

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУРСУНОВА МАЛЛИКА ХУСАНОВНА

**ЯНГИ МАХАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ВОСИТАЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИК
ТАЪСИРЛАРИ ВА УЛАРНИ COVID-19 КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯСИДА
ИШЛАТИШ ИМКОНИЯТЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Турсунова Маллика Хусановна

Янги махаллий ўсимлик воситаларини фармакологик

таъсирлари ва уларни COVID-19 комплекс

терапиясида ишлатиш имкониятлари..... 3

Турсунова Маллика Хусановна

Фармакологические действия новых местных

растительных средств и возможности их использования

в комплексной терапии при COVID-19..... 25

Tursunova Mallika Xusanovna

Pharmacological effects of new local herbal

products and the possibility of their use in

complex therapy against COVID-19..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 53

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУРСУНОВА МАЛЛИКА ХУСАНОВНА

**ЯНГИ МАХАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ВОСИТАЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИК
ТАЪСИРЛАРИ ВА УЛАРНИ COVID-19 КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯСИДА
ИШЛАТИШ ИМКОНИЯТЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.DSc/Tib636 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида 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 маслаҳатчи:

Аминов Салахитдин Джураевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

тиббиёт фанлари доктори, профессор

тиббиёт фанлари доктори, профессор

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ кунни 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 асосидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнги йилларда хавфсиз, юқори самарали ва экологик тоза тиббиёт воситаларига бўлган талабларни ошиши муносабати билан фармакологияда ўсимлик дори воситаларига катта қизиқиш кузатилмоқда. Микроорганизмларни антибиотикларга чидамлиги, вирусларнинг мутацияси, ортиб бораётган, сурункали касалликларнинг тарқалиши ва жамиятнинг даволашни табиий усулларига умумий интилиши туфайли ўсимлик моддалари яна фаол илмий изланишлар объектига айланиб бормоқда. Ўсимликлар доимо дори воситалари яратишнинг асоси сифатида қўлланилган, ва hozirgi кунда замонавий дорилар ўсимликлар асосида тайёрланади. Фитотерапевтик воситаларининг устунлиги уларнинг кенг қамровлиги, таркибидаги моддаларининг синергизми ва тўғри фойдаланилгандаги хавсизлигидан иборат. Ўсимлик дори воситалари касалликнинг турли босқичларида комплекс даволашнинг бир қисми сифатида ишлатилиши мумкин – респиратор касалликларнинг енгил турларини олдини олишда, даволашдан қайта тиклашгача, шу жумладан ковиддан кейинги синдромда қўлланилиши мумкин. Биотехнологияларни экстракция усулларини, кимёвий усулларни ривожланиши, ҳамда фармакологик тадқиқотларга янги ёндошувларни жорий қилиниши билан “ўсимлик дори воситаларини ўрганиш янги ахамият касб этади...”¹. Замонавий технологиялар ўсимликларнинг фаол таркибий моддаларини нафақат янада аниқроқ ажрати, балки улар таъсирини молекуляр механизмини ўрганиш имконини ҳам беради, бу эса ўсимлик хом ашёсидан юқори самарали дори воситаларини яратишга кенг йўл очиб беради. Ўсимлик дори воситалари мураккаб тузилишидан иборат бўлиб, улар организмга кўп қиррали таъсир кўрсатади, шу жумладан шамоллашга, бактерияларга ва йўталишга қарши, антиоксидант ва тинчлантирувчи таъсирлар. Ўсимлик дори воситаларининг бу хусусиятлари уларни кўплаб касалликларни, шу жумладан анъанавий усулларни бефойда бўлган даволашда эътиборга лойиқ номзод қилади.

Шунга қарамай кўплаб ўсимлик дори воситаларининг фармакологик хусусиятлари етарлича ўрганилиб аниқ бир тизимга келтирилмаган. Ўсимлик воситалари таркибини ўзгарувчанлиги, уларни бошқа дори воситалари билан мумкин бўлган ўзаро таъсири, ҳамда самарадорлик ва хавфсизлигини клиник синовларда тасдиқлаш зарурияти ҳам муҳим муаммо бўлиб қолади, шу муносабат билан янги ўсимлик воситаларини фармакологик таъсирини ўрганишнинг долзарблиги уларни тиббиёт амалиётида хавфсиз ва самарали қўллашни илмий асосини яратишдан иборат бўлади.

Янги Ўзбекистонни 2022–2026 йилларда ривожлантириш стратегиясида устувор вазифалардан бири «Доривор ва тиббий воситаларнинг маҳаллий ишлаб чиқариш улушини 80 фоизга етказиш...» ҳисобланади.

¹ World Health Organization (WHO).** *Traditional Medicine Strategy 2014–2023*. Available at: <https://www.who.int> (Accessed: October 5, 2023).

Ушбу диссертацияда баён этилган илмий тадқиқотлар 2022 йил 21 январдаги Ўзбекистон Республикаси Президентининг ПФ-55-сон «2022–2026 йилларда Республика фармацевтика соҳасини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантиришнинг янги стратегияси тўғрисида»ги фармони, шунингдек, 2022 йил 20 майдаги ПФ-139-сон «Доривор ўсимликлар хомашё базасидан самарали фойдаланиш ва қайта ишлашни қўллаб-қувватлаш орқали кўшилган қиймат занжирини яратиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва бошқа қонун ҳужжатларида назарда тутилган вазифаларни маълум даражада амалга оширишга хизмат қилади.

Тадқиқотларни республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мослиги. Диссертация мавзуси ўсимликлардан олинган янги дори воситасиларни фармакологик хусусиятлари ва COVID-19 ни мажмуавий даволашда улардан фойдаланиш имкониятларини ўрганишга бағишланган. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи².

Янги доривор ўсимлик воситаларини яратиш, уларни фармакологик хусусиятларини ўрганиш бўйича клиникагача тадқиқотлар ўтказиш ва COVID-19 ни даволашдаги уларни қўллаш имкониятлари тадқиқ қилишга қаратилган илмий изланишлар, жаҳоннинг етакчи илмий - тадқиқот, синов марказлари, шунингдек Hostos Community College, City University of New York (USA), Fairleigh Dickinson University, New Jersey (USA), Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, Регенсбургский университет (Германия), School of Pharmacy, University College of London (Великобритания), Medical University of Bialistok (Польша), University of South China (Хитой), University of Gondar (Эфиопия), University of Malakand (Покистон), University of Marilia (Бразилия), «Тиббиётда қўлланиладиган воситалар экспертизасининг Илмий маркази» (Москва, Россия), «Санкт-петербург давлат кимё-фармацевтика университети» (Россия) каби олий ўқув юртларида олиб борилмоқда. Дори воситаларини клиник ва клиникагача бўлган синов лабораторияларида ҳамда жаҳоннинг етакчи марказларида ўтказилаётган, илмий тадқиқот натижалари, ўсимликлардан олинган дори воситалари COVID-19да ёрдамчи симптоматик даволаш усули сифатида фойдаланилиш мумкинлигини (University of Brasilia, Brazil, Liverpool John Moores University, United Kingdom, Trinity College Dublin, Ireland) ва йўтал ҳамда ҳароратни пасайиши кўринишида COVID-19 белгиларини яхшилашда фитотерапиянинг самарадорлиги кўрсатиб берилган ва асосланган (Universitas Padjadjaran,

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларни кўриб чиқиш қуйдаги сайтлар йордамида амалга оширилди: www.ncbi.nlm.nih.gov, www.frontiersin.org, www.onlinelibrary.wiley.com, www.mdpi.com, researchgate.net, www.dovepress.com, www.jamanetwork.com, www.nature.com, www.emedicine.medscape.com, www.sciencedirect.com, www.myrwd.ru, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.covid.gnicpm.ru

Sumedang, Indonesia, International University Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia). SARS-CoV коронавирუსига қарши Glycyrrhiza glabra илдизидан тайёрланган глицирризиннинг тикониятлари очиб берилди (University of Malakand, Pakistan), кўрсатилдики, эхинацея IL-10 яллиғланишга қарши цитокинларни ортишига ва IL-6, IL-8 яллиғланиш олди цитокинлари даражасини камайишига сабаб бўлади (University of Gondar, Ethiopia).

Жаҳоннинг қатор мамлакатларда доривор ўсимликлар ва улар асосида яратилган дори воситаларининг потенциални ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар фаол олиб борилмоқда. Ушбу тадқиқотлар мазкур воситаларни нафақат асосий, балки ёрдамчи даволаш усули сифатида ҳам респиратор касалликлар, шу жумладан COVID-19 ни даволашда қўллаш имкониятларини ўрганишга қаратилган.

Муаммони ўрганиш даражаси.

Замонавий вируслар таъсирида келиб чиққан нафас йўллариининг яллиғланиш касалликларини даволаш учун янги дори воситаларини излаш долзарб масала бўлиб, бу бизни ушбу тадқиқотларни олиб боришга ундади. Бугунги кунга қадар фақат маълум бўлган дори воситалари билан даволаш усуллари ўрганилган. Бироқ, ўсимлик хом ашёсидан янги дори воситаларини яратиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар сони кам. Олиб борилган изланишда (Mikela L. De Pellegrin, A.Rohrhofer, P.Schuster, B.Schmidt, P. Peterburs, A.Gessner, 2021; L.F.Laurindo, L.T.Marton, G.Minniti at all, 2023) доривор ўсимликларни шифобахш имкониятлари ўрганилган, шунингдек уларнинг вирусларга қарши фаоллиги, хўжайин организмнинг иммун жавобини моделлаштириш, регенерация жараёнларини рағбатлантириш ва/ёки вирус репликациясининг турли босқичларига таъсир этиш хусусияти тўғрисидаги маълумотлар ҳам учрайди (Hensell, 2020; В.Душенков, А.Душенкова, 2022; Таубэ А.А.,2022).

Вирусларга қарши самарадан ташқари, интерлейкин IL-6, эритроцитларни чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ва С-реактив оксил (СРО) каби яллиғланиш кўрсаткичларига таъсири ҳам ўрганилган, улар цитокинли бўрон (С.А.Demeke, А.Е.Woldeyohanins, Z.D.Kifle,2021), оғирисизлантирувчи самара (Т.Khan, М.А.Khan, Z.R. Mashwani, N.Ullah, A.Nadhman, 2021), йўтални яхшиланиши (D.Silveira, J.M. Prieto-Garcia et all, 2020; М.Комариаһ, Sh.Amirah, S.Maulana, M.F.Abdurrahman at all, 2023) билан боғлиқдир.

Ўзбек олимлари доривор ўсимликларнинг фармакологик хусусиятларини фаол ўрганмоқдалар (С.А. Мухитдинов ва ҳаммуаллифлар, 2021). Хусусан, улар ушбу ўсимликларнинг ёндош таъсирларга эга эмаслиги ва организм учун токсик таъсири йўқлигини таъкидламоқдалар. Ўсимлик келиб чиқишига эга биологик фаол моддалар (флавоноидлар, алкалоидлар, терпеноидлар, сапонинлар)нинг вирус ферментларини ингибиция қилишдаги самарадорлиги ўрганилган (Х.Х. Халматов, 2023). Бироқ, бизнинг мамлакатимизда ўсимликдан олинган препаратларни COVID-19 га қарши комплекс терапияда қўллаш имкониятларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Респиратор касалликларни даволашда ўсимликдан олинган препаратларнинг потенциал фойдаси ҳақидаги дастлабки маълумотлар мавжуд бўлишига қарамай, уларни қўллаш янада чуқурроқ тадқиқотларни талаб қилади. Ўсимлик доривор воситаларининг самарадорлиги, хавфсизлиги ва оптимал қўллаш усуллари баҳолаш учун доклиник тадқиқотларни ўтказиш зарур. Шу муносабат билан ушбу диссертация иши долзарб ва амалий аҳамиятга эга ҳисобланади.

Диссертация тадқиқот иши мавзусини диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг “Сурункали касалликларни замонавий ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш” №01980006703 сонли мавзуси доирасида илмий – тадқиқот ишларига мувофиқ бажарилди (2021-2024 йй).

Тадқиқотнинг мақсади: COVID-19 ни симптоматик даволаш учун клиник амалиётга тавсия этиш мақсадида янги комбинациялашган ва доривор ўсимликлардан олинган дори воситаларни фармакологик таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

янги дори воситаси Иммунацея – капсулаларини фармакологик хусусиятлари ва хавфсизлигини ўрганиш;

янги комбинацияланган дори воситаси бронхотус форте – эликсирини фармакологик хусусиятлари спектирини очиб бериш ўрганиш;

янги комбинацияланган йўталга қарши дори воситаси амброрит – таблеткаларини фармакологик хусусиятларини ўрганиш;

янги, ўсимликлардан олинган дори воситаси леоглицирфлом – қурук экстрактини фармакологик хусусиятларини ва хавфсизлигини ўрганиш;

янги, ўсимликлардан олинган дори воситаси леоглицирфлом – дражесининг фармакологик хусусиятларини ва хавфсизлигини ўрганиш.

Тадқиқот объекти бешта янги маҳаллий ўсимлик ва комбинациялашган дори воситалари: бронхотус форте - эликсир, амброрит – таблеткалар, иммунацея – капсулалар, леоглицирфлом – қурук экстракти, леоглицирфлом – дражеси бўлди.

Тадқиқот предмети сифатида лаборатория ҳайвонлари олинди. Тажрибалар учун 340 дона оқ зотсиз сичқонлар, 576 дона оқ каламушлар, 60 дона денгиз чўчкаларидан фойдаланилди. Тадқиқотлар «МЕТРНАРМ» МЧЖ қошидаги ISO 17025 – 2019 бўйича аккредитацияланган синов лабораторияси базасида ўтказилди.

Тадқиқот усуллари. Тажриба тадқиқотлари замонавий фармакологик, биокимёвий, микробиологик, гематологик, морфологик, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланиш ёрдамида олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

экспериментал хайвонларида эхинацея ўтининг курук экстракти антитело хосил қилувчи хўжайраларнинг (АОК) 25,2% га кўпайишига ёрдам бериши ва унинг иммуномодулятор таъсирини аниқланган.

“карагенин билан чақирилган ялиғланиш” моделида амброксол гидрохлорид, зопник регел ўти ва қизилмия илдизларининг комбинацияси П-1b, П-6 интерлейкинлари ва TNF- α даражасига таъсири аниқланган ва уни ялиғланишга таъсири исботланган.

амброксол гидрохлорид ва эритромициннинг янги комбинацияси яққол намоён бўлган муколитик фаоллиги ва *in vitro* тажрибаларида *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pneumoniae* микробларини ўсишини пасайтириши аниқланган.

ўсимликлардан олинган янги доривор воситаси леоглицирфлом – курук экстракти оқ сичқонларнинг ҳаракат фаолигига таъсири, яъни уларнинг фаоллигини пасайиши ва оқ каламушларнинг тез ухлаб қолиши ва уларни уйқу давомийлигини ошириши аниқланган.

формалин билан чақирилган асептик ялиғланиш фонида, ялонғоч қизилмия илдизи, регел қозилуқ ўти ва арслонқуйруқ ўсимлигининг курук экстрактларининг комбинацияси дозага боғлиқ бўлган ҳолда, ялиғланишга қарши таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

«Леоглицирфлом – курук экстракти» дори воситаси “Тиббий техника ва дори воситалари сифатини назорат қилиш” Бош бошқармасида тинглантурувчи дори воситаси сифатида, Давлат қайд рақами № DV/M 01568/06/17 билан рўйхатдан ўтказилди;

«Иммунацея - капсулалар» дори воситаси “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси” Давлат марказида Давлат қайд рақами № DV/M 04037/02/22 билан иммуномодуловчи дори воситаси сифатида рўйхатдан ўтказилди;

“Бронхотус форте – эликсир” дори воситасига корхонанинг фармакопоя мақоласининг лойҳаси ишлаб чиқилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги ДМ “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази”да қайд этиш ва тасдиқлаш учун топширилди;

олиб борилган тадқиқотлар асосида “Йўталга қарши дори воситаларини самарадорлигини баҳолашда цитокинлар даражасини аниқлаш усули” услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди;

йўталга қарши дори воситалари “Бронхотус-форте эликсир” ва “Амброрит”-таблеткаларини клиникагача бўлган ўрганиш усуллари” услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги: Ўтказилган тадқиқот натижаларининг ишончлилиги даражаси фойдаланилган лаборатория хайвонларининг миқдорини етарлилиги, кузатишларнинг давомийлиги, қиёсий гуруҳ ва назорат гуруҳларини шакллантирилганлиги билан аниқланади. Олиб борилган тадқиқотлар материалларини мос ҳолда танлаб олинганлиги ва услубий жиҳатдан аниқлиги, фойдланган усулларнинг замонавийлиги, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш, уларни

хорижий тадқиқотлар билан қиёсланиши, хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бешта янги маҳаллий дори воситаларининг: «Иммунацея - капсулалар», «Бронхотус форте - эликсир», «Амброрит - таблеткалар», «Леоглицирфлом – куруқ экстракти», «Леоглицирфлом - драже» хавфсизлиги ва фармакологик самарадорлигини исботлашдан ва уларнинг таъсир механизмини очиб беришдан иборат бўлди.

Диссертация ишининг амалий аҳамияти COVID-19 ни симптоматик даволашда ўрганилган дори воситаларини қўллаш имкониятини асослашдан иборат бўлди. Олиб борилган фармакологик тадқиқот натижалари ЎЗР Давлат реестрида қайд этилган дори воситалари рўйхатини тўлдирди.

Тадқиқотда олинган натижалар асосида йўталга қарши дори воситаларини ўрганишни қулай амалга ошириш усули бўйича услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди ва жорий этилди, шунингдек йўталга қарши дори воситалари самарадорлигини баҳолашда цитокинлар даражасини аниқлаш усули ишлаб чиқилди ва жорий этилди.

Тадқиқот натижаларини жорий этилиши: Тошкент педиатрия тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2024 йилдаги 16 сентябрдаги 06/04 – сонли хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 16 сентябрдаги - сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилди):

биринчи илмий янгилик: экспериментал хайвонларида эхинацея ўтининг куруқ экстракти антитело хосил қилувчи хўжайраларнинг (АОК) 25,2% га кўпайишига ёрдам бериши ва унинг иммуномодулятор таъсирини аниқланган. Олинган натижалар асосида «Иммунацея - капсулалари» доривор воситаси рўйхатга олинди (Давлат қайд рақами № DV/M 04037/02/22) ва иммуномодуловчи доривор воситаси сифатида «Sharq darmon» МЧЖ (Ўзбекистон) да ишлаб чиқариш учун жорий этилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйдагилардан иборат: янги “Иммунацея - капсулалари” дори воситаси юқори нафас йўллари касалликларини олдини олиш профилактика воситаси сифатида, ҳамда ковиддан кейинги даврда тавсия этилади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: “Иммунацея -капсулаларини” ишлаб чиқарилишга жорий этилиши рентабел махсулотни ишлаб чиқаришга имкон беради. Қаттиқ желатинли капсуладаги “Иммунацея” дори воситасининг нархи 100 дона капсула учун 30 200 сўмни ташкил этади, бу эса хориждан келтирилган “Lek dd” (Словения) корхонасида ишлаб чиқарилган “Иммунал” препаратига нисбатан 7 800 сўмга арзон. Хулоса: “Иммунацея капсулалари” дори воситаси ўткир ва сурункали респиратор, ҳамда COVID-19 касалликларидаги иммун танқислиги ҳолатларини олдини олиш ва даволаш учун иммуномодуловчи ва яллиғланишга қарши дори воситаси сифатида клиник амалиётига тавсия этилиши мумкин.

иккинчи илмий янгилик: “карагенин билан чақирилган ялиғланиш” моделида амброксол гидрохлорид, зопник регел ўти ва қизилмия илдизларининг комбинацияси IL-1b, IL-6 интерлейкинлари ва TNF- α даражасига таъсири аниқланган ва уни ялиғланишга таъсири исботланган. Олинган маълумотлар асосида “Йўталга қарши дори воситаларининг самарадорлигини баҳолашда цитокинлар даражасини аниқлаш усули” (Тошкент педиатрия тиббиёт институтида 2023 йил 10 июндаги 03/77 – сон билан тасдиқланган) мавзусида услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди ва қуйидагиларга жорий этилди: Ўсимлик моддалари кимёси институти қошидаги фармакология ва токсикология лабораториялари амалиётига; Фармацевтик таълим ва тадқиқотлар институти қошидаги илмий лаборатория фаолиятига ҳамда Тошкент фармацевтика институти Фармакология ва клиник фармация кафедраси ўқув дастурларига киритилди. «RADIKS» МЧЖ си ҳамкорлигида «Бронхотус форте – эликсир» дори воситасига корхонанинг фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” ДМ да қайд этиш ва тасдиқлаш учун топширилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли ҳулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: Олинган натижалар юқори нафас йўллари касалликларида йўталга қарши ва муколитик дори воситаси сифатида клиник амалиётга жорий этилишини мақсадга мувофиқлиги ва ижтимоий самарадорлигини тасдиқлайди. Иқтисодий самарадорлиги: «Бронхотус форте – эликсир» дори воситаси яхши технологик хусусиятларини кўрсатди ва унинг сироп шакли МТХ нинг физик –кимёвий ва эксплуатацион талабларига жавоб беради. «RADIKS» МЧЖ сининг ишлаб чиқаришига жорий этилгани тежамкор маҳсулотни ишлаб чиқариш имконини беради. «Бронхотус форте – эликсир» нинг 1 флакони 16 200 сўмга тенг, бу эса Россиянинг “Фармстандарт - лексредства” ОАЖсининг “Коделак@Бронхо с чабрецом” дори воситасидан 21 800 сўмга арзон бўлиб, иқтисодий самарадорликдан далолат беради. Хулоса: олинган маълумотлар, шубҳасиз «Бронхотус форте – эликсир» дори воситасини респиратор касалликларида йўталга қарши қўллашга имкониятини кўрсатди.

учинчи илмий янгилик: амброксол гидрохлорид ва эритромициннинг янги комбинацияси яққол намоён бўлган муколитик фаоллиги ва *in vitro* тажрибаларида *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pneumoniae* микробларини ўсишини пасайтириши аниқланган. Олинган маълумотлар асосида “Йўталга қарши дори воситаларини клиникагача бўлган тадқиқот усуллари” (Тошкент педиатрия тиббиёт институтида 2024 йил 6 март санасида №03/196 – сон билан тасдиқланган) мавзусида услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди ва қуйидагиларга жорий этилди: Ўсимлик моддалари кимёси институти қошидаги фармакология ва токсикология лабораториялари амалиётига; Фармацевтик таълим ва тадқиқотлар институти қошидаги илмий лаборатория фаолиятига ва Тошкент фармацевтика институти Фармакология ва клиник фармация кафедраси ўқув дастурларига

киритилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли хулосаси). Иқтисодий самарадорлиги: услубий тавсияномаларда кўрсатилган усуллар осон такрорланади ва тажриба ўтказиш харажатларини 170 000 сўмга камайтиради. Хулоса: услубий тавсияномалар экспериментал ва клиник фармакология, синов лабораториялари, илмий – тадқиқот институтлари мутахассислари учун мўлжалланган

тўртинчи илмий янгилик: ўсимликлардан олинган янги доривор воситаси леоглицирфлом – қуруқ экстракти оқ сичқонларнинг харакат фаолигига таъсири, яъни уларнинг фаоллигини пасайиши ва оқ каламушларнинг тез ухлаб қолиши ва уларни уйку давомийлигини ошириши аниқланган. Ижтимоий самарадорлиги: «Леоглицирфлом – қуруқ экстракти» доривор воситаси (Давлат қайд рақами №DV/М 01568/06/17) тинчлантирувчи дори воситаси сифатида С.К.Ислombeков номидаги (Ўзбекистон) O'zkiyoofarm, АЖда ишлаб чиқариш учун жорий этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли хулосаси). Иқтисодий самарадорлиги: «Леоглицирфлом – қуруқ экстракти» яхши технологик хусусиятларини кўрсатди, ва унинг қуқун шакли физик –кимёвий ва эксплуатацион талабларига жавоб беради. С.К.Ислombeков номидаги O'zkiyoofarm АЖда ишлаб чиқаришига жорий этилиши тежамкор маҳсулотни ишлаб чиқаришга имкон беради. «Леоглицирфлом – қуруқ экстракти» нинг 1 сашеси 12 000 сўмга тенг, бу эса шубҳасиз, иқтисодий самарадорликдан далолат беради. Хулоса: олинган маълумотлар, «Леоглицирфлом – қуруқ экстракти» ни тинчлантирувчи дори воситаси сифатида қўллаш имкониятини кўрсатади.

бешинчи илмий янгилик: формалин билан чақирилган асептик ялиғланиш фониди, ялонғоч қизилмия илдизи, регел қозиқулоқ ўти ва арслонқуйруқ ўсимлигининг қуруқ экстрактларининг комбинацияси дозага боғлиқ бўлган ҳолда, ялиғланишга қарши таъсири исботланган. Олинган натижалар маҳаллий хом ашёдан яратилган янги дори воситасини маҳаллий ишлаб чиқаришга жорий этиш имконини беради, бу эса импорт қилинадиган қиммат баҳо дори воситаларига нисбатан аҳоли учун анча арзонга тушади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: «Леоглицирфлом – дражеси» яхши технологик хусусиятларини кўрсатди. Ишлаб чиқаришга жорий этилиши тежамкор маҳсулотни ишлаб чиқариш имконини беради. «Леоглицирфлом – драже» сининг 1 упаковкаси 12 000 сўмга тенг, бу эса шубҳасиз, иқтисодий самарадорликдан далолат беради. Хулоса: «Леоглицирфлом – драже» дори воситаси фармакотерапевтик самарадорлигига эга, бу уни юқори нафас йўллари касалликларини олдини олиш ва даволлаш учун тавсия этиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертациянинг натижалари ва унинг асосий ҳолатлари 5 илмий - амалий анжуманларда баён этилди ва муҳокамадан ўтказилди.

Тадқиқот натижаларини нашр этилиши. Диссертация мавзуси бўйича 29 илмий ишлар чоп этилди, улардан 16 таси журнал мақолалари бўлди.

Мазкур мақолалардан 8 таси Ўзбекистон Республикаси ОАК тавсия этган, тақризланган хорижий илмий журналларда, 8 таси маҳаллий илмий журналларда нашр этилди.

Диссертациянинг тузилмаси ва хажми. Диссертация иши кириш, 6 та боб, хотма, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан ташкил топган. Диссертациянинг хажми 173 саҳифани ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асослашга бағишланган. Мақсад ва вазифалари, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишини устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг натижаларини назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича, нашр этилган илмий ишлар ва апрбация ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Янги коронавирус инфекцияси COVID-19 ва доривор ўсимлик дори воситаларини қўллаш истиқболлари (замонавий илмий адабиётлар шарҳи)**» деб номланган. Биринчи боб учта кичик бобчалардан ташкил топган ва 1.1. – янги коронавирусли инфекция COVID-19 нинг этиологияси ва патогенезини очиб беради, 1.2. COVID-19 ни дори воситалари билан даволашга замонавий ёндошувлар ва 1.3. COVID-19 ни даволашда доривор ўсимлик воситаларини қўллашнинг истиқболлари кўрсатилган.

Диссертация ишининг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган хар бир ўрганилган дори воситасини тўлиқ тавсифи келтирилган. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш усуллари ва тадқиқот усуллари баён этилган.

Тадқиқот объектлари бўлиб, Тошкент фармацевтика институтида яратилган бешта янги дори воситалари бўлди: «Иммунацея - капсулалар», «Бронхотус форте - эликсир», «Амброрит - таблеткалар», «Леоглицирфлом – куруқ экстракти», «Леоглицирфлом - драже».

Қўйилган мақсад ва вазифаларни ҳал этиш учун доривор воситаларнинг токсикологик хавфсизлиги ва фармакологик самарадорлигини баҳолаш бўйича клиникагача бўлган кўп босқичли тадқиқотлар амалга оширилди. Тажрибалар учун 340 дона оқ зотсиз сичқонлар, 576 дона оқ каламушлар, 60 дона денгиз чўчқалари ва 50 қуёнлардан фойдаланилди. Барча тажриба тадқиқотлари Женева конвенцияси (Geneva, 1990) ва клиникагача бўлган тадқиқотларни ўтказишга қўйилган талабларга (Хабриев Р.У., 2005 й.) мос холда ўтказилди. Тажриба тадқиқотлари фармакологик, биокимёвий, микробиологик, гематологик, морфологик, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланиш асосида олиб борилди. Олинган натижаларни қайта

ишлашда STATISTICA 6.0 амалий дастурининг статистик тўпламидан фойдаланилди.

Диссертация ишининг «Иммуномодулирловчи дори воситаси Иммунацея- капсулаларни ўрганиш» деб номланган учинчи бобида янги доривор ўсимлик воситаси Иммунацея – капсулаларини текшириш натижалари тақдим этилган. Иммунацея – капсулаларининг иммунотроп фаоллигини Lek d.d. (Словения) томонидан ишлаб чиқилган Иммунал дори воситаси билан солиштириш орқали ўрганилди.

Тажриба жараёнида аниқландики, назорат гуруҳи сичқонларида АОК миқдори, сичқонлар талоғида $88,2 \pm 4,2 \times 10^6$ ни ташкил этди. Иммунацея – капсулалари ўсимлик воситасини 2%ли эритмасини 7-кун давомида оғиз орқали зонд билан юборилди. Назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан сичқонлар талоғида АОК ни 25,2% ($P < 0,05$) га ортиши кузатилди, бу доривор воситада иммуностимулловчи самаранинг мавжудлигини кўрсатади (1-жадвал).

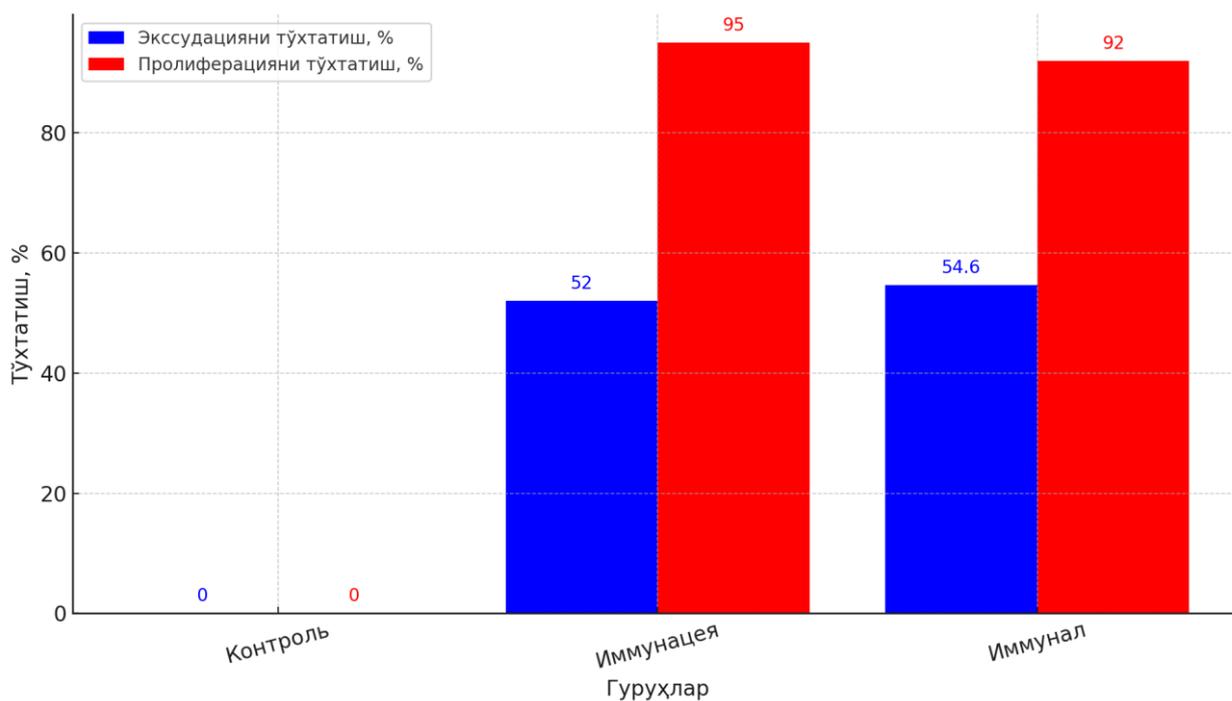
1-жадвал

Иммунацея-капсулалари дори воситасини Lek d.d. (Словения) томонидан ишлаб чиқарилган Иммунал дори воситаси билан солиштирилганда, иммун тизимга таъсири $M \pm m$, $n=6$

Сичқонларнинг вазни, г	Гуморал иммунитетни баҳолаш	
	АХҚХ $\times 10^6$	%
Назорат гуруҳи		
$20,2 \pm 1,2$	$88,2 \pm 4,2$	-
Иммунацея капсулаларининг 2% сувли эритмаси		
$19,8 \pm 1,1$	$110,4 \pm 6,4^*$	25,2
Иммунал Lek d.d.		
$20,3 \pm 1,5$	$112,2 \pm 6,5^*$	27,2

Изоҳ: назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

Cotton pellet моделида Иммунацея – капсулалари дори воситасининг антиэкссудатив самараси 52,0%, антипролифератив таъсири эса – 95,0 % ташкил этди, бу шундан дарак берадики, дори воситаси ишончли даражада яллиғланишга қарши таъсирга эга (1-расм).



Изоҳ: назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

1-расм. Иммунацея – капсулалари ва Lek d.d. томонидан ишлаб чиқарилган Иммунал дори воситасининг яллиғланишга қарши фаоллиги, $M \pm m$, $n=6$

Иммунацея – капсулалари дори воситаси амалий жиҳатдан захарсиз гуруҳга киради ва кумулятив хусусиятга эга эмас, турли дозаларда узок муддат меъда ичига киритиш турли орган ва тизимларда патологик ўзгаришларни юзага келтирмади, аллергия хусусиятларига эга эмас, урғочи ва эркак оқ каламушларнинг репродуктив тизимига таъсир кўрсатмайди, эмбриотоксик ва тератоген хусусиятларга эга эмас.

Диссертациянинг «Йўталга қарши бўлган Бронхотус форте – эликсир ва Амброрит –таблеткаларини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида Бронхотус форте – эликсир ва Амброрит – таблеткалари дори воситаларини клиникагача текшириш натижалари келтирилди. Йўталга қарши бўлган Бронхотус форте эликсирининг фаоллиги ўрганилганда аниқландики, бу гуруҳга кирувчи денгиз чўчқаларида биринчи кун билан солиштирилганда йўтал хуружи миқдори 67%га камайиши кузатилди (2-жадвал).

Яъни биринчи кун йўтал хуружларининг сони (дори воситаси киритилгунча) $37,8 \pm 1,4$ мартани, тажрибанинг иккинчи кунда эса (дори воситаси киритилгандан кейин) йўтал хуружларининг сони $12,5 \pm 1,0$ мартани ташкил этди (2-жадвал).

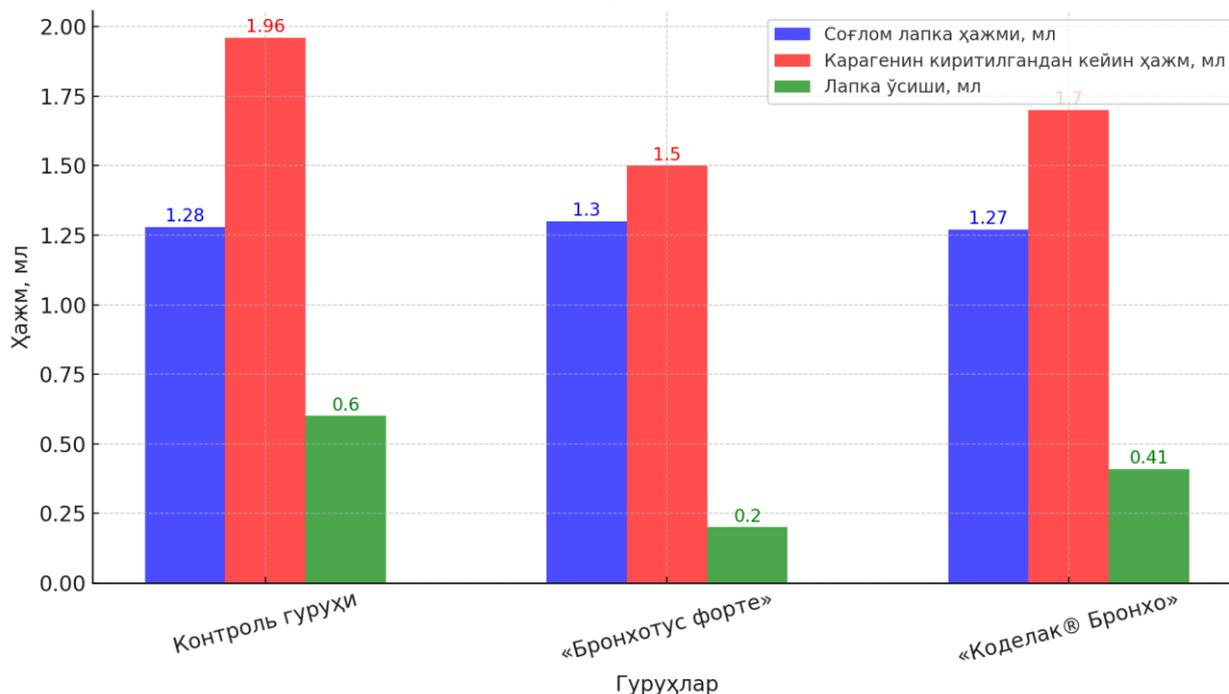
Тадқиқот натижалари кўрсатадики, «Бронхотус форте» эликсири якқол намоён бўлган муколитик таъсирга эга ва ўз таъсири бўйича қиёсий дори воситаси “Коделак® Бронхо с чабрецом” дан қолишмайди.

**Бронхотус форте эликсирининг “Коделак® Бронхо с чабрецом”
эликсири билан солиштирилганда йўталга қарши фаоллиги, $M \pm m$, $n=6$**

Денгиз чўчқаларининг вазни, г	Дори воситасининг дозаси		Йўталлар сони	
	мг/кг	мл	Дори восита киритилгунча (1 кун)	Дори восита киритилгандан кейин (2 кун)
Назорат гуруҳи (тозаланган сув)				
322,5 ± 14	-	1	37,5 ± 1,0	37 ± 0,8
Бронхотус форте – эликсир				
327,5 ± 9,3	250		37,8 ± 1,4	12,5 ± 1,0
“Коделак® Бронхо с чабрецом”				
321,7 ± 13	250		37,1 ± 1,1	23,5 ± 1,1

Изоҳ: назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

Бундан ташқари, яллиғланишга қарши таъсири ўрганилганда аниқландики, «Бронхотус форте» ишончли равишда яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди, у «караген» билан чақиртирилган шишни етарли даражада пасайтириши билан исботланди. 3 соатдан кейин «Бронхотус форте – эликсир» дори воситаси таъсири, назорат гуруҳи билан солиштирилганда кафтчалар яллиғланишини 67%га камайиши кузатилди (2-расм).



Изоҳ: назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

2-расм. «Бронхотус форте - эликсир ва «Коделак® Бронхо – эликсир с чабрецом» дори воситаларини яллиғланишга қарши таъсири

Яллиғланишни камайиши капиллярларнинг ўтказувчанлигини қисқариши билан тушунтирилади, бу микроциркуляция жараёнларини меъёрлашишига таъсир кўрсатади. Дори воситалари таркибидаги флавоноидлар, микроциркуляцияни тикланишига ва капиллярларнинг ўтказувчанлигига, баъзи ошловчи моддалар ва полифенол бирикмалари эса, лизосоманинг хужайра деворларини турғунлашишига сабаб бўлади.

“Коделак® Бронхо с чабрецом” дори воситаси ҳам, шунингдек яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди, кузатишлардан уч соат ўтиб, яллиғланишга қарши самара 32% ни ташкил этди.

Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўрганилаётган дори воситаси Бронхотус форте - эликсир яққол намоён бўлган яллиғланишга қарши таъсирга эга ва ўз таъсири бўйича референт дори воситаси “Коделак® Бронхо с чабрецом”дан 2 қарра устунликка эга бўлди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, карагенин билан чақирилган асептик яллиғланишга учраган каламушларда «Бронхотус форте» эликсири таъсирида қон зардобидеги ИЛ-1β миқдори статистик жиҳатдан икки баравар пасайди, Интерлейкин-6 миқдори эса назорат гуруҳига нисбатан 2,4 баравар камайди. Шунингдек, ФНОα даражасида ўзгаришлар кузатилди, яъни унинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан 20% га пасайди.

Тадқиқ қилинган «Бронхотус форте – эликсир» дори воситаси адаптив жавобни таъминлаб, карагенин билан чақирилган яллиғланиш жараёнининг кучайишини камайтирди ва ўз таъсири бўйича «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» дори воситасидан кам бўлмади. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, «Бронхотус форте – эликсир» таъсирида яллиғланиш камайган бўлиб, тадқиқ қилинган дори воситаси ўзининг аналогидан кучлироқ таъсир кўрсатган.

Олинган натижалар шундан дарак берадики, «Бронхотус форте – эликсир» таъсири остида карагенинли яллиғланишни камайиши кузатилди, бунда ушбу дори воситаси референт дори воситасига нисбатан янада кучли таъсир кўрсатди.

Шундай қилиб, «Бронхотус форте» - эликсир дори воситаси захарлилиги бўйича VI синфига таълуқли бўлиб, организмга бир марта киритилганда, нисбатан зарарсиз бўлиб, кумулятив хусусиятга эга эмас, турли дозаларда узок вақт киритилганда ички аъзоларда патологик холатларни юзага келтирмайди.

Ўрганилаётган Амброрит – таблеткалари дори воситасининг муколитик фаоллигини ўрганиш бўйича тадқиқотларда олинган натижалар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги каламушларда балғам миқдори ва уни нисбатан ажралиб чиқиши $0,11 \pm 0,013$ мл ни ва $0,04 \pm 0,005$ мл/ 100 г тана вазнини ташкил этди. Дори воситаси киритилгандан кейин, назорат гуруҳи билан қиёсланганда, 30мг/кг дозада Амброрит таблеткаларидан тайёрланган сувли эритма қабул қилган каламушлардаги балғам хажми 1,91 мартага ($P < 0,05$), балғам массаси эса 2 мартага ошди ($P < 0,05$). Бу кўрсаткичлар $0,21 \pm 0,012$ мл ни ва $0,08 \pm 0,005$ мл/100г ҳайвонларнинг тана вазнини ташкил этди. «MERRYMED FARM» МЧЖси (Ўзбекистон) томонидан ишлаб чиқарилган, «Амброксол» дори воситасини қабул қилган каламушларда назорат гуруҳи билан солиштирилганда, $0,18 \pm 0,01$ мл и $0,07 \pm 0,003$ мг/ 100 ҳайвонларнинг

тана вазнига тенг бўлган холда, балғам хажми 1,64 мартага ($P<0,05$), балғамнинг нисбий массаси эса - 1,75 ($P<0,05$) мартага ошди (3-жадвал).

3-жадвал

Амброрит ва Амброксол дори воситасиларининг муколитик фаоллигини ўрганиш натижалари, ($M\pm m$, $n=6$)

Оқ каламушларнинг тана вазни, г	Доза, мг/кг	Балғам хажми, мл	Балғам хажми, мл/100г
Назорат гуруҳи + тозаланган сув 2 мл			
223,5±5,2	1,0	0,11±0,013	0,04±0,005
Амброрит - таблеткалари			
227,0±3,8	30	0,21±0,012	0,08±0,005
Амброксол - таблеткалари			
224,0±4,2	30	0,18±0,01	0,07±0,003

Изоҳ: назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P<0,05$).

3-жадвалдан кўриниб турибдики, “Амброрит – таблеткалари” дори воситаси, “Амброксол” дори воситасига нисбатан таққосланганда, янада яққол намоён бўлган балғам ажратувчи таъсир (1,17 ва 1,14 мартадан юқори) кўрсатди. Демак, қиёсий дори воситасилар муколитик фаоллиги бўйича биологик эквивалент бўлиб ҳисобланди, бироқ янги муколитик дори воситаси “Амброрит – таблеткалари” “Амброксол-таблеткаларига” нисбатан солиштирилганда, эҳтимол унинг таркибидаги эритромициннинг мавжудлиги билан боғлиқ холда бир неча марта устунликка эга бўлди.

Микробларга қарши фаолликни ўрганиш кўрсатдики, “Амброрит – таблеткалари” «MERRYMED FARM» МЧЖси томонидан ишлаб чиқарилган 30 граммли Амброксол-таблеткалари дори воситасидан фарқли равишда, яққол намоён бўлган микробга қарши таъсирга эга. Унинг таркибида эритромицинни мавжудлиги ҳам граммусбат, ҳам грамманфий микроорганизмларга бактериостатик ва бактерицид таъсир кўрсатади.

“Амброрит – таблеткалари” дори воситаси, заҳарли моддалар таснифига кўра, VI – кам заҳарли моддалар гуруҳига киради.

Диссертациянинг **бешинчи бобида** “Леоглицирфлом – куруқ экстракти” дори воситасини ўрганиш натижалари баён этилган. Седатив таъсирни ўрганишда, “Леоглицирфлом - куруқ экстрактини” оқ сичқонларнинг ҳаракат фаоллигига таъсири, шунингдек ЗАО Эвалар (Россия) “Пустырник Форте Эвалар” таблеткалари билан солиштирилганда, уретанли уйқунинг давомийлигини узайтирувчи хусусиятлари ўрганилди.

«Леоглицирфлом - куруқ экстрактининг» 10% ли сувли эритмасини 300 мг/кг дозасини каламушларда уретан уйқунинг давомийлиги ва «righting reflex» сиз, яъни айланиш рефлексисиз ёнбош ҳолатини юзага келишини латент вақти қайд этилди. Олиб борилган тажрибалар кўрсатдики, 300 мг/кг дозада “Леоглицирфлом - куруқ экстракти”нинг 10% ли сувли эритмасини қабул қилган ҳайвонларда, ёнбош ҳолати $1,7 \pm 0,2$ ($P<0,05$) дақиқадан кейин юзага келди,

уйқунинг давомийлиги эса $189,2 \pm 16$ дақиқани ($P < 0,05$) ташкил этди, бу вақтда назорат гуруҳидаги ҳайвонларда уйқу, 1%ли уретан эритмаси киритилгандан кейин $5,2 \pm 0,3$ дақиқадан сўнг бошланди, назорат гуруҳидагиларда уйқунинг давомийлиги $91,3 \pm 20$ дақиқани ташкил этди (4-жадвал).

Олинган натижалар кўрсатдики, уретаннинг 1%ли эритмасини қабул қилган каламушлар, «Леоглицирфлом» нинг қуруқ экстракти таъсири остида назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда 3 марта тезроқ уйқуга кетдилар, уларнинг уйқуси эса 2 марта узокроқ давом этди.

Шундай қилиб, дори воситасини ҳаракат фаоллигига таъсирини ўрганиш ва уретан билан чақирилган уйқуни узайтиришида “Леоглицирфлом - қуруқ экстракти” оқ сичқонларнинг ҳаракат фаоллигига таъсир кўрсатди, оқ каламушларда уйқу давомийлиги ва ухлаш вақтини ишончли оширди ($P < 0,05$) ва ўзининг таъсири бўйича ЗАО Эвалар Россия томонидан ишлаб чиқарилган “Пустырник Форте Эвалар” таблеткаларидан қолишмади.

4-жадвал

“Леоглицирфлом - қуруқ экстракти” таъсири остида оқ каламушлардаги уретан уйқунинг давомийлиги, $M \pm m$

Гуруҳ №	Вазн, г	Уретан дозаси (мг/кг)	Дори воситаси дозаси (мг/кг)	Уйқунинг латент вақти, (дақиқа)	Уйқунинг давомийлиги, (дақиқа)
Назорат гуруҳи					
1	$166,1 \pm 13$	30	-	$5,2 \pm 0,3$	$91,3 \pm 20$
«Леоглицирфлом» қуруқ экстракти					
2	$169,5 \pm 11,47$	30	300	$1,7 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$189,2 \pm 16$ $P < 0,05$
Пустырник Форте Эвалар таблеткалари					
3	$170,5 \pm 10,5$	30	300	$1,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$193,2 \pm 15,2$ $P < 0,05$

Изоҳ: * - назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

Диссертациянинг **олтинчи бобида** формалин билан чақирилган яллиғланишга қарши моделида “Леоглицирфлом – драже” дори воситасининг ўрганиш натижалари тақдим этилди, унинг дозага боғлиқ бўлган холда яллиғланишга қарши таъсири аниқланди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, “Леоглицирфлом дражеси”нинг 100мг/кг дозада сувли эритмасини киритилганда, флогоген агентини ифодаси сезиларли даражада пасайди, ва назорат гуруҳидаги каламушларнинг кўрсаткичларидан сезиларли даражада 1,16 ($P < 0,05$) ва 1,21 ($P < 0,05$) мартага кам бўлди, муддатларга нисбатан. Панжа хажмини ўсиши ҳам назорат гуруҳига нисбатан 1,4 ($P < 0,05$) ва 1,67 ($P < 0,05$) мартага ишончли равишда паст бўлди. Доза 2 марта оширилганида, дори воситасининг яллиғланишга қарши самараси ўсди. 200 мг/кг дозада “Леоглицирфлом драже”сининг сувли эритмаси қўлланилганда панжалар хажми назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,56 ($P < 0,05$) ва 1,85 ($P < 0,05$) га ишончли равишда паст бўлди.

Шундай қилиб, “Леоглицирфлом – дражеси”нинг 1%ли сувли эритмасини яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш кўрсатдики, дори воситаси 100мг/кг дозада ишончли яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди, 200 мг/кг дозада эса янада яққол намоён бўлган яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлди ва ўз таъсири билан “Қизилмия илдизи сиропи” дан ортда қолмади. Дори воситаси заҳарлилиги бўйича VI синфга киради (амалий жиҳатдан заҳарсиз), кумулятив хусусиятга эга эмас, тана вазнига нисбатан 25 мг/кг, 50 мг/кг ва 250 мг/кг дозаларда меъда ичига узоқ вақт киритилганда турли аъзо ва тўқималарда патологик ўзгаришларни чақирмайди, таъсирлантирувчи ва аллергия чақирувчи хусусиятларга эга эмас.

ХОТИМА

COVID - 19 касаллигини даволаш учун дори воситасиларини ишлаб чиқариш, ҳозирги кунга қадар долзарб бўлиб ҳисобланади, вақтнинг кўрсатишича SARS-CoV-2 вируси мутацияланиш қобилиятига эга ва мавжуд бўлган дори воситасиларининг самарадорлигини пасайишига олиб келади. Пандемия вақтида COVID- 19 ни даволаш учун клиник тавсиялар ишлаб чиқилди, уларда яллиғланишга қарши, иммуномодулирловчи, балғам ажратувчи ва бошқа хусусиятларга эга бўлган дори воситалар учун алоҳида муҳим рол ажратилади.

Шу муносабат билан ўсимликлар асосидаги дори воситаларининг янги комбинациясини COVID – 19 ни симптоматик даволаш учун тавсия этиш имконияти ва фармакологик таъсирини ўрганиш катта қизиқиш уйғотди.

Тажриба маълумотларининг таҳлили кўрсатдики, ёрқин тўққизил Эхинацея ўсимлигидан олинган фаол модданинг таъсири ҳисобига “Иммунацея – капсулаларининг” доривор моддаси иммуномодулловчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлади. “Иммунацея – капсулалари” доривор воситасининг 2%ли эритмасини 7 кун давомида тажриба хайвонларига оғиз орқали юборилиши, назорат гуруҳидаги белгиларга нисбатан оқ сичқонлар талоғида АОК ни 25,2% га ортишига олиб келди ($P < 0,05$), бу эса уни иммуностимуллаш самарасининг мавжудлигини кўрсатади.

«Cotton pellet» моделида яллиғланишга қарши хусусияти аниқланди, яъни “Иммунацея – капсулалари” дори воситасининг антиэкссудатив самараси 52,0 %, антипролифератив самараси эса – 95,0 % ни ташкил этди. Қиёслаш учун Lek d.d. (Словения) томонидан ишлаб чиқарилган Иммунал дори воситасидан фойдаланилди. Тажриба тадқиқотлари кўрсатдики, ўз таъсирига кўра “Иммунацея” дори воситаси, қиёсий дори воситасидан қолишмади. “Иммунацея” дори воситасининг таъсир механизми унинг таркибига кирувчи фаол моддалар таъсири билан тушунтирилади. Адабиёт маълумотларига кўра, тўққизил Эхинацеянинг фаол моддаси суяк кўмигида қон хосил бўлишини тезлаштиради, талоқдаги ретикулоэндотелиал тизим хужайралари ва лейкоцитлар миқдорини оширади. Эхинацея таркибидаги эфир мойлари, флавоноидлар, сапонинлар, полиаминлар, эхинацин, эхинолон, эхинакозид, органик кислоталар ва фитостеринлар гранулоцитлар хемотаксиси ва

макрофагларнинг фагоцитоз фаоллигини кучайтиради, цитокинлар ажралиб чиқишига олиб келади, макрофагларда интерлейкин-1 ҳосил бўлишига таъсир этади, плазматик хужайраларда В-лимфоцитлар трансформациясини тезлаштиради, антитело ҳосил бўлиши ва Т-хелперларнинг фаоллигини кучайтиради. Унинг таркибида селен, рух ва молибденни мавжудлиги организмнинг антиоксидант фермент тизимларини фаоллаштириб, фермент тизимлари ишини стимуллади, шу йўл билан атроф муҳитнинг зарарловчи таъсирига организмнинг турғунлигини оширади.

Олинган маълумотлар асосида “Иммунацея – капсулалари” дори воситасини ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликлари, жумладан COVID – 19 каби касалликлардаги иммунтанқислик ҳолатларини олдини олиш ва даволаш учун иммуностимулловчи ва яллиғланишга қарши восита сифатида клиник амалиёт учун тавсия этиш мумкин.

Йўтал - нафас йўллари касалликлари, жумладан COVID – 19 да ҳам юзага келиши мумкин бўлган асосий симптомлардан бири эканлигини ҳисобга олиб, “Бронхотус форте – эликсир” ва “Амброрит – таблеткалари” дори воситасилари яратилди.

“Бронхотус форте – эликсир”, «Фармстандарт - Лексредства» (Россия) МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган, барчага маълум бўлган «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсири» билан солиштириб ўрганилди. Мазкур дори воситасини қиёсий ўрганиш шуни кўрсатдики, уларни балғам кўчириш таъсири ўрганилганда, «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсири»га нисбатан солиштирилганда, “Бронхотус форте – эликсир” (Ўзбекистон) дори воситаси ишончли кўп қиррали балғам ажратиш хусусиятига эга ва бу хусусияти бўйича қиёсий дори воситасилардан қолишмайди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб, шуни таъкидлаб ўтиш лозимки, янги дори воситасининг балғам ажратувчи таъсири, унинг таркибига кирувчи амброксол гидрохлорид билан боғлиқ, унинг таъсир механизми эса бронхларнинг шиллик қобиғида жойлашган, безнинг сероз хужайраларини фаоллаштириши билан боғлиқ. Бунинг натижасида бронхлар ва альвеолалардаги сурфактант ҳамда ажралиб чиққан шилликнинг компонентлари ортади. Амброксолни сероз хужайраларини, шунингдек шиллик компонентларни стимуллашгани ҳисобга олсак, балғамнинг таркибий қисми бўлган сероз ва шиллик моддалар миқдорини тенглаштириш юзага келади. Бундан ташқари, амброксол таъсири остида Клар хужайраларидан лизосомал ферментларини ажралиб чиқади, бу эса ўз навбатида балғамнинг қовишқоқлигини пасайишига олиб келади. Суюқ балғам миқдорини ортиши ҳисобига хилпировчи эпителий киприкчаларини ҳаракат фаоллигини тезлаштириш юзага келади. Бунинг натижасида балғам ажралиши осонлашади ва йўтални камайишига олиб келади [Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Замоновий дори воситалари. Москва, 2007. – 800 б.]. Қизилмия илдизида сақланувчи глицирризин, киприксимон эпителий ҳаракатини тезлаштиради, юқори нафас йўлларида шиллик қобиғидан секрет ажралишини тезлаштиради ва балғам ажралишини осонлаштиради. Она - ўғай она барглари ҳам худди шундай таъсирга эга, яъни балғамни суюлтиради, айниқса бўғилган овоз, қуруқ

йўталда ўраб олувчи таъсир кўрсатади, оғиз-ҳалқум яллиғланиш белгиларини пасайтиради ва дезинфекцияловчи таъсир кўрсатади. Шундай қилиб, “Бронхотус форте – эликсир” таркибига кирувчи компонентлар асосий даволовчи восита таъсирини тезлаштиради.

Юқорида санаб ўтилган таркибий бирикмаларни ҳисобга олиб, “Бронхотус форте – эликсир” яллиғланишга қарши таъсир хусусиятига эга бўлиши мумкин, биз «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» билан солиштириш нуқтаи назаридан бу хусусиятларни “каламушлар панжасини карроагенин билан чакирилган шиш” моделида ўргандик. Олинган натижалар кўрсатдики, “Бронхотус форте – эликсир” дори воситасини организмга киритилиши, каламушлар қонидаги цитокинлар миқдорига патологик жараён таъсирини чеклаш хусусияти аниқланди. Дори воситасини организмга оғиз орқали юборилгандан сўнг каррагенин билан яллиғланиш чакирилди ва каламушларнинг назорат гуруҳи билан солиштирилганда, тажриба ости гуруҳи каламушларининг қон зардобиди Интерлейкина-1β ни 2 мартага пасайиши ва Интерлейкин – 6 ни 2,4 мартага пасайиши кузатилди.

Назорат гуруҳи билан қиёсланганда ФНОα, пг/мл нинг миқдори 20%га пасайди. Ўрганилган “Бронхотус форте – эликсир” дори воситаси каррагенин томонидан чакирилган яллиғланиш жараёнларини намоён бўлишини камайтирди ва яллиғланишда мослашиш ҳолатини таъминлади, шу йўл билан «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» дори воситасининг хусусиятларидан ўзиб кетди. Шубҳасиз, олинган маълумотлар уларни яллиғланиш ва ўткир респиратор касалликлари, жумладан COVID – 19да қўллаш имкониятини кўрсатади.

Биз томонимиздан кейинги ўрганилган комбинациялашган восита “Амброрит – таблеткалари” ўзини муколитик микробларга қарши дори воситаси сифатида намоён этди. Ўзининг таркибиди амбросол гидрохлоридни сақлаши ҳисобига дори воситаси яққол намоён бўлган муколитик фаоликка эга, бундан ташқари, микробларга қарши фаолликни ўрганиш барча фойдаланилган микроорганизм штамmlарига яққол намоён бўлган микробларга қарши таъсири мавжудлигини кўрсатди. “Амброрит – таблеткалари” дори воситаси St. Aureus ва Pseudomonas aeruginosa ўсишини юқори даражада пасайтирди. Бу бизнинг фикримизча, унинг таркибиди эритромицин антибиотикнинг мавжудлиги билан боғлиқдир. У энг кам захарлиликка эга бўлган антибиотик – микролидлар гуруҳига киради, кимёвий таркиби бўйича макроциклик лактон ҳалқасига эга. Унинг микробларга қарши самараси микроб хужайрасидаги рибосомаларда оқсил синтезини бузилиши билан боғлиқ ва у тўқима антибиотикларига киради. Кўпроқ хужайра ичи қўзғатувчилари, Gr(+) коккларга нисбатан фаол, айниқса яллиғланишда турли аъзо ва тўқималарда юқори концентрацияни ҳосил қилиб, организмда яхши тақсимланади.

Янги дори воситаси бўлган Амброрит - таблеткаларини нафас йўллариининг ўткир ва сурункали касалликлари, жумладан COVID – 19да қўллаш мақсадга мувофиқ бўлиб, у қуруқ йўтал ва қовишқоқ балғамни

ажралиб чиқиши, шунингдек ЛОР аъзолари касалликлари билан бирга кечувчи беморларда куюқ шилликни хосил бўлишини кучайтиради.

Адабиёт маълумотларига кўра COVID – 19да кўпинча юқумли – яллиғланиш жараёнини кечишига салбий таъсир кўрсатувчи, депрессия ёки кўзгалувчанликни ривожланиши билан намоён бўлувчи, неврологик бузилишлар кузатилади. Бу бир вақтнинг ўзида яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган, тинчлантирувчи дори воситасиларни қўллашни талаб этади. Шу билан боғлиқ ҳолда, “Леоглицирфлом – куруқ экстракти” ва “Леоглицирфлом – драже” дори воситаларининг фармакологик таъсирини ўрганиш бизда катта қизиқиш уйғотди, улар ялонғоч қизилмия илдизи, Регел қозиқулоқ ўти ва Арслонқуйруқ ўсимлигининг куруқ экстрактларини комбинациясидан ташкил топган. «Леоглицирфлом» куруқ экстрактини уретан билан уйқуни давомийлигига ва ҳаракат фаоллигига таъсири ўрганилганда, оқ сичқонларнинг ҳаракат фаоллигига сусайтирувчи таъсири яққол намоён бўлди, шунингдек оқ каламушларнинг уйқу давомийлигини ишончли равишда ортишига таъсири аниқланди. “Леоглицирфлом дражеси”нинг седатив хусусиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, 500 мг/кг дозада сичқонларнинг меъда ичига бир марта киритилганда, лоқайдлик ва кам ҳаракатлилик, назорат билан солиштирилганда қиёсий рефлекслар миқдорини камайиши кузатилади, бу эса оқ сичқонларнинг ҳаракат фаоллигини пасайиши тўғрисида гувоҳлик беради. Шу билан бир қаторда у мана шу дозада барбитуратларнинг уйқу чақириш таъсирини узайтиради, бу уйқунинг давомийлигини ортишида ва уйқуни бошланиш вақтини қисқаришида намоён бўлади. Олинган натижалар асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, дори воситаси седатив таъсирга эга.

«Radiks» (Ўзбекистон) НПП томонидан ишлаб чиқарилган “Қизилмия илдизи сиропи”ни 100 мг/кг ва 200 мг/кг дозалардаги “Леоглицирфлом дражеси” билан яллиғланишга қарши таъсири қиёсий ўрганиш натижасида, “Леоглицирфлом дражеси”да яққол намоён бўлган яллиғланишга қарши таъсир мавжудлиги аниқланди. “Леоглицирфлом дражеси” 100 мг/кг дозада формалин билан чақирилган яллиғланиш моделида, 3 ва 5 соат ўтиб, панжалар шишини назорат гуруҳи билан солиштирилганда, 1,16 ($P<0,05$) ва 1,21 ($P<0,05$) мартага камайишига, панжалар хажмини 1,4 ($P<0,05$) ва 1,67 ($P<0,05$) мартага ортишига олиб келди. Доза 2 марта оширилганда, дори воситасининг яллиғланишга қарши самараси ҳам ошди. Дори воситасининг яллиғланишга қарши самараси унинг таркибида қизилмия илдизининг куруқ экстрактини мавжудлиги билан тушунтирилади. Глицирретин кислотаси глюкокортикоид гормонлари тузилмасига ўхшашлиги туфайли, яллиғланишга қарши хусусиятларга эга бўлган, глицирризиннинг асосий метаболити бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари унинг таркибига фенол бирикмалари (эуфлавоноидлар, 1,3-дифенилпропаноидлар ва изофлавоноидлар ёки 1,2-дифенилпропаноидлар), тритерпенли сапонинлар киради. Ўсимликнинг яллиғланишга қарши хусусияти глицирризин кислотаси билан боғлиқ, у глицирризин гидролизида ажралиб чиқади. Организмда метаболит қайта тузилишга учраган глицирризин кислотаси,

кортикостероидсимон таъсир кўрсатади ва кортикостероидларнинг синергисти бўлиб ҳисобланади. Синергизмнинг механизми глицерризин кислота таъсири остида тўқималарда кортикостероидларнинг метаболизмини пасайишидан иборат, бу эса уларнинг таъсир давомийлигини оширишга олиб келади [Толстикова Г.А., Балтина Г.А., Гранкин В.П., 2007].

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар, олинган натижаларни назарий асослашга ва тажрибада тасдиқлашга имкон беради, ўрганилган янги дори воситалари: Бронхотус форте - эликсир, Амброрит – таблеткалари, Иммунацея – капсулалари, Леоглицерфлом – курук экстракти, Леоглицерфлом – драже фармакотерапевтик самарага эга, бу эса уларни юқори нафас йўллари касалликларини даволаш ва олдини олиш учун тавсия этишга, шунингдек COVID- 19 ни симптоматик даволашда қўлланиладиган дори воситасилари арсеналини тўлдиришга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

“Янги маҳаллий ўсимлик воситаларини фармакологик таъсирлари ва уларни COVID-19 комплекс терапиясида ишлатиш имкониятлари” мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун ўтказилган диссертация тадқиқотлари асосида қуйидаги хулосаларни қилиш мумкин:

1. Ўсимликлардан олинган янги доривор восита Иммунацея яққол иммуномодулятор ва яллиғланишга қарши таъсирга эга. Заҳарсиз воситалар синифига киради, кумулятив хусусиятларигага эга эмас, узоқ вақт меъда ичига киритилганда турли аъзо ва тизимларда патологик ўзгаришларни келтириб чиқармайди, эркак ва урғочи оқ каламушларнинг репродуктив тизимларига таъсир кўрсатмайди, эмбриотоксик ва теротоген хусусиятларга эга эмас.

2. Янги комбинациялашган дори воситаси Бронхотус форте – эликсир йўталга қарши, балғам кўчирувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга ва Интерлейкин - 1b, Интрелейкин – 6 ва ФНО α цитокинларини даражасини пасайтиради.

3. Янги комбинацияланган дори воситаси Амброрит – таблеткалари яққол намоён бўлган муколитик фаолликга ва микробларга қарши таъсирга эга. *in vitro* тажрибаларида *St. Aureus* ва *Streptococcus pneumoniae* ўсишини пасайтирди, заҳарлиликнинг IV синифига (кам заҳарли дори воситасилари) киради.

4. Ўсимликлардан олинган янги доривор восита Леоглицерфлом – курук экстракти оқ сичқонларнинг ҳаракат фаоллигига таъсир қилади, уларнинг фаоллигини пасайтиради, оқ каламушларнинг тез ухлаб қолишини ва уйқу давомийлигини оширади, бу унинг тинчлантирувчи таъсиридан далолат беради. Дори восита нисбатан хавфсиз, кумулятив ва сенсibiliзация килувчи хусусиятларга эга эмас.

5. Янги дори воситаси “Леоглицерфлом – драже”нинг, формалин билан чақирилган асептик яллиғланиш моделида, дозага боғлиқ бўлган таъсири

аниқланди. Дори воситаси амалий жиҳатдан зарарсиз, кумулятив хусусиятга эга эмас, меъда ичига узок вақт киритилганда турли аъзо ва тўқималарда патологик ўзгаришларни чақирмайди, аллергия чақирувчи ва таъсирлантирувчи хусусиятларни намоён этмайди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ТУРСУНОВА МАЛЛИКА ХУСАНОВНА

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ МЕСТНЫХ
РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID – 19**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.4.DSc/Tib636.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Аминов Салахитдин Джураевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

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, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 202 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 202 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и значимость темы диссертации. В последние годы фармакология испытывает значительный интерес к растительным препаратам, что связано с возросшей потребностью в безопасных, эффективных и экологически чистых медицинских средствах. В условиях растущей устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, вирусов к мутациям, распространения хронических заболеваний и общего стремления общества к более натуральным методам лечения растительные компоненты вновь становятся объектом активных научных изысканий. Исторически растения всегда использовались как основа для создания лекарств, и на сегодняшний день многие современные препараты имеют растительное происхождение. Преимущества фитотерапевтических средств заключаются в их многофункциональности, синергизме компонентов и относительной безопасности при правильном использовании. Растительные препараты могут быть использованы как часть комплексной терапии в различных этапах заболевания — от профилактики и лечения легких форм до реабилитации и профилактики респираторных заболеваний и в том числе постковидного синдрома.

С развитием биотехнологий, методов экстракции и химического анализа, а также с внедрением новых подходов в фармакологические исследования, «изучение растительных препаратов приобретает новое значение...»¹. Современные технологии позволяют не только более точно изолировать активные компоненты растений, но и исследовать их действия на молекулярном уровне, что открывает новые перспективы для разработки эффективных лекарств на основе растительного сырья. Растительные препараты обладают сложным составом, что позволяет им оказывать многогранное влияние на организм, включая противовоспалительное, антибактериальное, противокашлевое, антиоксидантное и седативное действие. Такие свойства делают растительные препараты привлекательными кандидатами для лечения множества заболеваний, в том числе тех, которые трудно поддаются традиционному лечению.

Тем не менее, несмотря на очевидные преимущества, фармакологические свойства многих новых растительных препаратов еще не достаточно изучены и систематизированы. Важной проблемой остаются вариабельность состава растительных препаратов, их возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также необходимость подтверждения эффективности и безопасности через проведение клинических испытаний. В связи с этим, актуальность исследования фармакологических действий новых растительных препаратов заключается в необходимости разработки научных основ для их безопасного и эффективного применения в медицинской практике.

¹ World Health Organization (WHO).** *Traditional Medicine Strategy 2014–2023*. Available at: <https://www.who.int> (Accessed: October 5, 2023).

Одной из приоритетных задач в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, является «Доведение доли лекарственных и медицинских средств отечественного производства до 80 процентов...»

Научные исследования, изложенные в настоящей диссертации, играют ключевую роль в реализации задач, предусмотренных Указами Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах», от 28 января 2022 года № УП-60 «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022–2026 годы», а также УП-139 от 20 мая 2022 года «О мерах по созданию цепочки добавленной стоимости через эффективное использование сырьевой базы и поддержку переработки лекарственных растений», и другими законодательными актами.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Тема диссертационной работы посвящена изучению фармакологических свойств новых лекарственных препаратов растительного происхождения и возможности их использования в комплексной терапии COVID-19. Данная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научные исследования, направленные на создание новых лекарственных растительных лекарственных препаратов, проведению доклинических исследований по изучению их фармакологических свойств и возможности их применения в терапии COVID-19 проводятся ведущими мировыми научно – исследовательскими, испытательными центрами, а также высшими учебными заведениями, такими как Hostos Community College, City University of New York (USA), Fairleigh Dickinson University, New Jersey (USA), Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, Регенсбургский университет (Германия), School of Pharmacy, University College of London (Великобритания), Medical University of Bialstok (Польша), University of South China (Китай), University of Gondar (Эфиопия), University of Malakand (Пакистан), University of Marilia (Бразилия), ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный химико-фармацевтический университет» (Россия). Результаты научных исследований, проводимых в мировых ведущих центрах и испытательных лабораториях по доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных препаратов, показали, что растительные лекарственные препараты могут быть использованы в качестве вспомогательной симптоматической терапии при COVID-19 (University of Brasilia, Brazil, Liverpool John Moores University, United Kingdom, Trinity College Dublin,

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведён с использованием сайтов: www.ncbi.nlm.nih.gov, www.frontiersin.org, www.onlinelibrary.wiley.com, www.mdpi.com, researchgate.net, www.dovepress.com, www.jamanetwork.com, www.nature.com, www.emedicine.medscape.com, www.sciencedirect.com, www.myrwd.ru, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.covid.gnicpm.ru

Ireland), раскрыта и обоснована эффективность фитотерапии в улучшении симптомов COVID-19 в виде снижения температуры и кашля (Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, International University Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia). Раскрыт потенциал глицирризина из корней *Glycyrrhiza glabra* против коронавируса SARS-CoV (University of Malakand, Pakistan), было показано, что эхинацея способствует уменьшению уровня провоспалительных цитокинов TNX, IL-6, IL-8 и увеличению противовоспалительного цитокина IL-10 (University of Gondar, Ethiopia).

В ряде стран мира активно проводятся научные исследования, направленные на изучение потенциала лекарственных растений и препаратов, созданных на их основе, для использования в качестве основного и вспомогательного лечения при респираторных заболеваниях и COVID-19 в том числе.

Степень изученности проблемы.

Актуальность поиска новых лекарственных средств для терапии воспалительных заболеваний дыхательной системы, вызванных современными вирусами побудило нас для проведения настоящих исследований. До настоящего времени изучена терапия уже известными лекарственными препаратами. Однако, исследования по созданию новых лекарственных средств из растительного сырья немногочисленны. Согласно исследованиям (Mikela L. De Pellegrin, A.Rohrhofer, P.Schuster, B.Schmidt, P. Peterburs, A.Gessner, 2021; L.F.Laurindo, L.T.Marton, G.Minniti at all, 2023) терапевтического потенциала лекарственных растений, встречаются и данные об их противовирусной активности, способностях влиять на различные стадии репликации вируса и/или стимулировать процессы регенерации, модулировать иммунный ответ организма-хозяина (Hensell, 2020; В.Душенков, А.Душенкова, 2022; Таубэ А.А.,2022).

Помимо противовирусного эффекта, изучалось влияние на маркеры воспаления, такие как интерлейкин (IL-6), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), которые связаны с цитокиновым штормом (С.А.Demeke, А.Е.Woldeyohanins, Z.D.Kifle,2021), анальгетический эффект (Т.Khan, М.А.Khan, Z.R. Mashwani, N.Ullah, A.Nadhman, 2021), противокашлевое действие (D.Silveira, J.M. Prieto-Garcia et all, 2020; M.Komariah, Sh.Amirah, S.Maulana, M.F.Abdurrahman at all, 2023).

Узбекские учёные активно исследуют фармакологические свойства лекарственных растений (С.А. Мухитдинов с соавт., 2021), особенно они отмечают об отсутствии у них побочных эффектов и об отсутствии их токсичного воздействия для организма. Изучалась эффективность биологически активных веществ растительного происхождения (флавоноиды, алкалоиды, терпеноиды, сапонины) в качестве потенциальных ингибиторов вирусных ферментов (Х.Х. Халматов, 2023), однако исследований по изучению возможностей применения препаратов растительного происхождения в комплексной терапии при COVID-19 в нашей стране не проводились.

Несмотря на наличие предварительных данных о потенциальной пользе растительных препаратов в терапии респираторных заболеваний, их

применение требует дальнейших исследований. Необходимо проведение доклинических исследований для оценки эффективности, безопасности и оптимальных способов применения растительных лекарственных средств, в связи с этим данная диссертационная является актуальной и практически значимой.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно - исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института №01980006703 в рамках темы «Разработка перспективных путей повышения эффективности современной диагностики и лечения хронических заболеваний» (2021-2024гг).

Цель исследования: изучение фармакологических действий новых комбинированных и растительных лекарственных средств, и их возможностей для рекомендации в клиническую практику для симптоматической терапии COVID- 19.

Задачи исследования:

изучение фармакологических свойств и доклинической безвредности лекарственного средства Иммунацея – капсулы;

раскрыть спектра фармакологических свойств и безвредности комбинированного лекарственного средства Бронхотус форте – эликсир;

исследование фармакологических характеристик комбинированного противокашлевого лекарственного средства Амброрит – таблетки;

исследование фармакологических действий и безвредности растительного лекарственного средства Леоглицирфлом – сухой экстракт;

изучение фармакологических свойств нового растительного лекарственного средства Леоглицирфлом - драже.

Объектом исследований явились пять новых отечественных растительных и комбинированных лекарственных средств: Бронхотус форте - эликсир, Амброрит – таблетки, Иммунацея – капсулы, Леоглицирфлом – сухой экстракт, Леоглицирфлом - драже.

Предметом исследования явились лабораторные животные. Для экспериментов были использованы 340 белых беспородных мышей, 576 белых крыс и 60 морских свинок и 50 кроликах. Экспериментальные исследования проводились на базе Испытательной лаборатории, аккредитованной по ISO 17025 – 2019 при ООО «МЕТPHARM».

Методы исследований. Экспериментальные исследования были проведены с использованием современных фармакологических, биохимических, микробиологических, гематологических, морфологических, токсикологических и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что сухой экстракт эхинацеи способствует увеличению числа антителообразующих клеток (АОК) на 25,2% и обладает иммуномодулирующим действием;

на модели воспаления, вызванного карагенином было установлено, что комбинация из амброксола гидрохлорида, травы зопника Регеля и корней солодки оказывает влияние на уровни интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухолей α (TNF- α), а также доказано ее противовоспалительное действие;

новая комбинация амброксола гидрохлорида и эритромицина проявляет выраженную муколитическую активность и, согласно исследованиям *in vitro*, снижает рост бактерий *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*;

новое растительное лекарственное средство Леоглицирфлом - сухой экстракт, оказывает влияние на двигательную активность белых мышей, а именно снижает их активность, а также способствует быстрому засыпанию белых крыс и увеличивает продолжительность их сна;

на фоне асептического воспаления, вызванного формалином, было доказано, что комбинация из сухих экстрактов корней солодки голой, травы зопника регеля и пустырника оказывает дозозависимое противовоспалительное действие.

Практические результаты исследования:

лекарственное средство «Леоглицирфлом – сухой экстракт» зарегистрировано в Главном управлении по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники № Гос. регистрации DV/M 01568/06/17 в качестве седативного лекарственного препарата;

лекарственное средство «Иммунация - капсулы» зарегистрировано в Государственном центре экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. № Гос. регистрации DV/M 04037/02/22 в качестве иммуномоделирующего лекарственного препарата;

разработан проект фармакопейной статьи на лекарственное средство Бронхотус форте – эликсир и сдан для утверждения и регистрации в ГУ "Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

на основе проведённых исследований разработаны методические рекомендации «Метод определения уровня цитокинов при оценке эффективности противокашлевых лекарственных средств»;

разработаны методические рекомендации «Доклинические методы изучения противокашлевых лекарственных средств Бронхотус-форте эликсир и Амброрит-таблетки».

Достоверность результатов исследования:

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным количеством использованных лабораторных животных, длительностью наблюдения, формированием контрольных групп и групп сравнения. Методологическая точность и адекватный подбор материалов проведённых исследований, современность выбранных методов, статистическая обработка полученных результатов, сравнение их с зарубежными исследованиями, заключение и полученные результаты обоснованы и подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в доказательстве фармакологической эффективности и безопасности пяти новых отечественных лекарственных средств: «Иммунацея-капсулы», «Бронхотус форте - эликсир», «Амброрит - таблетки», «Леоглицирфлом – сухой экстракт», «Леоглицирфлом - драже» и раскрытии механизма их действия

Практическая значимость диссертационной работы заключается в обосновании возможности применения изученных лекарственных средств при симптоматической терапии COVID- 19.

Результаты проведенных фармакологических исследований пополняют список лекарственных препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре РУз.

На основе полученных результатов исследований разработаны и внедрены методические рекомендации по легковоспроизводимым методам изучения противокашлевых препаратов, а также разработан и внедрён метод определения уровня цитокинов при оценке эффективности противокашлевых лекарственных препаратов.

Внедрение результатов исследования: В соответствии с заключением Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института (№ 06/04 от 16.09.2024) и заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (№ 6 от 25.09.2024) о внедрении научной новизны в другие медицинские учреждения:

первая научная новизна: в экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что сухой экстракт эхинацеи способствует увеличению числа антителообразующих клеток (АОК) на 25,2% и обладает иммуномодулирующим действием. На основании результатов исследований зарегистрирован лекарственный препарат «Иммунацея – капсулы» (№ Гос. регистрации DV/M 04037/02/22) и внедрён в производство ООО «Sharq darmon» (Узбекистан) в качестве иммуномоделирующего лекарственного препарата (Заключение №6 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* новый лекарственный препарат «Иммунацея - капсулы», рекомендуемый в качестве профилактического средства, а также для лечения заболеваний верхних дыхательных путей позволит предотвратить осложнения заболеваний легочной системы, в том числе и COVID- 19. *Экономическая эффективность* научной новизны заключается в следующем: Внедрение капсул «Иммунацея» в производство лекарственных препаратов позволит выпускать рентабельную продукцию. Так, стоимость лекарственного средства «Иммунацея» в твердых желатиновых капсулах составит 30 200 сумов за 100 капсул, что на 7 800 сум дешевле, по сравнению с импортным лекарственным препаратом «Иммунал», производства Лек д.д. (Словения). *Вывод:* таким образом, лекарственный препарат «Иммунацея – капсулы» можно рекомендовать в клиническую практику в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства для

профилактики и лечения иммунодефицитных состояний при острых и хронических воспалительных заболеваниях, в том числе и при COVID – 19.

вторая научная новизна: на модели воспаления, вызванного карагенином было установлено, что комбинация из амброксола гидрохлорида, травы зопника Регеля и корней солодки оказывает влияние на уровни интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухолей α (TNF- α), а также доказано ее противовоспалительное действие. На основании полученных данных разработаны методические рекомендации: «Метод определения уровня цитокинов при оценке эффективности противокашлевых препаратов» (утверждено в Ташкентском Педиатрическом медицинском институте №03/77 от 10.06.2023г.), которые внедрены в: практику лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ; в деятельность научной лаборатории при Институте фармацевтического образования и исследований; в учебную программу кафедры Фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института. Совместно с ООО «RADIKS» разработан проект фармакопейной статьи предприятия на эликсир «Бронхотус-форте» и сдан для утверждения в ГУ "Центр Безопасности Фармацевтической Продукции" (Заключение №6 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года). Полученные результаты исследования подтверждают о целесообразности и социальной эффективности от внедрения исследуемого лекарственного препарата «Бронхотус форте-эликсир» в клиническую практику в качестве противовоспалительного, противокашлевого и муколитического лекарственного препарата, рекомендуемого для терапии заболеваний верхних дыхательных путей, а также при COVID-19. *Экономическая эффективность:* лекарственное средство «Бронхотус-форте эликсир» показало хорошие технологические свойства, его лекарственная форма в виде сиропа соответствует физико-химическим, эксплуатационным требованиям. Внедрение в производство ООО «RADIKS» позволяет выпускать экономически выгодную продукцию. Так, 1 флакон лекарственного средства «Бронхотус-форте эликсир» обходится в 16 200 сумов, т.е. он на 21 800 сум дешевле по сравнению с импортным лекарственным препаратом «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», ОАО «Фармстандарт - Лексредства», Россия, что несомненно свидетельствует об экономической эффективности. *Вывод:* полученные данные несомненно указывают на возможность применения лекарственного препарата «Бронхотус-форте эликсир» в качестве противокашлевого средства при респираторных заболеваниях.

третья научная новизна: новая комбинация амброксола гидрохлорида и эритромицина проявляет выраженную муколитическую активность и, согласно исследованиям *in vitro*, снижает рост бактерий *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. На основании полученных данных разработаны методические рекомендации: «Доклинические методы изучения противокашлевых дери воситасиов» (утверждено в Ташкентском Педиатрическом медицинском институте №03/196 от 06.03.2024г.) и

внедрены в: практику лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ; в деятельность научной лаборатории при Институте фармацевтического образования и исследований; в учебную программу кафедры Фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института (Заключение №6 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года). *Экономическая эффективность:* методы, описанные в методических рекомендациях являются легковоспроизводимыми и сокращают расходы на проведение экспериментов на 170 000 сум. *Вывод:* методические рекомендации предназначены для специалистов по экспериментальной и клинической фармакологии испытательных лабораторий, научно – исследовательских институтов для определения эффективности противокашлевых препаратов.

четвёртая научная новизна: новый растительный лекарственный препарат Леоглицирфлом - сухой экстракт, оказывает влияние на двигательную активность белых мышей, а именно снижает их активность, а также способствует быстрому засыпанию белых крыс и увеличивает продолжительность их сна. *Социальная эффективность:* лекарственный препарат «Леоглицирфлом – сухой экстракт» (№ Гос. регистрации DV/M 01568/06/17) внедрено в производство O'zkiyuofarm, АО им. С.К. Исламбекова (Узбекистан) в качестве седативного лекарственного средства (Заключение №6 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года). *Экономическая эффективность.* «Леоглицирфлом» – сухой экстракт показал хорошие технологические свойства, его лекарственная форма в виде порошка соответствует физико-химическим, эксплуатационным требованиям. Внедрение в производство компании O'zkiyuofarm, АО им. С.К. Исламбекова (Узбекистан) позволит выпускать экономически выгодную продукцию. Так, 1 саше лекарственного средства «Леоглицирфлом» – сухой экстракт обходится в 12 000 сумов, что несомненно свидетельствует об экономической эффективности. *Вывод:* полученные данные, несомненно указывают на возможность применения лекарственного препарата «Леоглицирфлом» – сухой экстракт а качестве седативного средства.

пятая научная новизна: на фоне асептического воспаления, вызванного формалином, было доказано, что комбинация из сухих экстрактов корней солодки голой, травы зопника регеля и пустырника оказывает дозозависимое противовоспалительное действие. *Экономическая эффективность.* лекарственный препарат «Леоглицирфлом» – драже показал хорошие технологические свойства. Внедрение в производство позволит выпускать экономически выгодную продукцию. Так, 1 упаковка лекарственного средства «Леоглицирфлом» – драже обходится в 12 000 сумов, что несомненно свидетельствует об экономической эффективности. *Вывод:* «Леоглицирфлом» – драже обладают фармакотерапевтической эффективностью, что позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

Апробация результатов исследования. Результаты и основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5 научно – практических международных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 16 журнальных статей. 8 статей в зарубежных и 8 статей в республиканских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка условных сокращений, списка использованной литературы, приложений. Объём материала составляет 173 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение посвящено актуальности и востребованности темы диссертационной работы. Представлены цель и задачи исследований, описываются объект и предмет исследований, показано соответствие исследований приоритетным задачам науки и техники республики, раскрывается научная и практическая значимость результатов исследования. Представлены данные о внедрении результатов исследований, результатах апробации, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава называется «**Растительные препараты и их место в современной фармакологии (обзор современной литературы)**». Первая глава состоит из трёх подглав. 1.1. - раскрывает современные тенденции терапии растительными средствами, 1.2. Фармакологические свойства лекарственных растений эхинацеи пурпурной, солодки голой, пустырника, мать-и-мачехи, зопника регеля и 1.3. Перспективы применения растительных лекарственных препаратов в терапии COVID-19.

Во второй главе диссертационной работы под названием «**Материал и методы исследований**» представлена подробная характеристика каждого исследуемого лекарственного средства, включённого в исследование. Описаны методы исследований и статистические методы обработки полученных результатов.

Объектами исследований явились новые лекарственные средства, разработанные в Ташкентском фармацевтическом институте:

1. Иммунация капсулы – растительное иммуностимулирующее средство, в состав которого входит сухой экстракт травы Эхинацеи пурпурной в дозе 300 мг.

2. Бронхотус форте эликсир – комбинированное противокашлевое, муколитическое и противовоспалительное лекарственное средство, в состав которого входят: амброксола гидрохлорид – 0,2 г, сухой экстракт корней солодки - 1 г, 20% спиртовой экстракт мать-и-мачехи до 100 мл.

3. Амброрит таблетки – комбинированное противокашлевое лекарственное средство, в состав которых входит амброксола гидрохлорид - 0,030 г, эритромицин - 0,200 г, повидон - 0,003г.

4. Леоглицирфлом сухой экстракт – седативное растительное средство, состоит из высушенных сборов 3 лекарственных растений: трава пустырника, трава зопника Регеля, корней солодки голой.

5. Леоглицирфлом драже – противовоспалительное, седативное растительное средство, состоит из сухих экстрактов 3 лекарственных растений: трава пустырника, трава зопника Регеля, корней солодки голой.

Для достижения поставленной цели и решения задач, были осуществлены многоэтапные доклинические исследования по оценке фармакологической эффективности и токсикологической безопасности лекарственных средств. Для экспериментов были использованы 340 белых беспородных мышей, 576 белых крыс, 60 морских свинок. Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990) и в соответствии с требованиями к проведению доклинических исследований (Хабриев Р.У., 2005г.). Экспериментальные исследования были проведены с использованием фармакологических, биохимических, микробиологических, гематологических, морфологических, токсикологических и статистических методов. Обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

В третьей главе диссертационной работы, называемой «Исследование иммуномодулирующего лекарственного средства «Иммунация - капсулы» представлены результаты исследования нового растительного лекарственного средства Иммунация - капсулы. Иммуностроющую активность Иммунация – капсулы изучали в сравнении с препаратом Иммунал производства Lek d.d. (Словения).

В ходе эксперимента было выявлено, что в контрольной группе мышей содержание АОК составило $88,2 \pm 4,2 \times 10^6$ в селезенке мышей. При 7-дневном введении 2% водного раствора лекарственного средства Иммунация – капсулы наблюдалось увеличение АОК на 25,2% ($P < 0,05$) в селезенке мышей относительно значений группы контроля, что указывает на наличие иммуностимулирующего эффекта у лекарственного средства (таблица 1).

Таблица 1

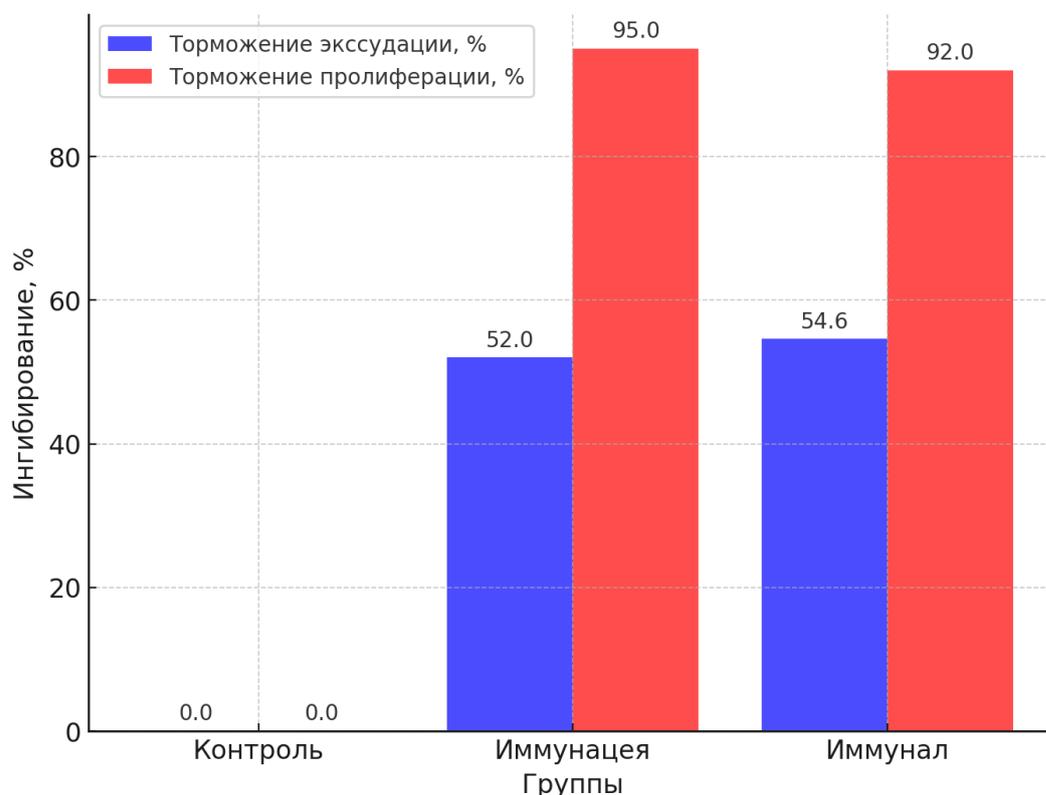
Влияние лекарственного средства Иммунация – капсулы в сравнении с лекарственным средством Иммунал, производства Lek d.d. (Словения), $M \pm m$, $n=6$ на иммунную систему белых мышей

Вес мышей, г	Оценка гуморального иммунитета	
	АОК $\times 10^6$	%
Контрольная группа		
$20,2 \pm 1,2$	$88,2 \pm 4,2$	-
2% водный раствор капсул Иммунация		
$19,8 \pm 1,1$	$110,4 \pm 6,4^*$	25,2
Иммунал производства Lek d.d. (Словения)		
$20,3 \pm 1,5$	$112,2 \pm 6,5^*$	27,2

Примечание: различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$).

На модели Cotton pellet антиэкссудативный эффект лекарственного средства Иммунация – капсулы составил 52,0%, а антипролиферативный эффект – 95,0 %, что говорит о том, что лекарственное средство обладает достоверным противовоспалительным действием (рисунок 1).

Следовательно, лекарственное средство Иммунация – капсулы относится к практически нетоксичным и не обладает кумулятивными свойствами. Длительное внутрижелудочное введение водного раствора Иммунации в разных дозах не вызывало патологических изменений в различных органах и системах, не обладает аллергизирующими свойствами, не оказывает влияния на репродуктивную систему самок и самцов белых крыс, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.



Примечание: различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$)

Рисунок 1. Противовоспалительная активность Иммунация – капсулы и Иммунал производства Lek d.d. (Словения), $M \pm m$, $n=6$

В четвертой главе «Исследование противокашлевых лекарственных средств Бронхотус форте – эликсир и Амброрит - таблетки» представлены результаты доклинических исследований лекарственных средств Бронхотус форте – эликсир и Амброрит - таблетки. При изучении противокашлевой активности эликсира Бронхотус форте было выявлено, что у морских свинок этой группы наблюдается уменьшение количества приступов кашля на 67% меньше по сравнению с первым днём (таблица 2).

Таблица 2

Противокашлевая активность эликсира Бронхотус форте в сравнении с эликсиром Коделак® Бронхо с чабрецом, $M \pm m$, $n=6$

№ группы	Вес морских свинок, г	Доза лекарственного средства		Количество кашель	
		мг/кг	мл	До введения ЛС (1 день)	После введения ЛС (2 день)
Контрольная группа (вода очищенная)					
$M \pm m$	$322,5 \pm 14$	-	1	$37,5 \pm 1,0$	$37 \pm 0,8$
Бронхотус форте					
$M \pm m$	$327,5 \pm 9,3$	250		$37,8 \pm 1,4$	$12,5 \pm 1,0$
Коделак® Бронхо с чабрецом					
$M \pm m$	$321,7 \pm 13$	250		$37,1 \pm 1,1$	$23,5 \pm 1,1$

Примечание: различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$)

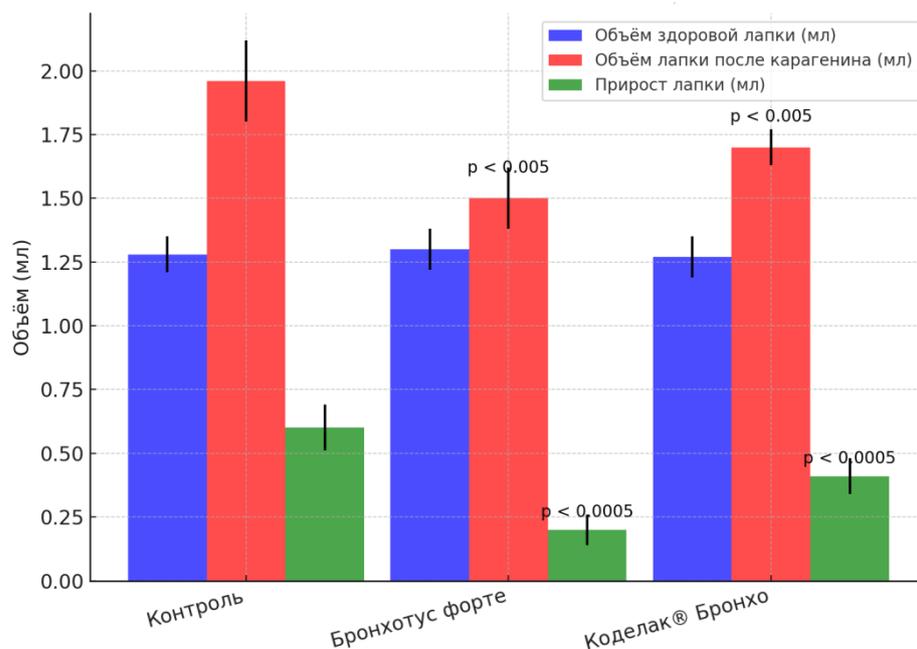
Количество приступов кашля в первый день (до введения лекарственного средства) составило $37,8 \pm 1,4$ раз, а на второй день эксперимента (после введения лекарственного средства) количество приступов кашля составило $12,5 \pm 1,0$ раза (таблица 2).

Результаты исследований показывают, что эликсир «Бронхотус форте» обладает выраженным муколитическим действием и не уступает по своему действию препарату сравнения «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир».

Кроме того, при изучении противовоспалительного действия было выявлено, что эликсир «Бронхотус форте» оказал достоверное противовоспалительное действие, которое доказано снижением выраженности «карагенинового отёка». Через 3 часа, под влиянием лекарственного средства «Бронхотус форте - эликсир» наблюдалось уменьшение воспаления лапки на 67 % по сравнению с контролем (рисунок 2).

Уменьшение воспаления объясняется сокращением проницаемости капилляров, что повлияло на нормализацию процессов микроциркуляции. Флавоноиды, содержащиеся в лекарственном средстве повлияли на проницаемость капилляров и восстановление микроциркуляции. А полифенольные соединения и некоторые дубильные вещества повлияли на стабилизацию клеточных стенок лизосом.

Лекарственный препарат «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» также оказал противовоспалительное действие, через три часа наблюдения, противовоспалительный эффект составил 32%.



Примечание: различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$).

Рисунок 2. Противовоспалительное действие лекарственного средства «Бронхотус форте - эликсир и «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир»

Данные исследований показали, что исследуемое лекарственное средство Бронхотус форте - эликсир обладает выраженным противовоспалительным действием и по своему действию превосходит в 2 раза действие референтного лекарственного средства Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир».

Проведенные исследования показали, что у крыс с асептическим воспалением, вызванным карагенином, под влиянием элексира «Бронхотус форте» содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови статистически значимо снизилось в 2 раза, а количество Интерлейкина – 6 уменьшилось в 2,4 раза по сравнению с контролем. Также наблюдалось изменение уровня ФНО α , в виде синезеления на 20% по сравнению с контролем. Исследуемый лекарственный препарат «Бронхотус форте – эликсир» обеспечил адаптивный ответ, который уменьшил выраженность воспалительного процесса, вызванного карагенином и своим действием не уступил эффективности лекарственного препарата «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир». Полученные результаты говорят о том, что под влиянием «Бронхотус форте – эликсир» наблюдалось уменьшение воспаления, при этом исследуемый препарат оказал более сильное действие, чем его аналог.

Таким образом, при однократном введении лекарственное средство «Бронхотус форте» - эликсир относится к VI классу токсичности - относительно безвредным и не обладает кумулятивными свойствами, при длительном введении в разных дозах не вызывает патологий во внутренних органах.

Результаты исследований по изучению муколитической активности исследуемого лекарственного средства Амброрит – таблетки, показали, что в контрольной группе крыс количество мокроты и относительное ее выделение

составило $0,11 \pm 0,013$ мл и $0,04 \pm 0,005$ мг/100 г массы тела. После введения лекарственного средства объём мокроты у крыс, получивших водный раствор из таблеток Амброрит в дозе 30 мг/кг, увеличился в 1,91 раза ($P < 0,05$) а масса мокроты в 2 раза ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Эти значения составили $0,21 \pm 0,012$ мл и $0,08 \pm 0,005$ мг/100 г массы тела животного. У крыс, получавших «Амброксол», производства ООО «MERRYMED FARM» (Узбекистан) объём мокроты увеличился в 1,64 ($P < 0,05$) раза, а относительная масса мокроты - в 1,75 ($P < 0,05$) раза, по сравнению с контролем, составляя $0,18 \pm 0,01$ мл и $0,07 \pm 0,003$ мг/100 г массы тела животного (таблица 3).

Таблица 3

Исследование муколитической активности препаратов Амброрит и Амброксол, производства ООО «MERRYMED FARM», ($M \pm m$, $n=6$)

Вес белых крыс, г	Доза, мг/кг	Объём мокроты, мл	Объём мокроты, мл/100г
Контрольная группа + вода очищенная 2 мл			
223,5±5,2	1,0	0,11±0,013	0,04±0,005
Амброрит - таблетки			
227,0±3,8	30	0,21±0,012	0,08±0,005
Амброксол - таблетки			
224,0±4,2	30	0,18±0,01	0,07±0,003

Примечание: * - различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$)

Как видно из таблицы 3, лекарственное средство Амброрит, оказывал более выраженное отхаркивающее действие (в 1,17 и 1,14 раза выше) по сравнению с препаратом Амброксол. Сравнимые препараты явились качественно биологически эквивалентными по муколитической активности, однако новый муколитик несколько превосходил препарат сравнения Амброксол, видимо, обусловленное наличием в его составе эритромицина.

Изучение антимикробной активности, показали, что лекарственное средство Амброрит - таблетки, в отличие от лекарственного средства Амброксол - таблетки, 30 мг производства ООО «MERRYMED FARM» обладает выраженным антимикробным действием. Наличие в его составе эритромицина оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы.

Согласно классификации токсичности веществ, лекарственное средство «Амброрит -таблетки», относится к IV классу токсичности – малотоксичным.

В пятой главе описаны результаты исследований лекарственного средства Леоглицирфлом – сухой экстракт. При определении седативного действия изучали влияние сухого экстракта «Леоглицирфлом» на двигательную активность белых мышей, а также способность экстракта пролонгировать продолжительность уретанового сна в сравнении с препаратом сравнения “Пустырник Форте Эвалар” таблетки, производства Эвалар, ЗАО, Россия.

При изучении влияния 10 % водного раствора сухого экстракта «Леоглицирфлом» в дозе 300 мг/кг на продолжительность уретанового сна крысы регистрировалось латентное время возникновения бокового положения у животных без рефлекса переворачивания «righting reflex» и продолжительность сна. Проведённые опыты показали, что у животных, получавших 10% водный раствор сухого экстракта «Леоглицирфлом» в дозе 300 мг/кг боковое положение наступило через $1,7 \pm 0,2$ ($P < 0,05$) мин, а продолжительность сна составила $189,2 \pm 16$ мин ($P < 0,05$), в то время как в контрольной группе у животных сон наступал через $5,2 \pm 0,3$ мин после введения 1% раствора уретана, а продолжительность сна у контрольных животных составила $91,3 \pm 20$ мин (таблица 4).

Таблица 4

Продолжительность уретанового сна белых крыс под воздействием сухого экстракта «Леоглицирфлом», $M \pm m$

№ группы	Вес, г	Доза, Уретана мг/кг	Доза дори воситасиа мг/кг	Латентное время засыпания, мин	Продолжительность сна, мин
Контрольная группа					
1	$166,1 \pm 13$	30	-	$5,2 \pm 0,3$	$91,3 \pm 20$
сухой экстракт «Леоглицирфлом»					
2	$169,5 \pm 11,47$	30	300	$1,7 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$189,2 \pm 16$ $P < 0,05$
Пустырник Форте Эвалар таблетки, производства Эвалар, ЗАО, Россия					
3	$170,5 \pm 10,5$	30	300	$1,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$193,2 \pm 15,2$ $P < 0,05$

Примечание: * - различия между показателями контрольной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$)

Полученные результаты показали, что под воздействием сухого экстракта «Леоглицирфлом» крысы, получавшие 1% раствор уретана, засыпали в 3 раза быстрее, а сон у них длился в 2 раза дольше, чем у контрольных животных.

Таким образом, при изучении способности лекарственного средства влиять на двигательную активность и пролонгирование уретанового сна сухой экстракт «Леоглицирфлом» оказал влияние на двигательную активность белых мышей, достоверно увеличил время засыпания и продолжительность сна белых крыс ($P < 0,05$) и по своему действию не уступил препарату «Пустырник Форте Эвалар» таблетки, производства Эвалар, ЗАО, Россия.

В шестой главе представлены результаты исследований лекарственного средства Леоглицирфлом – драже на модели формалинового отека установлено дозозависимое противовоспалительное действие.

Проведенные исследования показали, что при введении водного раствора драже Леоглицирфлом в дозе 100 мг/кг выраженность флогогенного агента была существенно ниже: в 1,16 ($P < 0,05$) и 1,21 ($P < 0,05$) раза меньше показателей контрольной группы крыс, соответственно срокам. Показатель прироста объема лапки также был достоверно ниже в 1,4 ($P < 0,05$) и 1,67 ($P < 0,05$) раза относительно контроля. При увеличении дозы в 2 раза

противовоспалительный эффект лекарственного средства возрос. Так, при применении водного раствора драже Леоглицирфлом в дозе 200 мг/кг объем лапки был достоверно ниже в 1,56 ($P<0,05$) и 1,85 ($P<0,05$) раза относительно показателей контрольной группы, соответственно срокам наблюдения.

Таким образом, изучение противовоспалительного действия 1% водного раствора драже Леоглицирфлом, показало, что лекарственное средство в дозе 100 мг/кг оказал достоверное противовоспалительное действие, а в дозе 200 мг/кг оказал более выраженное противовоспалительное действие и по своему действию не уступил «Сиропу солодкового корня». Лекарственное средство относится к VI классу токсичности (практически безвредные), не обладает кумулятивными свойствами, при длительном внутрижелудочном введении в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 250 мг/кг массы тела не вызывает патологических изменений в различных органах и тканях, не проявляет алергизирующего и раздражающего действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка лекарственных препаратов для терапии заболевания COVID-19 является актуальной по сей день, как показало время вирус SARS-CoV-2 способен к мутациям и приводит к снижению эффективности существующих лекарственных препаратов. Во время пандемии были разработаны клинические рекомендации для терапии COVID-19, в которых важная роль отводится для лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительными, иммуномодулирующими, отхаркивающими и др. свойствами.

В связи с этим представляло интерес изучение фармакологических действий и возможности рекомендации для симптоматической терапии COVID – 19 новых комбинаций лекарственных средств на основе растений.

Анализ экспериментальных данных показал, что лекарственное средство Иммунацея – капсулы, за счёт действия активных веществ травы Эхинацеи пурпурной обладает иммуномоделирующим и противовоспалительным действиями. 7-дневное введение водного раствора лекарственного препарата Иммунацея – капсулы способствовало увеличению АОК на 25,2% ($P<0,05$) в селезенке белых мышей относительно значений группы контроля, что указывает на наличие иммуностимулирующего эффекта. На модели «Cotton pellet» были выявлены противовоспалительные свойства, т.е. антиэкссудативный эффект лекарственного средства Иммунацея – капсулы составил 52,0 %, а пролиферативный эффект – 95,0 %. В качестве сравнения использовали препарат Иммунал, производства Lek d.d. (Словения). Экспериментальные исследования показали, что по своему действию лекарственный препарат Иммунацея не уступал препарату сравнения. Механизм действия лекарственного препарата Иммунацея, объясняется действием активных веществ, входящих в его состав. Химические компоненты, ответственные за иммуномодулирующую активность корней эхинацеи пурпурной, — это гликопротеины, алкиламины и полисахариды. Согласно данным литературы, активные вещества Эхинации пурпурной (эфирные масла, флавоноиды, сапонины, полиамины, эхинацин, эхинолон,

эхинакозид, органические кислоты и фитостерин) стимулируют костномозговое кроветворение, увеличивают количество лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы селезенки. В макрофагах после лечения экстрактом эхинацеи были установлены фагоцитоз и продукция цитокинов, также были продемонстрированы обоснованная повышенная подвижность лейкоцитов и активация НК-клеток у животных и людей [134, 135, 136]. Наличие в ее составе селена, цинка и молибдена стимулируют работу ферментных систем, активизируя антиоксидантные ферментные системы организма, тем самым повышая устойчивость организма к повреждающим действиям окружающей среды.

На основании полученных данных лекарственное средство Иммунацея – капсулы можно рекомендовать в клиническую практику в качестве иммуностимулирующего и противовоспалительного средства для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний при острых и хронических воспалительных заболеваниях, в том числе и при иммунореабилитации при COVID – 19.

Учитывая, что кашель является одним из неизбежных симптомов заболеваний дыхательных путей, в том числе и при COVID – 19, были созданы лекарственные средства Бронхотус форте и Амброрит.

Бронхотус форте - эликсир изучали в сравнении с препаратом «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», производства ОАО «Фармстандарт - Лексредства» (Россия). Сравнительное изучение этих препаратов показало, что при изучении отхаркивающего действия препарата «Бронхотус форте – эликсир» в сравнении с «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» (Россия) обладает достоверным равнозначным отхаркивающим действием и по своей активности не уступает препарату сравнения.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, отхаркивающее действие нового лекарственного средства связано входящим в его состав амброксола гидрохлорида, механизм действия которого связан со стимуляцией серозных клеток желез слизистой бронхов, увеличивая секрецию жидкости и снижая вязкость мокроты. Учитывая, что амброксол стимулирует серозные клетки, а также слизистого компонента, происходит выравнивание количества серозных и слизистых составляющих мокроты. Кроме того, под влиянием амброксола происходит выделение лизосомальных ферментов из клеток Клара, что в свою очередь приводит к снижению вязкости мокроты. За счёт повышения количества жидкой мокроты происходит ускорение двигательной активности мерцательного эпителия. Что в итоге облегчает отхождение мокроты и приводит к уменьшению кашля [Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – 800с.]. Содержащийся в корне солодки глицирризин также активизирует скорость движения реснитчатого эпителия, ускоряет выделение секрета из слизистых оболочек верхних дыхательных путей и облегчает отхаркивание. Таким же действием обладают листья мать-и-мачехи, т.е. разжижают мокроту, оказывают обволакивающее действие, снимают воспаление в ротоглотке и обладают дезинфицирующим действием. Таким

образом, входящие в состав Бронхотус форте – эликсир компоненты потенцируют действие основного лечебного средства.

Учитывая, что вышеперечисленные соединения, входящие в состав «Бронхотус форте – эликсир» могут обладать и противовоспалительным действием, было принято решение в сравнительном аспекте с «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир» изучить эти свойства на модели асептического воспаления, индуцированного каррагенином. Полученные результаты показали, что под влиянием лекарственного средства «Бронхотус форте – эликсир» наблюдалось подавление патологического процесса, при этом количество Интерлейкина-1 β уменьшилось в 2 раза, а количество Интерлейкина – 6 уменьшилось в 2,4 раза по сравнению с контролем [56; 145]. Также наблюдалось изменение уровня ФНО α , в виде синезеления на 20% по сравнению с контролем. Исследуемое лекарственное средство «Бронхотус форте – эликсир» обеспечило адаптивный ответ, который уменьшил выраженность воспалительного процесса, вызванного карагенином и своим действием не уступил эффективности лекарственного препарата «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир». Полученные данные несомненно указывают на возможность его применения при острых респираторных заболеваниях, в том числе и при COVID – 19.

Следующее изученное нами комбинированное средство «Амброрит – таблетки» показало себя, как муколитический антимикробный препарат. За счёт содержания в своём составе амброксола гидрохлорид лекарственное средство обладает выраженной муколитической активностью, кроме того микробиологическое исследование антимикробного действия показало наличие отчётливого антимикробного действия на всех использованных штаммах микроорганизмов. Лекарственное средство «Амброрит – таблетки» в большей степени подавлял рост *St. Aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Это на наш взгляд, связано с наличием в его составе антибиотика эритромицина, антимикробный эффект которого обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки и относятся к тканевым антибиотикам. Преимущественно активны в отношении внутриклеточных возбудителей, Г(+) кокков, хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах, особенно при воспалении.

Новое лекарственное средство «Амброрит – таблетки» целесообразно применять при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, в том числе и при присоединении вторичной бактериальной инфекции при COVID – 19, которые сопровождаются продуктивным кашлем.

Согласно данным литературы, при COVID – 19 зачастую наблюдались неврологические сдвиги, проявляющиеся развитием возбуждения, тревожности, нарушением сна и даже депрессии, отрицательно сказывающиеся на течении инфекционно-воспалительного процесса. Это требует применения успокоительных лекарственных препаратов, одновременно обладающих и противовоспалительным действием. В связи с этим, представляло интерес изучение фармакологических действий лекарственных средств Леоглицирфлом – сухой экстракт и Леоглицирфлом –

драже, которые состоят из комбинаций сухих экстрактов травы пустырника, травы зопника Регеля и корня солодки голой. При изучении седативного действия экстракта «Леоглицирфлом» было доказано его угнетающее влияние на двигательную активность белых мышей, а также на ускорение засыпания и увеличения продолжительности сна белых крыс. Изучение седативных свойств драже Леоглицирфлом показало, что при однократном внутрижелудочном введении в дозе 500 мг/кг у мышей наблюдались вялость и сниженная подвижность, а также уменьшение числа ориентировочных рефлексов по сравнению с контрольной группой, что указывает на ослабление двигательной активности белых мышей. Наряду с этим он в этой же дозе пролонгировал снотворное действие барбитуратов, что проявлялось в уменьшении времени наступления сна и в увеличении продолжительности сна. На основании полученных результатов можно заключить, что лекарственное средство обладает седативным действием.

Сравнительное изучение противовоспалительного действия драже Леоглицирфлом с «Сиропом солодкового корня», производства НПП «Radiks» (Узбекистан) показало наличие выраженного противовоспалительного действия. Леоглицирфлом в дозе 100 мг/кг способствовал уменьшению отека лапки через 3 и 5 часов после инъекции флогенного агента в 1,16 ($P<0,05$) и 1,21 ($P<0,05$) раза, показателя прироста объема лапки в 1,4 ($P<0,05$) и 1,67 ($P<0,05$) раза по сравнению с контролем. При увеличении дозы в 2 раза противовоспалительный эффект лекарственного средства возрастал. Противовоспалительный эффект лекарственного средства объясняется наличием в его составе сухого экстракта корней солодки. Флавоноиды солодки и их биоактивные компоненты обладают противовоспалительными свойствами, благодаря своей структуре, близкой со структурой глюкокортикоидных гормонов. Кроме того в состав корней солодки входят фенольные соединения (эуфлавоноиды, 1,3-дифенилпропаноиды и изофлавоноиды или 1,2-дифенилпропаноиды), тритерпеновые сапонины. Воспалительный процесс представляет собой высоко синхронизированную и последовательную цепь событий, включающую миграцию клеток и инфильтрацию, активацию ферментов, экстравазацию жидкости, высвобождение воспалительных медиаторов, разрушение тканей и их восстановление. Механизмы, факторы и пути, которые инициируют и усугубляют воспаление, весьма сложны. Флавоноиды солодки оказывают влияние на различные пути, связанные с иммунной системой, ограничивая воспалительные медиаторы и цитокины.

Таким образом, проведенные исследования позволяют теоретически обосновать и экспериментально подтвердить, что изученные новые лекарственные средства: Бронхотус форте - эликсир, Амброрит – таблетки, Иммунадея – капсулы, Леоглицирфлом – сухой экстракт, Леоглицирфлом – драже обладают фармакотерапевтической эффективностью, что позволяет рекомендовать их для лечения острых и хронических респираторных заболеваний, а также пополнит арсенал лекарственных препаратов,

используемых при симптоматической терапии и иммунореабилитации при COVID- 19.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук (DSc) на тему: «Фармакологические действия новых местных растительных средств и возможности их использования в комплексной терапии при COVID–19» могут быть сделаны следующие выводы:

Новое лекарственное средство растительного происхождения Иммунацея – капсулы обладает отчётливым иммуномодулирующим действием, противовоспалительным действием. Препарат является нетоксичным, не обладает кумулятивными свойствами и не вызывает патологических изменений в органах и системах при длительном применении, не вызывает аллергических реакций, не оказывает вредного воздействия влияния на репродуктивную систему самок и самцов белых крыс, а также не проявляет эмбриотоксических и тератогенных свойств.

Новый комбинированный препарат Бронхотус форте – эликсир обладает противокашлевым, муколитическим и противовоспалительным действием, а также снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ – 6 и ФНО α .

Новое комбинированный лекарственный препарат Амброрит - таблетки обладает выраженным муколитическим и антимикробным действиями. В опытах *in vitro* подавляет рост *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, относится к IV классу токсичности (малотоксичные препараты).

Новый фитопрепарат Леоглицирфлом – сухой экстракт оказывает влияние на двигательную активность белых мышей, снижая их активность, а также способствует ускоренному засыпанию и увеличению продолжительности сна у белых крыс, что свидетельствует о его выраженном седативном действии. Препарат является относительно безопасным, не обладает кумулятивными и сенсibiliзирующими свойствами.

Новое лекарственное средство Леоглицирфлом – драже на модели асептического воспаления, вызванного формалино продемонстрировало дозозависимое противовоспалительное действие. Лекарственное средство относится к классу практически безвредных, не обладает кумулятивными свойствами, при длительном в различных дозах, не вызывает патологических изменений в различных органах и тканях, не проявляет алергизирующего и раздражающего действия.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

TURSUNOVA MALLIKA XUSANOVNA

**PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF NEW LOCAL HERBAL
PRODUCTS AND THE POSSIBILITY OF THEIR USE IN COMPLEX
THERAPY AGAINST COVID-19**

14.00.17 – Pharmacology and clinic pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) was registered by the Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2021.4.DSc/Tib636.

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Aminov Salakhitdin Djuraevich

Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Doctor of Medical Sciences, Professor

Doctor of Medical Sciences, Professor

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

The defence of the dissertation will be held on «___»_____ 2024, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No._____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2025 y.

(Registry record No. ___ dated «___» _____ 2025 y.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract the DSc dissertation)

The aim of the study is to investigate the pharmacological effects of new combination drugs and herbal medicines and their potential to be recommended for clinical practice as symptomatic treatment of COVID-19.

The object of the study is represented as five domestic herbal medicines and combination drugs “Bronchotus forte – elixir”, “Ambrorite – tablets”, “Immunacea - capsules”, “Leoglicirflom – dry extract”, “Leoglicirflom – dragee tablets”.

The scientific novelty of the research is as follows: lies in the fact that the comprehensive evaluation of the pharmacological activity and safety of new domestic herbal medicines and combination drugs was carried out for the first time:

In experimental studies on animals, it was established that the dry extract of Echinacea increases the number of antibody-forming cells (AFC) by 25.2% and exhibits immunomodulatory effects.

In a carrageenan-induced inflammation model, it was found that a combination of ambroxol hydrochloride, Regel's Zopnik herb, and licorice roots affects the levels of interleukins IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor α (TNF- α), and its anti-inflammatory effect has been proven.

A new combination of ambroxol hydrochloride and erythromycin demonstrates pronounced mucolytic activity and, according to in vitro studies, reduces the growth of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*.

The new herbal medicine Leoglycyrfloam, a dry extract, affects the motor activity of white mice by reducing their activity, as well as promoting rapid sleep onset in white rats and increasing their sleep duration.

In the context of aseptic inflammation induced by formalin, it was proven that a combination of dry extracts from licorice roots, Regel's Zopnik herb, and motherwort exhibits dose-dependent anti-inflammatory effects.

Implementation of research results: In accordance with the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute № 06/04 dated September 16, 2024 (a letter №_ on the introduction of scientific novelty in other health care institutions was submitted from Tashkent Pediatric Institute to the Ministry of Health dated September 16, 2024):

The first scientific novelty: In experimental studies on animals, it was established that the dry extract of Echinacea contributes to a 25.2% increase in the number of antibody-forming cells (AFC) and exhibits immunomodulatory effects. The results of the scientific research made it possible to register medication «Immunacea – capsules» (State Registration No. DV/M 04037/02/22) and put into production by «Sharqdarmon» LLC (Uzbekistan) as an immunomodulatory medication (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council at the Ministry of Health, dated September 25, 2024). *Social efficiency of the novelty is as follows:* the developed medication «Immunacea – capsules» which is recommended as a preventive drug as well as a treatment of upper respiratory tract diseases, will prevent complications of pulmonary system diseases, including COVID- 19. *Economic efficiency of the novelty is as follows:* the introduction of

«Immunacea» capsules into production allows to manufacture cost-effective products. Thus, the medication «Immunacea» in the form of hard gelatin capsules will cost 30 200 sums for 100 capsules, which is by 7 800 sums cheaper in comparison with imported medication «Immunal» produced by «LEK d.d.» (Slovenia). *Conclusion:* thus, the medication «Immunacea – capsules» can be recommended as an immunomodulatory and anti-inflammatory drug to prevent and treat immunodeficiency in acute and chronic inflammatory diseases, as well as in COVID - 19.

The second scientific novelty: In a carrageenan-induced inflammation model, it was found that a combination of ambroxol hydrochloride, Regel's Zopnik herb, and licorice roots affects the levels of interleukins IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor α (TNF- α), and its anti-inflammatory effect has been proven. New methodological recommendations have been developed on the basis of the obtained data: «Method of determining the level of cytokines while assessing the efficacy of antitussive medications» (approved at Tashkent Pediatric Medical Institute №03/77 dated June 10, 2023), which have been implemented in: the practice of pharmacology and toxicology laboratory at the Institute of Chemistry of Plant Substances, in the activities of the scientific laboratory at the Institute of Pharmaceutical Education and Research, in the curriculum of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy at Tashkent Pharmaceutical Institute.

A draft of a pharmacopoeial monograph on the medication «Bronchotus forte» was developed jointly with «RADIKS» LLC and submitted for approval and registration by State Institution «The Center for Pharmaceutical Products Safety» (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council at the Ministry of Health, dated September 25, 2024). The obtained results confirm the feasibility and social efficiency of the introduction of the investigated medication «Bronchotus forte – elixir» into clinical practice as an anti-inflammatory, antitussive and mucolytic drug used in the therapy of upper respiratory tract diseases, as well as during the natural history of COVID-19. *Economic efficiency:* medication «Bronchotus forte - elixir» showed good technological properties, its syrup dosage form meets physico-chemical operational requirements. Introduction into production by the company «RADIKS» LLC allows to manufacture cost-effective products. Thus, 1 bottle of medication «Bronchotus forte - elixir» costs 16 200 sums, which is by 21 800 sums cheaper in comparison with imported medication «Codellac® Broncho with thyme – elixir», produced by «Pharmstandard – Leksredstva» OJSC, Russia, which undoubtedly illustrates its economic efficiency. *Conclusion:* the obtained data undoubtedly indicates the possibility of using the medication Bronchotus forte elixir during the natural history of inflammatory and acute respiratory diseases.

The third scientific novelty: A new combination of ambroxol hydrochloride and erythromycin demonstrates pronounced mucolytic activity and, according to in vitro studies, reduces the growth of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*.

Social efficiency: new methodological recommendations have been developed on the basis of the obtained data: «Preclinical methods of studying antitussive medications» (approved at Tashkent Pediatric Medical Institute №03/196 dated March 6, 2024) and implemented in: the practice of pharmacology and toxicology laboratory at the Institute of Chemistry of Plant Substances, in the activities of the scientific laboratory at the Institute of Pharmaceutical Education and Research, in the curriculum of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy at Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council at the Ministry of Health, dated September 25, 2024).. *Economic efficiency:* the method described in methodological recommendations is easily reproducible and reduces the expenses on conducting experiments by 170 000 sums. *Conclusion:* methodological recommendations are intended for experimental and clinical pharmacology specialists of testing laboratories and research institutes to determine the efficacy of anti-inflammatory and antitussive drugs.

The fourth scientific novelty: The new herbal medicinal product "Leoglycyrfloam" – a dry extract, affects the motor activity of white mice by reducing their activity, as well as promoting rapid sleep onset in white rats and increasing the duration of their sleep. *Social efficiency:* The medicinal product "Leoglycyrfloam – dry extract" (State Registration No. DV/M 01568/06/17) has been introduced into production at O'zkimyofarm, named after S.K. Islambekov (Uzbekistan), as a sedative medicinal product (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council at the Ministry of Health, dated September 25, 2024).

Economic efficiency: "Leoglycyrfloam" – a dry extract has demonstrated good technological properties, and its dosage form as a powder meets physical, chemical, and operational requirements. The introduction of its production at O'zkimyofarm, named after S.K. Islambekov (Uzbekistan), will enable the production of economically viable products. For instance, one sachet of the medicinal product "Leoglycyrfloam" – dry extract costs 12,000 UZS, which undoubtedly demonstrates its economic efficiency. *Conclusion:* The obtained data clearly indicate the potential use of the medicinal product "Leoglycyrfloam" – dry extract as a sedative agent.

The sixth scientific novelty: Pharmacological studies on anti-inflammatory properties and safety of new herbal medicine «Leoglicirflom – dragee tablets» were conducted for the first time. *Economic efficiency:* medication «Leoglicirflom – dragee tablets» showed good technological properties. Introduction into production will allow to manufacture cost-effective products. Thus, 1 packet of the medication «Leoglicirflom- dragee tablets» costs 12 000 sums, which undoubtedly illustrates its economic efficiency. *Conclusion:* «Leoglicirflom – dragee tablets» has pharmacotherapeutic effectiveness which allows it to be recommended for prevention and treatment of upper respiratory tract diseases, including the natural history of COVID-19.

The fifth scientific novelty: Against the background of aseptic inflammation induced by formalin, it was proven that the combination of dry extracts from licorice roots, Regel's zopnik herb, and motherwort exhibits dose-dependent anti-

inflammatory effects. *Economic efficiency:* The medicinal product "Leoglycyrfloam" – dragee demonstrated good technological properties. The introduction of its production will allow for the release of economically viable products. For example, one package of the medicinal product "Leoglycyrfloam" – dragee costs 12,000 UZS, which undoubtedly demonstrates its economic efficiency. *Conclusion:* "Leoglycyrfloam" – dragee has pharmacotherapeutic effectiveness, allowing it to be recommended for the prevention and treatment of upper respiratory tract diseases.

The structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The thesis contains 173 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Турсунова М.Х. Исследование хронической токсичности препарата «Драже Леоглицирфлом» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. - №1. - С. 124 - 130.
2. I.Sharipova, K.S. Makhmudjanova, M.X.Tursunova Data chronic toxicity of the preparation «Dragee Leogliciroflom»// Cambridge Journal of Education and Science. – London, 2016 - №1, P. 125 – 133.
3. Турсунова М.Х. Данные хронической токсичности препарата «Бронхотус форте-эликсир» // Вестник Ташкентской медицинской академии. Спецвыпуск, Ташкент - 2022г, с.186-188.
4. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Изучение хронической токсичности препарата Иммунация // Фармация и фармакология, № 3(5) – 2023. С.119-123.
5. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. О фармакологических свойствах нового лекарственного средства «Леоглицирфлом» // Фармация и фармакология, №4 (6) – 2023. С.100 -103.
6. Турсунова М.Х. Фармакологические свойства нового отечественного препарата Бронхотус форте – эликсир // ISSN:3030-332X Research bib. International journal of scientific researchers - impact factor -7,293. Volume 5, Issue 2,2024. P 614- 616.
7. Tursunova M.X. Study of sedative properties of Leoglycirflom // ISSN:2692-5206 Impact factor 7,89. American academic publisher. International journal of medical sciences. Volume 4, may 2024. P.305-307.
8. Tursunova M.X. Data of pharmacological studies of the new combination drug ambrorite // International multidisciplinary journal for reseach&development. eISSN:2394-6334. Volume 11, issue 06 (2024). P. 36 -38.
9. Турсунова М.Х. О возможностях применения новых противокашлевых дори воситасиов «Бронхотус форте - эликсир» и «Амброрит -таблетки» при COVID - 19// "Journal of science –innovative research in Uzbekistan". Volume 2, issue 7, 2024. July. P. 42-50. Research Bib Impact Factor: 9.654/2024 ISSN 2992-8869.
10. Tursunova M.X. Potential usage of new antitussive medications «Bronchotus forte - elixir» and «Ambrorite - tablets» during the natural history of COVID-19 // International Journal of studies in Natural and Medical Sciences. Volume 3, Issue 8, August -2024, P.1-7.

II бўлим (II часть; II part)

11. Зупарова З.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М., Турсунова М.Х. Изучение аллергизирующего действия сухого экстракта эхинацеи пурпурной, полученного методом полиэкстракции // Международная научно-

практическая конференция «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы»- Ташкент, 2020 г., с.333-334.

12. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Турсунова М.Х. Исследование острой токсичности отхаркивающего эликсира «Бронхотус форте» // Журнал «Инфекция, Иммунология и Фармакология». Ташкент, Статья. 2020, №5. С.180 – 188.

13. Tursunova M.X., Zulfiya A. Zuparova, Nemat K. Olimov, Guzalo M. Ismoilova // Preclinical studies of dry extract of the herb of Echinacea Purpurea produced by means of preextraction // Journal of Hunan University Natural Sciences, Vol. 48. No. 10. October 2021.

14. Турсунова М.Х., Турсунов Д.Х. Определение уровня цитокинов в крови при оценке эффективности нового противокашлевого дори воситасиа «Бронхотус форте» // Ташкентская медицинская академия «Медицинский журнал молодых учёных», №7 (09), 2023. С. 138 -142.

15. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Возможности применения нового растительного противокашлевого эликсира «Бронхотус Форте» при COVID-19 // XI Международные Авиценновские чтения научно-практическая конференция АБУ АЛИ ИБН СИНО (АВИЦЕННА) И COVID-2019. Бухара 2021 г., с.111-112.

16. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Данные хронической токсичности нового противокашлевого препарата Бронхотус – Форте // Фармакология разных стран. Сборник научных трудов. По материалам V научно-практической конференции. 18-19. октября 2022г., г.Курск. С.179-182.

17. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Новый растительный противокашлевой эликсир «Бронхотус форте» // Сборник материалов I международной научно-практической конференции по традиционной (народной) медицине АБУ АЛИ ИБН СИНО (АВИЦЕННА) И ВЕЛИКИЙ ШЁЛКОВЫЙ ПУТЬ, Самарканд 2022., С.61.

18. Tursunova M.X., Tursunov D.Kh. Assessment of Cytokine Levels in The Blood and Correction with the New Anti-Obesity Drug "Bronchotus Forte" // Global Scientific Review A Peer Reviewed, Open Access, International Journal, №21, November,2023. P.107-111.

19. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Изучение влияния лекарственного препарата «Иммунацея» на репродуктивную систему самок крыс // Инновации в медицине: от науки к практике. 71 научно-практическая конференция с международным участием. Материалы конференции, Том-1, Душанбе, 1 декабря, 2023г. С.821-822.

20. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Турсунова М.Х. Комбинирланган дори воситасиа «Амброрит» таблеткасини фармакологик тадқиқотлари // Фармация и фармакология, № 1(3) – 2023, С. 55-59.

21. Турсунова М.Х. О фармакологических свойствах нового растительного препарата Фитофруфол // ТЕНДЕЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ НАУКИ І ОСВІТИ В УМОВАХ ГЛОБАЛІЗАЦІЇ. Материалы международной научно-практической конференции, Переяслав 2024. -выпуск 102, С. 192 -195.

22. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Фармакологические свойства нового растительного препарата Фитофруфол // Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике. Сборник материалов VII международной научно-практической конференции. – Ташкент – 2024, с. 391-392.

23. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Иммуномоделирующие свойства нового растительного средства Иммунацея – капсулы // Сборник материалов III Международная научно-практическая конференция по традиционной медицине Абу Али ибн Сино (Авиценна) – Жемчужина медицины, Самарканд -2024., с. 131-132.

24. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Противовоспалительное действие нового растительного средства Иммунацея – капсулы // Сборник материалов III Международная научно-практическая конференция по традиционной медицине Абу Али ибн Сино (Авиценна) – Жемчужина медицины, Самарканд -2024., с. 131 -132.

25. Возможности применения нового противовоспалительного лекарственного средства Леоглицирфлом при терапии COVID – 19 // Терапевтический вестник Узбекистана, № 3, С.110-111.

26. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Метод определения уровня цитокинов при оценке эффективности противокашлевых препаратов // Методические рекомендации. Ташкент – 2023г., – 16с.

27. Турсунова М.Х., Аминов С.Д. Доклинические методы изучения противокашлевых препаратов // Методические рекомендации. Ташкент – 2024г., – 20 с.

28. Турсунова М.Х., Зиядуллаев Д.Ш., Аминов С.Д. Кумулятивные свойства эликсира «Бронхотус форте». Острая токсичность дори воситасиа «Бронхотус форте»-эликсир, Узбекистан и «Коделак Бронхо с чабрецом - эликсир», Россия // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. Guvohnoma №DGU 25745. 19.05.2023.

29. Турсунова М.Х., Зиядуллаев Д.Ш., Аминов С.Д., Айнакулов Ш.А., Зокирова Н.Б., Шамсиева С.Д. Дори воситасиларнинг таъсир эффектларини аниқлаш дастури // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. Guvohnoma №DGU 25745. 19.05.2023.