

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮНУСОВА МАЛИКАХОН САИДХАБИБОВНА

«ОРТОФ-S» ПРЕПАРАТИНИНГ АСЕПТИК ЯЛЛИҒЛАНИШДА
ФАРМАКОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of philosophy (PhD)

Юнусова Маликахон Саидхабибовна

«Ортоф-S» препаратининг асептик яллиғланишда фармакологик самарадорлигини баҳолаш3

Юнусова Маликахон Саидхабибовна

Оценка фармакологической эффективности препарата «Ортоф-S» при асептическом воспалении23

Yunusova Malikaxon Saidhabibovna

Evaluation of the pharmacological efficacy of the drug «Ortof-S» in aseptic inflammation43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....48

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮНУСОВА МАЛИКАХОН САИДХАБИБОВНА

«ОРТОФ-S» ПРЕПАРАТИНИНГ АСЕПТИК ЯЛЛИҒЛАНИШДА
ФАРМАКОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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 В2021.1.PhD/Tib1724 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зуфаров Пўлат Саатович.
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Зиёда Тураевна.
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги глобаллашув даврида яллиғланиш ва у билан боғлиқ касалликлар дунё аҳолиси соғлиғи учун жиддий тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб ҳисобланади¹. Яллиғланиш ҳар хил касалликларнинг патогенезида асосий ўрин тутадиган мураккаб биологик жараён бўлиб, унинг ривожланиши турли ташқи ва ички омиллар таъсирида юз беради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунё аҳолисининг 1/5 қисми яллиғланиш касалликлари туфайли даволанишга муҳтож бўлиб, уларнинг айрим турлари ногиронлик ва эрта ўлимга олиб келиши мумкин. Қайд этилган нуфузли ташкилотнинг сўнги ҳисоботларига кўра, яллиғланишга боғлиқ касалликлар, хусусан, артрит, бронхиал астма, юрак-қон томир, аутоиммун ва ичак касалликлари миллионлаб одамларни қамраб олган бўлиб, бу муаммо юқорида таъкидланганимиздек нафақат тиббий, балки иқтисодий ва ижтимоий аҳамиятга ҳам эга. Яллиғланиш жараёнининг кенг тарқалиши ва унинг турли касалликлар билан боғлиқлиги ЖССТ ва соғлиқни сақлаш мутахассисларини жиддий хавотирга солиб келмоқда. Шу сабабли яллиғланишга қарши самарали, хавфсиз ва янги препаратларни яратиш зарурати кун сайин ошиб бормоқда.

Бутун дунё аҳолисини қатта ёшдаги қатламининг 10-20% мунтазам равишда ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) қабул қилади, улар асосан бўғим, мушак яллиғланишини, бош ва тиш оғриғини даволашда ишлатилади. АҚШда ҳар куни тахминан 13 миллион киши ушбу гуруҳ препаратлардан фойдаланади, бу эса самарали ва хавфсиз яллиғланишга қарши воситаларга юқори талаб мавжудлигини кўрсатади. Шу сабабли, яллиғланишнинг ривожланиши ва ундан келиб чиқувчи касалликлар билан курашишда янги тадқиқотлар ўтказиш, самарали даволаш усулларини жорий қилиш ва дори воситалари ишлаб чиқариш соғлиқни сақлаш тизим учун муҳим аҳамиятга эга. Бу натижада, аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг сифати, оммабоплиги ва самарадорлигини ошириб, дунёда соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлашнинг янги босқичга ўтишга хизмат қилади.

Республикада яллиғланиш ва у билан боғлиқ касалликларнинг самарали ташхислаш ва даволашда замонавий ҳамда хавфсиз усулларни ишлаб чиқиш, тиббиёт соҳасини ривожлантириш ва халқимизга юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш учун қуйидаги муҳим вазифалар белгиланган «...мамлакатимизда яллиғланишга боғлиқ касалликларнинг самарали диагностикаси ва даволашни амалга ошириш, замонавий дори воситалари ва инновацион терапевтик усулларни жорий қилиш, шунингдек, соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш ва касалликларнинг олдини олишнинг комплекс чора-тадбирларини амалга ошириш...»². Бу вазифаларнинг муваффақиятли

¹ Dowling J.K., Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. Clin Transl Immunol. 2016 May 20;5(5):e85. doi: 10.1038/cti.2016.22

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли қарори «Доривор воситалар ва тиббий буюмлар ишлаб чиқариш ва импортини янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»

бажарилиши нафақат тиббиёт тизимининг ривожланишини, балки аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилашни ҳам таъминлайди. Бундай ислоҳотлар мамлакат соғлиқни сақлаш ва фармацевтика тизимини ривожлантириш бўйича миллий стратегия доирасида белгиланган мақсадларга эришишга бевосита ёрдам беради.

Республикада амалга оширилаётган ислоҳотлар доирасида мамлакатимиз фармацевтика саноатини ривожлантириш ва саломатликни мустаҳкамлаш борасида аҳолини сифатли, зарарсиз ҳамда арзон маҳаллий дори воситалари билан таъминлаш борасида муайян натижаларга эришилди. Жумладан, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли қарори «Доривор воситалар ва тиббий буюмлар ишлаб чиқариш ва импортини янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»; 2019 йил 10 апрелдаги ПҚ-5707-сонли қарори «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тезкор такомиллаштириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»; 2022 йил 26 октябрдаги ПҚ-411-сонли қарори «Аҳолини сифатли доривор воситалар ва тиббий буюмлар билан таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»; 2019 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли фармони «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»; 2024 йил 23 январдаги ПФ-20-сонли фармони «Фармацевтика тармоғини тартибга солиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган маълум вазифаларни амалга оширишда ушбу тадқиқот иши муайян даражада ҳизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё бўйича кўпгина тадқиқотчилар яллиғланиш жараёнларининг ривожланиш механизмларини ўрганиш ва янги, хавфсиз ҳамда самарали ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини шу жумладан бошқа дори воситалари билан комбинацияда ишлаб чиқишга интилишмоқда. Масалан, омепразол билан комбинацияда ишлатиш устида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу йўналишдаги тадқиқотларга P.X. Zhang, K. Pen, P. Dubner, J.L.Wallace, H.E.Vonkeman, C. P. Tonussi, S.H. Feppeira, C. Sostpes, C.J. Gargallo, M.T. Arroyo, A.Lanas, G. Singh, D.P.Pamey, D. Mopfeld, Page J., Henpy D., Liu L. Y., Fei X. W., Li Z. M., Zhang Z. H., Lazzaponi M., Bianchi Poppo G., B. KuKanich, T. Bidgood, O. Knes, Katelapis P., Phelps G., Kapateev A.E., Nasonov E.L., Napirforoosh S, Asghar W, Jamali F., Geus W., Mathot P., Muldep P., Lameps C., DePuitep J., Da Costa B.P., Peichenbach S., Kellep N., Buer, J.K., Patpignani P., Brown T.J., Hooper L., Elliott P.A., Г.Я.Шварц, В.И.Симаненков, Е.А.Лутаенко, А.А.Никогосян, А.В. Шаброва, Ю.П. Успенский, Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. , Максимов М.Л., И.В.Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев,

А.Е. Каратеев, Е.Л.Насонов, Н.Н. Яхно, В.Т.Ивашкин, А.М.Лиля, М.В.Чурюканов ва бошқалар муҳим ҳисса қўшганлар. Ушбу тадқиқотлар нафақат ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларининг яллиғланиш касалликларига таъсирини, балки уларнинг узоқ муддатли ишлатилиши билан боғлиқ бўлган таъсирларни ўрганишга қаратилган.

Яллиғланиш касалликларини даволашдаги мавжуд ютуқларга қарамасдан, янги, хавфсиз ва самарали терапевтик стратегияларга катта эҳтиёж мавжуд. Турли мамлакатлар олимлари олиб бораётган тадқиқотлар, янги ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини ишлаб чиқишга бўлган заруратини ва уларнинг ноҳўя таъсирларини минималлаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга интилишмоқда.

Шунингдек, Ўзбекистонда ҳам ушбу соҳада фаол тадқиқотлар олиб борилмоқда. Х.У.Алиев, З.З.Ҳакимов, А.Х.Раҳманов, М.М.Каримов, Р.Т.Туляганов, А.В.Якубов, П.С.Зуфаров, Ф.М.Тохтаходжаева, Б.У.Ирискулов, А.Т.Камилова, А.Х.Қасимова, Т.Д.Абдуллаев, С.Р.Кенжаев, Д.А.Алимов, Ш.А.Худайбергенов, М.А.Бабаев, С.М.Атабаева ва бошқалар яллиғланиш механизмларини ишлаб чиқиш ва янги ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини баҳолаш борасида муҳим ишлар олиб боради. Бу тадқиқотлар мамлакатимизда касалликларни даволаш ва олдини олиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади, шу билан бирга тиббий фан ва амалиётни ривожлантиришнинг стратегик йўналишларини ривожлантиради.

Бироқ, асептик яллиғланишни даволашга қаратилган янги фармакологик дори воситаларининг кўп бўлишига қарамай, уларнинг самарадорлиги аксарият ҳолларда тиббиёт ходимлари томонидан қониқарли деб баҳоланмайди. Бундан ташқари, яллиғланиш жараёнларини самарали ингибиторлар ёрдамида назорат қилишга қаратилган комбинирланган дори воситаларини ишлаб чиқиш ўз долзарблигини йўқотмаган. Янги дори воситасининг асептик яллиғланишга таъсирини фармакологик нуқтаи назардан баҳолаш, унинг клиник аҳамияти ва самарадорлигини аниқлаш, шунингдек, ёки бошқа аналоглар билан таққослаш орқали янги тадқиқотлар олиб бориш диссертациянинг мақсади ва илмий-амалий аҳамиятини белгилаб беради.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Даволаш усулларини такомиллаштириш ҳамда янги дори воситаларини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ қилиш» мавзуси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади: «Ортоф-S» комбинацияланган препаратининг яллиғланишга қарши самарадорлигини ва анъанавий ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари билан боғлиқ хавфларни камайитиришга қаратилган гастропротектив таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

«Ортоф-S» нинг турли флогоген агентлар таъсиридан келиб чиққан асептик яллиғланишга, шунингдек, унинг алоҳида босқичларига (экссудация ва пролиферация) таъсирини яллиғланишга қарши воситалар билан солиштириб ўрганиш;

«Ортоф-S» нинг яллиғланишга қарши таъсир механизмининг баъзи жиҳатларини аниқлаш ва унинг фаоллигини стандарт дори воситалари билан қиёсий баҳолаш;

«Ортоф-S» нинг анальгетик ва антипиритик таъсирини ўрганиш;

«Ортоф-S» ни экспериментал ҳайвонларда ортофен ва ацетилсалицил кислота таъсирида чақирилган гастропатияларда самарадорлигини аниқлаш;

«Ортоф-S» дори воситасининг экспериментал ҳайвонларда хавфсизлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Ортоф-S», диклофенак (МЧЖ «Озон», Россия), анальгин (ОАЖ «Борисов номидаги тиббий препаратлар заводи», Беларусь), парацетамол (ОАЖ «Фармстандарт Дорилари», Россия), омепразол (ОАЖ «Борисов номидаги завод»), кетопрофен (Кетанейм «NEOUNIVERSE LLP», Лондон, Бирлашган Қироллик) каби таблетка дори воситалари ва клиникагача бўлган тадқиқотлар учун тажриба ҳайвонлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети. Тадқиқот предмети сифатида лаборатория шароитида юзага келган яллиғланиш ва гастропатия белгилари мавжуд лаборатория ҳайвонларининг қони, зардоби материаллари ва ички аъзоларининг олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда фармакологик, биокимёвий, морфологик, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Илк бор диклофенак ва омепразолдан иборат янги дори воситасининг 7 мг/кг дозада каррагенин, формалин, декстранли ўткир яллиғланиш кечишида ва сурункали яллиғланишнинг антиэкссудатив, пролифератив фазаларига яллиғланишга қарши самарадорлигининг референс диклофенак препаратига нисбатан устунлиги, уни диклофенак га альтернатив дори воситаси сифатида қўллаш имкони аниқланган;

«Ортоф-S» қон зардобидеги интерлейкин-6 ни 53%, α -ўсма некрози омили (ЎНО- α) даражасини 27% га ($p < 0,05$), интерлейкин-1 β ни 30 % га камайтириб, яллиғланишга қарши цитокин интерлейкин-10 эса 50%га ошириб, яллиғланишга қарши юқори фаоллик намоеън этиши аниқланган;

«Ортоф-S» нинг уксус кислота таъсиридаги оғриқ жараёнини 76,6% га сусайтириб анальгин препарати сингари оғриқ қолдирувчи таъсирга эгаллиги, пирогенал таъсиридаги кўтарилган тана ҳароратини парацетамол сингари пасайтириши ва унинг оғриқ қолдирувчи самарасининг антипиритик таъсиридан устунлиги исботланган;

Монотерапияда қўлланилган диклофенак билан солиштирганда, комбинацияланган дори воситаси гастропротектор самарага эгаллиги тажрибавий гастропатияда ошқозоннинг эрозив зарарланишларини ва меъда

шираси миқдорини камайтирганлиги ($p < 0,01$) билан изоҳланган бўлиб, бу комбинацияни НЯҚДВ таъсирида келиб чиққан гастропатияда, сурункали ревматологик яллиғланиш касалликларини даволашда ва олдини олишда тавсия қилишга асос бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

янги маҳаллий дори воситасида диклофенак ва омепразолни бирлаштириб ишлаб чиқиши, анъанавий ностероид яллиғланишга қарши препаратлар билан боғлиқ асоратларни камайтириши ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш афзалликлари исботланган;

мазкур дори воситасини клиник амалиётдаги юқори фаоллиги ва хавфсизлиги, яллиғланиш касалликларини даволашда самарадорликни оширишга ва импорт препаратларни ўрнини босиши аниқланди. Препаратнинг тадбиқ этиш миллий соғлиқни сақлаш ва фармацевтика соҳасидаги мақсадларга эришишга ҳамда илмий тадқиқотларнинг ривожланишига ҳисса қўшиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тажриба ҳайвонлари ҳамда дори воситасининг намуналари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган фармакологик, биокимёвий, морфологик ва статистик усуллар асосида «Ортоф-S» дори воситасининг яллиғланишга қарши таъсири халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги маҳаллий дори воситаси, ўз ичида диклофенак ва омепразол фаол моддаларини сақлаган «Ортоф-S» препаратининг таъсир механизмларини ва яллиғланишга қарши фаоллигини аниқланиши, «Ортоф-S» дори воситасининг анъанавий ностероид яллиғланишга қарши препаратлардан устунлигини исботлаб, у ошқазон ичак тизимига салбий таъсир қилмаслиги ва унинг шиллиқ қаватини шикастмаслиги асосланиши, самарали терапевтик дозани аниқлаш орқали дори воситаси асептик яллиғланишни олдини олиш ва даволашда тавсия этилиши мумкин эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти «Ортоф-S» дори воситасининг диклофенак билан тенг, балки ундан ҳам кучли яллиғланишга қарши таъсири борлиги, унинг яллиғланиш касалликларини олдини олиш ва даволашда самарали восита эканлиги тавсия этилиши, бу Ўзбекистон Республикасининг янги маҳаллий ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар қаторига қўшилишига имкон бериши, дори воситасини Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан яллиғланишга қарши восита сифатида тавсия этиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Диклофенак ва омепразолдан иборат янги дори воситасининг фармакологик самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида

биринчи илмий янгилик: илк бор диклофенак ва омепразолдан иборат янги дори воситасининг 7 мг/кг дозада каррагенин, формалин, декстранли ўткир яллиғланиш кечишида ва сурункали яллиғланишнинг антиэкссудатив, пролифератив фазаларига яллиғланишга қарши самарадорлигининг референс диклофенак препаратига нисбатан устунлиги, уни диклофенакга альтернатив дори воситаси сифатида қўллаш имкони аниқланганлиги Тошкент Фармацевтика институти “Инновацион фармацевтик бирикмалар” илмий лабораторияси 2024 йил 25 ноябрдаги 669-сонли буйруғи ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти биокимё илмий лабораторияси 29.11.2024 йилдаги 630-сонли буйруқ билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/33-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: маҳаллий янги дори воситасининг ўткир ва сурункали яллиғланишда самарадорлиги беморлар орасида касалликни эрта ташҳислаш ва даволаш, асоратларни олдини олиш, ногиронлар сонини ва ўлим даражасини камайтириш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: «Ортоф-S» дори воситасининг юқори самарадорлиги, уни ўткир ва сурункали яллиғланиш фармакотерапиясининг таннархини пасайтириш, амбулатор ва стационар даволаниш кунининг қисқариши билан изоҳланади. Хулоса: диклофенак ва омепразолнинг комбинацияланган дори воситасининг яллиғланишга қарши самарадорлиги НЯҚДВ ларининг тиббиётда қўллаш имконини кенгайтиради ва уни яллиғланишни даволашда ва олдини олишда тавсия қилишга асос яратади.

иккинчи илмий янгилик: «Ортоф-S» қон зардобиддаги интерлейкин-6 ни 53%, α -ўсма некрози омили (ЎНО- α) даражасини 27% га ($p < 0,05$), интерлейкин-1 β ни 30 % га камайтириб, яллиғланишга қарши цитокин интерлейкин-10 эса 50%га ошириб, яллиғланишга қарши юқори фаоллик намоён этиши аниқланганлиги Тошкент Фармацевтика институти “Инновацион фармацевтик бирикмалар” илмий лабораторияси 2024 йил 25 ноябрдаги 669-сонли буйруғи ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти биокимё илмий лабораторияси 29.11.2024 йилдаги 630-сонли буйруқ билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/33-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: «Ортоф-S» дори воситасини сурункали яллиғланиш касалликларини даволашга қаратилган терапия йўналишларида муҳим амалий аҳамиятга эга. Иқтисодий самарадорлиги: Дори воситасининг қон томирларни мустаҳкамловчи, антипиритик, анальгетик самарадорлиги ногиронлар сонини камайтириш, беморларнинг иш қобилиятларини ошириш имконини беради. Хулоса: «Ортоф-S» билан ревматоид артрит, остеоартрит, анкилозловчи спондиллит ва бошқа сурункали яллиғланиш билан кечувчи касалликларни консерватив даволаш беморларда бўғимлардаги шишларни камайишига, оғрик

синдромини енгиллашишига, гастропатия ривожланишига тўсқинлик қилиб, ҳаёт сифатини яхшиланиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: «Ортоф-S» нинг уксус кислота таъсиридаги оғриқ жараёнини 76,6% га сусайтириб анальгин препарати сингари оғриқ қолдирувчи таъсирга эгаллиги, пирогенал таъсиридаги кўтарилган тана ҳароратини парацетамол сингари пасайтириши ва унинг оғриқ қолдирувчи самарасининг антипиритик таъсиридан устунлиги исботланганлиги Тошкент Фармацевтика институти “Инновацион фармацевтик бирикмалар” илмий лабораторияси 2024 йил 25 ноябрдаги 669-сонли буйруғи ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти биокимё илмий лабораторияси 29.11.2024 йилдаги 630-сонли буйруқ билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/33-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: «Ортоф-S» дори воситасининг НЯҚДВ таъсирида келиб чиққан гастропатияда, сурункали ревматоид яллиғланиш касалликларини даволашда ва олдини олишда тавсия қилиниши ногиронлар сонининг камайишига асос ҳисобланади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: маҳаллий «Ортоф-S» дори воситасининг юқори гастропротекторлик самарадорлиги, уни ўткир ва сурункали яллиғланиш фармакотерапиясининг таннархини пасайтириш, амбулатор ва стационар даволаниш кунининг қисқариши билан изоҳланади. Хулоса: диклофенак ва омепразолнинг комбинацияланган дори воситасининг тиббиётда қўлланилиши НЯҚДВ таъсирида келиб чиққан гастропатияда, сурункали ревматоид яллиғланиш касалликларини даволашда ва олдини олишда тавсия қилиш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: монотерапияда қўлланилган диклофенак билан солиштирганда, комбинацияланган дори воситаси гастропротектор самарага эгаллиги тажрибавий гастропатияда ошқозоннинг эрозив зарарланишларини ва меъда шираси миқдорини камайтирганлиги ($p < 0,01$) билан изоҳланган бўлиб, бу комбинацияни НЯҚДВ таъсирида келиб чиққан гастропатияда, сурункали ревматологик яллиғланиш касалликларини даволашда ва олдини олишда тавсия қилишга асос бўлиши исботланганлиги Тошкент Фармацевтика институти “Инновацион фармацевтик бирикмалар” илмий лабораторияси 2024 йил 25 ноябрдаги 669-сонли буйруғи ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти биокимё илмий лабораторияси 29.11.2024 йилдаги 630-сонли буйруқ билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/33-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: «Ортоф-S» дори воситасини сурункали яллиғланиш касалликларини даволаш ва касаллик асоратларини ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: диклофенак ва омепразолни алоҳида тавсия этиш харажатларини «Ортоф-S» фармакотерапиясида камайиши аниқланди. Бу эса соғлиқни сақлаш тизимида ресурсларни тежаш, узоқ муддатли даволаш харажатларини камайтириш ва яллиғланишга қарши маҳаллий дори воситаларининг арсеналини кенгайтиришига имкон яратади. Хулоса: «Ортоф-S»

нинг импорт дори воситалари ўрнини босувчи маҳаллий препарат сифатида тавсия этилиши ва клиник амалиётга жорий қилиниши яллиғланиш касалликларини даволашнинг самарадорлигини оширишга хизмат қилади. «Ортоф-S» дори воситасига TSt 42-01:2002 стандарти асосида фармакопоя мақоласи ишлаб чиқилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан рўйхатга олинган (Рўйхатдан ўтказилганлик тўғрисида гувоҳнома рақами DV/M 03831/06/21).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та илмий–амалий анжуманларда, жумладан 11 та халқаро ва 2 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва амалий аҳамияти асослаб берилиб, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари аниқ баён қилинган. Шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети батафсил тавсифланган бўлиб, Республика илмий-технологик тараққиётининг устувор йўналишлари билан тадқиқот мавзусининг уйғунлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги, олинган натижаларнинг ишончлилиги ва уларнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиқ берилган. Тадқиқот натижаларини тиббий амалиётга татбиқ этиш йўналишлари баён этилган, диссертация ишининг апробацияси ва нашр қилинган илмий ишлар ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Яллиғланиш механизмларига замонавий ёндашув**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Ушбу бобда яллиғланиш механизмлар, замонавий фармакологик ёндашувлар ва яллиғланиш асосидаги касалликларини даволашда дорилар комбинацияси ҳақидаги маълумотлар батафсил кўриб чиқилган. Боб сўнгида таҳлил қилинган материал умумлаштирилиб, хулосалар берилган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тажриба ҳайвонларида ўтказилган экспериментлар сериясининг умумий тавсифи ва қўлланилган услублари батафсил баён этилган. Янги «Ортоф-S» препаратнинг яллиғланишга қарши, оғрикни камайтирувчи ва антипиретик хусусиятлари экспериментал тадқиқотлар орқали аниқланиши методологияси маълумотлари тақдим этилган. Доклиник тадқиқотлари Тошкент Фармацевтика институти лабораториясида ва «New

innovation» МЧЖ лабораторияларида халқаро ва миллий стандартларга мувофиқ ўтказилгани кўрсатилган. Жами 383 та тажриба ҳайвони (каламушлар, сичқонлар, денгиз чўчқалари ва қуёнлар) иштирок этган бўлиб, улар стандарт лаборатория шароитида сақланган ва тажрибага тайёрланган.

Диссертациянинг тажриба изланишларининг натижалари ва уларнинг муҳокамаси, «Тажриба қисми», деб номланган учинчи бобида тақдим этилган. «Ортоф-S» препаратининг каррагенин билан чақирилган яллиғланиш моделидаги самарадорлиги баҳоланди (1-жадвал). Каррагенин юборилганидан 3 соат ўтгач, назорат гуруҳида оёқ ҳажми 63% га ошгани аниқланди ($1,0 \pm 0,08$ мл дан $1,63 \pm 0,1$ мл гача; $p < 0,05$). «Ортоф-S» препарати 5 мг/кг дозада яллиғланиш реакциясини 63,5% га камайтирган ($1,24 \pm 0,08$ мл; $p < 0,05$), 7 мг/кг дозада эса бу кўрсаткич 69,8% ни ташкил этган ($1,20 \pm 0,08$ мл; $p < 0,05$). Диклофенак таъсирида эса яллиғланиш 57,2% га пасайган ($1,27 \pm 0,09$ мл; $p < 0,05$).

Хулоса қилиб айтганда, «Ортоф-S» ва диклофенак нинг каррагенин моделидаги фаолликлари ўзаро таққосланганда, «Ортоф-S» нинг диклофенакга нисбатан самарали эканлиги аниқланди.

1-жадвал

Каламушларда каррагенин яллиғланишида «Ортоф-S» ва диклофенак препаратларининг самарадорлик динамикаси

Оғирлиги, г	Соғлом панжа хажми, мл	Каррагениндан сўнг панжа хажми, мл	Панжа катталашиши, мл	ЯҚС, %
Назорат гуруҳи (NaCl)				
$189,7 \pm 6,4$	$1,0 \pm 0,08$	$1,63 \pm 0,1$	$0,63 \pm 0,05$	
«Ортоф-S» 5 мг/кг				
$195,0 \pm 6,5$	$1,01 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	$0,23 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)	63,5
«Ортоф-S» 7 мг/кг				
$192,7 \pm 6,5$	$1,01 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	$0,19 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)	69,8
Диклофенак				
$193,5 \pm 6,7$	$1,0 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,09$ ($p < 0,05$)	$0,27 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	57,2

«Ортоф-S» препаратининг формалин билан чақирилган яллиғланиш моделларидаги самарадорлиги баҳоланиб, препаратнинг яллиғланишга қарши фаоллиги аниқланди. Формалин юборилганидан сўнг каламушларда оёқ хажми 67% га ошгани кузатилди ($0,96 \pm 0,05$ мл дан $1,61 \pm 0,07$ мл гача; $P < 0,05$). «Ортоф-S» препарати 5 мг/кг дозада яллиғланиш жараёнини 62% га, 7 мг/кг дозада эса 63,6% га камайтирди. Бу вақтда диклофенак таъсирида яллиғланиш 54,5% га, омепразол билан даволанган гуруҳ каламушларида яллиғланиш 7% га камайтганлиги кузатилди (2-жадвал).

«Ортоф-S» препарати формалин, каррагенин билан чақирилган асептик яллиғланишда $P < 0,05$ ишонарлик даражасида самарадорлик кўрсатган бўлсада, диклофенак препаратидан устунлик намоён қилмади. «Ортоф-S» ва Диклофенак ўртасидаги яллиғланишга қарши фаоллик фарқи 2-5% ни ташкил этди. Шунингдек, «Ортоф-S» таркибидаги омепразол яллиғланишга қарши таъсири бўйича бошқа препаратлардан пастроқ натижа кўрсатган.

Каламушларда формалин яллиғланишида «Ортоф-S», диклофенак ва омепразол препаратларининг самарадорлик динамикаси

Оғирлиги, г	Соғлом панжа хажми, мл	Формалиндан сўнг панжа хажми, мл	Панжа катталашиши, мл	ПВЭ %
		5 с	5 с	
Назорат гуруҳи (дистилланган сув)				
187±5,5	0,96±0,05	1,61±0,07	0,55±0,1	-
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
190±2,7	0,95±0,07	1,19±0,4 (P<0,05)	0,2±0,06 (P<0,05)	62%
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
192±4,9	0,95±0,07	1,12±0,6 (P<0,05)	0,2±0,06 (P<0,05)	63,6%
Диклофенак				
190±7,8	0,98±0,1	1,18±0,07 (P<0,05)	0,25±0,05 (P<0,05)	54,5%
Омепразол				
188±7,1	0,99±0,1	1,50±0,12 (P<0,05)	0,51±0,07 (P<0,05)	7%

Юқоридагиларга асосланиб, хулоса қилиб айтиш мумкинки, «Ортоф-S» диклофенак билан таққосланадиган сезиларли яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди. Унинг таркибида омепразол мавжудлиги препаратнинг самарадорлигига кўшимча таъсир кўрсатиши мумкин. Шу муносабат билан, «Ортоф-S» диклофенак билан бирга асептик яллиғланиш жараёнларини даволаш учун муқобил восита сифатида қаралиши мумкин.

«Ортоф-S» препаратининг декстран билан чақирилган яллиғланиш моделларидаги самарадорлиги баҳоланиб, унинг яллиғланишни камайтириш таъсири тасдиқланди. Тажриба натижаларига кўра, соғлом каламушларда оёқ хажми 1,1±0,08 мл ни ташкил этган бўлса, декстран юборилгандан сўнг бу кўрсаткич 1,80±0,04 мл гача ошган. Яллиғланиш реакцияси натижасида оёқ хажми 0,70±0,08 мл га ортган. «Ортоф-S» ва диклофенак препаратлари декстран билан чақирилган яллиғланиш реакциясини назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли даражада пасайтирган (3-жадвал).

Хусусан, «Ортоф-S» 7мг/кг ва диклофенак 5мг/кг дозаларда яллиғланишни 62,8% хамда 57,1% га камайтирган. Шу билан бирга, «Ортоф-S» 5 мг/кг дозада яллиғланишни 48,5% га пасайтирган. омепразол эса асептик яллиғланишни 9% га камайтириб, Диклофенак ва «Ортоф-S» га нисбатан самарасиз таъсир кўрсатди.

Каламушларда декстран яллиғланишида «Ортоф-S», диклофенак ва омепразол дориларининг самарадорлиги динамикаси

Оғирлиги, г	Соғлом панжа хажми, мл	Декстрандан сўнг панжа хажми, мл	Панжа катталашиси, мл	ПВА
		3 с	3 с	
Назорат гуруҳи (NaCl)				
180±7,1	1,1±0,08	1,80±0,04	0,70±0,08	
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
182,5±5,7	1,0±0,07	1,36±0,1 (p<0,05)	0,36±0,05 (p<0,05)	48,5
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
180,8±6,3	1,0±0,07	1,26±0,1 (p<0,05)	0,26±0,05 (p<0,05)	62,8
Диклофенак				
181,8±8,5	1,1±0,08	1,40±0,09 (p<0,05)	0,30±0,08 (p<0,05)	57,1
Омепразол				
179,2±7,6	1,0±0,08	1,64±0,03	0,64±0,04 (p<0,05)	9

Навбатдаги тажрибаларда каррагенин билан чақирилган яллиғланиш моделида препаратнинг кетопрофен билан солиштирма самарадорлиги баҳоланиб, 7 мг/кг дозада «Ортоф-S» яллиғланишни тажрибанинг 5-соатида максимал 23,35% га камайтирганлиги аниқланди. Хусусан, каррагенин юборилганидан сўнг назорат гуруҳида оёқ ҳажми 41,5% га ортган (4-жадвал).

4-жадвал

«Ортоф-S» ва кетопрофен препаратларининг яллиғланишга қарши таъсири

Оғирлиги, гр	Соғлом панжа хажми, мл	Каррагениндан сўнг панжа хажми, мл	Каррагениндан сўнг панжа хажми, мл
		3 с	5 с
Назорат гуруҳи (NaCl)			
191,7 ± 5,6	1,18 ± 0,07	1,8 ± 0,12	1,67 ± 0,07
«Ортоф-S», 7 мг/кг			
190 ± 7,6	1,13 ± 0,12	1,38 ± 0,14 (P<0,05)	1,28 ± 0,08 (P<0,05)
Кетопрофен			
190,3 ± 6,1	1,16 ± 0,1	1,30 ± 0,17 (P<0,05)	1,22 ± 0,05 (P<0,05)

Изоҳ: P<0,05-ишонарлилик даражаси

«Ортоф-S» препарати қабул қилинган гуруҳларда (5,7 мг/кг) яллиғланиш камайиши тажрибани 3-соатида 23,3% ва 23,4% ни ташкил этган. Солиштириш учун Кетопрофен препарати қўлланган ҳолда ўтказилган тажрибаларда 3-соатда яллиғланиш 28 %, 5-соатда эса 27% га пасайгани кузатилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, «Ортоф-S» кетопрофенга нисбатан яллиғланишни пасайтиришда кучлироқ самарадорлик кўрсатган. Ушбу натижалар «Ортоф-S» препаратининг яллиғланишга қарши таъсири кучли эканлигини ва унинг асептик яллиғланиш моделларида самарали восита сифатида тавсия қилиниши мумкинлигини тасдиқлайди.

«Ортоф-S» препаратининг яллиғланишнинг пролифератив фазасига таъсири «Cotton pellet» усули ёрдамида ўрганилиб, унинг яллиғланишга

қарши юқори самарадорликка эга эканлиги яна бир маротаба тасдиқланди (5-жадвал). Тадқиқот натижаларига кўра, назорат гуруҳида грануляцион тўқима массаси $52,1 \pm 6,0$ мг бўлиб, бу 100% деб қабул қилинди. «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳларда грануляцион тўқима массаси сезиларли даражада камайди: 5мг/кг дозада 70,1% ва 7 мг/кг дозада 71,4% га камайган.

Шу билан бирга, диклофенак 68,1% самарадорлик кўрсатган бўлса, омепразол фармакотерапияси таъсирида бу кўрсаткич атиги 8,8% ни ташкил этган.

Пролифератив жараёни тормозлаш самарадорлиги бўйича «Ортоф-S» препарати 7 мг/кг дозада 83,7% фаоллик кўрсатган, бу эса диклофенак (62,3%) ва омепразол (6,7%) билан таққослаганда анча юқори натижа ҳисобланади. «Ортоф-S» препаратининг яллиғланишга қарши самарадорлигини унинг таркибидаги омепразол таъсирида Диклофенакнинг биосингувчанлигининг ошиши билан изохлаш мумкин.

5-жадвал

«Ортоф-S», диклофенак ва омепразол нинг яллиғланишга қарши фаоллиги

Оғирлиги, гр	Хом гранулёмалар массаси, мг	Курук гранулёмалар массаси, мг	Экссудациянинг тормоз ланиши, %	Пролиферациянинг тормозланиши, %
Назорат гуруҳи (тозаланган сув)				
190,7±6,9	52,1±6,0	16,17±1,1	-	-
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
191,8±6,8	25,5±3,4	11,8±1,01 (p<0,05)	70,1	62,3
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
191,5±7,3	22,8±3,2	11,0±0,8 (p<0,05)	71,4	83,7
Диклофенак				
190,5±6,8	25,8±3,4	12,3±1,01 (p<0,05)	68,1	62,3
Омепразол				
191,3±7,2	47,5±3,9	15,1±0,7 (p<0,05)	8,8	6,7

Хулоса қилиш мумкинки, «Ортоф-S» препаратини сурункали яллиғланишларни даволашда самарали дори воситаси сифатида тавсия этиш мумкин.

«Ортоф-S» препаратининг каррагенин билан чақирилган яллиғланишда цитокинлар даражасига таъсири таҳлил қилинганда, яллиғланиш жараёнида муҳим роль ўйнайдиган яллиғланиш олди ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα ва яллиғланишга қарши ИЛ-10 миқдорининг ўзгариши кузатилди. Назорат гуруҳидаги каламушларда ИЛ-1β миқдори интакт гуруҳга нисбатан 48,5% ошиши, ИЛ-6 эса 76,2% ошгани аниқланди. Бу ўзгаришлар иммунитет тизимининг дисрегуляцияси ва яллиғланиш реакциясининг кучайишини кўрсатади. Шу билан бирга, ЎНО α концентрацияси назорат гуруҳида 60%га ортгани кузатилган, бу эса яллиғланиш жараёнидаги пролиферация ва апоптоз жараёнларининг кучайишидан далолат беради. «Ортоф-S» препаратини қўллаш натижасида каламушларнинг қонидаги патологик ўзгаришлар камайгани қайд этилди. Препарат таъсирида ИЛ-1β миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига

нисбатан 30%га , ИЛ-6 эса 53% га камайган, бу эса организмнинг яллиғланишга мослашувчанлик жавоб реакциясининг яхшиланганини кўрсатади(6-жадвал).

Флогоген таъсирида камайган (36%) қон зардобадаги ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокин даражаси «Ортоф-S» фармакотерапияси таъсирида 50% га ошгани препаратнинг яллиғланиш модуляциясида самарали таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Солиштириш мақсадида қўлланилган кетопрофен препарати («Кетанейм») ҳам ИЛ-1β ни 34% га, ИЛ-6ни 45%га, ФНОα ни 33% га камайтирган ва ИЛ-10 ни назорат гуруҳига нисбатан 42% га оширган.

6-жадвал

«Ортоф-S» ва кетопрофен препаратлари таъсири остида экспериментал каламушларнинг қон зардобадаги цитокинлар даражаси динамикада

Тажриба хайвонлари гуруҳлари	Ўрганилаётган кўрсаткичлар			
	Интерлейкин-1β, пг/мл	Интерлейкин-6, пг/мл	ЎНО-α, пг/мл%	Интерлейкин-10, пг/мл
I гуруҳ – интакт	1,90±0,3	0,84±0,12	4,70±0,56	0,22±0,16
II гуруҳ – назорат	2,82±0,23 p1<0,001	1,48±0,23 p1<0,01	7,50±0,6 P1<0,01	0,14±0,20 P1<0,01
III гуруҳ – «Ортоф-S»	1,68±0,19 p2<0,01	0,70±0,07 p2<0,0001	5,00±0,37 p2<0,001	0,21±0,12 p2<0,05
IV гуруҳ – «Кетопрофен»	1,86±0,2 p2<0,01	0,82±0,05 p2<0,01	5,50±0,4 p2<0,01	0,20±0,17 p2<0,05

Изоҳ: p1 – назоратга нисбатан интакт; p2 - «Ортоф-S» назоратга нисбатан.

Тадқиқот давомида олинган натижалар «Ортоф-S» препаратини яллиғланишга қарши юқори самарадорлигини тасдиқлайди.

«Ортоф-S» препаратининг томир ўтказувчанлигига таъсири ўрганилганда, унинг томир деворини мустаҳкамлашдаги самарадорлиги аниқланди. Ксилол юборилган каламушлар танланган бўлиб, препарат таъсирининг махсус хусусиятлари ўрганилди.

Эванс кўк бўёғи юборилгандан кейин папуланинг ранги ўзгариши кечикиши «Ортоф-S» таъсирида кузатилган.

Препарат қабул қилган каламушларда папуланинг рангланиш бошланиши $6,8 \pm 0,7$ дақиқада, назорат гуруҳида эса $3,9 \pm 0,4$ дақиқада қайд этилган. Бу «Ортоф-S» препаратининг папуланинг рангланишини 74,3% га кечиктирганини кўрсатади (7-жадвал).

7-жадвал

Ксилол интрадермал юборилиб, капилляр деворларининг ўтказувчанлиги бузилганида «Ортоф-S» препаратларининг таъсири

Тажриба хайвони тартиб рақами	Назорат гуруҳи					
	Оғирлиги, гр	Хажми, мл	Бўялиш вақти, минут			
			Бошланиши	%	Охири	%
M ± m	218,3±12,1	-	3,9 ± 0,4	-	7,0 ± 0,5	-
«Ортоф-S», 7 мг/кг						
M ± m	215,3±17,8	-	6,8 ± 0,7	74,3	11,0 ± 0,6	57,1
P-value	P < 0,5		P < 0,05		P < 0,05	

Шунингдек, ранг ўзгариши тўлиқ тугаши назорат гуруҳида $7,0 \pm 0,5$ дақиқада содир бўлган бўлса, «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳда бу жараён $11,0 \pm 0,6$ дақиқани ташкил этган, яъни препарат бу жараённи $57,1\%$ га узайтирган.

Бу эса «Ортоф-S» препаратининг капилляр деворларини мустаҳкамлаш ва уларнинг ташқи таъсирларга чидамлилигини оширишда муҳим роль ўйнашини тасдиқлайди.

«Ортоф-S» томир ўтказувчанлигини пасайтириб, томир деворларини мустаҳкамлашда самарали таъсир кўрсатади. «Ортоф-S» томир тизимининг барқарорлигини оширишда ва микросиркуляцияни яхшилашда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

«Ортоф-S» препаратининг оғриқ сезувчанликка таъсирини баҳолаш учун сирка кислотаси билан чақирилган стандартлаштирилган оғриқ модели қўлланилди. Назорат гуруҳида сирка кислотаси юборилгандан сўнг ўртача $30,3 \pm 1,8$ марта «кўрчалар» кузатилган.

Тажриба гуруҳида «Ортоф-S» қабул қилган каламушларда бу кўрсаткич $7,5 \pm 0,5$ мартагача камайган, бу эса оғриқ сезувчанлигининг $75,3\%$ га пасайганини кўрсатади (8-жадвал).

8-жадвал

«Ортоф-S» ва анальгин препаратларининг оғриқ қолдирувчи таъсири

Тажриба ҳайвони массаси (г)	Сирка кислотаси 0,75 %	Сирка кислотаси юборилгандан кейинги тиришишлар сони.	Самара, %
Назорат гуруҳи + тозаланган сув			
$21,6 \pm 1,0$	0,2	$30,3 \pm 1,8$	-
Анальгин			
$21,8 \pm 0,75$	0,2	$7,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$)	75,3
«Ортоф-S»			
$21,6 \pm 1,0$	0,2	$7,1 \pm 0,75$ ($p < 0,05$)	76,6

«Ортоф-S» препаратининг самараси анальгин билан солиштирилганда, қабул қилган гуруҳда «кўрчалар» сони $76,6\%$ ($7, \pm 0,75$) га пасайган.

Демак, «Ортоф-S» анальгин препарати сингари анальгетик таъсирга эга.

«Ортоф-S» препаратининг ҳароратни туширувчи таъсири. Пирогенал билан чақирилган гипертермия моделидан фойдаланган ҳолда баҳоланди. Назорат гуруҳида пирогенал юборилгандан сўнг тана ҳарорати $39,5 \pm 0,44^\circ\text{C}$ гача ошди. «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳда 60 дақиқадан сўнг ҳарорат $37,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$ гача тушди, бу эса препаратнинг тез ва самарали гипотермик таъсирини кўрсатади.

Парацетамол қабул қилган гуруҳда ҳам ўхшаш натижалар кузатилиб, ҳарорат $37,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$ гача пасайди.

«Ортоф-S» ва парацетамол препаратлари пирогенал билан чақирилган иситмани самарали равишда камайтириб, нормал ҳарорат ҳолатига қайтарди. Статистик таҳлил натижалари ($P < 0,05$) уларнинг гипотермик таъсири ишончли эканлигини тасдиқлади. Демак, «Ортоф-S» препарати парацетамолга тенг ҳароратни туширувчи таъсирга эга бўлиб, бу эса клиник қўллаш учун муҳим илмий асос ҳисобланади.

Сурункали яллиғланиш касалликларини фармакотерапиясида ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар давомли қўлланиши натижасида меъда шиллик қаватида шикастланишларни чақиради. Бу эса унинг давомли тавсиясини чеклаб қўяди. Ушбу муаммонинг ечими сифатида диклофенак ва омепрозолдан иборат «Ортоф-S» препаратининг ортофен билан чақирилган гастропатия моделининг олдини олишда гастропротекторлик самарадорлиги баҳоланди.

Назорат ва тажриба гуруҳига диклофенак юборилиши натижасида, меъда шиллик қаватида шикастланиш чақирилди, «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳда гастропатия белгилари назоратга нисбатан яққол камайганлиги қайд этилди. Даволашнинг 4-куни «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳда яраларнинг умумий майдони назоратга нисбатан мос равишда 76,7%; 7-куни 80% ва 14-куни эса юқоридаги самарадорлик 81,2% ни ташкил этганлиги қайд этилди (9-жадвал).

9-жадвал

«Ортоф-S» препаратининг каламушларда ортофен билан чақирилган экспериментал гастропатияларга таъсири (M±m, n=6)

Кўрсаткичлар		Назорат гуруҳи			«Ортоф-S»		
кун		4	7	14	4	7	14
Яралар ҳажми, дона/мм ²	нуқтали	1,2±0,5	1,8±0,45	1,9±0,5	0,52±0,47 p<0,05	0,58±0,5 p<0,05	0,57±0,2 p<0,05
	чизиқли	1,6±0,45	1,3±0,5	1,3±0,45	0,13±0,2 p<0,05	0,04±0,3 p<0,05	0,05±0,4 p<0,05
	Умумий майдони, мм ²	2,8±0,5	3,1±0,61	3,2±0,45	0,65±0,47 p<0,05	0,62±0,71 p<0,05	0,61±0,71 p<0,05

Изоҳ: назоратга нисбатан ишонарлилик даражаси, p<0,05

Демак, диклофенак нинг меъда шиллик қаватига кўрсатадиган ножўя таъсири уни омепрозол билан бирга қўлланганда («Ортоф-S») сезиларли даражада бартараф этилганлиги тажрибаларда кузатилди.

Олинган натижалар «Ортоф-S» препаратини ревматоид артрит ва бошқа сурункали яллиғланиш касалликларини ва анъанавий даволаш билан боғлиқ гастропатияларни олдини олиш ва даволаш учун тавсия этиш мумкинлигини исботлади.

Тадқиқот давомида «Ортоф-S» препаратининг меъда секрециясига таъсири баҳоланди ва унда диклофенак таъсирида ошган меъда шираси ҳажмини пасайтириш қобилияти аниқланди. 4, 7 ва 14-кунлар давомида меъда шираси ҳажми ва кислоталилик даражаси баҳоланди. Тадқиқот натижаларига кўра, интакт гуруҳда ушбу кўрсаткич 2,50±0,08 мл ташкил этган бўлса, диклофенак қабул қилган гуруҳда 2,98±0,04 млга етгани кузатилди, бу эса 22,8% ошишни кўрсатади. «Ортоф-S» қабул қилган гуруҳда эса бу кўрсаткич 2,28±0,04 млга тенг бўлиб, меъда шираси ҳажмини 22% га пасайтиргани кузатилди (10-жадвал).

Даволашнинг 7-кунида диклофенак таъсирида меъда шираси ҳажми 24,7% га ошган бўлса, «Ортоф-S» бу кўрсаткични 22% га пасайтиргани аниқланди. Даволашнинг 14-кунига келиб эса диклофенак таъсирида меъда шираси ҳажми 25% га ошгани кузатилган бўлса, «Ортоф-S» бу кўрсаткични

27,6% га пасайтиришга эришган.

«Ортоф-S» препаратини қабул қилган гуруҳда рН даражаси 3-4 га кўтарилгани ва кучсиз ишқорий ҳолатга ўтиши аниқланди. Бу эса омепразолнинг протон насос ингибитори сифатида меъда шиллиқ қаватини ҳимоя қилиш ва кислоталиликни пасайтиришдаги самарадорлигини тасдиқлайди.

10-жадвал

**Диклофенак нинг ИПН билан бирга қўлланилиши тажрибавий
хайвонларда ошқозон шираси ҳажми ва кислота
микдорига таъсири**

Гуруҳлар	Ошқ.шираси ҳажми (мл) 4 кун	Ошқ.шираси ҳажми (мл) 7 кун	Ошқ.шираси ҳажми (мл) 14 кун	Титрлаш 0,1 № NaOH (мл)	TE
1-интакт	2,32±0,02	2,38±0,03	2,40±0,02	0,50±0,01	100
2-назорат	2,85±0,05 P1< 0,05	2,97±0,04 P1< 0,05	3,12±0,04 P1< 0,01	0,61±0,04 P1< 0,05	122
3- «Ортоф-S», 7мг/кг)	2,28±0,04 P2< 0,05	2,32±0,06 P2< 0,05	2,26±0,3 P2< 0,01	0,37±0,04 P1; P2< 0,01	26

P1 – интакт гуруҳлар билан фарқи; P2 – назорат (2-гуруҳ) билан фарқи.

Олинган натижалар «Ортоф-S» препаратининг диклофенак чақирган гастропатияни олдини олишда юқори самарадорликка эга эканлигини тасдиқлади. Препарат ЯҚНВ қабул қилувчи беморларда меъда шиллиқ қаватининг ҳимоясини таъминлаш ва кислоталилик даражасини нормаллаштириш имкониятини бериши аниқланди. Шунингдек, «Ортоф-S» препаратининг қўлланилиши диклофенак ва омепразолни алоҳида қабул қилишга нисбатан самарали ва қулай терапевтик стратегия сифатида баҳоланиши мумкин.

Ацетилсалицил кислотаси билан чақирилган гастропатия моделида «Ортоф-S» препаратининг самарадорлигини баҳолаш натижалари препаратнинг кучли гастропротектор таъсирга эга эканлигини тасдиқлади. Тадқиқот натижаларига кўра, назорат гуруҳида ацетилсалицил кислотасининг уч кунлик қабул қилиниши оқибатида каламушларнинг меъда шиллиқ қаватида майда нуқтали ва йирик яралар ҳосил бўлиб, уларнинг умумий майдони 17,9±4,6 мм² (p<0,001) ни ташкил этган. Интакт хайвонлар гуруҳида эса меъда шиллиқ қаватида ҳеч қандай яралари шикастланишлар кузатилмаган.

«Ортоф-S» препарати қабул қилинган гуруҳда яралар майда нуқтали шаклда бўлиб, уларнинг умумий майдони 0,16 ± 0,02 мм² (p<0,01) га тенг эканлиги аниқланди. Бу кўрсаткич препаратнинг меъда шиллиқ қаватига ҳимоя қилувчи таъсир кўрсатишини кўрсатади. Омепразол 20 мг/кг дозада қабул қилинган ҳолда аналогик шароитда яралари жараённи камайитиришда самарадорлик кўрсатиб, умумий яра майдони 0,3 ± 0,02 мм² (p<0,05) ни ташкил этди. «Ортоф-S» ва омепразол препаратлари ўртасидаги самарадорликдаги фарқ статистик аҳамиятга эга (p<0,05) бўлмагани қайд этилди (11-жадвал).

Олинган натижалар «Ортоф-S» таркибидаги омепразол компонентининг омепразол (Беларусь) билан бир хил биологик фаолликка эга эканлигини кўрсатиб, препаратларнинг бир-бирига эквивалент эканлигини тасдиқлайди. Шу боисдан, «Ортоф-S» препарати ацетилсалицил кислотаси билан чақирилган гастропатия жараёнларда самарали гастропротектор восита сифатида тавсия этилиши мумкин.

11-жадвал

«Ортоф-S» ва омепразолнинг ацетилсалицил кислотаси билан чақирилган гастропатияларга қиёсий таъсири

Кўрсаткичлар		Интакт	Назорат	«Ортоф-S»	Омепразол
Вазн, гр		202,5±10,8	198±9,0	194,7±10,8	203±12,9
Яра шакл, сон/мм ²	майда нуқталар	-	16,6±4,6	0,16±0,02 ^{xy}	0,3±0,01 ^x
	Чизиқсимон	-	3±3,3	-	-
	Умумий майдон, мм ²	-	17,9±4,6	0,1±0,03 ^{xy}	0,3±0,02 ^x

Изоҳ: x - назорат гуруҳига нисбатан ишонарлик даражаси, p<0,05; y - интакт гуруҳига нисбатан ишонарлик даражаси, p<0,05

«Ортоф-S» препаратининг хавфсизлигини баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқот доирасида унинг узок муддатли қабул қилиниши билан боғлиқ токсик таъсирлари ўрганилди. Сурункали заҳарлиликни аниқлаш тадқиқотлари доирасида препаратнинг 7 мг/кг, 15 мг/кг ва 150 мг/кг дозаларида 6 ой давомида каламушларга перорал тарзда юборилиши натижасида уларнинг умумий ҳолатида, вазн ўзгаришларида салбий таъсир этмаганлиги кузатилди.

Тадқиқот натижалари «Ортоф-S» препаратининг узок муддатли қабул қилинганда даволовчи дозани 20 баробарга оширилганда унинг сезиларли бўлмаган даражада токсик таъсири аниқланмади. Шу сабабли, «Ортоф-S» препарати юқори дозаларда узок муддатли терапевтик фойдаланиш учун хавфсиз эканлиги бўйича илмий хулосаларни шакллантириш мумкин.

«Ортоф-S» препаратини давомли берилганда периферик қон таркибига таъсирини ўрганиш бўйича ўтказилган эксперимент доирасида тажриба ҳайвонларида тромбоцитлар, лейкоцитлар ва гемоглобин миқдорининг ўзгаришлари мониторинг қилинди (12-жадвал).

12-жадвал

Оқ каламушларда «Ортоф-S» препарати юборилгандан 6 ой ўтгач периферик қон таркиби

№	Кўрсаткичлар	Препарат дозаси, мг/кг			
		Назорат	70	150	700
1	Гемоглобин, г/%	14,0±0,2	13,6±0,3	13,5±0,3	13,3±0,2 ^x
2	Эритроцит, лн/мкл	7,05±0,2	6,8±0,3	6,4±0,2 ^x	6,3±0,4 ^x
3	Тромбоцит, тыс/мкл	728,7±2,4	732±5,0	736,2±5,4	741,8±3,7
4	Лейкоцит, тыс/мкл	10,1±1,1	10,5±0,9	10,4±0,7	10,6±0,7

Изоҳ: назорат гуруҳига нисбатан ишонарлик даражаси, p<0,05

Тадқиқот натижалари қондаги гемоглобин ва эритроцитлар миқдорини назоратга нисбатан 8-10% га камайтирган.

«Ортоф-S» препаратини цитолиз ва холестаза билан боғлиқ биомаркерлар даражасидаги ўзгаришларига ҳам статистик ($p < 0,05$) фарқ бўлмагани қайд этилди. Бундан ташқари «Ортоф-S» препаратини узок муддатли қўлланганда ички аъзоларга салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

Тажрибалар асосида ўрганилган препарат кумуляция чақирмади ва маҳаллий таъсирловчи, сенсibiliзацияловчи таъсирларга эга эмас.

ХУЛОСАЛАР

«Ортоф-S» препаратининг асептик яллиғланишда фармакологик самарадорлигини баҳолаш мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. «Ортоф-S» препарати турли флогогенлар орқали индукцияланган яллиғланиш моделларида, шунингдек, экспериментал равишда пролиферация, экссудация жараёнларини назорат гуруҳига нисбатан 7 мг/кг дозада, ишончли даражада ($p < 0,05$) яллиғланишнинг самарали камайтиргани аниқланди.

2. «Ортоф-S» нинг ҳайвонлар қонидаги цитокинлар даражасига таъсирини ўрганиш УНО- α ва ИЛ-6 цитокинлари даражасининг назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 27%, 53% га сезиларли даражада пасайишини ($p < 0,05$), ИЛ-1 β нинг 30% га камайишини ва яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 нинг эса 50% га оширганлиги, шунингдек, қон томир деворини мустаҳкамлашдаги самарадорлиги, препаратнинг иммун реакциясини модуляция қилиш қобилиятини изохлайди.

3. «Ортоф-S» сирка кислотаси ва пирогенал таъсирида келиб чиққан оғриқ реакциясини 76,6% га ва тана ҳароратини 5,7% га пасайтириб, самарали анальгетик ва камроқ даражада антипиретик таъсирни намоён қилди.

4. ЯҚНВ таъсирида чақирилган гастропатия ва меъда шираси текширув натижалари «Ортоф-S» нинг самарали меъда шиллиқ қаватини ҳимояловчи таъсирга эгаллигини исботлади ва уни сурункали яллиғланиш касалликларининг олдини олишда ва даволашда қўллаш имкониятини яратди.

5. «Ортоф-S» нинг кам заҳарлиги, сенсibiliзацияловчи, кумуляцияланиш, маҳаллий таъсирловчи хусусиятларга эга эмаслиги, давомли қўлланганда периферик қон шаклли элементларига, биокимёвий кўрсаткичларга ва тажриба ҳайвонларининг ички органларига салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЮНУСОВА МАЛИКАХОН САИДХАБИБОВНА

**ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕПАРАТА «ОРТОФ-S» ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2021.1.PhD/Tib1724.

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Аллаева Мунира Журакуловна доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зуфаров Пўлат Саатович доктор медицинских наук, профессор Файзиева Зиёда Тураевна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В современную эпоху глобализации воспаление и связанные с ним заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему для здоровья населения всего мира¹. Воспаление является сложным биологическим процессом, играющим ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, и его развитие происходит под воздействием различных внешних и внутренних факторов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1/5 часть мирового населения нуждается в лечении из-за воспалительных заболеваний, некоторые из которых могут приводить к инвалидности и преждевременной смерти. По последним отчетам ВОЗ, воспалительные заболевания, в частности артрит, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и воспалительные заболевания кишечника, затрагивают миллионы людей, что делает эту проблему не только медицинской, но и экономической и социальной. Широкое распространение воспалительных процессов и их связь с различными заболеваниями вызывают серьезную обеспокоенность у ВОЗ и специалистов здравоохранения. Кроме того, с каждым днем растет необходимость разработки эффективных, безопасных и инновационных противовоспалительных препаратов.

От 10 до 20% пожилого населения мира регулярно принимает нестероидные противовоспалительные препараты, которые в основном используются для лечения воспалений суставов и мышц, а также головной и зубной боли. В США ежедневно около 13 миллионов человек используют эти препараты, что свидетельствует о высоком спросе на эффективные и безопасные противовоспалительные средства. По этой причине новые исследования, внедрение эффективных методов лечения и разработка лекарственных препаратов играют важную роль в системе здравоохранения в борьбе с воспалительными заболеваниями. В результате повышается качество, доступность и эффективность медицинской помощи, способствуя переходу к новому уровню поддержки здорового образа жизни во всем мире.

В нашей республике определены следующие важные задачи для разработки современных и безопасных методов эффективной диагностики и лечения воспаления и связанных с ним заболеваний, развития медицинской сферы и обеспечения нашего народа качественной медицинской помощью: «...осуществление эффективной диагностики и лечения воспалительных заболеваний в нашей стране, внедрение современных лекарственных средств и инновационных терапевтических методов, а также проведение комплексных мероприятий по пропаганде здорового образа жизни и профилактике заболеваний...»². Успешное выполнение этих задач не только способствует развитию медицинской системы, но и повышает качество жизни населения.

¹ Dowling J.K., Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. Clin Transl Immunol. 2016 May 20;5(5):e85. doi: 10.1038/cti.2016.22

² Постановление Президента Республики Узбекистан № ПК-3532 от 14 февраля 2018 года «О мерах по дальнейшему регулированию производства и импорта лекарственных средств и медицинских изделий».

Такие реформы напрямую способствуют достижению целей, определенных в национальной стратегии развития системы здравоохранения и фармацевтической отрасли страны.

В рамках проводимых в республике реформ достигнуты определенные результаты в развитии фармацевтической промышленности и укреплении здоровья населения, а также в обеспечении населения качественными, безопасными и доступными отечественными лекарственными средствами. В частности, Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О мерах по дальнейшему регулированию производства и импорта лекарственных средств и медицинских изделий»; Постановление № ПП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дополнительных мерах по оперативному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; Постановление № ПП-411 от 26 октября 2022 года «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями»; Указ Президента № УП-5590 от 7 декабря 2019 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; Указ № УП-20 от 23 января 2024 года «О дополнительных мерах по регулированию фармацевтической отрасли», а также другие нормативно-правовые акты, регулирующие данную сферу, играют важную роль в реализации поставленных задач. Данное исследование в определенной степени способствует достижению этих целей.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование является шестой частью республиканского проекта развития науки и технологий. Оно проводилось в рамках приоритетного направления «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Многие исследователи по всему миру стремятся изучить механизмы развития воспалительных процессов и разработать новые, безопасные и эффективные нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как омепразол. В данной области научных исследований значительный вклад внесли такие ученые, как P.X. Zhang, K. Pen, P. Dubner, J.L.Wallace, H.E.Vonkeman, C. P. Tonussi, S.H. Feppeira, C. Sostpes, C.J. Gargallo, M.T. Appoyo, A.Lanas, G. Singh, D.P.Pamey, D. Mopfeld, Page J., Henry D., Liu L. Y., Fei X. W., Li Z. M., Zhang Z. H., Lazzaponi M., Bianchi Poppo G., B. KuKanich, T. Bidgood, O. Knes, Katelapis P., Phelps G., Kapateev A.E., Nasonov E.L., Napipforoosh S, Asghap W, Jamali F., Geus W., Mathot P., Mulder P., Lameps C., DePuitep J., Da Costa B.P., Peichenbach S., Kellep N., Вuer, J.K., Patpignani P., Brown T.J., Hooper L., Elliott P.A., Г.Я.Шварц, В.И.Симаненков, Е.А.Лутаенко, А.А.Никогосян, А.В. Шаброва, Ю.П. Успенский, Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. , Максимов М.Л., И.В.Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев, А.Е. Каратеев, Е.Л.Насонов, Н.Н. Яхно, В.Т.Ивашкин, А.М.Лиля, М.В.Чурюканов и другие. Их исследования направлены не только на изучение влияния НПВП на воспалительные заболевания, но и на оценку побочных эффектов при их

длительном применении.

Несмотря на достижения в лечении воспалительных заболеваний, остается высокая потребность в новых, безопасных и эффективных терапевтических стратегиях. Исследования ученых разных стран подчеркивают необходимость разработки новых НПВП с минимальными побочными эффектами, способствующих улучшению качества жизни пациентов.

В Узбекистане также ведутся активные исследования в данной области. Вклад в изучение механизмов воспаления и оценку новых НПВП внесли такие ученые, как Х.У. Алиев, З.З. Хакимов, А.Х.Рахманов, М.М. Каримов, Р.Т.Туляганов, А.В. Якубов, П.С. Зуфаров, Ф.М. Тохтаходжаева Б.У. Ирискулов, А.Т. Камилова, А.Х. Касимова, Т.Д. Абдуллаев, С.Р. Кенжаев, Д.А. Алимов, Ш.А. Худайбергенов, М.А. Бабаев С.М. Атабаева и и другие. Их работы направлены на повышение эффективности лечения и профилактики заболеваний, а также на развитие стратегических направлений медицинской науки и практики.

Однако, несмотря на большое количество новых фармакологических препаратов для лечения асептического воспаления, их эффективность в ряде случаев не удовлетворяет медицинских специалистов. Кроме того, в разработке многокомпонентных препаратов для контроля воспалительных процессов с помощью ингибиторов все еще существует недостаточный прогресс. Оценка воздействия нового препарата на асептическое воспаление с фармакологической точки зрения, определение его клинической значимости и эффективности, а также сравнительный анализ с аналогами представляют собой основную цель и научно-практическую значимость данной диссертационной работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационные исследования проводились в соответствии с планом научных исследований Ташкентской медицинской академии в рамках темы «Совершенствование методов лечения и разработка и внедрение новых лекарственных средств».

Цель исследования. Оценить противовоспалительную эффективность комбинированного препарата «Ортоф-S» и его гастропротекторное действие, направленное на снижение рисков, связанных с традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Задачи исследования:

изучить влияния «Ортоф-S» на асептическое воспаление, вызванное различными флогогенными агентами, а также на отдельные стадии воспалительного процесса (экссудация и пролиферация) в сравнении с установленными противовоспалительными препаратами;

определить некоторые аспекты механизма противовоспалительного действия «Ортоф-S» и сравнение его активности со стандартными лекарственными средствами;

исследовать анальгезирующего и жаропонижающего эффекта «Ортоф-S»;

оценить эффективность «Ортоф-S» при гастропатиях, индуцированных Ортофеном и ацетилсалициловой кислотой, на экспериментальных животных; оценить безопасность лекарственного средства «Ортоф-S» на экспериментальных животных.

Объектом исследования являются таблетированные лекарственные препараты «Ортоф-S», диклофенак (ООО «Озон», Россия), анальгин (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь), парацетамол (ОАО «Фармстандарт Лексредства», Россия), омепразол (ОАО «Борисовский завод», Беларусь), кетанейм («NEOUNIVEPSE LLP», Лондон, Великобритания), а также лабораторные животные, использованные в доклинических исследованиях.

Предметом исследования являются лабораторные животные с экспериментально индуцированными воспалительными процессами и гастропатией, а также биологические образцы — кровь, сыворотка и внутренние органы — полученные в условиях эксперимента.

Методы исследования. В ходе исследования использовались фармакологические, биохимические, морфологические, токсикологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые установлено, противовоспалительная эффективность нового препарата, состоящего из диклофенака и омепразола в дозе 7 мг/кг на экспериментальных моделях острого воспаления вызванных каррагинином, формалином, декстраном а также на экссудативные и пролиферативные фазы хронического воспаления, превосходит референтный препарат диклофенак, а также рекомендовано его применение в качестве альтернативы лечению препаратом диклофенак;

Установлено, что «Ортоф-S» снижает сывороточный интерлейкин-6 на 53%, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) на 27% ($p < 0,05$), интерлейкин-1 β на 30% и повышает противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 на 50%, демонстрируя высокую противовоспалительную активность;

Доказано, что «Ортоф-S» обладает анальгетическим действием, аналогичным анальгину, на 76,6% уменьшая болевой процесс, вызванный уксусной кислотой, подобно парацетамолу снижает повышенную температуру тела, вызванную пирогеналом, причем его анальгезирующий эффект превосходит жаропонижающий;

По сравнению с диклофенаком, применяемым в монотерапии, гастропротекторное действие комбинированного препарата «Ортоф-S» проявилось в уменьшении эрозивных поражений желудка и количества желудочного сока при экспериментальной гастропатии ($p < 0,01$), что дает основание рекомендовать данную комбинацию при гастропатии, вызванной НПВП, а также при лечении и профилактике хронических ревматоидных воспалительных заболеваний.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Впервые разработан новый местного производства лекарственный

препарат, содержащий комбинацию диклофенак а и омепразола, что позволяет снизить осложнения, связанные с традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами, и подтвердить его преимущества для клинического применения;

Высокая эффективность и безопасность препарата способствует повышению эффективности лечения воспалительных заболеваний, и замещению импортных лекарственных средств. Внедрение данного лекарственного средства способствует достижению национальных целей в области здравоохранения и фармацевтики, а также развитию научных исследований в данной области.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается широким исследованием воспалительных процессов, ключевых в клинической картине заболеваний. Методологически корректное использование фармакологических и биохимических методов подтвердило значимость НПВП, особенно диклофенак а, и выявило необходимость новых, безопасных препаратов. Разработка «Ортоф-S», сочетающего диклофенак и омепразол, продемонстрировала улучшение безопасности и эффективности, подтверждая его потенциал как доступную альтернативу импортным средствам и внося вклад в национальную фармацевтику в рамках приоритетных направлений медицинских исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в раскрытии механизма противовоспалительного действия нового препарата местного производства «Ортоф-S», сочетающего в себе активные вещества диклофенак а и омепразола. В ходе исследования было установлено превосходство препарата «Ортоф-S» над традиционными нестероидными противовоспалительными средствами, тем что препарат не оказывает отрицательного воздействия на желудочно-кишечный тракт и не повреждает слизистую оболочку желудка, а также на основании определения эффективного терапевтически оптимального количества препарата доказано, что его можно рекомендовать для профилактики и лечения асептического воспаления.

Практическая значимость научной работы обусловлена тем что противовоспалительное действие нового препарата «Ортоф-S», выше референтному диклофенаку, что позволяет рекомендовать препарат в качестве эффективного средства для уменьшения воспалительных процессов, и рекомендовать данный препарат при профилактике и лечении воспалительных заболеваний, что позволяет расширить арсенал новых препаратов НПВС местного производства в Республике Узбекистан, что в свою очередь обуславливает возможность рекомендации лекарственного средства в качестве противовоспалительного препарата Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных при оценке фармакологической эффективности

нового препарата, состоящего из диклофенака и омепразола:

Первая научная новизна: Впервые установлено превосходство противовоспалительной эффективности нового препарата «Ортоф-S» в дозе 7 мг/кг, состоящего из диклофенака и омепразола в экспериментальных исследованиях острого воспаления, вызванных каррагинаном, формалином и декстраном а также на экссудативные и пролиферативные фазы хронического воспаления в сравнении с препаратом диклофенак, что позволяет его использования в качестве альтернативного диклофенаку препарата. Научная лаборатория «Инновационные фармацевтические соединения» Ташкентского фармацевтического института введена в эксплуатацию приказом № 669 от 25 ноября 2024 года и научная лаборатория биохимии Ташкентского педиатрического медицинского института приказом № 630 от 29 ноября 2024 года (Заключение № 13/33 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 марта 2025 года). Социальная эффективность: эффективность нового местного производства препарата, при остром и хроническом воспалении позволяет обеспечить лечение заболевания у больных, профилактику осложнений, снижение числа инвалидизации лиц и смертности. Экономическая эффективность: Высокая эффективность препарата «Ортоф-S» объясняется его способностью снижать затраты на фармакотерапию острого и хронического воспаления, сокращением количества дней амбулаторного и стационарного лечения. Заключение: противовоспалительная эффективность комбинированного препарата диклофенак и омепразол расширяет сферу применения НПВП в медицине и дает основание рекомендовать его для лечения и профилактики воспаления.

Вторая научная новизна: Установлено, что «Ортоф-S» снижает уровень сывороточного интерлейкина-6 на 53%, α -фактора некроза опухоли (ФНО- α) на 27% ($p < 0,05$), интерлейкина- 1β на 30% и повышает противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 на 50%, демонстрируя высокую противовоспалительную активность. Внедрен в практику приказами № 669 Научной лаборатории инновационных фармацевтических соединений Ташкентского фармацевтического института от 25 ноября 2024 года и приказом № 630 Научной лаборатории биохимии Ташкентского педиатрического медицинского института от 29 ноября 2024 года (Заключение № 13/33 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 марта 2025 года). Социальная эффективность: Препарат «Ортоф-S» имеет важное практическое значение в направлениях терапии, направленных на лечение хронических воспалительных заболеваний. Экономическая эффективность: Сосудоукрепляющее, жаропонижающее, анальгезирующее действие препарата позволяет снизить количество инвалидности, повысить трудоспособность больных. Заключение: Консервативное лечение ревматоидного артрита, остеоартроза и других хронических воспалительных заболеваний препаратом «Ортоф-S» позволяет уменьшить отек в суставах, снять болевой синдром, предупредить развитие гастропатии, улучшить качество жизни больных.

Третья научная новизна: Доказано, что «Ортоф-S» обладает анальгетическим эффектом, аналогичным анальгину, на 76,6% уменьшая болевой процесс, вызванный уксусной кислотой, снижает повышенную температуру тела, вызванную пирогеналом как и парацетамол, а его анальгезирующий эффект превосходит его жаропонижающий эффект. Это внедрено в практику приказом № 669 Научной лаборатории инновационных фармацевтических соединений Ташкентского фармацевтического института от 25 ноября 2024 года и приказом № 630, Научной лаборатории биохимии Ташкентского педиатрического медицинского института от 29 ноября 2024 года (Заключение № 13/33 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 марта 2025 года). Социальная эффективность: Рекомендация препарата «Ортоф-S» при гастропатии, вызванной НПВП, для лечения и профилактики хронических ревматоидных воспалительных заболеваний является основой для снижения числа инвалидности. Экономическая эффективность научной разработки: высокая гастропротекторная эффективность местного препарата «Ортоф-S» объясняется его способностью снижать затраты на фармакотерапию острых и хронических воспалительных заболеваний, сокращать количество дней амбулаторного и стационарного лечения. Заключение: применение в медицине комбинированного препарата диклофенак и омепразол позволяет рекомендовать его при гастропатиях, вызванных НПВП, для лечения и профилактики хронических ревматоидных воспалительных заболеваний.

Четвертая научная новизна: По сравнению с диклофенаком, применяемым в монотерапии, гастропротекторное действие комбинированного препарата объясняется тем, что он уменьшает эрозивные поражения желудка и количество желудочного сока при экспериментальной гастропатии ($p < 0,01$), что является основанием для рекомендации данной комбинации для лечения и профилактики гастропатии, вызванной НПВП, хронических ревматологических воспалительных заболеваний. Приказ Научной лаборатории инновационных фармацевтических соединений Ташкентского фармацевтического института от 25 ноября 2024 г. № 669 и Научной лаборатории биохимии Ташкентского педиатрического медицинского института от 29 ноября 2024 г. № 630 введен в действие (Заключение Научно-технического совета при Минздраве от 10 марта 2025 г. № 13/33). Социальная эффективность: препарат «Ортоф-S» позволяет лечить хронические воспалительные заболевания и снизить риск развития осложнений заболевания. Экономическая эффективность: установлено, что при фармакотерапии «Ортоф-S» снижаются затраты на назначение диклофенака и омепразола по отдельности. Это позволяет экономить ресурсы в системе здравоохранения, сокращать расходы на долгосрочное лечение, расширять арсенал местных противовоспалительных средств. Заключение: рекомендация «Ортоф-S» в качестве комбинированного препарата, заменяющего импортные препараты, и внедрение его в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний.

На препарат «Ортоф-S» разработана фармакопейная статья на основе

стандарта TSt 42-01:2002 и зарегистрирована Государственным учреждением «Центр безопасности лекарственных средств» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (регистрационное удостоверение № DV/M 03831/06/21).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 13 научно-практических конференциях, включая 11 международную и 2 республиканскую научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 19 научных работ, из которых 5 статей размещены в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации. В частности, 2 статьи опубликованы в республиканских журналах, а 3 статьи в зарубежных изданиях.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и практическая значимость темы диссертации. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Также подробно охарактеризованы объект и предмет исследования, продемонстрирована их соответствие приоритетным направлениям научно-технологического развития Республики. Раскрыта научная новизна исследования, надежность полученных результатов, а также их теоретическая и практическая значимость. Описаны направления внедрения результатов исследования в медицинскую практику. Приведены сведения об апробации диссертационной работы и опубликованных научных статьях.

Первая глава «**Современный подход к механизмам воспаления**», посвящена обзору литературы. В главе подробно рассмотрены механизмы воспаления, современные фармакологические подходы и данные о комбинации препаратов при лечении заболеваний с воспалением. В конце главы приведен обобщенный анализ рассмотренных материалов, сформулированы основные выводы.

Вторая глава диссертации, названная «**Материал и методы исследования**», подробно описывает серию экспериментов, проведенных на лабораторных животных, а также применённые методы. Представлена методология исследования противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих свойств нового препарата с помощью экспериментальных исследований. Доклинические исследования препарата «Ортоф-S» проводились в лаборатории Ташкентского фармацевтического института и ООО «New innovation» в соответствии с международными и национальными стандартами. В исследовании приняли участие 383 лабораторных животных (крысы, мыши, морские свинки и кролики), которые содержались в стандартных лабораторных

условиях и были подготовлены к экспериментам.

Результаты экспериментальных исследований и их обсуждение представлены в третьей главе диссертации под названием «**Экспериментальная часть исследования**».

Была проанализирована эффективность «Ортоф-S» на модели воспаления, вызванного каррагенином. Полученные данные показали, что его противовоспалительная активность не уступает диклофенаку (таблица 1). Через 3 часа после введения каррагенина объем лапы в контрольной группе увеличился на 63% (с $1,0 \pm 0,08$ мл до $1,63 \pm 0,1$ мл; $p < 0,05$). Препарат «Ортоф-S» в дозе 5 мг/кг уменьшил воспалительную реакцию на 63,5% ($1,24 \pm 0,08$ мл; $p < 0,05$), а в дозе 7 мг/кг – на 69,8% ($1,20 \pm 0,08$ мл; $p < 0,05$). Под действием Диклофенака воспаление снизилось на 57,2% ($1,27 \pm 0,09$ мл; $p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика эффективности препаратов «Ортоф-S» и диклофенак при каррагениновом воспалении у крыс

Вес, г	Объём исходной лапки, мл	Объём лапки после введения каррагенина, мл	Отёк лапки, мл	ПВЭ, %
Контрольная группа (NaCl)				
$189,7 \pm 6,4$	$1,0 \pm 0,08$	$1,63 \pm 0,1$	$0,63 \pm 0,05$	
«Ортоф-S» 5 мг/кг				
$195,0 \pm 6,5$	$1,01 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	$0,23 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)	63,5
«Ортоф-S» 7 мг/кг				
$192,7 \pm 6,5$	$1,01 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	$0,19 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)	69,8
Диклофенак				
$193,5 \pm 6,7$	$1,0 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,09$ ($p < 0,05$)	$0,27 \pm 0,08$ ($p < 0,05$)	57,2

В заключение следует отметить, что при сравнении активности «Ортоф-S» и диклофенак а в модели каррагинана было обнаружено, что «Ортоф-S» оказался более эффективным, чем диклофенак.

Эффективность «Ортоф-S» в модели воспаления, вызванного формалином, также была оценена. После введения формалина у крыс наблюдалось увеличение объёма лапы на 67% (с $0,96 \pm 0,05$ мл до $1,61 \pm 0,07$ мл; $p < 0,05$). «Ортоф-S» в дозе 5 мг/кг уменьшил воспалительную реакцию и его противовоспалительное эффективность был равен на 62%, а в дозе 7 мг/кг – на 63,6%, что подтверждает его эффективность. Диклофенак снизил воспаление на 54,5%, тогда как омепразол уменьшил его всего на 7% (таблица 2).

В заключение можно сказать, что «Ортоф-S» продемонстрировал достоверный противовоспалительный эффект, сравнимый с диклофенаком. Присутствие омепразола в его составе может оказывать дополнительное влияние на эффективность препарата.

Таблица 2

Динамика эффективности препаратов «Ортоф-S», диклофенак и омепразол при формалиновом воспалении у крыс.

Вес, г	Объём исходной лапки, мл	Объём лапки после введения формалина, мл	Отёк лапки, мл	ПВЭ%
		5 ч	5 ч	
Контрольная группа (вода очищенная)				
187±5,5	0,96±0,05	1,61±0,07	0,55±0,1	-
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
190±2,7	0,95±0,07	1,19±0,4 (P<0,05)	0,2±0,06 (P<0,05)	62%
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
192±4,9	0,95±0,07	1,12±0,6 (P<0,05)	0,2±0,06 (P<0,05)	63,6%
Диклофенак				
190±7,8	0,98±0,1	1,18±0,07 (P<0,05)	0,25±0,05 (P<0,05)	54,5%
Омепразол				
188±7,1	0,99±0,1	1,50±0,12 (P<0,05)	0,51±0,07 (P<0,05)	7%

В связи с этим «Ортоф-S» может рассматриваться как альтернативное средство для лечения асептических воспалительных процессов наряду с диклофенаком.

Эффективность препарата «Ортоф-S» также была оценена на модели воспаления, индуцированного декстраном, и его способность снижать воспалительную реакцию была подтверждена результатами исследования. Согласно экспериментальным данным, объем лапы у здоровых крыс составлял $1,1 \pm 0,08$ мл, а после введения декстрана увеличивался до $1,80 \pm 0,04$ мл.

Таким образом, воспалительная реакция привела к увеличению объема лапы на $0,70 \pm 0,08$ мл (таблица 3). Препараты «Ортоф-S» и диклофенак значительно уменьшили воспалительный ответ, вызванный декстраном, по сравнению с контрольной группой, что подтверждает их выраженную противовоспалительную активность (таблица 3).

Таблица 3

Динамика эффективности препаратов «Ортоф-S», диклофенак и омепразол при декстрановом воспалении у крыс

Вес, г	Объём исходной лапки, мл	Объём лапки после введения декстрана, мл	Отёк лапки, мл	ПВА
Контрольная группа (NaCl)				
180±7,1	1,1±0,08	1,80±0,04	0,70±0,08	
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
182,5±5,7	1,0±0,07	1,36±0,1 (p<0,05)	0,36±0,05 (p<0,05)	48,5
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
180,8±6,3	1,0±0,07	1,26±0,2 (p<0,05)	0,26±0,05 (p<0,05)	62,8
Диклофенак				
181,8±8,5	1,1±0,08	1,40±0,09 (p<0,05)	0,3±0,08 (p<0,05)	57,1
Омепразол				
179,2±7,6	1,0±0,08	1,64±0,03	0,64±0,04 (p<0,05)	9

В частности, «Ортоф-S» в дозе 7 мг/кг продемонстрировал значительную эффективность, снижая воспаление на 62,8% в то время когда диклофенак

уменьшил воспаление на 57,1%. В то же время «Ортоф-S» в дозе 5 мг/кг уменьшил воспалительную реакцию на 48,5%. Омепразол также продемонстрировал способность снижать воспалительную реакцию, однако его эффективность составила 9%, что значительно ниже по сравнению с диклофенаком и «Ортоф-S».

В последующих экспериментах сравнительная эффективность препарата с кетопрофен ом была оценена на модели воспаления, вызванного каррагинином, и было установлено, что «Ортоф-S» в дозе 7 мг/кг снижал воспаление максимум на 23,35% на 5-м часу эксперимента. В частности, после введения каррагинана объем стопы в контрольной группе увеличился на 41,5% (таблица 4). В группе, получавшей «Ортоф-S», снижение воспаления составило 23,3% и 23,4% на 3-м часу эксперимента. Для сравнения, в экспериментах с использованием препарата кетопрофен, воспаление снижалось на 28% через 3 часа и на 27% через 5 часов.

Таблица 4

Противовоспалительное действие препаратов «Ортоф-S» и кетопрофен

Вес, г	Объём здоровой лапки, мл	Объём лапки после введения каррагинина, мл	Объём лапки после введения каррагинина, мл
		3 ч	5 ч
Контрольная группа (NaCl)			
191,7 ± 5,6	1,18 ± 0,07	1,8 ± 0,12	1,67 ± 0,07
«Ортоф-S», 7 мг/кг			
190 ± 7,6	1,13 ± 0,12	1,38 ± 0,14 (P<0,05)	1,28 ± 0,08 (P<0,05)
Кетопрофен			
190,3 ± 6,1	1,16 ± 0,1	1,30 ± 0,17 (P<0,05)	1,22 ± 0,05 (P<0,05)

Полученные результаты подтверждают, что «Ортоф-S» обладает выраженным противовоспалительным действием и может быть рекомендован в качестве эффективного средства в моделях асептического воспаления. Воздействие «Ортоф-S» на пролиферативную фазу воспаления было изучено с использованием модели «Cotton pellet», и была подтверждена его высокая противовоспалительная эффективность. Согласно результатам исследования, масса грануляционной ткани в контрольной группе составила 52,1 ± 6,0 мг, что было принято за 100%. В группах, принимавших «Ортоф-S», масса грануляционной ткани значительно уменьшилась: на 70,1% при дозе 5 мг/кг и на 71,4%, при дозе 7 мг/кг. В то же время диклофенак показал эффективность 68,1%, тогда как в группе омепразола этот показатель составил всего 8,8% (таблица 5).

По эффективности торможения пролиферативного процесса препарат «Ортоф-S» в дозе 7 мг/кг показал 83,7% эффективности, что значительно выше по сравнению с диклофенаком (62,3%) и омепразолом (6,7%). Предполагается, что омепразоловая структура, входящая в состав «Ортоф-S», может улучшать биодоступность диклофенака, усиливая его противовоспалительное действие. На этой основе подтверждено, что «Ортоф-S» эффективно снижает процессы экссудации и пролиферации в модели «Cotton pellet», демонстрируя преимущество по противовоспалительному эффекту перед диклофенаком.

Исходя из этого, препарат «Ортоф-S» может быть рекомендован в качестве эффективного средства при хронических формах воспаления.

Таблица 5

Противовоспалительная активность препаратов «Ортоф-S», диклофенак и омепразол

Вес, г	Масса сырых гранулём, мг	Масса сухих гранулём, мг	Торможение эксудации %	Торможение пролиферации %
Контрольная группа (вода очищенная)				
190,7±6,9	52,1±6,0	16,17±1,1	-	-
«Ортоф-S», 5 мг/кг				
191,8±6,8	25,5±3,4	11,8±1,01 (p<0,05)	70,1	62,3
«Ортоф-S», 7 мг/кг				
191,5±7,3	22,8±3,2	11,0±0,8 (p<0,05)	71,4	83,7
Диклофенак				
190,5±6,8	25,8±3,4	12,3±1,01 (p<0,05)	68,1	62,3
Омепразол				
191,3±7,2	47,5±3,9	15,1±0,7 (p<0,05)	8,8	6,7

При анализе влияния «Ортоф-S» на уровень цитокинов при воспалении, вызванном каррагенином, были выявлены изменения концентрации ключевых медиаторов воспалительного процесса – ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα. В контрольной группе крыс уровень ИЛ-1β и ИЛ-6 увеличились на 48,5%, 76,2% по сравнению с интактной группой. Эти изменения свидетельствуют о дисрегуляции иммунной системы и усилении воспалительной реакции. При этом концентрация ФНОα в контрольной группе увеличилась на 60%, что указывает на усиление процессов пролиферации и апоптоза в воспалительном процессе. Применение «Ортоф-S» способствовало снижению патологических изменений в крови крыс. Под воздействием препарата уровень ИЛ-1β снизился на 30%, а уровень ИЛ-6 снизился на 53%, что свидетельствует о повышении адаптивного ответа организма на воспаление. Кроме того, концентрация ФНОα снизилась на 27%, что подтверждает эффективность «Ортоф-S» в модуляции воспалительного процесса.

Таблица 6

Уровень цитокинов в сыворотке крови экспериментальных крыс в динамике под влиянием препаратов «Ортоф-S» и кетопрофен

Группа животных ИЛ-1β, пг/мл	Исследуемый показатель			
	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНОα, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
I группа – интактная	1,90±0,3	0,84±0,12	4,70±0,56	0,22±0,16
II группа – контроль	2,82±0,23 p1<0,001	1,48±0,23 p1<0,01	7,50±0,6 P1<0,01	0,14±0,20 P1<0,01
III группа – «Ортоф-S»	1,68±0,19 p2<0,01	0,70±0,07 p2<0,0001	5,00±0,37 p2<0,001	0,21±0,12 p2<0,05
IV группа – Кетопрофен	1,86±0,2 p2<0,01	0,82±0,05 p2<0,01	5,50±0,4 p2<0,01	0,20±0,17 p2<0,05

Примечание: p1 – достоверность к интактной группе; p2- достоверность к контрольной группе

Также было выявлено изменение уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 снизилась на 36%, в сравнении с интактной группой. С фармакотерапией препаратом «Ортоф-S» его уровень повысился на 50% (таблица 6), соответственно, что свидетельствует о повышении адаптивного ответа организма на воспаление. Применяемый для сравнения кетопрофен снизил уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α на 34%, 45%,33%, а уровень противовоспалительного ИЛ-10 цитокина повысил на 42% в сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты показывают, что «Ортоф-S» обладает более высокой эффективностью в снижении воспаления.

В связи с этим «Ортоф-S» может быть рекомендован как перспективное противовоспалительное средство.

При изучении влияния «Ортоф-S» на сосудистую проницаемость было выявлено его укрепляющее действие на сосудистую стенку. В качестве модели использовали крыс с введённым ксилолом для оценки специфических эффектов препарата. После введения красителя Эванса наблюдалась задержка изменения цвета папулы под действием «Ортоф-S». У крыс, получавших препарат, окрашивание папулы начиналось через $6,8 \pm 0,7$ минуты, тогда как в контрольной группе – через $3,9 \pm 0,4$ минуты. Это свидетельствует о том, что «Ортоф-S» замедлил окрашивание папулы на 74,3%. Кроме того, полное исчезновение окраски в контрольной группе происходило через $7,0 \pm 0,5$ минут, а в группе, получавшей «Ортоф-S», этот процесс занял $11,0 \pm 0,6$ минут, что означает увеличение продолжительности процесса на 57,1% (таблица 7).

Таблица 7

Влияние препаратов «Ортоф-S» на проницаемость стенки капилляров, при её нарушении внутрикожным введением ксилола

№ животного	Контрольная группа					
	Вес, г	Объём, мл	Время окрашивания, мин			
			Начало	%	Конец	%
M \pm m	218,3 \pm 12,1	-	3,9 \pm 0,4	-	7,0 \pm 0,5	-
«Ортоф-S», 7 мг/кг						
M \pm m	215,3 \pm 17,8	-	6,8 \pm 0,7	74,3	11,0 \pm 0,6	57,1
P-value	P > 0,5		P < 0,05		P < 0,05	

Эти данные подтверждают, что «Ортоф-S» играет важную роль в укреплении капиллярных стенок и повышении их устойчивости к внешним воздействиям. «Ортоф-S» эффективно снижает сосудистую проницаемость и укрепляет сосудистые стенки. Он может играть важную роль в стабилизации сосудистой системы и улучшении микроциркуляции.

Для оценки влияния «Ортоф-S» на болевую чувствительность использовали стандартную модель боли, вызванную уксусной кислотой. В контрольной группе после введения уксусной кислоты количество корчи в среднем был равен $30,3 \pm 1,8$ в течение 10 минут. В экспериментальной группе, где крысы получали «Ортоф-S», количество корчи снизился до $7,5 \pm 0,5$

раз, что свидетельствует о снижении болевой чувствительности на 75,3%.

При сравнении эффективности «Ортоф-S» с анальгином было установлено, что в группе, получавшей анальгин, количество «корч» движений снизилось до $7,1 \pm 0,75$ раз, что соответствует снижению боли на 76,6% (таблица 8).

Таблица 8

Анальгезирующее действие препаратов «Ортоф-S» и анальгин

Масса Животного (г)	Уксусная кислота 0,75 %	Количество корчей после введения уксусной к-ты	Эффект, %
Контрольная группа + вода очищенная			
$21,6 \pm 1,0$	0,2	$30,3 \pm 1,8$	-
Анальгин			
$21,8 \pm 0,75$	0,2	$7,5 \pm 0,5$ (p<0,05)	75,3
«Ортоф-S»			
$21,6 \pm 1,0$	0,2	$7,1 \pm 0,75$ (p<0,05)	76,6

Эти результаты подтверждают анальгезирующую эффективность «Ортоф-S», сопоставимую с анальгином. «Ортоф-S» обладает высокой эффективностью в снижении боли, демонстрируя анальгетический эффект, сопоставимый с анальгином.

Эффективность «Ортоф-S» в снижении лихорадки оценивалась с использованием модели гипертермии, вызванной пирогеналом. В контрольной группе после введения пирогенала температура тела повысилась до $39,5 \pm 0,44^\circ\text{C}$. В группе, получавшей «Ортоф-S», через 60 минут температура снизилась до $37,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$, что указывает на его быстрый и эффективный гипотермический эффект. В группе, принимавшей парацетамол, температура также снизилась до $37,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Оба препарата, «Ортоф-S» и парацетамол, эффективно уменьшали гипертермию, вызванную пирогеналом, возвращая температуру к нормальным значениям. Результаты статистического анализа (P<0,05) подтвердили достоверность их гипотермического эффекта. Более того, «Ортоф-S» показал эффективность, аналогичную парацетамолу в снижении температуры, что является важным научным обоснованием для его клинического применения.

Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в фармакотерапии хронических воспалительных заболеваний приводит к повреждению слизистой оболочки желудка. Это ограничивает дальнейшую рекомендацию НПВС. В качестве решения данной проблемы была оценена гастропротекторная эффективность препарата «Ортоф-S», состоящего из диклофенака и омепрозола, на модели гастропатии вызванной ортофеном для оценки профилактики побочных эффектов диклофенака. В результате введения диклофенака контрольной и опытным группам было вызвано повреждение слизистой оболочки желудка, а в группе, получавшей «Ортоф-S», отмечено достоверное уменьшение симптомов гастропатии по сравнению с контрольной группой. На 4-е сутки лечения общая площадь язв в группе,

получавшей «Ортоф-S», была меньше на 76,7%, а на 7-й день-80% и на 14-й - 81,2 %, чем в контрольной группе (таблица-8).

Лечение с использованием «Ортоф-S» способствовало уменьшению гастропатии, вызванной диклофенаком (ортофеном), в экспериментальной модели (таблица 9).

Таблица 9

Влияние действие препарата «Ортоф-S» на экспериментальные гастропатии крыс, вызванных ортофеном (M±m, n=6)

Показатели		Контрольная группа			«Ортоф-S»		
Дни		4	7	14	4	7	14
Размер язв, шт/мм ²	Точечные	1,2±0,5	1,8±0,45	1,9±0,5	0,52±0,47 p<0,05	0,58±0,5 p<0,05	0,57±0,2 p<0,05
	Полосовидные	1,6±0,45	1,3±0,5	1,3±0,45	0,13±0,2 p<0,05	0,04±0,3 p<0,05	0,05±0,4 p<0,05
	Общая площадь, мм ²	2,8±0,5	3,1±0,61	3,2±0,45	0,65±0,47 p<0,05	0,62±0,71 p<0,05	0,61±0,71 p<0,05

Примечание: достоверность по сравнению с контролем при p<0,05

В контрольной группе, принимавшей диклофенак, наблюдались выраженные повреждения слизистой оболочки, тогда как в группе, получавшей «Ортоф-S», симптомы гастропатии были значительно уменьшены. На 4-й день площадь язв в группе, получавшей «Ортоф-S», уменьшилась на 76,7%. На 7-й день объем язв снизился на 80% по сравнению с контрольной группой. К 14-му дню антигастропатическая эффективность составила 81,2%.

Результаты исследования показали, что неблагоприятное воздействие диклофенак а на слизистую оболочку желудка в значительной степени устранялось при использовании «Ортоф-S», так как в нём содержится омепразол.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат «Ортоф-S» может быть рекомендован для профилактики и лечения ревматоидного артрита и других хронических воспалительных заболеваний, а также гастропатий, сопутствующих традиционному лечению данных заболеваний.

В ходе исследования была оценена способность «Ортоф-S» влиять на желудочную секрецию и выявлено, что он снижает объем желудочного сока, повышенный под воздействием диклофенак а. В течение 4, 7 и 14 дней проводилась оценка объема желудочного сока и уровня кислотности. Согласно результатам исследования, в интактной группе объем желудочного сока составлял 2,50±0,08 мл, тогда как в группе, получавшей диклофенак, этот показатель увеличился до 2,98±0,04 мл, что указывает на рост секреции на 22,8%. В группе, принимавшей «Ортоф-S», объем желудочного сока снизился до 2,28±0,04 мл, что свидетельствует о его способности уменьшать секрецию на 22% (таблица 10).

7-й день лечения объем желудочного сока в группе, получавшей диклофенак, увеличился на 24,7%, тогда как «Ортоф-S» снизил этот показатель

на 22%. К 14-му дню лечения диклофенак вызвал увеличение желудочной секреции на 25%, в то время как «Ортоф-S» снизил этот показатель на 27,6%.

Таблица 10

Влияние диклофенака с ИПП на объем и кислотность желудочного сока у экспериментальных животных

Серия опытов	Объем жел. сока (мл)	Объем жел. сока (мл) 7 сутки	Объем жел. сока (мл) 14 сутки	Титрование 0,1 № NaOH (мл)	TE
1-я (интактные)	2,32±0,02	2,38±0,03)	2,40±0,02	0,50±0,01	100
2-я (контрольная)	2,85±0,05 P1< 0,05	2,97±0,04 P1< 0,05	3,12±0,04 P1< 0,01	0,61±0,04 P1< 0,05	122
3-я («Ортоф-S», 7 мг/кг)	2,28±0,04 P2< 0,05	2,32±0,06 P2< 0,05	2,26±0,3 P2< 0,01	0,37±0,04 P1; P2< 0,01	26

P1- разница к интактным группам; P2- разница к контрольной (2-я) группе

В группе, принимавшей «Ортоф-S», уровень рН повысился до 3–4, что свидетельствует о снижении кислотности желудочной среды и переходе к слабощелочному состоянию. Это подтверждает эффективность омепразола, входящего в состав препарата, как ингибитора протонного насоса, обеспечивающего защиту слизистой оболочки желудка и снижение кислотности.

Полученные результаты подтвердили высокую эффективность «Ортоф-S» в предотвращении гастропатии, вызванной диклофенак ом. Препарат обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и нормализацию уровня кислотности у пациентов, принимающих НПВП. Кроме того, применение «Ортоф-S» может рассматриваться как более эффективная и удобная терапевтическая стратегия по сравнению с отдельным приемом диклофенака и омепразола.

Оценка эффективности «Ортоф-S» в модели гастропатии, вызванной ацетилсалициловой кислотой, подтвердила его выраженное гастропротекторное действие. Согласно результатам исследования, у крыс в контрольной группе после трехдневного приема ацетилсалициловой кислоты на слизистой оболочке желудка образовались мелкие точечные и полосовидные язвы общей площадью 17,9±4,6 мм² (P<0,001). В группе интактных животных повреждений слизистой оболочки не наблюдалось. В группе, получавшей «Ортоф-S», язвы были в форме мелких точек, общая площадь составила всего 0,1 ± 0,003 мм² (P<0,01), что свидетельствует о защитном эффекте препарата на слизистую оболочку желудка. Данный показатель свидетельствует о том, что препарат оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка (таблица 11). При приеме омепразола в дозе 2 мг/кг наблюдалось аналогичное снижение язвенного процесса, при этом площадь язв составила 0,3 ± 0,02 мм² (P<0,05). Различия в эффективности между «Ортоф-S» и омепразолом не было статистически значимым (P > 0,5).

Таблица 11

Сравнительное исследование влияния «Ортоф-S» и омепразола на язвенную болезнь желудка, индуцированную ацетилсалициловой кислотой

Показатели		Интактная группа	Контрольная группа	«Ортоф-S»	Омепразол
Вес, гр		202,5±10,8	198±9,0	194,7±10,8	203±12,9
Размер язв, шт/мм ²	Точечные	-	16,6±4,6	0,16±0,02 ^{xy}	0,3±0,01 ^x
	Полосовидные	-	3±3,3	-	-
	Общая площадь, мм ²	-	17,9±4,6	0,1±0,03 ^{xy}	0,3±0,02 ^x

Примечание: ^x - достоверная разница по сравнению с контрольной группой $p < 0,001$;

^y - достоверная разница по сравнению с сравнительной группой $p < 0,05$

Полученные данные подтверждают, что компонент омепразол в составе «Ортоф-S» (Узбекистан) обладает такой же биологической активностью, как и омепразол (Беларусь), что свидетельствует об их эквивалентности. В связи с этим «Ортоф-S» может быть рекомендован в качестве эффективного гастропротектора при язвенных процессах, вызванных ацетилсалициловой кислотой.

Исследования доклинических токсикологических свойств препарата «Ортоф-S» были изучены токсические эффекты, связанные с его длительным приемом. В рамках исследований хронической токсичности было отмечено отсутствие отрицательного влияния на общее состояние и изменение веса препарата, вводимого перорально крысам в дозах 7 мг/кг, 15 мг/кг и 150 мг/кг в течение 6 месяцев.

Результаты исследования показали, что при увеличении терапевтической дозы «Ортоф-S» в 20 раз при длительном применении существенных токсических эффектов не наблюдалось (таблица 12).

Таблица 12

Состав периферической крови белых крыс через после 6 мес введения «Ортоф-S»

№	Показатели	Дозы препарата, мг/кг			
		Контроль	7	15	150
1	Гемоглобин, г/%	14,0±0,2	13,6±0,3	13,5±0,3	13,3±0,2 ^x
2	Эритроциты, лн/мкл	7,05±0,2	6,8±0,3	6,4±0,2 ^x	6,3±0,4 ^x
3	Тромбоциты, тыс/мкл	728,7±2,4	732±5,0	736,2±5,4	741,8±3,7
4	Лейкоциты, тыс/мкл	10,1±1,1	10,5±0,9	10,4±0,7	10,6±0,7

Примечание: достоверность к контрольной группе при $p < 0,05$

Таким образом, можно сделать научные выводы о том, что «Ортоф-S» безопасен для длительного терапевтического применения в высоких дозах. В рамках эксперимента по изучению влияния постоянного введения препарата «Ортоф-S» на состав периферической крови у подопытных животных

контролировали изменение количества тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина.

Результаты исследования показали, что количество гемоглобина и эритроцитов в крови снизилось на 8-10% по сравнению с контролем.

Не выявлено статистической разницы ($p < 0,05$) между изменениями уровней биомаркеров, связанных с цитолизом и холестаазом при лечении «Ортоф-S». Кроме того, при длительном приеме препарата на структуру и функции внутренних органов не оказывал токсического влияния. Экспериментально также доказано, что препарат не вызывает кумуляции и не обладает местно-раздражающим, сенсибилизирующими действиями.

ВЫВОДЫ

В результате исследования, проведенного по теме «Оценка фармакологической эффективности препарата «Ортоф-S» при асептическом воспалении» на докторскую диссертацию доктора философии (PhD), были представлены следующие выводы:

1. «Ортоф-S» продемонстрировал достоверную эффективность, при дозировке 7 мг/кг по сравнению с контрольной группой на моделях воспаления индуцированного различными флогогенными агентами, а также и на фазы пролиферации, экссудации.

2. Исследование влияния препарата «Ортоф-S» на уровень цитокинов в крови лабораторных животных показало достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 на 27% и 53% соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а также снижение уровня ИЛ-1 β на 30% и увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 50%, также влияние на устойчивость сосудистой стенки капилляров к внешним воздействиям, подтверждают потенциал препарата модулировать иммунный ответ.

3. Эффективность в снижении болевой реакции и температуру тела «Ортоф-S» вызванной уксусной кислотой и пирогеналом, показал свою эффективность в 76,6% и 5,7%, что подчеркивает его потенциал в анальгетической и в менее степени жаропонижающей терапии.

4. По результатам полученных на моделях экспериментальных гастропатиях вызванных НПВС и исследования желудочного сока, «Ортоф-S» достоверно оказал гастропротекторное действие что является основанием для рекомендации этой комбинации при лечении хронических воспалительных заболеваний, особенно в его профилактике.

5. «Ортоф-S» не вызывает сенсибилизирующего, кумулятивного, местно-раздражающего действия и при его длительном введении не наблюдается отрицательное влияние на форменные элементы периферической крови, биохимических показателей и внутренних органов экспериментальных животных.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ON
AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YUNUSOVA MALIKAXON SAIDXABIBOVNA

**EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL EFFICACY OF THE
DRUG «ORTOF-S» IN ASEPTIC INFLAMMATION**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology

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

TASHKENT - 2025

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registeped in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2021.1.PhD/Tib1724.

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summapy)) posted on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and the information and educational portal "ZiyoNET" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Allayeva Munira Jurakulovna**
Doctor of biological Sciences, Professor

Official opponents: **Zufarov Pulat Saatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Fayzieva Ziyoda Turaevna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading opganization: **Tashkent pediatric medical institute**

The dissertation defense will take place «____» _____ 2025 at _____ houps at the meeting of the Scientific Council 04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazapsky distpict, Fapobi stp., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.pu).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registeped №. ____). (Address: 2, Farobiy str., Almazar distpict, Tashkent, 100109. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation has been sent out «____» _____ 2025 year.
(Mailing protocol no. ____ from «____» _____ 2025 year)

A.G. Gadaev

Chaipman of the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretapy of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alavi

Chaipman of the scientific seminap at the Scientific Council for Awarding Academicr, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

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

The aim of the research work: To evaluate the anti-inflammatory efficacy of the combined «Ortof-S» and its gastroprotective effect aimed at reducing the risks associated with the use of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs.

The object of the research work: the tableted medicinal products «Ortof-S», Diclofenac (OOO Ozon, Russia), Analgin (OAO Borisov Plant of Medical Preparations, Belarus), Paracetamol (OAO Pharmstandapd Lekspedstva, Russia), Omeprazole (OAO Borisov Plant, Belarus), Ketanaim (NEOUNIVERSE LLP, London, UK), as well as laboratory animals used in preclinical studies.

The scientific novelty of the research work is following:

For the first time, the superiority of anti-inflammatory efficacy ($p < 0.01$) of a new drug consisting of diclofenac and omeprazole at a dose of 7 mg/kg in acute inflammation with carrageenan, formalin, dextran over the reference drug diclofenac was shown, which allows it to be used as an alternative drug to diclofenac;

It was found that «Ortof-S» exhibits high anti-inflammatory activity, reducing the level of serum interleukin-6 by 53%, the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) by 27% ($p < 0.05$), interleukin-1 β by 30% and increasing the level of anti-inflammatory cytokine interleukin-10 by 50%;

It has been proven that «Ortof-S» has an analgesic effect similar to analgin, reducing the pain process caused by acetic acid by 76.6%, like paracetamol it reduces the elevated body temperature caused by pyrogenal, and its analgesic effect exceeds the antipyretic effect; Compared with diclofenac used in monotherapy, the gastroprotective effect of the combined drug «Ortof-S» was manifested in a decrease in erosive lesions of the stomach and the amount of gastric juice in experimental gastropathy ($p < 0.01$), which gives reason to recommend this combination for gastropathy caused by NSAIDs, as well as in the treatment and prevention of chronic rheumatoid inflammatory diseases.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained in assessing the pharmacological effectiveness of the new drug, consisting of diclofenac and omeprazole:

First scientific novelty: For the first time, the superiority of the anti-inflammatory effectiveness of the new drug «Ortof-S» at a dose of 7 mg / kg, consisting of diclofenac and omeprazole, was established in experimental studies of acute inflammation caused by carrageenan, formalin and Borisov, as well as in the exudative and proliferative phases of chronic inflammation in comparison with the drug diclofenac, which allows its use as an alternative to diclofenac. The Scientific Laboratory «Innovative Pharmaceutical Compounds» of the Tashkent Pharmaceutical Institute was put into operation by order No. 669 dated November 25, 2024, and the Scientific Laboratory of Biochemistry of the Tashkent Pediatric Medical Institute by order No. 630 dated November 29, 2024 (Conclusion No. 13/33 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated March 10, 2025). Social efficiency: the effectiveness of the new local production

of the drug in acute and chronic inflammation allows for the treatment of the disease in patients, the prevention of complications, a reduction in the number of disabilities and mortality. Economic efficiency: The high efficiency of the drug «Ortof-S» is explained by its ability to reduce the costs of pharmacotherapy for acute and chronic inflammation, reducing the number of days of outpatient and inpatient treatment. Conclusion: the anti-inflammatory efficacy of the combined drug diclofenac and omeprazole expands the scope of NSAIDs in medicine and provides grounds to recommend it for the treatment and prevention of inflammation.

The second scientific novelty: It was established that «Ortof-S» reduces the level of serum interleukin-6 by 53%, tumor necrosis factor α (TNF- α) by 27% ($p < 0.05$), interleukin-1 β by 30% and increases the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 by 50%, demonstrating high anti-inflammatory activity. Introduced into practice by orders No. 669 of the Scientific Laboratory of Innovative Pharmaceutical Compounds of the Tashkent Pharmaceutical Institute dated November 25, 2024 and order No. 630 of the Scientific Laboratory of Biochemistry of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated November 29, 2024 (Conclusion No. 13/33 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated March 10, 2025). Social efficiency: The drug «Ortof-S» is of great practical importance in the areas of therapy aimed at treating chronic inflammatory diseases. Economic efficiency: The vasoconstrictive, antipyretic, analgesic effect of the drug can reduce the number of disabilities and increase the working capacity of patients. Conclusion: Conservative treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and other chronic inflammatory diseases with the drug «Ortof-S» allows to reduce swelling in the joints, relieve pain, prevent the development of gastropathy, improve the quality of life of patients.

Third scientific novelty: It has been proven that «Ortof-S» has an analgesic effect similar to analgin, reducing the pain process caused by acetic acid by 76.6%, reduces elevated body temperature caused by pyrogenal as well as paracetamol, and its analgesic effect exceeds its antipyretic effect. This has been put into practice by order No. 669 of the Scientific Laboratory of Innovative Pharmaceutical Compounds of the Tashkent Pharmaceutical Institute dated November 25, 2024 and order No. 630 of the Scientific Laboratory of Biochemistry of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated November 29, 2024 (Conclusion No. 13/33 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated March 10, 2025). Social efficiency: The recommendation of the drug «Ortof-S» for gastropathy caused by NSAIDs for the treatment and prevention of chronic rheumatoid inflammatory diseases is the basis for reducing the number of disabilities. Economic efficiency of scientific development: the high gastroprotective efficacy of the local drug «Ortof-S» is explained by its ability to reduce the costs of pharmacotherapy of acute and chronic inflammatory diseases, reduce the number of days of outpatient and inpatient treatment. Conclusion: the use of the combination drug diclofenac and omeprazole in medicine allows us to

recommend it for gastropathy caused by NSAIDs, for the treatment and prevention of chronic rheumatoid inflammatory diseases.

The fourth scientific novelty: Compared with diclofenac used in monotherapy, the gastroprotective effect of the combination drug is explained by the fact that it reduces erosive lesions of the stomach and the amount of gastric juice in experimental gastropathy ($p < 0.01$), which is the basis for recommending this combination for the treatment and prevention of gastropathy caused by NSAIDs, chronic rheumatologic inflammatory diseases. Order of the Scientific Laboratory of Innovative Pharmaceutical Compounds of the Tashkent Pharmaceutical Institute

Structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of used literature. The volume of the dissertation was 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Аллаева М.Ж., Юнусова Х.М., Жалолиддинова М.Ш., Юнусова.М.С. Исследование биоэквивалентности и биодоступности таблеток на основе диклофенак а натрия с ИПН // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2019. -№4. -Б.90-93 (14.00.00 №6)
2. Аллаева М.Ж., Юнусова Х.М., Юнусова.М.С. Доклиническое изучение противоязвенной активности препарата “Ортоф -S”// Инфекция, Иммуитет и Фармакология. –Ташкент, 2020. - №2.- С.7-10 (14.00.00 №15)
3. Allaeva M.J., Yunusova M.S. Study of anti-infammatopy effect of comparative drugs by method “Cotton pellet” // Intepnational Joupnal of Psychosocial Pehabilitation. -2020. -Vol. 24. -Issue 10. -P.4121-4125 (Scopus)
4. Allaeva M.J., Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Study of anti-inflammatory activity of “Optof-S” tablets // Intepnational Joupnal of Membrane Science and Technology. -2023. -Vol. 10. -No. 2. -P 3515-3522 (Scopus)

II бўлим (II часть; II part)

5. Аллаева М.Ж., Юнусова Х.М., Жалолиддинова М.Ш., Юнусова.М.С. Исследование острой токсичности таблеток «Ортоф-S» // ЮКМА Вестник. - Казахстан, 2019. -№3(87).Т-IV. -С.84-88.
6. Аллаева М.Ж., Юнусова Х.М., Юнусова.М.С. Комбинированный препарат «Ортоф-S» в ревматоидной терапии // Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск. -Санкт-Петербург. -2020. - С.321-323 (15.00.00 №8)
7. Аллаева М.Ж., Юнусова.М.С. Фармакологическое исследование таблеток «Ортоф - S» // VII Международного научно-практического журнала «Global Science and Innovations 2019: Centpal Asia».-Казакстан.-2019.-96-98.
8. Аллаева М.Ж., Юнусова.М.С. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением препаратов на основе диклофенак а // натрия “Фармацевтика соҳасинин бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (Халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари).-Тошкент.-2019.-Б.384-386.
9. Аллаева М.Ж., Юнусова.М.С. Изучение влияние препарата «Ортоф-S» на декстрановое воспаление // (Материалы международной научно-практической конференции) «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» Ташкент.- 2020.-С.381-383.
10. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Изучение влияние препарата «Ортоф-S» на сосудистую проницаемость // (Материалы международной научно-практической конференции) «Современное состояние

фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» Ташкент.- 2020.- С.383-384.

11. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. К вопросу доклинической исследования комбинированного препарата с НПВС //«Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харьков.-2020.- С.650.

12. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Влияние таблеток «Ортоф-S» на процессы эксудации и пролиферации при экспериментальной модели // «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2020.-С.651.

13. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Изучение влияние препарата «Ортоф -S» на температуру тела //“Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, pprospects” Matepials of the III Intepnational Scientific and PRACTICAL Intepnet Confepence, КНАРКIV -2021.-С. 385-386.

14. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Studying the influence of the ppreparation «Optof-s» on pain sensitivity //“Pharmaceutical science and practice: pproblems, achievements, pprospects” Matepials of the III Intepnational Scientific and PRACTICAL Intepnet Confepence, КНАРКIV -2021.-С. 273-274.

15. Аллаева М.Ж., Юнусова Х.М., Жалолитдинова М.Ш. К вопросу доклинических исследований рекомендуемых таблеток «Ортоф-S» // «Молодая фармация – потенциал будущего» (XII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием) Санкт-Петербург.-2022.-С.438-441.

16. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Изучение аллергизирующего действия препарата «Ортоф-S» // Материалы IV международной научно практической конференции, “Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы”.-Ташкент.-2023.-Б.331-332.

17. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Противоязвенное действие рекомендуемых таблеток «Ортоф-S» // Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 4(2 (Special Issue), Сборник материалов научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии», Ташкент- 2024.-С.429–431.

18. Allayeva M.J., Jaloliddinova M.Sh. Studying of the local ippitant effect of «Ortof-S» tablets // «Pproblems and achievements of modepbn biotechnology» Matepials of the IV Intepnational Scientific and PRACTICAL Intepnet Confepence, КНАРКIV -2024.-С. 135-136.

19. Аллаева М.Ж. Юнусова.М.С. Методы оценки фармакологической эффективности препарата «Ортоф-S» при асептическом воспалении // Методическая рекомендация. –Ташкент, 2024.-С.14.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/25.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.