диклофенака натрия на 55,2%. Видно, что по своей активности ПХЦ в большой дозе статистически значимо не отличается от эффекта диклофенака натрия.

Анализ результатов настоящего эксперимента показывают, что ПХЦ подобно НПВС существенно подавляет не только процесс экссудации, но и процесс пролиферации.

Поскольку ПХЦ обладает, ярко выраженной противовоспалительной активностью представляет несомненный интерес его влияние на течение экспериментальной гипертермии. Результаты экспериментов проведённых в этом плане показали, что ПХЦ присущи отчетливая жаропонижающие действие. Так, если под влиянием суспензии пекарских дрожжей (20 % суспензия в дозе 1,0 мл/100 г массы тела животных) температура тела в течение 8 часов максимально повышается до 3-3,2% от исходного(на 1,12-1,23°C), которое с небольшими колебаниями сохраняется в последующих трех часов, то у животных получавших диклофенак натрия через один час она снижалась на 1,7%, Отмеченный эффект в последующем нарастал и к концу третьего часа опыта температура тела существенно не отличалась от исходных значений. Из выше указанных данных видно, что под влиянием ПХЦ температура тела животных также понижалась в течение указанных сроков наблюдения. Эффект был доза зависимым и наибольшее гипотермическое действие нами отмечен при использовании препарата в дозе

50 мг/кг, когда снижение температуры тела по сравнению с контролем составляло 31,4% и статистически значимо не отличалась от данных животных получавших диклофенак натрия. Примечательно, что с увеличением срока наблюдения отмеченный эффект нарастал, степень которого была наивысшем у крыс получавших большую дозу препарата.

Следовательно, ПХЦ обладает жаропонижающим действием и по своей активности не уступает диклофенаку натрия.

Противовоспалительные средства обладают также анальгетической активностью. Исследования влияния ПХЦ на болевую чувствительность животных показали, что опыты проведенных на белых мышах на модели "корчи" ПХЦ проявляет ярко выраженный противоболевой эффект. Так у животных получавших ПХЦ в дозе 10, 25 и 50 мг/кг количество корчей в течение 10 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты снижалась соответственно на 16,0, 24,0 и 46,5%, а у животных получавших диклофенак натрия - 41,8%. Видно, что ПХЦ особенно в большой дозе оказывает противоболевой эффект сравнимой с диклофенаком натрия. Такой вывод нашел свое подтверждение и в результатах исследования на модели "горячей пластинки". Так, под влиянием ПХЦ увеличивалась время начало реакции на горячую пластинку мышей на 14,0, 51,5 и 78,4% соответственно при использовании препарата в дозах 10, 25 и 50 мг/кг. В этих же условиях эффект у животных получавших диклофенак натрия составляла 64,6%.

Анальгетическая активность ПХЦ и диклофенака натрия по методике уксуснокислых "корчей" и горячей пластинки (M±m, n=6)

| Препарат | Доза, мг/кг | Абсолютное число "корчей" за 10 минут | Фармакологическая активность % | Продолжительность пребывания в секундах | Фармакологическая активность % |
|-------------------|-------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| Контроль | - | 38,66 ± 1,27 | - | 27,83±2,52 | - |
| ПХЦ | 10 | 32,50±1,43* | 15,9 | 31,67±2,70 | 13,8 |
| ПХЦ | 25 | 29,33±2,27* | 24,1 | 42,17±4,55* | 51,5 |
| ПХЦ | 50 | 20,67±1,41* | 46,5 | 49,66±3,26* | 78,4 |
| Диклофенак натрия | 10 | 22,50±1,19* | 41,8 | 45,81±3,41* | 64,6 |

Примечание *- статистическое значимое отличие по сравнению с контролем.

Следовательно, ПХЦ обладает отчетливой анальгетической активностью не уступающей по степени диклофенаку натрия.

Четвёртая глава диссертации посвящена «Исследование влияние производного хлопковой целлюлозы на течение хронического воспаления». У крыс аналогичной хроническому аутоиммунному воспалению сустава человека является модель адъювант индуцированного артрита(АИА)[3/34,3/35]. Результаты исследования влияния ПХЦ на

развитие РА, индуцированного полным адьювантом Фрейда (ПАФ) показали, что у крыс уже на 3-и сутки после иммунизации объем лапок увеличивалась на 232,2% по сравнению с исходным. Данный эффект в последующих сроках исследования нарастала и достигала максимума к концу 14 дня - на 266,1%. В отличие от этого в группах крыс получавших ПХЦ и диклофенак натрия степень нарастание отёка лапки была меньшим. Так, увеличение объема лапок по сравнению с исходным у крыс предварительно получавших ПХЦ составляла 173,7, 178,9, 182,4 и 184,2%, а диклофенак натрия - 165,5, 170,7, 174,1 и 175,8% соответственно через 3, 7, 10 и 14 дней от начала эксперимента.

Следовательно, ПХЦ подобно диклофенаку натрия оказывает тормозящее влияние на развитие аутоиммунного артрита. Данный вывод отчетливо подтверждается результатами расчета ПВА препаратов. Если значение последней в группе крыс получавших ПХЦ составляла 27,7, 29,2, 30,7 и 33,1%, то у крыс получавших диклофенак натрия она равнялась 29,9, 31,2 32,7 и 35,0% соответственно в выше указанных сроках наблюдения.

Результаты исследования влияния данного соединения на течение сформировавшегося аутоиммунной патологии показали, что если у контрольных животных увеличение объема лапок составляла 266,7% по сравнению с исходным в начале эксперимента (на 14-е сутки после инъекции ПАФ), то в последующем она прогрессировала и через один недели (на 21-е сутки после инъекции ПАФ) и составила 275,0%, а через две недели (на 28-е сутки после инъекции ПАФ) - 286,7%, (то есть у нелеченых) степень воспалительного процесса продолжала нарастать. В отличие от этого после семи дневного лечения с ПХЦ интенсивность развития воспаления снижалась на 20,6%, а после двух недельного лечения на 34,3%, а у крыс леченных диклофенаком натрия торможение воспаления в указанных сроках наблюдения составляла 24,2 и 36,6% соответственно.

Следовательно, применение с лечебной целью ПХЦ и диклофенака натрия оказывает отчетливый фармакотерапевтический эффект и по своей активности существенно не отличаются друг от друга. Такой вывод находит свое подтверждение и в результатах расчета состояния воспалительного процесса в баллах. У крыс с АИА получавших ПХЦ в течение недели степень выраженности патологического процесса была статистически значимо низким на 16,6% по сравнению с контролем. При этом выраженность патологии по сравнению с исходным была низким на 14%. Продолжение лечения (28-й день) тяжесть АИА у леченных животных была на 30% меньшей по сравнению с не леченой группой. Практически такой же эффект нами отмечен в группе особей получавших диклофенак натрия, то есть к концу лечения в данной группе животных тяжесть патологии выраженная в баллах на 30,3% по сравнению с контролем и на 38,2% по сравнению с исходным.

Эти результаты показывают отчетливый фармакотерапевтический эффект ПХЦ у животных с АИА

Пятая глава диссертации посвящена **«Некоторые аспекты механизма**

антифлогогенного действия производного хлопковой целлюлозы». Результаты последующих экспериментов свидетельствуют, что механизм противовоспалительного действия диклофенака натрия и ПХЦ не связано с функцией надпочечников. В группе животных, получавших превентивно производное хлопковой целлюлозы, показали, что различия в развитии процесса экссудации, индуцированного декстраном у контрольных и опытных крыс, существенно не отличается. Если у крыс имеющих надпочечники инъекция декстрана приводило к увеличению объема конечности на 85,5%, то у опытных она составляла 117,4%. Такой вывод находит важное подтверждение в показателях противовоспалительной активности. Последнее у контрольных равнялась 37,9 %, у опытных- 33,9 %. Данное обстоятельство позволяет считать, что фармакологический эффект исследуемого соединения у больных с недостаточностью функции надпочечниковой железы будет таким же, как с сохраненной функцией железы.

В.В.Новицкий и соавт.,(2018) отмечают, что в очаге воспаления иммунокомпетентные клетки продуцируют биологически активные вещества - цитокины, которые регулируют силу иммунного ответа и активируют, или супрессируют функции разных клеточных элементов участвующих в реакциях иммунного воспаления [3/54]. Поэтому в экспериментальной и клинической медицины в оценке тяжести РА и эффективности проводимых лечебных мероприятий определяют уровня интерлейкинов.

Результаты проведенных исследований по изучению влияния исследуемых препаратов на уровень цитокинов показали, что спустя две недели с момента введения ПАФ у животных с АИА в периферической крови концентрация провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β увеличивается почти в 5,5 раза и ФНО α в 2,5 раза по сравнению с интактными животными. На этом фоне уровень противовоспалительного цитокина - ИЛ-10 снижалась более чем в 2 раза. В отличие от этого в группе животных получавших ПХЦ концентрация ИЛ-1 β была низким на 66,0%, а ФНО α - 35,1% по сравнению с контролем. Практически одинаковые изменения в концентрации ИЛ-1 β и ФНО α нами было установлено у животных получавших диклофенак натрия в профилактическом режиме. Примечательно, что данный НПВС приводила к повышению уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 на 83,4%.

Таким образом, результаты представленные в данном разделе указывают на высокую эффективность исследуемых лекарственных средств в подавлении хронического воспалительного процесса индуцированного ПАФ проявляющейся в увеличении уровня против- и снижении провоспалительных интерлейкинов. При лечебном применении ПХЦ и диклофенака натрия уровень ИЛ-1 β снижалась на 60,2 и 66,1%, а ФНО α на 43,8 и 53,3% соответственно. Примечательно, что оба препарата приводили к повышению уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 соответственно в 2,41 и 2,57 раза по сравнению с контрольными животными. При этом уровень данного интерлейкина статистически значимо не

отличались от значения последних.

Таким образом, если инъекция ПАФ приводит к существенному изменению уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов, то лечебно- профилактическое применение ПХЦ и диклофенака натрия достаточно полной мере устраняет их, что указывает на высокую противовоспалительную активность исследуемых лекарственных средств.

Такой вывод хорошо коррелирует с результатами отдельных серий исследований по изучению содержания С-реактивного белка, - одного из важных лабораторных показателей определяющей активность воспалительного процесса. Так, если у животных интактных группы уровень С-реактивного белка составляла $1,04 \pm 0,09$ МЕ/л, то у животных контрольной группы она повысилась более 6,5 раз, что указывает на высокую степень воспалительного процесса. В отличие от этого у животных превентивно получавших ПХЦ снижалась на 61,6% по сравнению с не леченной группой, а в группе крыс получавших диклофенак натрия на 65,1%. Необходимо отметить, несмотря на высокую степень снижения уровня С-реактивного белка у животных получавших противовоспалительные средства она оставалась высоким на 149,0 и 126,0% по сравнению с здоровыми животными. Полученные результаты отчетливо свидетельствуют о значительной противовоспалительной активности ПХЦ при его профилактическом применении у животных с АИА. Такой вывод нашёл свое подтверждение в результатах серии экспериментов, где ПХЦ применялся в качестве лечебного средства, то есть на фоне уже развившихся аутоиммунного артрита.

Следовательно, ПХЦ как при профилактическом, так и лечебном применении существенно снижает уровень С-реактивного белка у животных с аутоиммунным асептическим артритом индуцированного ПАФ. Поскольку лейкоциты являются основными продуцентами различных медиаторов воспаления [3/54], то представляло важный интерес исследования влияние ПХЦ на гематологические показатели у животных с различными асептическими артритами.

Установлено, что по сравнению с контролем ПХЦ уменьшает количество лейкоцитов на 51,0%, а лимфоцитов на 42,1%. При этом содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов снижается на 31,6%, а гранулоцитов на 32,8%. На этом фоне уровень тромбоцитов снижается на 26,6%, а показатель тромбокрит на 22,4%. Препарат в дозе 10 и 25 мг/кг оказывало однонаправленное действие, однако, степень их фармакологического действия была менее выраженным. Необходимо отметить, что в группе животных получавших диклофенак натрия как в первом, так и в третьем часу эксперимента была практически одинаковым с данными групп животных получавших ПХЦ в дозе 50 мг/кг.

Следовательно, противовоспалительное действие ПХЦ и диклофенака натрия сопровождается отчетливым устранением значительных изменений гематологических показателей у животных с асептическим артритом, индуцированного каррагенином, что подтверждает антифлогенный эффект

исследованных лекарственных соединений.

Отчетливые положительные сдвиги в гематологических показателях под влиянием исследуемых препаратов в лечебно-профилактическом режиме нами отмечено у животных с хроническим артритом индуцированных ПАФ.

Поскольку ПХЦ содержит полифенольные соединения, логично полагать, что препарат обладает антиоксидантным действием. Результаты проведенных экспериментов в этом плане показали, что у крыс с острым токсическим гепатитом, индуцированного классическим прооксидантом - тетрахлорметаном приводит к увеличению концентрации АцГП и МДА - соответственно на 78,0% и 61,4%, а у животных получавших совместно с гепатотоксином ПХЦ она снижалась на 38,4% и 33,3% и статистически значимо не отличались от показателей здоровых крыс, что является убедительным доказательством антиоксидантного действия ПХЦ.

Наряду с этим ПХЦ оказывает антикининовый эффект, что является, вероятно, одним из механизмов его антифлогогенного действия.

Шестая глава диссертации посвящена **«Доклинические токсикологические исследования производной хлопковой целлюлозы»**. ПХЦ при однократном введении внутрь является малотоксичным соединением (>5000 мг/кг). При длительном введении не вызывает изменений общего состояния и массы тела крыс, со стороны гематологических, биохимических показателей, а также не оказывает отрицательного влияния параметров белкового и липидного обмена крыс. При этом макроскопическое исследование внутренних органов, слизистых и серозных оболочек животных контрольной и опытной группы показало, что в морфофункциональном состоянии внутренних органов особых изменений, которые могли бы быть вызваны токсическим воздействием, производного хлопковой целлюлозы не обнаружено.

ВЫВОДЫ

1. Производное хлопковой целлюлозы обладает высокой противовоспалительной активностью при асептических воспалениях, индуцированных различными флогогенами. При этом отчетливо угнетает пролиферативную фазу воспаления и по своей активности не уступает диклофенаку натрия.
2. Профилактическое и лечебное применение производной хлопковой целлюлозы отчетливо подавляет аутоиммунное воспаление индуцированного полным адьювантом Фрейнда.
3. Производное хлопковой целлюлозы обладает анальгетической активностью проявляя отчетливое жаропонижающее действие.
4. В основе механизма противовоспалительного действия производной хлопковой целлюлозы лежит не только антиоксидантное свойство препарата, но и корригирующее влияние на уровень провоспалительных (ИЛ- β , ФНО α), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и С-реактивного белка
5. Производное хлопковой целлюлозы при однократном и многократном

применении не оказывает заметное влияние на гематологические, биохимические и патоморфологические параметры, что является высоким аргументом его безвредности и отсутствия токсического влияния на организм млекопитающих.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL No. DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YULDASHEV JURABEK ISAJANOVICH

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF COTTON CELLULOSE
DERIVATIVES**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology

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

TASHKENT – 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2021.1.PhD/Tib1723.

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of “Ziyonet” information and education portal at www.ziyonet.uz.

Scientific leader: **Rakhmanov Alisher Khudayberdievich**
Doctor of Medical Sciences, Senior Reseacher

Official opponents:

The leading organization:

Defence of the dissertation will be held on “__” _____ 2024, at _____ at the meeting of the Scientific _____ at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: mail@tashpmi/uz)

The doctoral dissertation has been registeted at Information Resource Center of Tashkent pediatic medical institute under № __ (Adress: 100140, 223 Bogishamol street, Tashkent, tel./fax: (99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2024
(Registry record No _____ dated «__» _____ 2024)

A.G. Gadaev
Chairman of scientific council on
award of scientific degrees, MD,
professor

D.A. Nabieva
Scientific secretary of scientific
council on award of scientific
degrees, MD professor

A.L. Alyavi
Chairman of scientific seminar
under scientific council on award
of scientific degrees, MD
professor, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work: Study of the anti-inflammatory activity of modified cotton cellulose compounds containing polyphenols.

The tasks of the research are:

study of modified cotton cellulose compounds on the course of ase inflammation caused by various phlogogens;
establishment of the peculiarities of the proliferation process against the background of subchronic use of a modified cotton cellulose compound;
etermination of antipyretic and analgesic properties of a modified cotton cellulose compound;
lucidation of the mechanism of anti-inflammatory activity of the modified cotton cellulose compound based on a study of the level of cytokines;

The object of the study was the defect of modified compounds of cotton cellulose containing polyphenols.

The scientific novelty of the research work is as follows:

for the first time, the anti-inflammatory activity of cotton cellulose derivative was studied in various models of acute and chronic aseptic inflammation;

the mechanism of anti-inflammatory activity of cotton cellulose derivative was studied for the first time;

for the first time, the analgesic and antipyretic activity of the cotton cellulose derivative was determined;

The toxicity properties of the cellulose derivative from Uzbekistan cotton were studied in preclinical studies.

The practical results of research are as follows:

The results of the conducted experimental studies allow the development of an anti-inflammatory drug from local raw materials, which is recommended as a medicinal agent for the treatment of acute and chronic aseptic arthritis. This development expands the arsenal of drugs used in the treatment of pathological conditions based on inflammation of various genesis.

The results of experimental studies presented in this dissertation work have opened up prospects for the creation of medicinal products that are a complex of biologically active substances obtained from medicinal plants and polymers of natural origin. The developed product is a highly active agent and is not inferior in its activity to known non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of evaluating the effectiveness of cotton cellulose derivative in experimental studies:

Methodological recommendations “Anti-inflammatory activity of gossypol derivative of cotton cellulose” were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 p-z/1334 December 30, 2021). This methodological recommendation allowed the use of local plant sources to identify highly effective anti-inflammatory drugs.

The scientific results obtained to substantiate the anti-inflammatory activity of a cotton cellulose derivative were applied in healthcare practice, including in the

research laboratory of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, General Genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute, and the laboratory of the research department of the Scientific Center for Standardization of Medicines means applied to practical activities. The introduction of the results into clinical practice will help stabilize the course of the disease in the future, reduce unwanted side effects of the treatments used in patients both outpatient and inpatient, and improve their quality of life.

Publication of the research results. A total of 13 scientific works have been published on the topic of the dissertation, of which 6 scientific articles, including 2 in international and 4 in republican journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 107 pages.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Юлдашев Ж.И. Асептик артрит жараёнига пахта целлюлозаси ҳосиласининг таъсири. // O'zbekiston farmatsevtik xabarnomasi. – 2020. – №2-3. – С.47-50.
(14.00.00; №6)
2. Юлдашев Ж.И. Особенности антиэкссудативного действия производной хлопковой целлюлозы у животных с адреналэктомией. // Биомедицина ва амалиёт журнали. – 2021. – Том 6. №4. – С.26-30. (14.00.00; №24)
3. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh., Yuldashev Zh.I. Study of Anti-Inflammatory Activity of the Polymer Composition of Cotton Cellulose – Gossypol in Male Rats. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – №11(7). – P. 529-534. (14.00.00; №2)
4. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh., Yuldashev Zh.I. Study of the Influence of Cotton Cellulose Derivatives on the Course of Carrageenan-Induced Arthritis in Rats. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – №11(12). – P. 926-929. (14.00.00; №2)
5. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Юлдашев Ж.И. Оценка сравнительной активности госсипол производного хлопковой целлюлозы и диклофенака натрия на развитие хронического аутоиммунного воспаления. // Биомедицина ва амалиёт журнали. – 2022. – Том 7. №1. – С.42-48. (14.00.00; №24)
6. Юлдашев Ж.И. Влияние госсипол производного хлопковой целлюлозы на гематологические показатели крови при асептических артритах. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2022. – №3. – С.389-398. (14.00.00; №15)

II бўлим (II часть; II part)

1. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Юлдашев Ж.И. Противовоспалительная активность госсипол производной хлопковой целлюлозы. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 20 с.
2. Юлдашев Ж.И. Влияние полимерной композиции целлюлозы на развитие формалинового отека у крыс. // "Ліки – людині.сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів"- матеріали iv міжнародної науково-практичної конференції. Харків 2020, – том 2, – с.642
3. Юлдашев Ж.И. Влияние производной хлопковой целлюлозы на течение асептического артрита индуцированного декстраном. // "Ліки – людині.сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів"- матеріали iv міжнародної науково-практичної конференції. Харків 2021, – с.865.

4. Юлдашев Ж.И. Влияние производной хлопковой целлюлозы на течение экссудативной фазы воспаления, индуцированного гистамином. // “Toshkent tibbiyot akademiyasiga 100 yil – buyuk ishlar va yangi kashfiyotlar davri” xalqaro ilmiy-amaliy anjumani. – Toshkent. – 2022. – С.250-251.
5. Юлдашев Ж.И. Изучение картины периферической крови животных при доклиническом исследовании хронической токсичности производной хлопковой целлюлозы. // III-международной научно-практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения». – Бухара. – 2020. –С. 82-83.
6. Юлдашев Ж.И., Рузиев И.Б. Исследование анальгетической активности производного хлопковой целлюлозы в доклинических исследованиях. // “Илмий ва инновацион терапия” илмий журнали. – Ташкент. – 2023. – №3. С. 171-172.
7. Юлдашев Ж.И. Антифлогенная активность новой производной хлопковой целлюлозы. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств. Сборник трудов 9-ой Международной научно-методической конференции “Фармобразование-2023” г. – Воронеж. С. 661-664.



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: _____ 2024 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ №2685 - 2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru