

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЮЛДОШЕВ ЖАВЛОН АБДУРАИМ ЎҒЛИ

**ТАЖРИБАДА МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМ АШЁСИДАН ОЛИНГАН
ПРЕПАРАТНИНГ ЎСМАГА ҚАРШИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of sciences (PhD)

Юлдошев Жавлон Абдураим ўғли

Тажрибада маҳаллий ўсимлик хом
ашёсидан олинган препаратнинг ўсмага
қарши таъсирини ўрганиш

3

Юлдошев Жавлон Абдураим-углы

Изучение противоопухолевого действия
в эксперименте препарата полученного
из местного растительного сырья

22

Yuldoshev Javlon Abduraim ugli

The study of the antitumor effect in an experiment of a drug obtained
from local raw materials

41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

46

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЮЛДОШЕВ ЖАВЛОН АБДУРАИМ ЎҒЛИ

**ТАЖРИБАДА МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМ АШЁСИДАН ОЛИНГАН
ПРЕПАРАТНИНГ ЎСМАГА ҚАРШИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.DSc/Tib564 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч хил тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Мухаммедаминов Шухрат Каримжонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кадирова Дилобар Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси 2025 й. «___» _____ да соат ____ да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ - рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-06.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ -рақамли реестр баённомаси).

М.Н.Тилляшайхов

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

А.А.Адилходжаев

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

А.Н.Абдихакимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раис ўринбосари, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда дунё микёсида ижтимоий аҳамиятга эга касалликлар сирасига кирувчи хавфли ўсмаларга қарши кураш катта аҳамиятга эга. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, «...хавфли ўсмалар аҳоли орасида ўлим сабаблари таркибида қон айланиш тизими касалликларидан сўнг иккинчи ўринда туради»¹. Ўсмаларнинг комплекс давосида, жумладан кимётерапияда баъзи бир муваффақиятларга эришилганига қарамай, саратон билан касалланган беморларни даволаш ўта мураккаб вазифа ҳисобланади. Тегишли даволаш схемасини, таъсирли препаратларни танлаш муаммоси, онкология соҳасида бугунги кунда долзарб муаммодир. Шунга кўра, саратон касалликларини ўз вақтида самарали даволаш ва эрта ташҳисотининг замонавий усуллари қўллаш орқали ўлим ҳолатларини камайтириш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда ўсма касалликларининг клиник кечиши, ташҳисоти ва даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, жумладан энг кам ножўя таъсирга эга, иммун тизимни пасайтирмайдиган, балки рағбатлантирадиган ва гемотоксик таъсир кўрсатмайдиган ўсмаларга қарши юқори фаолликка эга янги препаратларни яратиш, маҳаллий ўсимлик хомашёларидан саратонга қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш орқали хавфли ўсмаларни даволашнинг замонавий консерватив усуллари такомиллаштиришга катта эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда 130 мингга яқин инсон онкологик касалликлардан азият чекмоқда ва ўсмани даволашнинг энг кўп қўлланиладиган ва таъсирчан усулларидан бири кимётерапия ҳисобланади. Онкологик беморларни даволашда цитостатикларнинг кенг қўлланилишига қарамай, уларнинг ножўя таъсири тез-тез кузатилади, уларда дорига чидамлик тез ривожланади ва бир қатор ўсмаларнинг мавжуд дориларга сезгирлиги йўқолади. Натижада камроқ токсикликка эга бўлган ва самаралироқ ўсмага қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш эҳтиёжини келтириб чиқаради. Мамлакатимизда онкологик касалликларни ташҳисоти ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарорида² «...саратоннинг эпидемиологияси ва хавфли ўсмалар ривожланишининг молекуляр-биологик механизми, ўсмага қарши маҳаллий препаратларни

¹World Health Organization: Cancer. World Health Organization website 2019. <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сонли" 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси онкологик хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдамни такомиллаштириш тўғрисидаги Қарори.

ишлаб чиқиш соҳасида илмий тадқиқотларни амалга ошириш» каби вазифалар белгиланган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда дунёнинг етакчи илмий марказларида илмий тадқиқотларнинг устувор йўналишларидан бири бу ўсманинг дори воситаларига чидамлилигини ўрганиш (Toshihiko A., et al., 2011; Zhai H., et al., 2016), ўсма резистентлигини енгадиган янги антитумороз дориларни излаш (Mehta A., et al., 2018; Martin-Yken H., 2020) ўсмага қарши таъсирчан даволаш схемаларини яратишдир (Filipits M., 204; Hirai F., et al., 2015; Farago A.F, et al., 2019). МДХ мамлакатларининг илмий марказларида ўсма хужайраларининг кимёвий препаратларга чидамлилиги механизмларини ўрганишга ҳам алоҳида эътибор қаратилмоқда. Доридармонга чидамли ўсмалар фенотипини ҳосил бўлишида MDR1 гени ва дори ташувчи Р-гликопротеин экспрессиясининг ўрни (Блохин Д. Ю., 2009) ва р53 ўсмани ингибирловчи функцияси ўрганилган (Рамазанов Б. Р. ва бошқ., 2016). Топоизомеразаларнинг хавфли ўсмаларда ДНК синтезини қайта тиклаш тизимининг бузилишидаги ўрни аниқланган (Деженкова Л.Г., 2014; Самусева А. А., ва бошқ., 2017).

Республикада Биоорганик кимё институти олимлари тузилиши ва ўсма нишонларига таъсир этиш механизми билан фарқ қилувчи дори воситаларини яратишга катта ҳисса қўшдилар. Янги дориларнинг Акатон, саркома 45 ўсма хужайралари моделларига антипролифератив таъсири ўрганилган (Ҳашимова З. С. ва бошқ., 2019). ЎЗМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида КДЧ фенотипли ўсмалар ҳосил бўлишида ўсма супрессори р53 ва MDR1 генининг роли молекуляр онкология соҳасида текширилди (Қодирова Д. А. ва бошқ., 2020; Авезов Н.Ж., 2021). Шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИОваРИАТМ ўсмага қарши препаратларини ишлаб чиқиш лабораториясида синтез ишлари олиб борилди ва колхицин ҳамда колхамин трополон алкалоидлари асосида олинган янги бирикмаларнинг биологик хусусиятлари ўрганилмоқда (Еникеева З.М., 2016).

АҚШ Миллий саратон институтида (NCI USA) 60 та инсон саратон линияларидан иборат панелда *in vitro* тадқиқотда янги препаратларнинг аксарият ўсма линияларида юқори ўсмага қарши фаоллиги намоён бўлди. Олиб борилаётган ушбу тадқиқотлар импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилиши мумкин бўлган маҳаллий ўсимлик хомашёсидан олинадиган саратонга қарши таъсирга эга препаратларни яратиш имкониятини кўрсатди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти 2015-2017 йилларда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг "Маҳаллий

Ўсимлик хом ашёсидан олинган янги кам токсик колхаметин (К-2) ўсмага қарши препаратини яратиш” мавзусидаги АДСС 15.9.4 рақамли илмий-амалий лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади экспериментда колхаметиннинг ўсмага қарши фаоллигини ўрганиш ва токсик таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экспериментда колхаметиннинг токсик ва терапевтик дозаларини аниқлаш;

колхаметиннинг ўсмага қарши фаоллигини ўсмаларни кўчириб ўтказишнинг эрта ва кечки даврларида ҳамда камайтирилган дозада қўлланганда ўрганиш;

хайвонларнинг турли ўсма штаммларида колхаметинни ўсмага қарши фаоллигини амалиётда кенг қўлланиладиган анъанавий цитостатиклар билан солиштириш орқали тадқиқ қилиш;

экспериментал тадқиқотларда колхаметин препаратининг иммунитетга таъсирини ўрганиш;

токсикологик тадқиқотларда колхаметиннинг токсиклик даражасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида саркома 180, Эрлих солид ва асцитик ўсмалари, Уокер карциносаркомаси, саркома 45 ва тухумдон саркомалари кўчириб ўтказилган зотсиз сичқон ва каламушлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИОваРИАТМда ўсмага қарши дориларни ишлаб чиқиш лабораториясида синтез қилинган янги К-2 (колхаметин) препарати олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун экспериментал онкология усуллари, иммунологик, токсикологик ва статистик усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

экспериментда колхаметиннинг юқори цитостатик ва паст салбий самараси LD₅₀ 890 мг/кг токсиклигига эга бўлганлиги туфайли қўллаш имкони мавжудлиги исботланган;

ўсмага қарши экспериментал дори-воситалар ҳайвонларнинг ўсма штаммларида цитостатик таъсири юқори антимитотик фаоллиги ҳисобига исботланган;

ўсмага қарши экспериментал дори-воситалар терапевтик дозаларда экспериментал сичқон ва каламушларнинг иммун тизими Т ва В ҳужайралари звеносини иммун танқислиги ҳисобига таъсир кўрсатмаслиги аниқланган;

экспериментал дори-воситалар терапевтик дозаларда ҳайвонларнинг паренхиматоз органларига ва қон ивишига токсик таъсир кўрсатиши сабабли препаратнинг инъекцион шаклидаги эритмасини ҳамроҳ қўмаклашувчи терапия билан қўлланилиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хайвонларнинг турли ўсма штаммларида колхаметинни ўсмага қарши фаоллиги 6 та ўсма штаммида ўрганилганда ва амалиётда кенг қўлланиладиган

анъанавий цитостатиклар билан солиштирилганда К-2 препаратининг юқори антитумороз таъсири борлиги аниқланди;

препаратни токсикологияси ва фармакокинетикасини ўрганиш натижасида унинг токсик таъсирини камайтириш учун колхаметиннинг 1% инъекцион шаклидаги эритмасини ҳамроҳ қўмаклашувчи терапия билан қўллаш тавсия қилинади;

илмий изланишлар натижасида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш учун препаратнинг инъекцион шакли яратилди;

колхаметин препаратини ўсмага қарши дори сифатида клиник амалиётга жорий этиш учун услубий қўлланма тайёрланиб, унинг дозалари ва қўллаш усули ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, экспериментал ҳайвонлар сонининг етарли эканлиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи экспериментал онкология, иммунологик ва статистик усуллар, олинган барча натижалар ва хулосаларнинг далилларга асосланган биокимёвий тиббиёт тамойилларига асосланганлиги, статистик қайта ишлаш натижаларнинг ишончлилиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, хавфли ўсмаларни кимётерапевтик даволаш самарадорлигини ошириш, тадқиқ этилган колхаметин препаратининг бир қатор ўсмаларга нисбатан митотик фаоллиги, юқори даражада - алкиллаш, ДНК деградацияси ва ДНКнинг фрагментларга ажралишини рағбатлантириши, уларнинг юқори цитотоксик таъсири учун масъул бўлган топоизомераз II ни ингибирлаши, КХБларнинг юқори индукцияси ўсманинг ўсишини пасайтириш билан бир қаторда иммунитетни ва гемопозитик параметрларни ошириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўсмаларга таъсир қиладиган янада кучлироқ фаолликка эга бўлган янги ўсмага қарши дори ишлаб чиқилганлиги билан белгиланади. Бироқ, унинг узоқ муддатли ишлатилиши паренхиматоз аъзоларга токсик таъсир кўрсатади. Тегишли қўмаклашувчи даволаш билан янги препарат қўлланилиши билан янада самарали қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 13 ноябрдаги 08/71-сон қарорига кўра:

Биринчи илмий янгилик: экспериментда колхаметиннинг юқори цитостатик ва паст салбий самараси LD₅₀ 890 мг/кг токсиклигига эга бўлганлиги туфайли қўллаш имкони мавжудлиги исботланганлиги, Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот бўлими амалиётига 2023 йил 23 майдаги 1337-7-2023-сонли буйруқ билан тадбиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* экспериментда маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан янги ўсмага қарши препарат яратилганлиги ва унинг қўллаш дозаларини аниқланганлиги ўсма касалликларни даволаш имконини оширади. *Иқтисодий самарадорлиги:* колхаметинни мамлакатимиз олимлари томонидан яратилиши

ва унинг қўллаш дозаларини белгиланиши келажакда унинг клиник тадқиқотлар ўтказилишини таъминлайди. *Хулоса:* маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан янги ўсмага қарши фаол препаратнинг яратилиши ва унинг терапевтик дозаларини аниқланиши кейинги босқич тадқиқотларга имкон беради.

Иккинчи илмий янгилик: ўсмага қарши экспериментал дори-воситалар ҳайвонларнинг ўсма штамларида цитостатик таъсири юқори антимицитотик фаоллиги ҳисобига исботланганлиги Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот бўлими амалиётига 2023 йил 23 майдаги 1337-7-2023-сонли буйруқ билан жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ҳайвонларда олиб борилган тадқиқотларда колхаметиннинг ўсмага қарши юқори фаоллиги онкологик беморларни даволаш имкониятини оширади. *Иқтисодий самарадорлиги:* колхаметиннинг ўсмага қарши юқори фаоллигининг исботланиши унинг устида кенг тадқиқотлар олиб борилишини ва натижада импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтириш имконини берувчи маҳаллий цитостатик дори воситасини ишлаб чиқариш имкониятини беради ва давлат бюджетидан кимёвий препаратларга ажратиладиган маблағнинг 12% ини иқтисод қилиш имконини беради. *Хулоса:* колхаметиннинг ўсмага қарши фаоллиги ҳайвонларнинг 6 та ўсма штаммида ўрганилганда, унинг 5 та ўсма турида 90% дан юқори антимицитотик таъсири борлиги ва амалиётда кенг қўлланиладиган анъанавий цитостатиклар билан таққослаганда колхаметиннинг юқори цитостатик таъсири исботланган.

Учинчи илмий янгилик: ўсмага қарши экспериментал дори-воситалар терапевтик дозаларда экспериментал сичқон ва каламушларнинг иммун тизими Т ва В ҳужайралари звеносини иммун танқислиги ҳисобига таъсир кўрсатмаслиги аниқланганлиги Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот бўлими амалиётига 2023 йил 23 майдаги 1337-7-2023-сонли буйруқ билан тадқиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* онкологияда ўсмаларни даволашга қаратилган деярли барча цитостатик препаратлар организм иммун кўрсаткичларини туширади, аммо янги яратилган колхаметин препарати улардан фарқли ўлароқ иммунитетга сезиларли таъсир кўрсатмайди. *Иқтисодий самарадорлиги:* аксарият қўлланиладиган кимёвий воситалар организмда иммунитетга салбий таъсир кўрсатиши маълум ва бу режалаштирилган даволаш курсини тўлиқ олмасликни ёки даволаш муддатини ўртача 5 кунга узайтиришни талаб қилади, бундан ташқари кўшимча ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия ўтказилишини талаб қилади. Колхаметиннинг терапевтик дозаларда иммун тизимига таъсир кўрсатмаслиги стационар ўрин-кунларининг 5 кунга қисқаришига ва ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия учун зарур бўлган 1 курсда ўртача 1 млн. сўм иқтисод қилиниши таъминлайди. *Хулоса:* терапевтик дозаларда колхаметин иммун тизими кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги даволаш муолажаларини узлуксиз ва кўшимча харажатларсиз ўтказиш имкониятини беради.

Тўртинчи илмий янгилик: экспериментал дори-воситалар терапевтик дозаларда ҳайвонларнинг паренхиматоз органларига ва қон ивишига токсик

таъсир кўрсатиши сабабли препаратнинг инъекцион шаклидаги эритмасини ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия билан қўлланилиши исботланганлиги Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот бўлими амалиётига 2023 йил 23 майдаги 1337-7-2023-сонли буйруқ билан жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* колхаметиннинг сезиларли токсик таъсири йўқлиги унинг кенг қўллаш имкониятини кенгайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* колхаметин препаратининг 1% инъекцион шаклидаги эритмасини яратилиши ҳамда уни ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия билан қўллаганда ички аъзолар фаолиятига таъсир кўрсатмаслиги амалиётда қўлланиладиган анъанавий цитостатиклардан устунлигини кўрсатади. *Хулоса:* колхаметин терапевтик дозаларда сезиларли аллергик таъсири йўқ, юрак-қон томир тизими ва қон босимида таъсир қилмайди, аммо айрим паренхиматоз органларга ва қон ивишига токсик таъсир кўрсатиши мумкинлиги сабабли препаратнинг 1% инъекцион шаклидаги эритмасини ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия билан қўллаш мақсадга мувофиқ.

Ж.А.Юлдошевнинг «**Тажрибада маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан олинган препаратнинг ўсмага қарши таъсирини ўрганиш**» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 16 октябрдаги 03/2607 – сон хати билан соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Тадқиқотнинг натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика конференцияларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий ишлар чоп этилган, шу жумладан 5 та журнал мақолалари, шундан 3 таси республика, 2 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асосланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг апробацияси ва нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг ҳажми ва қисқача тузилиши келтириб ўтилган.

Диссертациянинг адабиётлар шарҳи “Тубулин интерфаол агентлари, колхицин ва унинг унумлари” номли биринчи бобида онкологияда қўлланилувчи тубулининтерфаол моддалар, масалан, колхицин,

винкаалкалоидлар, таксанлар ва уларнинг ҳосилалари, улардан фойдаланиш бўйича тавсиялар, асосий ножўя таъсирлари ва уларга асосланган кимётерапия препаратларини ишлаб чиқиш, мақсадли хужайраларга адресли етказиб бериш ҳақида маълумотлар берилган. Сўнгра колхицин, унинг юқори токсиклиги, унинг табиий ва синтетик ҳосилаларидан фойдаланиш ҳақида маълумотлар келтирилган, колхициннинг табиий ҳосилалари орасида биринчи бўлиб тери саратонини даволашда онкологияда кенг қўлланиладиган колхамин бўлган. Адабиётда колхициннинг янги синтез қилинган ҳосилалари тақдим этилган бўлиб, улар асосан *in vitro* даражада ўрганилган. Шунингдек, РИОваРИАТМда колхицин ва колхамин ҳосилаларининг катта серияси ишлаб чиқилган ва 15 та модданинг таъсир механизми ўрганилган.

Шунингбек, адабиётлар шарҳида *in vitro* шароитда ўсмага қарши фаолликни ўрганиш ишлари (NCI маълумотлари) келтирилган ва улардан кўринадики, К-2 барча субпанелларда кучли цитостатик таъсир кўрсатади ва ўсмага қарши фаоллиги 2 та АКАТОН ва АКАТОЛ штамларида мос равишда 76/75% ва 94/91% ни ташкил этди. К-2, шунингдек, сичқонлар ва каламушларнинг барча ўрганилган ўсмаларда самарали радиосенсибилизатор эканлигини исботлади. К - 2 таъсир механизмини ўрганиш шуни кўрсатдики, у нуклеин кислоталарнинг синтезини бостиради ва ДНКнинг интернуклеосомал деградациясини рағбатлантиради, этопозиддан кўра топоизомераза II фаоллигини юқори ингибирлайди, дорига чидамлик MDR2 генининг экспрессиясини сезиларли даражада бостиради ва булар унинг юқори ўсмага қарши ва митотик фаоллигини кўрсатади. Митотик фаоллик ва хужайраларнинг G₂- ва М-фазаларда аккумуляцияси, хужайралар бўлинишининг синхронизациясига ва тажрибада радиосенсибилизация фаоллигига олиб келади. КОЭс ни стимуляцияси гемопоестик ва иммун хужайраларининг шаклланишини таъминлайди, унинг организмга кучли цитотоксик таъсирини камайтиради ва ножўя таъсирининг пасайишига олиб келиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “Материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари” деб номланган иккинчи бобида, янги колхаметин (К-2) препарати, шунингдек таққослаш учун қўлланиладиган цитостатиклар, экспериментал ҳайвонлар ҳақидаги маълумотлар, ўсма штамлари моделлари, шунингдек ишда қўлланиладиган тадқиқот усуллари тавсифланади.

Ушбу ишда қўлланилган ҳар икки жинс ва тана оғирлиги 18-23 г бўлган 292 зотсиз сичқон (197 та ўтказилган ўсмалар билан ва 95 интакт), оғирлиги 120-150 г бўлган 363 зотсиз каламушлар (121 та ўтказилган ўсмалар билан ва 149 интакт), оғирлиги 2,8-3,0 кг бўлган 94 та қуён ва оғирлиги 350-380 г бўлган денгиз чўчкалари ЎзР ССВ СЭС виварийсидан олинди. Ўсма штамларини сақлаб қолиш учун 40 зотсиз сичқон ва 30 каламушлар қўлланилди. Ҳайвонлар сув ва озиқ-овқатдан эркин фойдаланиш имкониятига эга бўлган ва табиий ёруғлик шароитида 4-6 тадан иборат вивариумда сақланган.

К-2 препаратининг бир марталик қорин бўшлиғига юборилишида унинг умумий таъсири ва "ўткир" токсиклиги Литчфилд ва Уилкоксон усули ёрдамида сичқон ва каламушларда ўрганилди.

Ҳайвонларга ўсма штаммларини ўтказиш услубий қўлланмалар асосида амалга оширилди (Трещалина Е.М., 2012). Ўсма штаммининг тўқимаси стерил шароитда некротик соҳалардан тозаланди ва кейин гомогенизатордан ўтказилиб ўсма массасига 0,9% стерил физиологик эритма 1:10 нисбатда қўшилди. Ўсма массаси 0,3 мл ҳажмда 20 г сичқон вазнига ва 0,5 мл 100 г каламуш вазнига ўнг сонга тери остига кўчириб ўтказилди. Тажриба охирида ҳайвонлар умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилишнинг халқаро қоидаларига мувофиқ эфир наркози остида эвтанизация қилинди. Барча тажрибалар Жаҳон ҳайвонларни ҳимоя қилиш жамияти (WSPA) ва "Экспериментал ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа Конвенцияси" (Strasbourg, 1986) тавсиялари ва талабларига мувофиқ амалга оширилди.

Ўсмага қарши фаолликни ўрганиш сичқонларнинг қуйидаги ўсма штаммларида: саркома 180, солид Эрлих ўсмаси (СЭЎ) ва асцитик Эрлих карциномасида (АЭЖ), шунингдек, каламушларнинг қуйидаги ўсма штаммларида: Уокер карциносаркомаси, саркома 45 ва тухумдонлар ўсмаси (ТЎ) да ўтказилди. Ўсма штаммлари РФФАНинг Н.Н. Блохин номидаги ОИМ ва Қозоғистон онкология ИТИ банкдан олинди ва ҳар бир штамм протоколларга мувофиқ сичқонлар ёки донор-каламушларга ўсмани ўтказишни умумий қабул қилинган усуллари асосида амалга оширилди (Трещалина Е.М., 2012). Сичқонларни даволаш ўсма имплантациясидан 3 ёки 4 кун ўтгач, шунингдек 10 кундан кейин (препаратнинг ривожланган ўсмаларга таъсирини ўрганилганда) бошланди, К-2 ни ҳар куни қорин бўшлиғига 10 ёки 5 сутка давомида турли дозаларда қўлланилди. Колҳамин, таксол, этопозид, доксорубицин, цисплатин, винкристин, циклофосфамид ва 5-фторурацил терапевтик дозаларда сичқонларга 10 марта юборилди. Назорат гуруҳларининг ҳайвонлари дори-дармонларни қабул қилиш кунларида физиологик эритмани етарли ҳажмда олишди. Даволаш тугагандан кейин 7 кундан кечиктирмай, сичқонлар лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг белгиланган усуллари ёрдамида ўлдирилган. Бошида ва тажриба охирида ҳайвонларнинг тана вазни аниқланди. Даволанган ва назорат гуруҳлари сичқонларида ўсманинг ўсиш динамикасини ўрганиш учун тажриба бошида ўсмалар ҳажми 3 проекцияда, сўнгра ўлдирилгунга қадар ҳар 5 кунда, шунингдек олинган ўсманинг ҳажми (V) ва массаси (M) ўлчанди. Ўсма ўсишини тормозлаш формулалар ёрдамида ҳисоблаб чиқилди $TPO = V_k - V_o / V_{kx} \times 100$ ва $TPO = M_k - M_o / M_{kx} \times 100$ (Трещалина Е.М., 2012). Даволашни кўтара олишлик сичқонларнинг ўлими билан баҳоланди, ўлик ва ўлдирилган сичқонларда мумкин бўлган гепатотоксикликни билвосита баҳолаш учун талоқ массаси аниқланди.

АЭЖ билан тажрибада дориларнинг самарадорлиги назоратга нисбатан даволанган гуруҳларда сичқонларнинг умр кўриш давомийлигининг ошиши билан баҳоланди. Бу тадқиқот охирида ва барча ҳайвонларнинг ўлиmidан сўнг амалга оширилади. Гуруҳдаги ўртача умр давомийлиги (ЎУД, кунлар) аниқланади ва умр давомийлиги узайиши кўрсаткичлари (УДКУ%) $УПЖ\% = (СПЖ_{тажриба} - СПЖ_{назорат}) / СПЖ_{назорат} \times 100\%$.

Олинган маълумотларга 6.0 версиядаги Statistica дастури ёрдамида статистик ишлов берилди. Статистик аҳамият даражаси сифатида $p < 0.05$ қабул қилинди.

In vivo тизимидаги иммун ҳолат кўрсаткичларини ўрганиш учун сўйиш кунида Россия Федерацияси Иммунология институти ва Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология институтининг услубий тавсияларига мувофиқ циркуляциядаги қон ва талокдаги иммун ҳолат кўрсаткичлари ўрганилди [Залялиева М.В., Прохорова Р.С. 1999].

К-2 препаратининг кумуляциясини ўрганиш Lim'a усули ёрдамида амалга оширилди, бу нафақат кумуляцияни, балки ўрганиб қолишни ҳам баҳолашга имкон беради.

Сурункали токсиклик 40 та оқ наслдор бўлмаган иккала жинс 150 ± 15 г вазнли каламушларда ўрганилди. Уларга ҳар куни, кунига 1 маҳал, ҳафтада 7 кун, қорин бўшлиғига 15 кун давомида 13, 26 ва 39 мг/кг дозада К-2 юборилди. Ҳайвонларнинг назорат гуруҳига максимал 0,5 мл ҳажмда дистилланган сув юборилди. Ҳайвонлар кузатилди: уларнинг умумий ҳолати, хулқ-атвори, овқат ейиши, ичимлик суви ичиши, К-2ни қабул қилиш пайтида ҳам, препаратни охириги қўллашдан кейин 1 ой ўтгач ҳам кузатилди. Ҳайвонларнинг тана вазни ҳар ҳафтада аниқланди. Гематологик ва биокимёвий тадқиқотлар тажриба бошланганидан 5, 10 ва 15 кун ўтгач ва тажриба тугаганидан кейин тикланиш давридан 30 кун ўтгач амалга оширилди. Шу билан бирга, ҳайвонлар тарозида тортилди. Тажриба охирида натрий этаминал наркози остида баъзи ҳайвонларнинг декапитацияси бажарилган ва материал Ўзбекистон Республикаси фармакологик кўмитаси томонидан тасдиқланган рўйхатга мувофиқ патоморфологик тадқиқотлар учун олинган. Баъзи ҳайвонлар тикланиш жараёнини ўрганиш учун колдирилган. Барча тажрибалар натижалари статистик қайта ишланган.

К-2 препаратининг қон ивиш жараёнига таъсири препаратни 13, 26 ва 39 мг/кг дозаларда юборилган 40 та оқ наслдор бўлмаган каламушларда ва 20 ва 30 мг/кг дозаларда юборилган 12 та қуёнда ўрганилди. Қон 10 ва 15 кундан кейин текширилди. Препаратлар таъсирида коагуляция жараёнининг ўзгаришининг умумий йўналиши тромбоэластограф тромб-2 да бажарилган тромбоэластограммалар ёзувлари билан баҳоланди. ЭКГ 12 каналли HeartScreen 80G-L электрокардиографида 11 стандарт симларида ўтказилди.

Марказий ва периферик асаб тизимларига таъсири "очиқ майдон" тести билан баҳоланди. Бу ҳайвоннинг уни тарк эта олмайдиган нотаниш очиқ майдонда бўлишидан келиб чиқадиган хатти-ҳаракатларини ўрганилди.

Ички аъзоларнинг патоморфологик текшируви. Гистологик текшириш учун экспериментал ҳайвонлардан 1 см^3 аъзо олинган. Бу майдон 10% нормал формалинда фиксацияланган. Кейин тўқима парафинга қуйилган ва қалинлиги 3-5 микрон бўлган гистологик препаратлар кесимлари тайёрланиб, улар гематоксин+эозин аралашмаси билан бўялган. Олинган препаратлар Leica-1000 FM микроскопи (Германия), окуляр 10x, объектив 10x и 40x остида таҳлил қилинган.

Препаратнинг алергенликка таъсирини ўрганиш учун 12 куёнда конъюнктивал синамаси ўтказилди. Бунда уларнинг чап кўзига 0,1 мл 1,0 ва 5% эритмаси томизилди, иккинчи кўзга 0,1 мл дистилланган сув юборилди (назорат). Реакция 15 дақиқадан сўнг (тез реакция) ва 24-48 соатдан кейин (кечиктирилган юқори сезгирлик) ҳисобга олинди ва балларда шкала бўйича баҳоланди, бундан ташқари, гиперемия, шиш, лакримация даражаси ҳисобга олинди.

К-2 препаратининг маҳаллий-таъсирловчи таъсири 12 та каламушларда ўрганилди. Ҳайвонларнинг туклари умуртқа устунининг иккала томонида (4 майдон) 2x2 см ўлчамда кесилди. Каламушларнинг чап томонидаги орқа томоннинг иккита кесилган жойига 0,5 мл К-2 эритмалари 2 концентрацияда (1,0 ва 5,0%) суртилди. Препарат 10 кун давомида қўлланилди. Назорат гуруҳида кесилган жойларга бир хил ҳажмда дистилланган сув қўлланилган (2 та ўнг чекка). Кузатув 14 кун давомида ўтказилди. Тери реакцияси ҳар куни балларда тери синовлари шкаласида ҳисобланди.

Препарат 10,0 ва 100,0 мг/кг дозаларда алергизацияловчи фаоллиги 88 та денгиз чўчқаларида ўтказилди. Препаратнинг алергенлиги алергик анафилактик шок, кечиккан типдаги гиперсезгирлик (КГС) ва но аллергик контакт дерматит белгилари билан баҳоланди.

К-2 препаратининг юрак-қон томир тизимида, қон босимида ва юрак уриш тезлигига таъсири 18 та куёнларда ўрганилди. К-2 препаратининг юрак-қон томир тизимида (ЮҚТ) таъсири қон босими, юрак уриши ва ЭКГ ўзгариши билан баҳоланди. Юракнинг электрофизиологик фаоллиги 80 ммли 3-каналли созланган принтер ва ЖК дисплейли синхрон 12 каналли ЭКГ ускунаси - Heart Screen 80G-L компьютер электрокардиологик комплекс ёрдамида регистрация қилинди. К-2 нинг ЭКГга таъсири иккала жинсли 2,0±0,2 кг оғирликдаги 12 та куёнда, 20 ва 40 мг/кг дозаларда бир марталик қорин бўшлиғига юборилиши билан ўрганилди. ЭКГда 15 ва 30 дақиқадан сўнг қайд этилди.

К-2 препаратининг қон босимида таъсирини ўрганиш 12 та Шиншил насли куёнларда ўтказилди. Қон босими қон босимини ўлчовчи автоматик тонометр ва пульс частотаси рақамли LD 8 ёрдамида ўлчанди. Улар препаратни қорин бўшлиғига киритишдан олдин ва киритгандан 10, 20, 30 ва 120 дақиқадан кейин 20 ва 40 мг/кг дозаларда динамикада ўрганилди.

Статистик таҳлил учун Statistica 6.0 (StatSoft, АҚШ) амалий дастурий таъминот тўплами қўлланилган, олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш ўртача арифметик, ўртача хато, ўртача квадрат оғиш ва Стъудентнинг t-критерийсини ҳисоблаш билан WindowsExcel 2010 статистик дастурлари ёрдамида Стъудентнинг критерийсини аниқлаш билан амалга оширилди. Статистик аҳамиятга эга бўлган натижа деб $p < 0.05$ қиймати олинди.

Диссертациянинг “Сичқонлар ва каламушларнинг кўчириб ўтказилган ўсмаларида колхаметиннинг токсиклиги ва унинг ўсмага қарши in vivo фаоллиги” деб номланган учинчи бобида К-2 препаратини сичқонлар ва каламушларнинг қорин бўшлиғига юборилганда ўткир токсиклиги ўрганилди. Бунда сичқонларга қорин бўшлиғи ичига бир марта юборилганда LD₅₀ нинг летал дозаси 890 (-150+172) мг/кг ни, LD₁₀= 631 (-

164+221) мг/кг ни, LD₁₆=750 (-161+203) мг/кг.ни ва LD₈₄=1020 (-260+350) мг/кг ни ташкил этади.

Қорин бўшлиғи ичига бир марта юборилганда LD₅₀ нинг ўртача летал дозаси 410 (-56+61) мг/кг.ни, LD₁₀= 316(-60+72)мг/кг.ни, LD₁₆=350(-48+53)мг/кг.ни ва LD₈₄=470(-96+123) мг/кг.ни ташкил этди.

Шундай қилиб, К-2 препарати субстанциясининг ўткир токсиклигини ўрганиш шуни кўрсатдики, бу препарат паст токсик бирикмаларнинг IV синфига тегишли экан.

К-2 ўсма кўчириб ўтказишдан кейинги эрта ва кечки даврларда, шунингдек, юборилиш сонининг камайишида сичқон ва каламушларнинг 6 та ўсмасида ўрганилди.

К-2 препаратининг солид Эрлих ўсмасида кўчириб ўтказишдан кейинги дастлабки даврда ўсмага қарши фаоллиги ва унинг фаоллигини таксол ва этопозид таъсири билан таққосланганда (1-жадвал), К-2 МКД да (120 мг/кг) ўсма ўсишини МКДда К-2 ўсма ўсишининг 92/93% га сезиларли тормозланишини чақирди (ўсма ҳажми/массаси бўйича) ва ўсмаларнинг 25%и регрессияланди. Камайтирилган дозада унинг фаоллиги камроқ бўлди ва 72/63% га тенг бўлди. Этопозид 15 мг/кг терапевтик дозада қўлланилди, бу препарат ўсма ўсишининг 87/82%га сезиларли тормозланишига сабаб бўлди. Ушбу тажрибада этопозид тана вазнини камайтирмади, аммо назорат билан солиштирилганда талоқнинг оғирлигини сезиларли даражада камайтирди (70% гача) гемоглобин даражасини (19% га), эритроцитлар (12% га) ва лейкоцитлар сонини 22% га камайтирди.

К-2 нинг ножўя таъсири пастроқ бўлди: иккала дозада ҳам у ҳайвонларнинг тана вазнининг ошишига ёрдам берди, аммо талоқнинг вазни назоратга нисбатан икки баравар камайди.

1-жадвал.

СЭЎ штаммида препаратларнинг ўсмага қарши фаоллиги (эрта давр) (ўсма кўчириб ўтказилгандан кейинги 4 кундан бошлаб даволаш: воситаларни 10 та юборилиш)

Ҳайвонлар гуруҳи, дозалар (мг/кг)	ўсма вазни, г	ўсма ҳажми, (а x b x c) см	% ТРО V/ m, % регресса	Талоқ массаси	Гемогл. (г/л)	Эритр. 10 ⁻¹² /л	Лейко ×10 ⁹ /л
1. назорат	2,7±1,3	3,8±3,42		0,2±0,1	122±6	4,3±0,4	4,1±0,3
2. К-2 80 мг/кг	1,3±0,3**	1,7±0,3*	72/65	0,1±0,03	127±3	4,7±0,03	3,8±0,1
3. К-2 120 мг/кг	0,2±0,02*	0,1± 0,03	92/ 93 25%	0,1±0,03	112,0±16	3,6±0,05	3,7±0,3
5. Этопозид (15)	0,5±0,16*	0,5± 0,17 (p=0.000886)	87/ 82 25%	0,06±0,01	98±11	3,8±0,2	3,0±0,5
6. Таксол (12)	0,6±0,22* p=0.003497	0,9±0,34* p=0.001499	76/77 25%	0,2±0,05	98±10	3,4±0,2	3,2±0,2

*Изоҳ: даволаш гуруҳларида n=6, назоратда n=8; * назорат билан таққосланганда фарқлар статистик ишончли, P ≤ 0,05.*

К-2 80 мг/кг дозада гемоглобин ва эритроцитлар даражасини пасайтирмади ва лейкоцитлар сони 7% га камайди. К-2 120 мг/кг дозада гемоглобин даражасини бироз (8% га), эритроцитларни (16% га) ва лейкоцитлар сонини 9,7% га камайтирди. Шундай қилиб, К-2 СЭЎ штаммида МКД 93% да жуда юқори ўсмага қарши фаоллигини кўрсатди, бу эса бу турдаги ўсма учун муҳим кўрсаткич бўлиб, ножўя таъсир даражаси талоқ массасининг пасайишида ифодаланди. Таксол ва этопозиднинг ўсмага қарши таъсири камроқ аҳамиятли эди ва иккаласи ҳам гемапоз кўрсаткичларини сезиларли пасайтирди.

К-2, СЭЎ штаммида ривожланган ўсмаларга ТДда таъсир қилишда, эрта даврида ишлатилганга қараганда 94%гача бўлган кам бўлмаган ўсмага қарши фаолликни кўрсатди. Бунда унинг фаоллиги у олинган колхаминнинг таъсирига қараганда 50% юқори бўлди, шунингдек, таксолдан (9%) ва этопозиддан (21%) ҳам юқори бўлди ва бунда К-2 камроқ сонли ножўя таъсир кўрсатди.

Саркома 180 штаммида К-2 препарати ҳам 10 марта, ҳам 5 марта юборишда, шунингдек ривожланган ўсмаларга таъсирида ҳам юқори фаоллик кўрсатди. Унинг фаоллиги таққосланган дорилардан (колхамин, винкристин, доксирубицин, циклофосфан ва таксол) юқори ва ножўя таъсир даражаси паст бўлди.

2-жадвал

К-2 нинг саркома 180 штамми бўлган сичқонларга таъсири (ўсма кўчириб ўтказишдан кейинги 3 кундан бошлаб даволаш: препаратни 5 ва 10 марта юбориш)

Ҳайвонлар гуруҳи, Препарат, доза (мг/кг) Юборишлар сони	ўсма вазни (г)	ўсма ҳажми (см ³)	Талоқ вазни (мг)	тормозланиш		Лейкоцитлар ×10 ⁹ /л
				ТРО %	регресс %	
1. назорат	0,46±0,04	0,32±0,03	0,4±0,024			9,6±0,9
2. К-2 100 мг/кг 10- марта	0,026±0,009	0,021±0,011	0,3±0,02	93/94	37,5	7,4±0,6
3. К-2 100 мг/кг 5- марта	0,023±0,072	0,022±0,039	0,3±0,03	93/95	25	8,0±0,4
4. винкристин (0,4-10-кр)	0,16±0,01	0,13±0,02	0,3±0,02	59/65		4,5±0,2
5. доксирубицин (1,5-10-марта)	0,06±0,009	0,045± 0,02	0,2±0,02	86/90		5,4±0,8
6. циклофосфан (10-10-кр.)	0,08±0,017	0,08±0,04	0,2±0,025	98/98		3,5±0, 5

Изхоҳ: * назорат билан таққосланганда фарқлар статистик ишончли, $P \leq 0,05$.

АЭЖ ўсмасида К-2 нинг 100 мг/кг дозадаги фаоллиги колхамин ва винкристин билан солиштирганда энг юқорилиги аниқланди ва ХДО 107,4% ни ташкил қилди.

Каламушлар ўсмаларида препарат 10 марталик юборилишда 90% га яқин ва ундан ошадиган юқори фаоллик кўрсатди. С-45 да К-2 препарати кўчириб ўтказишдан кейинги эрта даврда МКДда (45 мг/кг дозада) 95/91% га самарали бўлди, ТДда (40 мг/кг) унинг самараси 89/89% ни ташкил этди ва бу циклофосфан таъсиридан юқоридир (84/73%). Каламушларининг С-45 ўсма штаммига 10 марта юборишда кўчириб ўтказишдан кейинги кеч даврда К-2 нинг ўсмага қарши фаоллиги 45 мг/кг дозада энг юқори бўлган, паст дозада фаоллик 7-8% камроқ бўлган, бу дозаларда препарат ҳайвонларнинг ўлимига олиб келмайди, тана вазнини камайтирмайди ва талокнинг оғирлигини бироз камайтиради. Таққослаш дориларидан цисплатиннинг таъсири бу фаоллигига энг яқин бўлди - 90/87%, таксол, доксирубицин, этопозид ва циклофосфанда фаоллик К-2 фаоллигига 40 мг/кг дозада яқинроқ бўлди, бошқа дориларда (5-фторурацил ва винкристин) фаоллик 30% га ва колахминда 40% га паст бўлди ва бунда кучли ножўя таъсирлар кузатилди. С-45 ўсмали каламушларга кўчириб ўтказишдан кейин кеч даврида К-2 ни 100 мг/кг дозада бир марта юборилиши 64% самарага сабаб бўлди.

УКС ўсмаларида К-2 препарати билан 90/91% самарага эришилди, 5 марта юборишда препаратнинг 45 мг/кг дозадаги фаоллиги 89/90% ни ташкил этди. К-2 самараси фаоллиги 48/47% бўлган колхамин фаоллиги билан таққосланди. Кеч даврда препаратнинг таъсирини ўрганилганда К-2 нинг фаоллиги 45 мг/кг дозада энг юқори бўлди (90%), паст дозада фаоллик 4%га камроқ бўлган. Бу дозаларда препарат ҳайвонларнинг ўлимига олиб келмайди, тана вазнини камайтирмайди ва талокнинг вазнини (45 мг/кг дозада) энг кам камайтиради ва оқ қон ҳужайралари даражасини бироз пасайтиради. К-2 фаоллигига 40 мг/кг дозада таққослаш дориларидан энг яқин цисплатин (86%) ва доксирубицин (86/87%) самарали бўлган. Таксол ва циклофосфан фаоллиги 13-14% паст бўлган ва 5-фторурацил ва этопозид қаоллиги 28-30% паст бўлган ва колхаминнинг фаоллиги 40-42% паст бўлган. Шу билан бирга, уларда кучли ножўя таъсирлар бўлган.

УКС га битта юборилишда К-2 препаратининг фаоллиги 47-42% ни ташкил этди. Тухумдон ўсмаларида 10 марта юборилишда унинг фаоллиги 86/84% ни, таксолда – 82/80% ни ташкил этди.

К-2 препаратининг 10 ва 5 марта қорин бўшлиғига юборишдан кейин терапевтик дозада саркома 180 кўчириб ўтказилган штамми ҳайвонлар иммунитетига таъсири ўрганилганда, К-2 10 марта юборилганда Т ва В ҳужайралари иммунитет звеносини бостириши билан иммунологик кўрсаткичлар даражасининг пасайишига олиб келиши аниқланди. К-2 препаратини 5 марта юборишда CD3+, CD4 ва CD8 каби рецепторларнинг камайиши камроқ кузатилди, CD95 даражаси назоратга қараганда 35,2% юқори бўлди. Ушбу натижалар К-2 5 марта юборилганда иммунитетнинг Т ва В ҳужайралар звеносини 10 марта юборилганга қараганда камроқ бостиришга олиб келади деган хулосага келишимизга имкон беради

Қуйида биз К-2нинг фаоллиги ва янги бирикманинг фаоллиги таққосланган препаратлар ҳақида олинган барча маълумотлар келтирилган.

3-жадвал

Тижорат ўсмага қарши препаратлар билан таққосланганда К-2 нинг 6 ўсма штаммидаги ўсмага қарши фаоллигини ўрганиш бўйича маълумотлар

№	Препаратлар	Саркома 180	СЭЎ	АЭЎ	ТЎ	УКС	С-45
		Ўсма ўсишининг ҳажми/вазни бўйича тормозланиши % да (препарат дозалари, мг/кг)					
1	Колхаметин К-2 10-марта қўлланиш	99/90% (120) 93/94 (100)	94/92 (100)	107 (100)	86/84 (45)	90/91 (45)	92/ 92 (45)
	Колхаметин К-2 5- марта қўлланиш	93/95 (100)				89/90(45)	
2	Колхамин	16/18% (2)	37 (2)	22 (2)		48/47 (1,4)	43/36 (1,4)
3	Таксол	88/89 (12)	85 (12)		82/80 (5,5)	85/86 (5,5)	83/78 (5,5)
4	Этопозид	98/82 (15)	73/71 (15)			62/62 (7)	
5	Винкрестин	67/70 (0,4)		36 (0,4)			52/48
6	Циклофосфан	98/98 (10)				73 (7,5)	83/85 (7,5)
7	5-фторурацил					60/62 (0,7)	61/56 (0,7) (8)
8	Цисплатин	98/91 (6)				85/86 (4)	90/87 (4)
9	Доксирубицин	86/90 (1,5)				86/87 (0,7)	84/79 (0,7)

Кўриниб турибдики, кўпроқ миқдордаги препаратни қўллашдан кейин ҳайвонларда токсик ва, эҳтимол, иммунологик депрессия кузатилади ва агар икки баробар кам юборилса ҳам ўсмага қарши фаоллик деярли пасаймайди.

Шундай қилиб, К-2 кўчириб ўтказишдан кейинги кеч даврда ўсмаларга самарали таъсир қилади ва 5 марта қўллашда унинг янада самарали таъсири қонуниятига кўринади. Шу муносабат билан препарат клиникада 5 марта қўлланиш учун тавсия этилади.

Диссертациянинг “К-2 препаратини қорин бўшлиғига юборишда фармакотоксикологиясини клиника олди ўрганилиши” деб номланган тўртинчи бобда қорин бўшлиғига юборишда К-2 препаратининг кумулятив таъсири ўрганилди ва у 4, 6 кумулятив коэффицент билан юқори бўлиб чиқди. К-2 нинг сурункали токсиклиги каламушларга инъекция кўринишда ҳар кунлик юборишда қуйидаги 3 дозада ўрганилди: 39 мг/кг, 26 мг/кг, 13 мг/кг ва қуёнларда қуйидаги дозалари ўрганилди: 15, 30 ва 45 мг/кг. Сурункали токсиклик 15 кун давомида ўрганилди, чунки препаратни 5 марта юборишда ўсмага қарши фаолликни ўрганиш натижасида сезиларли натижа олинди,

шунинг учун клиникага препаратни 4-5 марта юбориш тавсия этилиши мумкин.

К-2 препаратини каламуш ва қуёнларга ҳар кунлик қорин бўшлиғига юбориш натижасида олинган натижалар шуни кўрсатдики, каламуш ва қуёнларнинг периферик қонида препаратнинг 5, 10 ва 15 юборилишидан кейин 13 ва 26 мг/кг дозаларда лейкоцитлар формуласи кўрсаткичлари физиологик меъёрга ва назоратдаги кўрсаткичлардан фарқ қилмайди. Бироқ, 39 мг/кг дозани 10 юборилишдан сўнг қўллашда периферик қонда гемоглобин, эритроцитлар ва ретикулоцитлар таркибининг пасайиши кузатилди. Токсик таъсир 39 мг/кг дозада ўзини намоён қила бошлади ва ҳайвонларнинг 80% ўлимига олиб келди.

Шунга асосланиб, К-2 13 ва 26 мг/кг дозаларда қорин бўшлиғига кўп марта юборишда периферик қоннинг микдорий таркиби ва морфологиясига токсик таъсир кўрсатмайди деган хулосага келиш мумкин.

К-2 препарати сурункали юборилишда 13 ва 26 мг/кг дозаларда буйраклар фаолиятига токсик таъсир кўрсатмайди. 39 мг/кг дозада 10 юборилишдан кейин ҳайвонларнинг назорат гуруҳига нисбатан 53% ва 15 юборилишдан кейин 71% диурезни камайтиради. Олинган натижалар 13 ва 26 мг/кг дозаларда препарат токсик таъсирга эга эмас ва 39 мг/кг дозада буйраклар фаолиятига токсик таъсир кўрсатади деган хулосага келишимизга имкон берди.

Ҳар кунлик қорин бўшлиғига юборишда К-2 препарати тадқиқотнинг 15 кунини давомида АлАТ ва АсАТ даражасини оширади, аммо бир ойдан кейин бу ферментларнинг даражаси меъёрий ҳолатга қайтади.

5 та юборилишдан сўнг препарат барча гуруҳларда қон ивиш жараёнининг ўзгаришига таъсир қилади, бу R реакция вақтининг, лахта ҳосил бўлиш вақти – К нинг ошиши ва МА кўрсаткичининг пасайиши ва лахтанинг эластиклиги (E) нинг пасайиши билан ифодаланади. Шу билан бирга, гиперкоагуляция индекси C_i дозаси 39 мг/кг дозада дозага боғлиқ равишда 2 баравар қисқарган. Каламушларда 26 ва 39 мг/кг дозаларда ва қуёнларда 30 ва 45 мг/кг дозаларда 15 юборилишдан сўнг препарат гиперкоагуляция келтириб чиқаради. Шундай қилиб, К-2 препаратини каламушларга қорин бўшлиғига юбориш дозага боғлиқ равишда бутун юбориш даврида (15 кун) қон ивиш жараёнининг тезлашишига олиб келади.

Ҳар кунлик қорин бўшлиғига кўп марта қўллашда К-2 препарати каламуш ва қуёнларнинг ички аъзоларининг хатти-ҳаракати ва динамикасига таъсир қилмаслиги кузатилди. Препаратни 39 мг/кг дозада қабул қиладиган ҳайвонлар гуруҳида тадқиқот давомида вазн йўқотиш кузатилди. 10 марта юборилишдан сўнг, препаратни 39 мг/кг дозада қабул қилган гуруҳда ҳайвонларнинг ўлими бошланди ва 15-кунга келиб 10 каламушдан 2 таси қолди.

Сўйилган ҳайвонларни 13 ва 26 мг/кг дозаларда гуруҳларга бўлиб макроскопик текшириш ички аъзоларнинг тўғри жойлашишини аниқлади. Плевра ва қорин бўшлиғида эркин суюқлик кузатилмади. Оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати тоза, нам, характерли рангда, шиш, қон кетиш белгилари

аниқланмади. Ўпка, ошқозон ва ичак тўқималари ҳам характерли рангга эга, шиш, қон кетиш ва ошқозон яраси белгиларисиз. Меъда ости беши, буйраклар ва буйрак усти безлари ҳам ўзгаришсиз.

Баъзи ҳайвонларда 39 мг/кг дозада жигар кулранг, қорин бўшлиғида суюқлик бор, буйраклар кулранг, ўпка рангпар, буйрак усти безлари катталашган, тимус, талоқнинг вазни назоратга қараганда 30-50% паст.

Гистологик жиҳатдан терапевтик дозада препарат паренхиматоз аъзоларга (жигар, талоқ, буйраклар) токсик таъсир кўрсатиши, 26 мг/кг дозани қўллашда препаратнинг ушбу дозасининг экспериментал ҳайвонларнинг ички паренхиматоз аъзоларига деструктив таъсири қайд этилди. Экспириментал ҳайвонларда максимал дозада жигар, буйрак ва талоқ каби муҳим паренхиматоз аъзоларнинг чуқур дистрофияси ва некрозини келтириб чиқаради ва организмда қайтмас токсик ўзгаришларга ва экспериментал ҳайвонларнинг ўлимига олиб келади.

Шундай қилиб, К-2 препаратининг сурункали қўлланилишини ўрганиш шуни кўрсатдики, терапевтик дозада 15 марта юборилганда, унинг экспериментал ҳайвонларнинг организмга таъсири паренхиматоз аъзоларга (жигар, талоқ, буйраклар) негатив таъсир кўрсатади ва ушбу препарат қўлланилганда профилактик чоралар кўришни тақозо қилади.

К-2 препаратининг специфик токсикологиясини ўрганиш шуни кўрсатдики, препарат 0,5 ва 5,0% концентрацияларда каламуш терисига ва куён кўзининг конъюнктивасига маҳаллий-таъсирловчи таъсир кўрсатмайди. Препаратнинг аллергенлигини ўрганиш К-2 ўрганилган дозаларда анафилактик шокни келтириб чиқармайди деган хулосага келинди. Бундан ташқари, терапевтик дозада кечиктирилган типдаги юқори сезгирликни келтириб чиқармайди ва 10 баравар юқори дозада 40% ҳайвонларда заиф аллерген таъсирга (1 балл) эга бўлади.

К-2 препаратининг умумий фармакологияси элементларини ўрганиш шуни кўрсатдики, препарат юрак-қон томир тизимига ва қон босимига таъсир қилмайди.

ХУЛОСА

«Тажрибада маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан олинган препаратнинг ўсмага қарши таъсирини ўрганиш» мавзусидаги тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Колхаметин – бу колхамин асосида олинган янги бирикма бўлиб, LD₅₀ 890 мг/кг токсиклигига эга ва у дастлабки бирикма билан таққослаганда 15 баравар камдир.

2. Сичқонлар ва каламушларнинг қўлланилган кўчириб ўтказилган олтига ўсма штаммидан камида 5 тасида К-2 препарати кўчириб ўтказишдан кейинги дастлабки босқичларда ҳам, ривожланаётган ўсмаларга таъсирида ҳам 90% гача самарали бўлган.

3. К-2 унинг аналоги колхаминли таққослаганда 40-50% фаолликни кўрсатди, К-2 таъсири таққослаш учун қўлланилган цитостатикларга қараганда 10-20% юқори бўлиб, ножўя таъсири камроқ кузатилди.

4. Колхаметин учун юборилиш сонининг камайишида (5 марта) сақланиб қолган фаоллик самараси аниқланди, бунда 10 мартага қараганда у иммунитетнинг Т ва В хужайралари звеносини камроқ бостиришга олиб келади.

5. К-2 препаратининг сурункали юборилишини ўрганиш шуни кўрсатдики, терапевтик дозани организмга 15 марта юборилганда унинг экспериментал хайвонлар организмга таъсири паренхиматоз аъзоларга салбий таъсир билан бирга келади, қон ивиш жараёнида ўзгаришларга олиб келади ва бу эса уни тегишли кўмаклашувчи терапия ёрдамида, эҳтиёткорлик билан 1% инъекцион эритмаси шаклида клиникада фойдаланиш учун таклиф қилиш имконини беради

6. К-2 препаратининг специфик токсикологиясини ўрганиш шуни кўрсатдики, препарат 0,5 ва 5,0% концентрацияларда каламуш терисига ва қуён кўзининг конъюнктивасига маҳаллий-таъсирловчи таъсир кўрсатмайди. Препаратнинг аллергиялигини ўрганиш К-2 ўрганилган дозаларда анафилактик шокни келтириб чиқармайди, терапевтик дозада кечиккан типдаги юқори сезувчанликни келтириб чиқармайди ва 10 баравар юқори дозада 40% хайвонларда суст аллергия таъсирга (1 балл) эга бўлади деган хулосага келишимизга имкон берди.

7. К-2 препаратининг умумий фармакологияси элементларини ўрганиш шуни кўрсатдики, препарат юрак-қон томир тизимига ва қон босимига таъсир қилмайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ЮЛДОШЕВ ЖАВЛОН АБДУРАИМ-УГЛЫ

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРЕПАРАТА ПОЛУЧЕННОГО ИЗ МЕСТНОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.2.DSc/Tib564.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Мухаммедаминов Шухрат Каримжонович
доктор медицинских наук, профессор

Кадырова Дилобар Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2025 года).

М.Н.Тилляшайхов

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

А.А.Адилходжаев

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

А.Н.Абдихакимов

Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодня борьба со злокачественными опухолями, которые относятся к числу заболеваний социальной значимости, имеет большое значение во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...злокачественные опухоли являются второй по значимости причиной смертности населения после болезней системы кровообращения»¹. Несмотря на некоторые успехи в комплексном лечении опухолей, включая химиотерапию, лечение онкологических больных представляет собой весьма трудную задачу. Проблема выбора адекватной схемы лечения, эффективных препаратов сегодня является актуальной проблемой в области онкологии. Соответственно, важна разработка мер по снижению смертности за счет использования современных методов эффективного лечения и ранней диагностики онкологических заболеваний.

В мире проводится ряд научных исследований с целью установления клинического течения, диагностики и эффективности лечения опухолевых заболеваний. В связи с этим большое внимание уделяется созданию новых препаратов с наименьшим количеством побочных эффектов, не снижающих иммунитет, а стимулирующих его, обладающих высокой активностью в отношении опухолей, не оказывающих гемотоксического действия, а также совершенствованию современных консервативных методов лечения злокачественных опухолей путем разработки противораковых препаратов из местного растительного сырья.

Около 130 тысяч человек в нашей республике страдают онкологическими заболеваниями, а одним из наиболее применяемых и эффективных методов лечения опухолей является химиотерапия. Несмотря на широкое применение цитостатиков при лечении онкологических больных, часто наблюдаются их побочные эффекты, быстро развивается лекарственная устойчивость, ряд опухолей теряют чувствительность к существующим препаратам. В результате возникает необходимость в разработке противоопухолевых препаратов, обладающих меньшей токсичностью и более эффективных. В нашей стране особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование использования современных технологий в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Постановлением Президента Республики Узбекистан от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы в Республике Узбекистан и совершенствованию онкологической помощи населению в 2017-2021 годах»² определены такие задачи, как «...осуществление научных исследований в области эпидемиологии рака и молекулярно-биологического механизма

¹World Health Organization: Cancer. World Health Organization website 2019. <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сонли “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси онкологик хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдамни такомиллаштириш тўғрисидаги” Қарори.

развития злокачественных опухолей, разработка местных противоопухолевых препаратов».

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время одним из приоритетных направлений научных исследований в ведущих научных центрах мира является изучение лекарственной устойчивости опухолей (Toshihiko A., et al., 2011; Zhai H. et al., 2016), поиск новых противоопухолевых препаратов, преодолевающих резистентность опухолей (Mehta A. et al., 2018; Martin-Yken H., 2020) и создание эффективных схем противоопухолевого лечения (Филипиц М., 204; Хираи Ф. и др., 2015; Фараго А.Ф. и др., 2019).

В научных центрах стран СНГ особое внимание уделяется изучению механизмов устойчивости опухолевых клеток к химическим препаратам. Изучена роль экспрессии гена MDR1 и лекарственного R-гликопротеина в формировании фенотипа лекарственно-резистентных опухолей (Блохин Д.Ю., 2009) и опухолесупрессорной функции p53 (Рамазанов Б.Р. и др., 2016). Определена роль топоизомераз в нарушении системы репарации синтеза ДНК при злокачественных опухолях (Деженкова Л.Г., 2014; Самусева А.А. и др., 2017).

В нашей республике ученые Института биоорганической химии внесли большой вклад в создание препаратов, различающихся по структуре и механизму действия на опухолевые мишени. Изучено антипролиферативное действие новых препаратов на моделях опухолевых клеток Акатоны, саркомы 45 (Хашимова З.С. и др., 2019). Роль опухолевого супрессора p53 и гена MDR1 в формировании опухолей с фенотипом КДХ исследована в области молекулярной онкологии в Институте биофизики и биохимии УзМУ (Кадирова Д.А. и др., 2020; Аvezов). Нью-Джерси, 2021).

Также в лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РИОВАРИАТМ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан проводятся работы по синтезу и изучаются биологические свойства новых соединений, полученных на основе алкалоидов колхицина и колхамина трополона (Еникеева З.М., 2016).

В исследовании *in vitro*, проведенном в Национальном институте рака США (NCI USA) на группе из 60 линий рака человека, новые препараты показали высокую противоопухолевую активность в большинстве линий опухолей. Эти продолжающиеся исследования показали возможность разработки противораковых лекарств из местного растительного сырья, которые можно импортировать в качестве заменителей и экспортировать.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в 2015-2017 годах в рамках научно-практического проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства

здравоохранения Республики Узбекистан под номером АДСС 15.9.4 на тему «Создание нового малотоксичного противоопухолевого препарата колхаметин (К-2), полученного из местного растительного сырья».

Цель исследования: изучить в эксперименте противоопухолевую активность колхаметина и оценить его токсическое действие.

Задачи исследования:

Определение токсических и терапевтических доз колхаметина в эксперименте;

Изучить противоопухолевую активность колхаметина на ранних и поздних этапах трансплантации опухоли и при применении в сниженной дозе;

Изучить противоопухолевую активность колхаметина на различных опухолевых штаммах животных путем сравнения его с широко используемыми в практике традиционными цитостатиками;

Изучение влияния препарата колхаметин на иммунитет в экспериментальных исследованиях;

Оценка уровня токсичности колхаметина в токсикологических исследованиях.

Объектом исследования служили беспородные мыши и крысы, перевитые с саркомой 180, солидными и асцитическими опухолями Эрлиха, карциносаркомой Уокера, саркомой 45 и саркомой яичников.

Предмет исследования является новый препарат К-2 (колхаметин), который был синтезирован в лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были использованы методы экспериментальной онкологии, иммунологические, токсикологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

В эксперименте было доказано, что колхаметин обладает высокой цитостатической активностью и низким отрицательным эффектом, а его токсичность (LD50) составляет 890 мг/кг, что подтверждает возможность его широкого применения.

Противоопухолевые препараты в эксперименте продемонстрировали высокий цитостатический эффект на опухолевые штаммы у животных за счёт выраженной антимитотической активности.

Установлено, что в терапевтических дозах новые противоопухолевые препараты не оказывают влияния на звенья иммунной системы (Т- и В-клетки) у экспериментальных мышей и крыс из-за отсутствия иммуносупрессивного эффекта.

Было доказано, что из-за токсического воздействия экспериментальных препаратов на паренхиматозные органы и систему коагуляции крови их инъекционные растворы должны применяться в сочетании с сопутствующей поддерживающей терапией.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

При изучении противоопухолевой активности колхаметина на 6 опухолевых штаммах животных и сравнении с общепринятыми цитостатиками, широко используемыми в практике, установлено, что препарат К-2 обладает высоким противоопухолевым действием;

В результате изучения токсикологии и фармакокинетики препарата рекомендовано применение в виде 1% инъекционного раствора с осторожностью с применением соответствующей сопроводительной терапии для снижения его токсического действия;

В результате научных исследований создана инъекционная форма препарата для внедрения в практику здравоохранения;

Подготовлено методическое руководство по внедрению в клиническую практику препарата колхаметин как противоопухолевого препарата, разработаны его дозы и способ применения.

Достоверность результатов исследования подтверждается примененными методами экспериментальной онкологии, токсикологии, достаточным числом животных для проведения химиотерапевтических, иммунологических и статистических методов исследований. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной биохимической медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследований заключается в повышении эффективности химиотерапевтического лечения злокачественных опухолей, митотической активности исследуемого препарата колхаметина в отношении ряда опухолей, в высокой степени - стимуляции алкилирования, деградации и фрагментации ДНК, ингибировании топоизомеразы II, обуславливающей их высокий цитотоксический эффект, высокой индукции КОЕс, воздействием на иммунитет.

Практическая значимость результатов исследования определяется разработкой нового противоопухолевого препарата с более высокой противоопухолевой активностью. Однако длительное его применение оказывает токсическое действие на паренхиматозные органы. Новый препарат при применении в виде 1% инъекционного раствора с соответствующей сопроводительной терапией не оказывает токсическое действие.

Внедрение результатов исследования. Согласно решению Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08/71 от 13 ноября 2024 года:

внедрена в практику *первая научная новизна*: в эксперименте было доказано, что колхаметин обладает высокой цитостатической активностью и низким отрицательным эффектом, а его токсичность (LD50) составляет 890 мг/кг, что подтверждает возможность его широкого применения внедрена в практику научно-исследовательского отдела Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии приказом № 1337-7-2023 от 23 мая 2023 года. *Социальная значимость*: создание в эксперименте нового

противоопухолевого препарата из местного растительного сырья и определение его дозировки повышают возможности лечения опухолевых заболеваний. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: создание колхаметина учеными нашей страны и определение его дозировки обеспечат его клинические исследования в будущем. *Заключение*: создание нового активного противоопухолевого препарата из местного растительного сырья и определение его терапевтических доз позволяют провести дальнейшие исследования.

Вторая научная новизна: противоопухолевые препараты в эксперименте продемонстрировали высокий цитостатический эффект на опухолевые штаммы у животных за счёт выраженной антимитотической активности и внедрена в практику научно-исследовательского отдела Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии приказом № 1337-7-2023 от 23 мая 2023 года. *Социальная значимость*: высокая противоопухолевая активность колхаметина в исследованиях на животных увеличивает возможности лечения онкологических больных. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: доказательство высокой противоопухолевой активности колхаметина позволяет провести обширные исследования по нему и, как следствие, производство отечественного цитостатического препарата, способного заменить импорт и направить его на экспорт, а также позволяет сэкономить 12% средств, выделяемых на химические препараты из государственного бюджета. *Заключение*: при изучении противоопухолевой активности колхаметина на 6 опухолевых штаммах животных его антимитотический эффект превышал 90% при 5 типах опухолей и доказан превосходный цитостатический эффект колхаметина по сравнению с широко используемыми в практике традиционными цитостатиками.

Третья научная новизна: установлено, что в терапевтических дозах новые противоопухолевые препараты не оказывают влияния на звенья иммунной системы (Т- и В-клетки) у экспериментальных мышей и крыс из-за отсутствия иммуносупрессивного эффекта и внедрена в практику научно-исследовательского отдела Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии приказом № 1337-7-2023 от 23 мая 2023 года. *Социальная значимость*: практически все цитостатические препараты, направленные на лечение опухолей при онкологии, снижают иммунные показатели организма, но вновь созданный препарат колхаметин, в отличие от них, не оказывает существенного влияния на иммунитет. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: известно, что большинство используемых химических средств отрицательно влияют на иммунитет организма, а это требует не проведения всего запланированного курса лечения или продления срока лечения в среднем на 5 дней, кроме того, требует дополнительной поддерживающей терапии. Отсутствие влияния на иммунную систему колхаметина в терапевтических дозах приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре на 5 дней и в среднем на 1 млн за 1 курс, необходимых для поддерживающей терапии. обеспечивает экономию сумов.

Заключение: колхаметин в терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на показатели иммунной системы.

Четвертая научная новизна: было доказано, что из-за токсического воздействия экспериментальных препаратов на паренхиматозные органы и систему коагуляции крови их инъекционные растворы должны применяться в сочетании с сопутствующей поддерживающей терапией и внедрена в практику научно-исследовательского отдела Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии приказом № 1337-7-2023 от 23 мая 2023 года.

Социальная значимость: отсутствие выраженного токсического действия колхаметина расширяет его широкое применение. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: создание 1% инъекционного раствора препарата колхаметин и тот факт, что он не влияет на функционирование внутренних органов при его применении на фоне сопутствующей адъювантной терапии, показывают его превосходство над традиционными цитостатиками, применяемыми на практике. *Заключение:* колхаметин в терапевтических дозах не оказывает значимого аллергического действия, не влияет на сердечно-сосудистую систему и артериальное давление, но в связи с тем, что он может оказывать токсическое действие на некоторые паренхиматозные органы и свертываемость крови, целесообразно применение 1% инъекционного раствора препарата при сопутствующей поддерживающей терапии.

Вышеуказанные 4 научные новизны, полученные в диссертационном исследовании Ж.А.Юлдошева на тему «**Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препарата, полученного из местного растительного сырья**», письмом Самаркандского государственного медицинского университета от 16 октября 2024 года № 03/2607 были переданы в Министерство здравоохранения для внедрения в других учреждениях здравоохранения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 3 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 1 республиканской конференции.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, из них 3 республиканских, 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, а также цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическая значимость результатов, сведения об

апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе диссертации в обзоре литературы «Интерактивные агенты тубулина, колхицин и его производные» приведены данные о применяемых в онкологии тубулининтерактивных агентах, таких как колхицин, винкаалкалоиды, таксаны и их производных, рекомендаций для их применения, основных побочных эффектах и разработке на их основе химиопрепаратов с адресной доставкой к клеткам-мишеням. Далее приводятся сведения о колхицине, его высокой токсичности, применении и его природных и синтетических производных, первым среди природного производного колхицина был колхамин, широко применяемом в онкологии для лечения рака кожи. В литературе представлены новые синтезированные производные колхицина, которые изучены в разной степени, в основном, *in vitro*. Также в РСНПМЦОиР разработана большая серия производных колхицина и колхамина и для 15 веществ изучен механизм действия.

Также в обзоре литературы приведено изучение активности *in vitro* (по данным NCI), из которых видно, что К-2 обладает выраженным цитостатическим действием на всех субпанелях; и *in vivo* на 2-х опухолевых штаммах АКАТОНе и АКАТОЛе, где была активность соответственно 76/75% и 94/91%. Также К-2 оказался эффективным радиосенсибилизатором, который увеличивал действие облучения на всех изученных опухолях мышей и крыс. Изучении механизма действия К-2 показало, что он подавляет синтез нуклеиновых кислот и способствуют межнуклеосомной деградации ДНК, ингибирует активность топоизомеразы II выше, чем этопозид, заметно подавляет экспрессию гена лекарственной устойчивости MDR2, что объясняет его высокую противоопухолевую, а митотическая активность и аккумуляция клеток в G₂- и М-фазах, приводящая к синхронизации деления клеток, и радиосенсибилизирующую активность в эксперименте. Стимуляция КОЕс обеспечивает образование гемопоэтических и иммунных клеток, снижает его интенсивное цитотоксическое воздействия на организм и обуславливает снижение побочных эффектов.

Во второй главе диссертации «Общая характеристика материала и методы исследования» охарактеризован новый препарат колхаметин (К-2), а также цитостатики, использованные для сравнения, приведены сведения об экспериментальных животных, моделях опухолевых штаммов, а также примененные в работе методы исследования.

В данной работе использовано 292 беспородных мышей обоего пола и массой тела 18-23 г (197 с перевитыми опухолями и 95 интакных), 363 беспородных крыс массой тела 120-150 г (221 с перевитыми опухолями и 149 интакных), 94 кролика массой тела 2,8-3,0 кг и 88 морских свинок массой тела 350-380 г разводки вивария СЭС при МЗ РУз. Для поддержания опухолевых штаммов использовали 40 беспородных мышей и 30 крыс. Животных содержали в виварии по 4-6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Общее действие и «острую» токсичность препарата К-2 при однократном внутрибрюшинном и пероральном введении определяли на мышах и крысах по методу Литчфилда и Уилкоксона.

Перевивку опухолевого штамма осуществляли согласно методическим рекомендациям [Трещалина Е.М., 2012]. Ткань штамма опухолей в стерильных условиях освобождали от некротических участков, а затем пропускали через гомогенизатор. В опухолевую массу добавляли, в соотношении 1:10 0,9% стерильный физиологический раствор. Опухолевую взвесь в объеме 0,3 мл из расчета на 20 г. веса мыши и 0,5 мл из расчета на 100 г. веса крысы трансплантировали в правое бедро подкожно. В конце опыта животных усыпляли под эфирным наркозом в соответствии с международными правилами по защите позвоночных животных. Все эксперименты были выполнены в соответствии с рекомендациями и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

Изучение противоопухолевой активности проведено на опухолевых штаммах мышей: саркоме S 180, солидной опухоли Эрлиха (СОЭ) и асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ), а также на опухолевых штаммах крыс: карциносаркоме Уокера, саркоме 45 и опухоли яичников (ОЯ). Опухолевые штаммы получены из Банка РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина и института онкологии КазНИИ и пассированы на мышах или крысах-донорах, соответственно протоколам каждого штамма. Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам (Трещалина Е.М.,2012). Лечение мышей начинали через 3 или 4 дня после имплантации опухоли, а также через 10 дней (при изучении влияния препарата на развившиеся опухоли), К-2 вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 10 или 5 суток в вышеуказанных дозах. Колхамин, таксол, этопозид, доксирубицин, цисплатин, винкристин, циклофосфамид и 5-фторурацил вводили мышам 10-кратно в терапевтических дозах. Животные контрольных групп получали растворитель в дни введения препаратов в адекватном объеме. Не ранее, чем через 7 дней после завершения лечения, животных умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных. Для изучения динамики опухолевого роста у мышей и крыс леченной и контрольной групп измеряли объем опухолей в 3-х проекциях в начале опыта и затем через каждые 5 дней вплоть до забоя, во время которого измеряли объем (V) и массу (M) извлеченной опухоли. Торможение роста опухоли вычисляли по объемам и массе опухолей по формулам $TPO = \frac{V_k - V_0}{V_{kx} \cdot 100}$ и $TPO = \frac{M_k - M_0}{M_{kx} \cdot 100}$ (Трещалина Е.М.,2012). О переносимости лечения судили по гибели мышей, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у павших и умерщвленных мышей определяли массу селезенки

В опыте с АКЭ эффективность препаратов определялась по увеличению продолжительности жизни мышей (УПЖ) в леченых группах по отношению к контролю. Проводится по окончании исследования и гибели всех животных.

Определяется средняя продолжительность жизни (СПЖ, дни) в группе и вычисляются показатели увеличения продолжительности жизни (УПЖ%)
$$\text{УПЖ}\% = (\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{опыт}} \times 100\%.$$

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica, версия 6.0. За уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$.

Показатели иммунного статуса изучали в системе *in vivo* – в циркулирующей крови животных в день забоя согласно методическим рекомендациям Института иммунологии РФ и Института Иммунологии АН РУз (Залялиева М.В., Прохорова Р.С. 1999).

Изучение кумулятивного свойства К-2 было проведено по методу Lim'a, позволяющим оценить не только кумуляцию, но и привыкание, определяли индекс кумуляции.

Хроническая токсичность была изучена на 40 белых беспородных крысах обоего пола массой 150 ± 15 г, которым в течение 15 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили К-2 в дозах 13, 26 и 39 мг/кг. Контрольной группе животных вводили дистиллированную воду в максимальном объеме 0,5 мл. За животными вели наблюдение: за их общим состоянием, поведением, поеданием ими корма, питьевой воды, как во время введения К-2, так и через 1 месяц после последнего введения препарата. Определяли еженедельно массу тела животных. Через 5, 10 и 15 дней с начала эксперимента определяли состав периферической крови крыс, функциональное состояние почек и печени крыс, а также изучение этих параметров через 1 месяц восстановительного периода. В конце эксперимента часть животных под наркозом этаминала натрия забивали декапитацией, и забирали материал для патоморфологических исследований, согласно перечню, утверждённому Фармакологическим Комитетом РУз [39]. Часть животных оставляли для изучения процесса восстановления. Результаты всех экспериментов обрабатывали статистически

Влияние препарата К-2 на процесс свёртывания крови были проведены на 40 белых беспородных крысах, которым вводили препарат в дозах 13, 26 и 39 мг/кг и 12 кроликах, которым вводили препарат в дозах 20 и 30 мг/кг. Кровь исследовали через 10 и 15 дней введения. Об общей направленности изменения процесса свертывания под действием препаратов судили по записям тромбоэластограмм, проведенным на тромбоэластографе Тромб-2. Запись ЭКГ производили на 12-канальном электрокардиографе HeartScreen 80G-L во 11 стандартном отведении.

О влиянии на ЦНС и ПНС судили по тесту «открытое поле», это исследование поведения, обусловленного нахождением животного в незнакомом открытом пространстве, покинуть которое оно не может.

Патоморфологические исследования внутренних органов крыс. У подопытных животных для гистологического исследования брали 1 см^3 органов. Этот участок фиксировали в 10% нормальном формалине. Затем ткань заливали в парафин и готовили срезы гистологических препаратов толщиной 3-5 мкм, окрашивая их смесью гематоксилин+эозин. Полученные

препараты анализировали под микроскопом Leica-1000 DM (Германия), окуляр 10^x, объектив 10^x и 40^x

Изучение влияния препарата на аллергенность тест «Конъюнктивальная проба» были поставлен на 12 кроликах, которым в левый глаз закапывали 0,1мл 1,0 и 5 % раствора препарата, во второй глаз (контрольный) вводили 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию учитывали через 15 минут (быстрая реакция) и через 24-48 часов (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по шкале в баллах, кроме того, учитывали степень гиперемии, отечность, лакримацію.

Местно-раздражающее действие препарата К-2 было изучено на 12 крысах, которым выстригали шерсть по обе стороны от позвоночного столба (4 поля) размером 2х2см и на два выстриженных участка спины с левой стороны наносили по 0,5мл растворов К-2 в 2-х концентрациях (1,0 и 5,0 %) в течение 10 дней. Контролем служили выстриженные участки, на которые наносили дистиллированную воду в том же объеме (2-а правых поля). Наблюдение вели 14 дней. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале кожных проб в баллах

Оценка аллегирующей активности препарата К-2 в дозах 10,0 и 100,0 мг/кг была проведена на 88 морских свинок, об аллергенности судили по симптомам аллергического анафилактического шока, гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и неаллергическому контактному дерматиту.

Влияние препарата К-2 на сердечно-сосудистую систему, давление и ЧСС было изучено на 18 кроликах. О влиянии препарата К-2 на сердечно-сосудистую систему (ССС) судили по изменению артериального давления, ЧСС и ЭКГ. Электрофизиологическую активность сердца регистрировали при помощи компьютерного электрокардиологического комплекса Heart Screen 80G-L –синхронный 12 канальный ЭКГ прибор с 80-ти мм 3-канальным встроенным принтером и ЖК-дисплеем. Влияние препарата К-2 на ЭКГ изучали на 12 кроликах в дозах 20 и 40 мг/кг при однократном внутривнутрибрюшинном введении. Регистрировали ЭКГ через 15 и 30 мин.

Изучение влияния препарата К-2 на уровень артериального давления проводили на 12 кроликах, которое измерялось с помощью автоматического тонометра для измерения артериального давления и частоты пульса цифрового LD 8 в динамике до введения препарата и через 10, 20, 30 и 120 минут после внутривнутрибрюшинного введения препарата в дозах 20 и 40 мг/кг.

Для проведения статистического анализа применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США), статистическую обработку полученных данных проводили с определением критерия Стьюдента с помощью статистических программ WindowsExcel 2010 с вычислением средней арифметической, средней ошибки, среднего квадратичного отклонения и t-критерия Стьюдента.

В основной части диссертации в третьей главе «Токсичность колхаметина и его противоопухолевая активность *in vivo* на перевивных опухолях мышей и крыс» проводили изучение острой токсичности препарата К-2 при внутривнутрибрюшинном способе введения на мышях и крысах.

Было показано, что средняя летальная доза LD₅₀ при однократном внутрибрюшинном введении мышам составляет 890(-150+172) мг/кг, LD₁₀ 631(-164 +221) мг/кг, LD₁₆=750(-161+203) мг/кг, LD₈₄= 1020(-260 +350).мг/кг

При однократном внутрибрюшинном введении крысам средняя летальная доза LD₅₀ составляет 410(-56 +61) мг/кг, LD₁₀= 316 (-60+72) мг/кг, LD₁₆=350 (-48+53)мг/кг и LD₈₄=470(-96+ 123) мг/кг.

Таким образом, изучение острой токсичности субстанции препарата К-2 показало, что этот препарат относится к IV классу малотоксичных соединений.

К-2 был исследован на 6 опухолях мышей и крыс как в ранние, так и в поздние периоды после перевивки опухолей, а также при уменьшении количества введений.

При изучение противоопухолевой активности К-2 на солидной опухоли Эрлиха в ранний период после перевивки и сравнение его активности с действием таксола и этопозида показано (табл.1), что К-2 в МПД (120 мг/кг) вызвал значительное торможение роста опухоли на 92/93 % (по объему/массе опухоли) и 25% опухолей регрессировало. В сниженной дозе (80 мг/кг) его активность была меньше и равна 72/63%. Этопозид в дозе 15 мг/кг был активен на 87/82%, таксол в дозе 12 мг/кг -на 76/77% в обоих случаях четверть опухолей регрессировало. этопозид и таксол не снижали массу тела, таксол не снижал, а этопозид значительно (до 70%) снижал массу селезенки в сравнении с контролем, оба препарата снижали уровень гемоглобина (на 19%), эритроцитов (на 12-20%) и количество лейкоцитов на 22%.

Побочные эффекты у К-2 были ниже: в обеих дозах он способствовал увеличению массы тела животных, однако снижалась вдвое масса селезенки в сравнении с контролем. К-2 в дозе 80мг/кг не снижал уровень гемоглобина и эритроцитов, а количество лейкоцитов снижались на 7 %. К-2 в дозе 120мг/кг незначительно снижал уровень гемоглобина (на 8%), эритроцитов (на 16%) и количество лейкоцитов на 9 %. Таким образом, К-2 проявил очень высокую противоопухолевую активность на штамме СОЭ в МПД до 93%, при этом уровень побочных эффектов выражался в снижении массы селезенки. Противоопухолевое действие таксола и этопозида было менее значительным, хотя при действии этопозида наблюдались побочные эффекты и оба более значительно снижали показатели гемопоэза.

Таблица 1

Противоопухолевая активность препаратов на штамме СОЭ (ранний период лечение с 4 дня после перевивки опухоли: 10 введений

Группы животных, дозы (мг/кг)	Масса опухоли, г	Объем опухоли, (а x b x c) см	% ТРО V/ m % регресса	Масса селезенки г	Гемогл. (г/л)	Эритр 10 ⁻¹² /л	Лейко ×10 ⁹ /л
1. контроль	2,7±1,3	3,8±3,42		0,2±0,1	122±6	4,3±0,4	4,1±0,3
2. К-2 80 мг/кг	1,3±0,3**	1,7±0,3*	72/65	0,1±0,03	127±3	4,7±0,3	3,8±0,1
3. К-2	0,2±0,02*	0,1± 0,03	92/ 93	0,1±0,03	112±16	3,6±0,5	3,7±0,3

120 мг/кг			25%				
5. Этопозид (15)	0,5±0,16*	0,5± 0,17 *	$\frac{87}{82}$ 25%	0,06±0,01	98+11	3,8±0,2	3,0±0,5
6. Таксол (12)	0,6±0,22*	0,9±0,34*	$\frac{76}{77}$ 25%	0,2±0,05	98+10	3,4±0,2	3,2±0,2

Примечание: в группах лечения n=6, в контроле n=8; * различия статистически достоверны в сравнении с контролем при $P \leq 0,05$.

На СОЭ также показано, что препарат проявляет активность до 94% при воздействии на развившиеся опухоли, его активность была более, чем на 50% выше действия как колхамина, из которого он был получен, так и таксола (на 9%) и этопозид (на 21%), при этом К-2 проявил меньшее количество побочных эффектов.

На штамме саркома S 180 препарат К-2 был высоко активен как при 10-кратном, так и при 5-кратном введении, а также при воздействии на развившиеся опухоли. Его активность была выше, чем у препаратов сравнения (колхамин, винкристина, доксирубицин, циклофосфан и таксола), а уровень побочных эффектов ниже.

Таблица 2

Влияние К-2 на мышей со штаммом Саркома 180 (лечение с 3 дня после перевивки опухоли: 5 и 10-кратное введение вещества)

Группы животных, Препарат, доза (мг/кг) Кол-во введений	Масса опухоли (г)	Объем опухоли (см ³)	Масса селезенки (мг)	% торможения		Лейк ×10 ⁹ /л
					% регресса	
1. контроль	0,46±0,04	0,32±0,03	0,4±0,024			9,6±0,9
2. К-2 100 мг/кг 10-кратно	0,026±0,009*	0,021±0,011	0,3±0,02	93/94	37,5	7,4±0,6
3. К-2 100 мг/кг 5-кратно	0,023±0,072*	0,022±0,004*	0,3±0,03	93/95	25	8,0±0,4
6. винкристин (0,4-10-кр)	0,16±0,01 *	0,13±0,02*	0,3±0,02	59/65		4,5±0,2
7. доксирубицин (1,5-10-кратно)	0,06±0,009*	0,045± 0,02	0,2±0,02	86/90		5,4±0,8
8. циклофосфан (10-10-кр.)	0,08±0,017	0,08±0,04	0,2±0,025	98/98		3,5±0,5

Примечание : * различия статистически достоверны в сравнении с контролем при $P \leq 0,05$.

На опухоли АКЭ активность К-2 в дозе 100 мг/кг была наиболее высокая в сравнении с колхамин и винкристином и составляет 107,4 % УПЖ.

На опухолях крыс у препарата обнаружена также высокая активность при 10-кратном введении, близкая или превышающая 90%. На С-45 препарат К-2 в раннем периоде после перевивки в МПД (дозе 45 мг/кг) был эффективен на 95/91%, в ТД (40мг/кг) его эффект был 89/89%, что выше, чем действие циклофосфана (84/73%). Противоопухолевая активность К-2 в позднем периоде после перевивки при 10-кратном введении на опухолевом штамме крыс С-45 была наиболее высокая в дозе 45 мг/кг, в меньшей дозе активность меньше на 7-8%, в этих дозах препарат не вызывает гибели животных, не снижает массу тела и незначительно снижает массу селезенки. Из препаратов сравнения наиболее близок к этой активности был эффект цисплатина-90/87%, у таксола, доксирубицина, этопозиды и циклофосфана активность была ближе к активности К-2 в дозе 40мг/кг, у остальных препаратов активность была ниже на 30% (5-фторурацил и винкристин) и на 40%(колхамин), при этом с выраженными побочными эффектами. Однократное введение К-2 в позднем периоде после перевивки крысам с опухолью С-45 в дозе 100 мг/кг вызвало эффект в 64% .

На опухоли КСУ препарат К-2 достигал эффекта 90/91%, при 5-кратном введении активность препарата в дозе 45 мг/кг была 89/90%. Эффект К-2 сравнивался с активностью колхамина, активность которого равна 48/47%. При изучении действия препарата в позднем периоде активность К-2 была наиболее высокая в дозе 45 мг/кг (90%), в меньшей дозе активность меньше на 4%, в этих дозах препарат не вызывает гибели животных, не снижает массу тела и меньше всего(в дозе 45мг/кг) селезенки и незначительно снижает уровень лейкоцитов. Из препаратов сравнения наиболее близок к активности К-2 в дозе 40мг/кг был эффект цисплатина (86%) и доксирубицина (86/87%), активность таксола и циклофосфана была ниже на 13-14%, а 5-фторурацила и этопозиды была ниже на 28-30%, и на 40-42% была ниже активность колхамина, при этом с выраженными побочными эффектами.

При однократном введении на КСУ активность препарата К-2 была 47-42%. На опухоли яичников его активность была 86/84% при 10-кратном введении, у таксола-82/80%.

При исследовании воздействия препарата К-2 на иммунитет после 10- и 5-кратного внутрибрюшинного введения в терапевтической дозе животным с перевивным штаммом саркома-180 было установлено, что К-2 при 10-кратном применении способствовал снижению уровня иммунологических показателей, вызывая подавления Т- и В-клеточного звена иммунитета. При 5-кратном введении препарата К-2 снижение таких рецепторов, как CD3⁺, CD4 и CD8 было меньше, уровень CD95 был на 35,2% выше, чем в контроле. Эти результаты позволяют сделать вывод, что К-2 при 5-кратном применении вызывает менее выраженное подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета, чем при 10-кратном

Ниже приведены все полученные нами данные по активности К-2 и препаратов, с которыми сравнивалась активность нового соединения.

Данные об изучении противоопухолевой активности К-2 на 6-х штаммах опухолей в сравнении с коммерческими противоопухолевыми препаратами

№	Препараты	Саркома 180	СОЭ	АОЭ	ОЯ	КСУ	С-45
		Торможение роста опухолей в % по объёму/массе (дозы препарата мг/кг)					
1	Колхаметин К-2 10-кратное применение	99/90% (120) 93/94 (100)	94/92 (100)	107 (100)	86/84 (45)	90/91 (45)	92/ 92 (45)
	Колхаметин К-2 5- кратное применение	93/95 (100)				89/90(45)	
2	Колхамин	16/18% (2)	37 (2)	22 (2)		48/47 (1,4)	43/36 (1,4)
3	Таксол	88/89 (12)	85 (12)		82/80 (5,5)	85/86 (5,5)	83/78 (5,5)
4	Этопозид	98/82 (15)	73/71 (15)			62/62 (7)	
5	Винкристин	67/70 (0,4)		36 (0,4)			52/48
6	Циклофосфан	98/98 (10)				73 (7,5)	83/85 (7,5)
7	5-фторурацил					60/62 (0,7)	61/56 (0,7) (8)
8	Цисплатин	98/91 (6)				85/86 (4)	90/87 (4)
9	Доксирубицин	86/90 (1,5)				86/87 (0,7)	84/79 (0,7)

По-видимому, имеется токсическая, а возможно, и иммунологическая депрессия у животных после введения большего количества препарата, если при вдвое меньшем введении противоопухолевая активность почти не снижается.

Таким образом, К-2 эффективно воздействуют на опухоли в позднем периоде после их инокуляции и просматривается закономерность его более эффективного воздействия при 5-кратном применении. В этой связи препарат рекомендуется для 5-кратного применения в клинике.

В четвертой главе диссертации, названной «Доклиническое изучение фармакотоксикологии препарата К-2 при введении в брюшную полость», представлены результаты работы по доклиническому исследованию фармакотоксикологии препарата К-2. Поэтому до проведения хронических токсикологических экспериментов изучалась кумуляция методом субхронической токсичности по методу Lim и соавт. Хроническая токсичность изучалась в течение 15 дней на крысах и кроликах, и было показано, что реакция организма на длительное применение препарата имеет отчетливый дозозависимый характер: в составе периферической крови крыс и кроликов через 5,10 и 15 введений препарата в дозах 13 и 26 мг/кг показатели лейкоцитарной формулы находятся в пределах физиологической нормы и не отличаются от таковых в контроле. Однако при применении дозы

39 мг/кг через 10 введений наблюдалось понижение содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов в периферической крови.

При изучении фармакотоксикологии препарата К-2 при внутрибрюшинном введении было изучено кумулятивное действие препарата, которое оказалось высоким с коэффициентом кумуляции 4,6. Хроническая токсичность К-2 изучалась в лекарственной форме в виде инъекций при ежедневном введении крысам в 3-х дозах: 39 мг/кг, 26 мг/кг, 13 мг/кг и на кроликах изучены дозы: 15, 30 и 45 мг/кг. Хроническая токсичность изучалась в течение 15 дней, так как из изучения противоопухолевой активности весомый результат получен при 5-кратном введении препарата, таким образом, для клиники можно рекомендовать 4-5-кратное введение препарата.

Полученные результаты от внутрибрюшинного ежедневного введения препарата К-2 крысам и кроликам показали, что в составе периферической крови крыс и кроликов через 5, 10 и 15 введений препарата в дозах 13 и 26 мг/кг показатели лейкоцитарной формулы находятся в пределах физиологической нормы и не отличаются от таковых в контроле. Однако при применении дозы 39 мг/кг через 10 введений наблюдалось понижение содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов в периферической крови. Токсическое действие начало проявляется в дозе 39 мг/кг и приводило к гибели 80% животных.

На основании чего можно заключить, что К-2 в дозах 13 и 26 мг/кг при внутрибрюшинном многократном введении не оказывает токсического действия на количественный состав и морфологию периферической крови.

Препарата К-2 не оказывает токсическое действие на функцию почек в дозах 13 и 26 мг/кг при хроническом введении. В дозе 39 мг/кг уже через 10 введений на 53%, а через 15 введений на 71% понижает диурез по отношению к контрольной группе животных. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что препарат в дозах 13 и 26 мг/кг не оказывает токсического действия, а в дозе 39 мг/кг оказывает токсическое действие на функцию почек.

Препарат К-2 при внутрибрюшинном ежедневном введении повышает уровень АЛАТ и АсАТ в течение 15 дней исследования, но через месяц уровень этих ферментов возвращается к норме.

Препарат через 5 введений влияет на изменение процесса свертывания крови во всех группах, что выражается в увеличении времени реакции R, времени образования сгустка- K, и уменьшении показателя MA и снижении эластичности сгустка (E). При этом индекс гиперкоагуляции Si доза зависимо сокращался в 2 раза в дозе 39 мг/кг. Через 15 введений в дозах 26 и 39 мг/кг у крыс и в дозах 30 и 45 мг/кг у кроликов препарат вызывает гиперкоагуляцию. Таким образом, внутрибрюшинное введение крысам препарата К-2 дозозависимо приводит к ускорению процесса свертывания крови на протяжении всего периода введения (15 дней).

Было показано, что при ежедневном внутрибрюшинном многократном введении препарат К-2 не влияет на поведение и динамику внутренних органов крыс и кроликов. В группе животных, принимавших препарат в дозе 39 мг/кг, наблюдали снижение веса в течение всего времени исследования.

через 10 введений начался падеж животных в группе, принимавшей препарат в дозе 39 мг/кг и к 15 суткам осталось 2 крысы из 10.

При макроскопическом исследовании забитых животных в группах с дозами 13 и 26 мг/кг выявлено правильное расположение внутренних органов. Свободной жидкости в плевральной и брюшной полости нет. Слизистая оболочка полости рта чистая, влажная, характерного цвета, отёков, кровоизлияний не обнаружено. Ткани легких, желудка и кишечника также характерного цвета, без признаков отека, кровоизлияний и изъязвлений. Поджелудочная железа, почки и надпочечники без изменений.

В дозе 39 мг/кг у части животных печень серого цвета, в брюшной полости жидкость, почки серые, легкие бледного цвета, надпочечники увеличены, вес тимуса, селезенки на 30-50% ниже контроля.

Гистологически показано, что в терапевтической дозе препарат оказывает токсичное влияние на паренхиматозные органы (печень, селезенка, почках), при применении дозы 26 мг/кг отмечается деструктивное влияние этой дозы препарата на внутренние паренхиматозные органы экспериментальных животных. В максимальной дозе у экспериментальных животных вызывает глубокую дистрофию и некроз таких жизненно важных паренхиматозных органов, как печень, почки и селезенка и приводит к необратимым токсическим изменениям в организме и смерти подопытных животных.

Таким образом, исследование хронического введения препарата К-2 показало, что при введении терапевтической дозы 15-кратно его воздействие на организм экспериментальных животных в связи с высоким индексом кумуляции, К-2 вызывал ряд токсических проявлений при воздействии на паренхиматозные органы (печень, селезенка, почках), что предполагает проведение профилактических мероприятий при применении этого препарата.

Изучение специфической токсикологии препарата К-2 показало, что препарат в 0,5 и 5,0% концентрации не оказывает местно-раздражающего действия на кожу крыс и конъюнктиву глаза кролика. Исследования аллергенности препарата позволили сделать вывод о том, что К-2 в изученных дозах не вызывает анафилактического шока. Также он в терапевтической дозе не вызывает гиперчувствительности замедленного типа действия, а в дозе в 10 раз её превышающей обладает слабым аллергенным действием (1 балл) у 40% животных.

Изучение элементов общей фармакологии препарата К-2 показало, что препарат не оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему и давление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Изучение противоопухолевого действия в эксперименте препарата, полученного из местного растительного сырья» сформулированы следующие выводы:

1. Колхаметин-новое соединение, полученное на основе колхамина, обладающее токсичностью с ЛД₅₀ 890 мг/кг, которая в 15 раза снижена в сравнении с исходным соединением.

2. Из шести использованных перевивных опухолевых штаммах мышей и крыс препарат К-2 был эффективен на 5-ти не менее, чем на 90% как в ранние сроки после перевивки, так и при воздействии на развившиеся опухоли.

3. К-2 был на 40-50% был более активен в сравнении с его аналогом колхаминном, действие К-2 было на 10-20% выше, чем у использованных для сравнения цитостатиков, при меньших побочных эффектах.

4. Для колхаметина выявлен эффект сохраненной активности при меньшем (5- кратном) количестве введений, при котором он вызывает менее выраженное подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета, чем при 10-кратном

5. Исследование хронического введения препарата К-2 показало, что при введении терапевтической дозы 15-кратно его воздействие на организм экспериментальных животных сопровождается негативным влиянием на паренхиматозные органы, вызывает изменения процесса свертывания крови, что позволяет его предложить для применения в клинике в виде 1% инъекционного раствора с осторожностью с применением соответствующей сопроводительной терапии

6. Изучение специфической токсикологии препарата К-2 показало, что препарат в 0,5 и 5,0% концентрации не оказывает местно-раздражающего действия на кожу крыс и конъюнктиву глаза кролика. Исследования аллергенности препарата позволили сделать вывод о том, что К-2 в изученных дозах не вызывает анафилактического шока, в терапевтической дозе не вызывает гиперчувствительности замедленного типа действия, а в дозе в 10 раз её превышающей обладает слабым аллергенным действием (1 балл) у 40% животных.

7. Изучение элементов общей фармакологии препарата К-2 показало, что препарат не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и давление.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01
AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

YULDOSHEV JAVLON ABDURAIM UGLI

**THE STUDY OF THE ANTITUMOR EFFECT IN AN EXPERIMENT OF A
DRUG OBTAINED FROM LOCAL RAW MATERIALS**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.2.DSc/Tib564.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific mentor: **Ibragimov Shavkat Narzikulovich**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Mukhammedaminov Shukhrat Karimdjanovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kadyrova Dilobar Abdullaevna
Doctor of Biology Sciences, Professor

Lead organization: **Tashkent Medical Academy**

The defense of the dissertation will take place "_____" _____ 2025 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz , Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No.____).
Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "_____" _____ 2025.
(mailing protocol register No. _____ dated "_____" _____ 2025).

M.N.Tillyashaykhov
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A.Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.N.Abdikhakimov
Vice chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for
the Award of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

The purpose of the study. the study of the activity of colchamethine on transplanted tumors of mice and rats in comparison with known clinical drugs of a similar and different mechanism of action, its assessment during toxicological studies, the development of recommendations for use.

The object of the study: Mongrel mice and rats, both intact and with transplanted tumors of sarcoma 180, solid and ascitic Ehrlich tumors, Walker's catinosarcoma, C-45 and ovarian tumors, served.

The subject of the scientific research work The drug K-2 (kolkhametin) is a new drug synthesized in the laboratory for the development of antitumor drugs at the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the study is as follows:

In the experiment, it was proven that colhametin has high cytostatic activity and a low negative effect, with a toxicity (LD50) of 890 mg/kg, confirming its potential for use.

Experimental anti-tumor drugs demonstrated a high cytostatic effect on tumor strains in animals due to their pronounced antimetabolic activity.

It was established that at therapeutic doses, experimental anti-tumor drugs do not affect the immune system components (T and B cells) in experimental mice and rats due to the absence of an immunosuppressive effect.

It was proven that due to the toxic effects of experimental drugs on parenchymal organs and the blood coagulation system, their injectable solutions should be used in combination with adjunctive supportive therapy.

Implementation of research results: According to the decision of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08/71 dated November 13, 2024:

the first scientific novelty has been put into practice: in the experiment, it was proven that colhametin has high cytostatic activity and a low negative effect, with a toxicity (LD50) of 890 mg/kg, confirming its potential for use and introduced into the practice of the research department of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy by order No. 1337-7-2023 dated May 23, 2023. Social significance: the creation of a new antitumor drug from local plant materials in an experiment and the determination of its dosage increase the possibilities of treating tumor diseases. Economic efficiency is as follows: the creation of colchametin by scientists in our country and the determination of its dosage will ensure its clinical trials in the future. Conclusion: the creation of a new active antitumor drug from local plant materials and the determination of its therapeutic doses allow for further research.

The second scientific novelty: experimental anti-tumor drugs demonstrated a high cytostatic effect on tumor strains in animals due to their pronounced antimetabolic activity and introduced into the practice of the research department of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy by order No. 1337-7-2023 dated May 23, 2023. Social significance: the high antitumor activity of colchametin in animal

studies increases the possibilities of treating cancer patients. Economic efficiency is as follows: proof of the high antitumor activity of colchametin allows for extensive research on it and, as a result, the production of a domestic cytostatic drug that can replace imports and send it for export, and also allows saving 12% of funds allocated for chemicals from the state budget. Conclusion: when studying the antitumor activity of colchametin on 6 tumor strains of animals, its antimitotic effect exceeded 90% in 5 types of tumors and the excellent cytostatic effect of colchametin was proven compared to traditional cytostatics widely used in practice.

The third scientific novelty: it was established that at therapeutic doses, experimental anti-tumor drugs do not affect the immune system components (T and B cells) in experimental mice and rats due to the absence of an immunosuppressive effect and was introduced into the practice of the research department of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy by order No. 1337-7-2023 dated May 23, 2023. Social significance: almost all cytostatic drugs aimed at treating tumors in oncology reduce the body's immune parameters, but the newly created drug colchametin, in contrast to them, does not have a significant effect on immunity. The economic efficiency is as follows: it is known that most of the chemicals used have a negative effect on the body's immunity, and this requires not carrying out the entire planned course of treatment or extending the treatment period by an average of 5 days, in addition, it requires additional supportive therapy. The lack of influence on the immune system of colchametin in therapeutic doses leads to a reduction in the length of stay in the hospital by 5 days and an average of 1 million per 1 course, necessary for supportive therapy. provides savings in sums. Conclusion: colchametin in therapeutic doses does not have a significant effect on the parameters of the immune system.

The fourth scientific novelty it was proven that due to the toxic effects of experimental drugs on parenchymal organs and the blood coagulation system, their injectable solutions should be used in combination with adjunctive supportive therapy and was introduced into the practice of the research department of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy by order No. 1337-7-2023 dated May 23, 2023. Social significance: the absence of a pronounced toxic effect of colchametin expands its wide application. Economic efficiency is as follows: the creation of a 1% injection solution of the drug colchametin and the fact that it does not affect the functioning of internal organs when used against the background of concomitant adjuvant therapy show its superiority over traditional cytostatics used in practice. Conclusion: colchametin in therapeutic doses does not have a significant allergic effect, does not affect the cardiovascular system and blood pressure, but due to the fact that it can have a toxic effect on some parenchymatous organs and blood clotting, it is advisable to use a 1% injection solution of the drug with concomitant maintenance therapy.

The above 4 scientific novelties obtained in the dissertation research of Zh.A. Yuldoshev on the topic **“Experimental study of the antitumor effect of a drug obtained from local plant materials”**, by letter from Samarkand State Medical University dated October 16, 2024 No. 03/2607, were transferred to the Ministry of Health for implementation in other health care institutions.

Approbation of research results. The research results were discussed at 3 scientific and practical conferences, including 2 international and 1 republican conference.

Publication of the research results. On the topic of the dissertation, 14 scientific papers were published, including 5 journal articles, including 3 republican, 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of the dissertation of a Doctor of Philosophy (PhD).

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Юлдошев Ж.А., Abduxalilov M.M., Raximov N.M., Enikeeva Z.M., Ibragimov Sh.N. Study of the antitumor activity of the drug colhametin (k-2) on 2 solid tumors of mice in comparison with a number of cytostatics // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 2, pp.230-235. (14.00.00. №24).

2. Юлдошев Ж.А., Еникеева З.М., Ибрагимов Ш.Н., Рахимов Н.М., Абдухалилов М.М. Изучение противоопухолевой активности препарата колхаметин (К-2) на асцитной карциноме Эрлиха // Проблемы биологии и медицины 2022, №3, 203-205 стр. (14.00.00. №19).

3. Yuldoshev J.A., Ibragimov Sh.N., Shaxanova Sh.Sh., Esankulova B.S. Studying the acute toxicity and anti-tumor activity of the new drug Colhametin // International Journal of Medical Sciences And Clinical Research (ISSN – 2771-2265) 2023. Volume 03. Issue 03. Pages: 37-45 (14.00.00. SJIF Impact Factor 6.184).

4. Yuldoshev J.A., Ibragimov Sh.N., Shaxanova Sh.Sh., Esankulova B.S. Study of acute toxicity and antitumor activity of new Colchametin preparation Colchametin // International Journal of Medical Sciences And Clinical Research (ISSN – 2771-2265) 2023. Volume 03. Issue 03. Pages: 29-36 (14.00.00. SJIF Impact Factor 6.184)

5. Юлдошев Ж.А., Еникеева З.М., Агзамова Н., Ибрагимов Ш.Н. Карциносаркомы уокера и опухоли яичников у крыс в раннем и позднем периоде после перевивки // Вестник ТМА № 1, 2023, 71-74 стр. (14.00.00. №13)

II бўлим (II часть; part II)

1. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н. Экспериментда янги ўсмага қарши Колхаметин (К-2) препаратининг иммунитетга таъсирини ўрганиш // IV конгресс онкологів и радиологов республики Узбекистан “Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии” 20-21 мая 2022, Нукус. –С.125.

2. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н. Изучение противоопухолевой активности К-2 на опухолевых штаммах крыс //77-международная научно-практическая конференция “Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации” Самарканд, 2023. –С.415.

3. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н. Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата Колхаметин (К-2) //77-международная научно-практическая конференция “Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации” Самарканд, 2023. –С.414.

4. Юлдошев Ж.А., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н. Изучение нового препарата Колхаметина на ряде опухолевых линиях мышей // XIX Республиканская научно-практическая конференция на тему:

“Современные технологии в диагностике и лечении опухолей” 19-20 мая 2023, г.Хива. –С.230.

5. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н., Шаханова Ш.Ш., Пирмаматов С.М., Мухаммадиев У.Л. Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата Колхаметин (К-2) // XIX Республиканская научно-практическая конференция на тему: “Современные технологии в диагностике и лечении опухолей” 19-20 мая 2023, г.Хива. –С.273.

6. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М. Способ отбора препаратов с лекарственной устойчивостью на модели штаммов опухолей животных на примере Колхаметина //Методические рекомендации. Ташкент, “Tibbiyot ko’zgusi” nashriyoti, 2024. -24 с.

7. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М. Способ применения нового противоопухолевого препарата Колхаметина // Методические рекомендации. Ташкент, “Tibbiyot ko’zgusi” nashriyoti, 2024. - 32 с.

8. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н. Изучение противоопухолевой активности К-2 на опухолевых штаммах крыс // Евразийский онкологический журнал. “XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии” 25-27 апреля 2024. Душанбе. –С. 656.

9. Юлдошев Ж.А., Ибрагимов Ш.Н. К механизму противоопухолевого действия препарата колхаметин (К-2) // Евразийский онкологический журнал. “XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии” 25-27 апреля 2024. Душанбе. –С. 656.