

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЎРОЗОВ НУРИДДИН ЭЛМУРАТОВИЧ**

**КОЛХИПРИТ-НЕО ПРЕПАРАТИНИНГ ЎСМАГА ҚАРШИ  
ФАОЛЛИГИ ВА ТОКСИКОЛОГИЯСИНИ ЎРГАНИШ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

**14.00.14 – Онкология**

**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 phylosophy (PhD)**

**Ўрозов Нуриддин Элмуратович**

Колхиприт-нео препаратининг ўсмага  
қарши фаоллиги ва токсикологиясини  
ўрганиш (экспериментал тадқиқот) ..... 3

**Урозов Нуриддин Элмуратович**

Изучение противоопухолевой активности  
и токсикологии препарата колхиприт-нео  
(экспериментальное исследование) ..... 27

**Urazov Nuriddin Elmuratovich**

The study of the antitumor activity and  
toxicology of the drug colchiprit-neo  
(experimental work) ..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 55

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЎРОЗОВ НУРИДДИН ЭЛМУРАТОВИЧ**

**КОЛХИПРИТ-НЕО ПРЕПАРАТИНИНГ ЎСМАГА ҚАРШИ  
ФАОЛЛИГИ ВА ТОКСИКОЛОГИЯСИНИ ЎРГАНИШ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

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

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Ибрагимов Шавкат Нарзикулович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Ходжаев Абдувоҳид Валиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Хашимова Зайнат Саттаровна**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент тиббиёт академияси**

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

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказда танишиш мумкин ( \_\_\_\_\_ -сон билан рўйхатдан ўтказилган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 йилда.  
(2025 йил “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ -сонли юбориш протоколи реестри).

**М.Н.Тилляшайхов**

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

**А.А.Адилходжаев**

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

**М.Х.Ходжибеков**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Бугунги кунда дунёда хавфли ўсма билан касалланиш йилдан-йилга ошиб бормоқда ва ижтимоий аҳамиятга эга касалликлар сирасига кирувчи хавфли ўсмаларга қарши кураш катта аҳамиятга эга. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, «...дунё бўйича 2022 йилда 19 976 499 нафар янги онкологик беморлар аниқланган бўлиб, йил давомида 9 743 832 нафар вафот этган...»<sup>1</sup>. Онкологик касалликларни асосий даволаш усулларида бири кимёвий препаратлар билан даволашдир. Ҳозирда ўсмага қарши кўплаб кимёвий препаратлар яратилганлигига қарамадан янги препаратларни яратиш ўсмага қарши курашнинг ажралмас қисмидир. Холбуки, аксарият мавжуд кимёвий воситаларга вақт ўтиши билан ўсмаларда резистентлик пайдо бўлади ва даволаш самараси сезиларли пасаяди. Анъанавий цитостатик препаратлардаги юқори токсиклик даражаси ҳамда ён таъсирларнинг кўплиги, янги кам токсиклик даражасига эга, резистентликни енгиб ўта оладиган селектив препаратлар яратилиши бўйича назарий ва клиник тадқиқотлар олиб борилиши муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда сўнгги йилларда онкология соҳасида кам токсик ва юқори самарали янги ўсмага қарши дори воситаларини яратиш бўйича кенг кўламли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, хавфли ҳужайраларга аниқ таъсир этувчи, нормал тўқималарга зарари кам бўлган препаратларни ишлаб чиқишдир, молекуляр биология, фармакогеномика ва биоинформатика соҳаларидаги ютуқлар орқали саратон ривожланишида иштирок этувчи янги сигнал йўллари аниқланди ва уларга йўналтирилган ингибиторлар, иммун жавоб назоратини модуляция қилувчи агентлар, антиангиоген воситалар ва мутацияга хос препаратлар ишлаб чиқиш бўйича изланишлар олиб борилмоқда. Дорига чидамликни енгиш мақсадида турли таъсир механизмларига эга агентларни биргаликда қўллаш синергетик таъсирни бераётгани аниқланди. Индивидуал ёндашув тамойили асосида молекуляр профилаштиришга таянилган шахсий даволаш схемалари ишлаб чиқилмоқда. Иммун тизимини фаоллаштирувчи ва ўсмага қарши иммун жавобни кучайтирувчи, маҳаллий ўсимлик хомашёларидадан иммуномодулятор препаратлар яратишга катта эътибор қаратилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратадбирлар изчил амалга оширилмоқда. 2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналиши доирасида аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш мақсадида «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> бўйича вазифалар

<sup>1</sup>[https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&types=0](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&types=0)

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 2022 йил 28 январдаги № ПФ-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида».

белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, анъанавий цитостатик препаратлардаги юқори токсиклик даражаси ҳамда ён таъсирларнинг кўплиги, янги кам токсиклик даражасига эга, резистентликни енгиб ўта оладиган селектив препаратлар яратилиши бўйича назарий ва клиник тадқиқотлар олиб борилишини муҳим аҳамият касб этмоқда. Бу йўналишда янги, ҳар томонлама мукамал, беморларнинг яшаш сифат кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатадиган, замон талабларига мос, маҳаллий хом ашёдан ўсмага қарши дори препаратларини яратиш тадқиқотлар замонавий онкологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Юқорида келтирилган фикрлар ушбу муаммонинг долзарблигини яна бир бор тасдиқлайди ва мазкур йўналишда илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда дунёнинг етакчи илмий марказларида илмий тадқиқотларнинг устувор йўналишларидан бири бу ўсманинг дори воситаларига чидамлилигини ўрганиш назарий ва амалий онкологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлган ва бўлиб қолади. Антимитотик ўсмага қарши дорилар даври колхицин алкалоиди билан бошланди. Унинг таъсири таъсир механизми ўхшаш бўлган табиий келиб чиқишли ўсмага қарши дорилар Vinca алкалоидлари ва уларнинг виндезин ва навельбин каби ҳосилалари, этопозид ва тенипозид каби подофиллотоксин лактон унумлари, таксол ва таксотер каби таксанлардан яхши эканлиги аниқланди (Турсунова Н.В. ва бошқ. 2018й., Van Asperen J. et all. 1996). Ҳозирда дунёда токсиклиги пастроқ ва фаоллиги юқори бўлган колхицин ҳосилаларини яратишга катта эътибор қаратилмоқда (Shi Qian. et all. 1998, Bane S. et all. 2009, Kim S.K. et all. 2013) ва бошқалар.

Республикамизда шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИОваРИАТМ ўсмага қарши препаратларини ишлаб чиқиш лабораториясида синтез ишлари олиб борилди ва колхицин ва колхамин трополон алкалоидлари асосида олинган янги бирикмаларнинг биологик хусусиятлари ўрганилмоқда (ЕникееваЗ.М., 2016). Колхицин ҳосилаларини бир нечтаси токсиклик ва ўсмага қарши фаоллигини *in vivo* ўрганилди. Ҳайвонларнинг 6 та кўчирилган ўсма штамларида колхиприт (К-20) ўзининг юқори самарадорлиги билан ажралиб турди. Колхипритни чуқур ўрганиш учун АҚШ Миллий саратон институтида (NCI USA) 60 та инсон саратон линияларида ўтказилган *in vitro* тадқиқотларда препаратнинг аксарият субпанелларда (Курбанова О.И., 2014) ўсмага қарши юқори фаоллиги асос бўлди. Препаратнинг цитотоксик фаоллиги  $10^{-4}$ М/л, яъни 55 мг/кг бўлганда кузатилади, бунда олдин ўтказилган тадқиқотлар натижасига кўра қорин бўшлиғига юборилганда токсиклиги 54 мг/кг ни ташкил қилган ҳолда препарат фаоллиги 3 - 5 мг/кг да ўрганилган. Мазкур тадқиқотда ушбу препарат перорал қўлланишда ўрганилган.

Янги препаратни ўрганишда олинган ижобий характеристика уни келажакда АҚШ Миллий саратон институти тавсиясида келтирилган 9 турдаги ўсмалар, жумладан меланома, бўйрак, простата, ўпка, сут бези, колоректал саратонларини даволашда кенг қўллаш истиқболларини очади. Ушбу препаратни ўсмага қарши фаоллигини қорин бўшлиғига юбориладиган шакли ҳамда клиникада кенг қўлланиладиган, турли таъсир механизмига эга сантимитотик, алкилловчи, топоизомеразаларга таъсир кўрсатувчи анъанавий кимёвий дорилар билан солиштириб ўрганиш лозим. Бундан ташқари унинг узок вақт қўлланганда хавфсизлик даражасини ҳам ўрганиш учун долзарб муаммоси ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг "Маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан янги ўсмага қарши препаратларни яратиш" (Дековин янги ўсмага қарши препаратини такомиллаштириш, турли локализацияли ўсмалар учун ишлаб чиқилган Декоцин ва Колхиприт препаратларининг янги дори шакллари яратиш) мавзусидаги ИТСС-10 – сонли илмий лойиҳаси асосида бажарилди.

**Тадқиқотнинг мақсади:** Колхиприт-нео препаратининг перорал қўллашда ўсмага қарши фаоллиги ва токсикологик таъсирини қиёсий ўрганишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Колхиприт-нео препаратининг токсик ва терапевтик дозаларини аниқлаш;

Колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллигини ўсмаларни кўчириб ўтказишдан кейинги эрта ва кечки даврларда, ҳамда камроқ дозада юборишда ўрганиш;

турли ўсма штаммларида колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллигини анъанавий цитостатиклар билан солиштириб ўрганиш;

Колхиприт-нео препаратининг иммунитетга таъсирини ўрганиш;

янги колхиприт-нео препарати токсикологик тадқиқотларини ўтказиш.

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

**Тадқиқотнинг предмети** бўлиб Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИОваРИАТМ ўсмага қарши дориларни яратиш лабораториясида колхициндан синтез қилинган колхаметин-нео препарати олинди.

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

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

экспериментда парентерал юборилганидан ўсмага қарши дори колхиприт-неонинг сурункали токсиклиги, иммуномодуляция қон ҳосил қилиш кўрсаткичларига таъсир кўрсатмаслиги юқори дозаларда кам токсиклиги ҳисобига қўллаш мумкинлиги исботланган;

стандарт кимё терапия препаратлари билан солиштирганда, интрапариетал юбориладиган шакли ўсма хужайраларида митотик жараёнини бузилишига олиб келиши ҳисобига колхиприт-неони юқори цитостатик фаоллиги исботланган;

экспериментда юклама билан перорал усулда колхиприт-нео препаратни қабул қилганда 2 ва 4 даражали токсиклик ошиши, жигар ва бўйраклар фаолиятига салбий таъсир қилиши ҳисобига, терапевтик дозаларда ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия билан қўлланилиши исботланган;

ўсмага қарши экспериментал дори-воситаси колхиприт-нео Т-хужайрали ва В-хужайрали иммунитет индукцияси ва иммуномодуляцион таъсирини стимуляцияси, ўсмага қарши антитаначалар ишлаб чиқарилиши ҳисобига ўсмага қарши юқори фаоллиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

колхиприт-нео препаратининг перорал қўллаганда унинг қорин бўшлиғига юборишдаги вариантига нисбатан препаратни дозасини ошириш имконияти пайдо бўлди, бунда унинг ўсмага қарши фаоллиги ошиши билан бир қаторда токсиклик даражаси сезиларли камайиш таъсири борлиги аниқланган.

препаратнинг узоқ вақт, яъни 30 кун давомида терапевтик дозада қўллагандаги сурункали токсикликни ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар колхиприт-неонинг нисбатан хавфсизлигини аниқланган;

янги препаратни ўсма хужайраларига таъсирини ўрганиш бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқилди ва келажакда колхиприт-нео препаратининг перорал шаклда амалиётда фойдаланиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** экспериментал онкология, токсикологиянинг қўлланиладиган усуллари ва кимётерапевтик, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари ни ўтказиш учун етарли миқдордаги ҳайвонлар билан тасдиқланган, статистик ишлов бериш олинган натижаларнинг ишончлилиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, яратилган алкилловчи таъсирга эга бўлган кам токсиклик даражали янги цитостатик препарат иммунитет кўрсаткичларини оширган ҳолда одам ўсмаларининг 9 та локализациясида *in vitro* тадқиқотларда ҳамда ҳайвонларнинг 6 турдаги турли ўсма штамларида юқори ўсмага қарши фаолликни ошириши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти даволаш самарадорлигини ошириш учун янги ўсмага қарши препаратни қўллаш мақсадга мувофиқлигини исботлашдан иборат, чунки унинг фаоллиги кўп сонли тижорат цитостатикларига қараганда юқори ва ножўя таъсир даражаси билан пастроқ изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 мартдаги 13/11-сон қарорига кўра:

*Биринчи илмий янгилик:* экспериментда парентерал юборилганидан ўсмага қарши дори колхиприт-неонинг сурункали токсиклиги, иммуномодуляция қон ҳосил қилиш кўрсаткичларига таъсир кўрсатмаслиги юқори дозаларда кам токсиклиги ҳисобига қўллаш мумкинлиги исботланганлиги Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети қошидаги Биофизика ва биокимё институти амалиётига 2024 йил 15 ноябрдаги 24/1-й/б-сонли буйруқ билан ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг Термез филиали амалиётига 2024 йил 28 ноябрдаги 46-Т-сонли буйруғи билан тадбиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* янги колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллиги, сурункали токсиклиги ва иммуномодуляция қилиши экспериментда ўрганилганда, препаратнинг кам токсиклиги, қон ҳосил қилиш кўрсаткичларига деярли таъсир кўрсатмаслиги уни юқори дозаларда ҳам қўллаш имкониятини бериши ўсма касалликларни даволаш имконини оширади. *Иқтисодий самарадорлиги:* янги колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллиги, сурункали токсиклиги ва иммуномодуляция қилиши экспериментда ўрганилганда, препаратнинг кам токсиклиги, қон ҳосил қилиш кўрсаткичларига деярли таъсир кўрсатмаслиги уни юқори дозаларда ҳам қўллаш имкониятини бериши мамлакатимиз олимлари томонидан яратилиши ва унинг қўллаш дозаларини белгиланиши келажакда унинг клиник тадқиқотлар ўтказилишини таъминлайди. *Хулоса:* маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан янги ўсмага қарши фаол препаратнинг яратилиши ва унинг терапевтик дозаларини аниқланиши кейинги босқич тадқиқотларга имкон беради.

*Иккинчи илмий янгилик:* стандарт кимё терапия препаратлари билан солиштирилганда, интрапариетал юбориладиган шакли ўсма хужайраларида

митотик жараёнини бузилишига олиб келиши ҳисобига колхиприт-неони юқори цитостатик фаоллиги исботланганлиги Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети қошидаги Биофизика ва биокимё институти амалиётига 2024 йил 15 ноябрдаги 24/1-й/б-сонли буйруқ билан ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг Термез филиали амалиётига 2024 йил 28 ноябрдаги 46-Т-сонли буйруғи билан тадбиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* хайвонларда олиб борилган тадқиқотларда перорал юборилган колхиприт-нео препаратининг юқори даражада ўсмага қарши фаоллиги онкологик беморларни даволаш имкониятини оширади. *Иқтисодий самарадорлиги:* перорал юборилган колхиприт-нео препаратининг юқори даражада ўсмага қарши фаоллигининг исботланиши унинг устида кенг тадқиқотлар олиб борилишини ва натижада импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтириш имконини берувчи маҳаллий цитостатик дори воситасини ишлаб чиқариш имкониятини беради ва давлат бюджетидан кимёвий препаратларга ажратиладиган маблағнинг 20% ини иқтисод қилиш имконини беради. *Хулоса:* биринчи марта колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллиги 6 та ўсма кўчирилган сичқон ва каламушларнинг штаммларида ўсма кўчириб ўтказилгандан кейинги эрта ва кеч даврларда қорин бўшлиғига юбориладиган шакли ҳамда клиникада кенг қўлланиладиган анъанавий кимёвий дорилар билан солиштириб ўрганилганда перорал юборилган колхиприт-нео препаратининг юқори даражада ўсмага қарши фаоллиги ва амалиётда кенг қўлланиладиган анъанавий цитостатиклар билан таққослаганда колхиприт-нео препаратининг юқори цитостатик таъсири кузатилган.

*Учинчи илмий янгилик:* экспериментда юклама билан перорал усулда колхиприт-нео препаратни қабул қилганда 2 ва 4 даражаси токсиклик ошиши, жигар ва бўйрақлар фаолиятига салбий таъсир қилиши ҳисобига, терапевтик дозаларда ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия билан қўлланилиши исботланганлиги Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети қошидаги Биофизика ва биокимё институти амалиётига 2024 йил 15 ноябрдаги 24/1-й/б-сонли буйруқ билан ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг Термез филиали амалиётига 2024 йил 28 ноябрдаги 46-Т-сонли буйруғи билан тадбиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* каламушлар 30 кун давомида перорал усулда колхиприт-нео препаратини қабул қилганда сурункали токсиклик даражасини ўрганиш препаратнинг дозасига боғлиқлигини кўрсатди, ҳамда терапевтик дозада препарат токсик таъсир кўрсатмаслиги препаратни инсонларда кам токсиклик билан қўллаш имкониятларини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* аксарият қўлланиладиган кимёвий воситалар организмда токсик салбий таъсир кўрсатиши маълум ва бу режалаштирилган даволаш курсини тўлиқ олмасликни ёки даволаш муддатини ўртача 5 кунга узайтиришни талаб қилади, бундан ташқари кўшимча ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия ўтказилишини талаб қилади. колхиприт-нео препаратининг терапевтик дозаларда организмга токсик таъсир кўрсатмаслиги стационар ўрин-кунларининг 2-3 кунга қисқаришига ва ҳамроҳ кўмаклашувчи терапия учун

зарур бўлган 1 курсда ўртача 500 000 сўм иқтисод қилиниши таъминлайди. *Хулоса:* терапевтик дозаларда колхиприт-нео препаратининг сезиларли токсик таъсир кўрсатмаслиги даволаш муолажаларини узлуксиз ва қўшимча харажатларсиз ўтказиш имкониятини беради, беморлар ҳаёт сифатини яхшилади ва ўрин-қунлар сонини қисқартириш имконини беради.

*Тўртинчи илмий янгилик:* ўсмага қарши экспериментал дори-воситаси колхиприт-нео Т-ҳужайрали ва В-ҳужайрали иммунитет индукцияси ва иммуномодуляцион таъсирини стимуляцияси, ўсмага қарши антитаначалар ишлаб чиқарилиши ҳисобига ўсмага қарши юқори фаоллиги исботланганлиги Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети қошидаги Биофизика ва биокимё институти амалиётига 2024 йил 15 ноябрдаги 24/1-и/в-сонли буйруқ билан ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг Термез филиали амалиётига 2024 йил 28 ноябрдаги 46-Т-сонли буйруғи билан тадбиқ этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* колхиприт-нео препаратининг иммунитетга таъсири ўрганилганда, унинг Т-ҳужайрали ва В-гуморал иммунитетга ижобий таъсир кўрсатишини, ўсмага қарши антитаначалар ишлаб чиқарилишини стимуляциясини, апоптоз рецепторларининг 2 баробар ошиши сабабли ўсма ҳужайралари ўлими индукциясига олиб келиши унинг беморларда қўллаш имкониятини кенгайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* колхиприт-нео препаратининг иммунитетга таъсири ўрганилганда, унинг Т-ҳужайрали ва В-гуморал иммунитетга ижобий таъсир кўрсатишини, ўсмага қарши антитаначалар ишлаб чиқарилишини стимуляциясини, апоптоз рецепторларининг 2 баробар ошиши сабабли ўсма ҳужайралари ўлими индукциясига олиб келиши амалиётда қўлланиладиган анъанавий цитостатиклардан устунлигини кўрсатади. *Хулоса:* биринчи марта колхиприт-нео препаратининг иммунитетга таъсири ўрганилганда, унинг Т-ҳужайрали ва В-гуморал иммунитетга ижобий таъсир кўрсатишини, ўсмага қарши антитаначалар ишлаб чиқарилишини стимуляциясини, апоптоз рецепторларининг 2 баробар ошиши сабабли ўсма ҳужайралари ўлими индукциясига олиб келиши орқали уни беморларда қўллаш имконияти ошади, уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, даво самарадорлигини ошириш имконини беради.

Н.Э.Ўрозовнинг «**Колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллиги ва токсикологиясини ўрганиш (экспериментал тадқиқот)**» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025 йил 6 мартдаги 2145– сон хати билан соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

**Илмий натижаларнинг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика миқёсида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий ишлар чоп этилган, шу жумладан 6 та журнал мақолалари, шундан 3 таси республика, 3 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда, 6 та тезис нашр этилган, 1 та услубий тавсиянома ишлаб чиқилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, олтита боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 131 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва унга бўлган эҳтиёж асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари баён этилган, объект ва предметга тавсиф берилган, тадқиқот натижалари Республикадаги илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мос эканлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, уларни амалиётга жорий этиш ҳолати, нашр этилган ишлар ҳақида маълумот ва диссертация тузилиши баён этилган.

Диссертациянинг **«Алкилиловчи таъсирга эга бўлган қўлланилаётган ўсмага қарши препаратлар, колхицин ва колхиприт ҳақида адабиётларга шарҳ»** дея номланувчи **биринчи бобида**— алкилиловчи кимётеревтик агентлар ҳақида маълумотлар берилган. Алкилиловчи кимётеревтик воситалар клиник онкологияда турли хавфли ўсмаларни даволашда фаол қўлланилиши ва бир қатор ҳолатларда ижобий натижалар бериши қайд этилган. Бироқ, аксарият ҳолларда ножўя таъсирлар сони кўплиги уларнинг кенг қўлланилишини чеклаётгани таъкидланган.

Тадқиқот колхициннинг ҳосиласи бўлган колхипритни ўрганишга йўналтирилганлиги муносабати билан, асосий эътибор колхициннинг ўзи ва унинг табиий ҳамда синтетик ҳосилаларининг ўсмага қарши фаоллигини таҳлил қилишга қаратилади. Бу уларнинг қорин бўшлиғига юборилганидаги токсик хоссаларини тўғри таққослаш учун зарур. Хусусан, колхицин ва колхиприт ҳамда янги препарат — колхиприт-нео бўйича преклиник тадқиқотлар натижалари кўриб чиқилган. Колхиприт-неонинг қорин бўшлиғига юборилгандаги токсиклиги аввалги колхипритга нисбатан 35–90 марта паст экани қайд этилган ва бу унинг хавфсизлик профили юқори эканлигини кўрсатади.

Бобда, шунингдек, АҚШ Миллий саратон институтида олиб борилган тадқиқотлар таҳлил қилинган бўлиб, уларда колхипритнинг инсон саратони ҳужайра линияларига нисбатан *in vitro* шароитдаги цитостатик таъсири ўрганилган. Шунингдек, препаратнинг таъсир механизми кенг ёритилган: нуклеин кислоталари синтезига, топоизомераза I ва II фаоллигига, шунингдек, кўп карра дорига чидамлик (ККДЧ) тизимига таъсири кўрсатилган. Бу эса ушбу модданинг юқори ўсмага қарши самарадорлигини изоҳлайди. Боб якунида колхиприт-нео препаратини қўллаш учун ўсма локализациясини танлашга оид ёндашув баён этилган бўлиб, у препаратнинг ўсма ҳужайралари культурасида ўсишини тўхтатиш қобиляти асосида белгиланади.

Диссертациянинг «**Материаллар ва усуллар: методология ва материалларни йиғишнинг умумий тавсифи**» дея номланувчи **иккинчи бобида** янги ўсмага қарши восита — колхиприт-неонинг асосий хусусиятлари, шунингдек, таққослаш учун қўлланган цитостатик препаратлар, лаборатория ҳайвонлари, ўсма моделлари ва тажриба ўтказиш усуллари баён этилган.

### 1-жадвал

#### Тажрибаларда ишлатиладиган ҳайвонларнинг тури ва сони

Тажрибанинг мақсади	Фойдаланилган ҳайвонлар		
	Тури	Линияси	Сони
Бир марталик таъсир қилишдан кейин препаратнинг ўткир токсиклиги	сичқон	зотсиз	70
	каламуш	чизиқли	164
Саркома 180 штаммида ўсмага қарши фаоллик	сичқон	зотсиз	22
Саркома 180 штамми бўйича дориларнинг ўсмага қарши фаоллигини цитостатиклар билан таққослаганда ўрганиш	сичқон	зотсиз	22
Цитостатиклар билан солиштирганда Эрлих солид ўсма штамми бўйича дориларнинг ўсмага қарши фаоллиги	сичқон	зотсиз	32
15-кундан бошлаб Эрлих солид ўсма штамми бўйича дориларнинг антитумор фаоллиги	сичқон	зотсиз	24
Эрлих солид ўсма штамми бўйича дориларнинг ўсмага қарши фаоллиги	сичқон	зотсиз	22
Эрлих асцит ўсма штамми бўйича дориларнинг ўсмага қарши фаоллиги	сичқон	зотсиз	15
УКС ўсмаси бўлган каламушларда интраперитонеал ва оғиз орқали юборилганидан кейин дориларнинг антитумор фаоллиги	каламуш	чизиқли	20
Саркома 45 ўсмаси бўлган каламушларда дориларнинг антитумор фаоллиги	каламуш	чизиқли	16
10-кундан бошлаб Саркома 45 ўсмаси бўлган каламушларда дориларнинг антитумор фаоллиги	каламуш	чизиқли	20
Саркома 45 ўсмаси бўлган каламушларда кселода ва доксорубицин билан солиштирганда интраперитонеал ва оғиз орқали юборилганидан кейин препаратнинг ўсмага қарши фаоллиги	каламуш	чизиқли	21
УКС ўсмаси бўлган каламушларда бир қатор цитостатиклар билан солиштирганда интраперитонеал ва оғиз орқали юборилганидан кейин дориларнинг ўсмага қарши фаоллиги	каламуш	чизиқли	62
Тухумдон ўсмалари бўлган каламушларда дориларнинг антитумор фаоллиги	каламуш	чизиқли	15
Препаратни оғиз орқали юборишдан кейин каламушларда препаратнинг сурункали токсиклигини ўрганиш	каламуш	чизиқли	24
Кумулятив хусусиятни ўрганиш	каламуш	чизиқли	10
Колхиприт-нео препаратининг тКХҚБга таъсирини ўрганиш	сичқон	зотсиз	20

Ўсимтали ҳайвонларнинг талоғидаги АФК сонига бирикмаларнинг таъсирини ўрганиш	сичқон	зотсиз	20
Экспериментда иммунологик ҳолатни ўрганиш	каламуш	чизиқли	18
Ўсимта штамларини сақлаш учун ҳайвонлар	сичқон	зотсиз	60
	каламуш	чизиқли	60

Тадқиқот объекти сифатида колхицин алкалоидининг янги ҳосиласи — колхиприт-нео (10- N- дезметокси- 10-N- дихлор- диэтиламино- колхицин хлоргидрати) танланган. Унинг брутто-формуласи  $C_{25}H_{31}O_5N_2Cl_3$  бўлиб, молекуляр массаси 545,5 ни ташкил этади. Модда манбада баён этилган усул бўйича синтез қилинган. Тажриба давомида препарат каламушларга икки хил усулда юборилган: перорал дозалари 100 ва 200 мг/кг миқдорида ўсма ўтказилгандан сўнг 2–3 ёки 10-кунида, ҳамда 3–5 мг/кг дозаларида қорин бўшлиғига, турли юбориш усуллариининг самарасини таққослаш мақсадида.

Колхиприт-неонинг фаоллигини баҳолаш учун хавfli ўсмаларнинг турли моделлари қўлланилган. Тажрибада саркома 180, Эрлих ўсмасининг солид ва асцит шакллари (СЭЎ ва ЭАЎ) билан зарарланган каламушлар, шунингдек, УКС, саркома 45 ва тухумдон ўсмаси (ТУ) бўлган каламушлар ишлатилган. Сўнгги иккиси ФГБУ «Н.Н. Блохин номидаги онкология НМИЦ» (Россия ТИВ) ва Алматы шаҳридаги Онкология институти ўсма банклари томонидан тақдим этилган. Қўшимча равишда, тажрибаларга ўсма ўтказилмаган ва ҳеч қандай даво олмаган интакт каламушлар ҳам жалб этилган — улар иммунологик тадқиқотлар учун хизмат қилган (1-жадвалга қаранг).

Колхиприт-неонинг ўсмага қарши самарасини баҳолашда таққослаш учун қуйидаги клиникада тасдиқланган стандарт цитостатик воситалар танланган: циклофосфамид, таксол, этопозид, доксорубицин, цисплатин, винкристин, 5-фторурацил ва кселода. Бу препаратлар янги модданинг самарадорлигини холис баҳолаш ва аниқ таққослаш имконини берган.

Тадқиқотда 307 та наслдор бўлмаган каламуш (18–23 г) ва 422 та каламуш (120–150 г) иштирок этди, улар ССВ СЭС виварийси (Ўзбекистон Республикаси ССВ)дан олинган. Барча ҳайвонлар стандарт шароитларда сақланган: ҳар бир катакда 4–12 та ҳайвон, табиий ёруғликда, озуқа ва сувга чекланмаган кириш имкони билан. Тажрибаларда назорат ва тажриба гуруҳлари ташкил этилган (ҳар бири 5–10 ва 6–10 тадан ҳайвонлардан иборат).

Ўсмаларни кўчириш учун модда стерил шароитда некротланган участкалардан тозаланиб, гомогенизация қилинди. Унга 0,9% ли физиологик эритма 1:10 нисбатда қўшилди. Хужайраларнинг ўртача яшовчанлик даражаси (84,3%) Горяев камерасида аниқланди. Олинган суспензия каламушларга (0,3 мл) ва каламушларга (0,5 мл) оёқ бўйни қисмига тери остига юборилди. Ҳайвонларни идентификациялаш пикрин бўёғи билан амалга оширилди.

Колхипритнинг умумий ва ўткир токсиклигини баҳолаш мақсадида каламуш ва каламушларда препаратни бир марта ошқозон орқали юбориш орқали тадқиқот ўтказилди. Литчфилд–Уилкоксон усули орқали  $LD_{50}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{84}$  ва энг қўп кўтариладиган доза аниқланди.

Колхиприт-неонинг ўсмага қарши фаоллиги ҳар куни берилиши орқали (перорал ва қорин бўшлиғига) ўрганилди. Тажрибалар ўсманинг эрта ва кеч босқичларида олиб борилди. Қуйидаги ўсма моделлари тадқиқ қилинди: Эрлих ўсмасининг асцит ва солид шакллари, саркома S180, Уокер карциносаркомаси, саркома 45 ва тухумдон ўсмаси. Штаммлар стандарт протоколларга мувофиқ каламуш ва каламушларда сақланган.

Даволаш ўсма ўтказилгандан сўнг 48–72 соат ёки 10–15 кундан кейин бошланган. Препарат кундалик 1 марта 8–10 кун давомида юборилди: каламушларга — 100–200 мг/кг перорал, 3–4 мг/кг қорин бўшлиғига; каламушларга — 30 мг/кг перорал, 2 мг/кг қорин бўшлиғига. Қиёс учун стандарт цитостатиклар қабул қилинган режимлар асосида қўлланилди.

Назорат гуруҳидаги ҳайвонларга ҳам препарат юборилган кунларда мос ҳажмда эритувчи юборилди. Даволаш тугагач, камида 7 кундан кейин барча ҳайвонлар гумман тарзда, лаборатория ҳайвонлари билан ишлаш қоидаларига риоя қилган ҳолда сўйилди. Барча ҳайвонларда тажриба бошида ва охирида тана массаси аниқланди.

Ўсма ўсиш динамикасини баҳолаш учун назорат ва тажриба гуруҳларида ўсмалар ҳажми тажриба бошида ва кейин ҳар 5 кунда 3 проекцияда ўлчанди. Сўйиш пайтида ўсманинг сўнгги ҳажми (V) ва массаси (M) аниқланди. Ўсма ўсишини тормозлаш коэффициенти (ТРО) қуйидаги формулалар асосида ҳисобланди:

$$\text{ЎЎТ}\% = (V_{\text{тажр.}} - V_{\text{назорат}}) / V_{\text{тажр.}} \times 100\%$$

$$\text{ЎЎТ}\% = (M_{\text{тажр.}} - M_{\text{назорат}}) / M_{\text{тажр.}} \times 100\%$$

Бу ерда  $V_{\text{назорат}}$  - назорат гуруҳидаги ҳайвонлардаги ўсимтанинг ўртача ҳажми,  $V_{\text{тажр.}}$  - экспериментал гуруҳ ҳайвонларида ўртача ўсимта ҳажми ёки  $M_{\text{назорат}}$  - назорат гуруҳидаги ҳайвонларда ўртача ўсимта массаси,  $M_{\text{тажр.}}$  - экспериментал гуруҳ ҳайвонларида ўртача ўсимта массаси.

ЭАЎ билан ўтказилган тажрибада дориларнинг самарадорлиги назоратга нисбатан даволанган гуруҳлардаги сичқонларнинг умр кўриш давомийлиги (УКД) ортиши билан баҳоланди. Таъсир тажриба тугагандан сўнг ва барча ҳайвонларнинг ўлимидан кейин аниқланади. Гуруҳдаги ўртача умр кўриш (ЎМК, кунлар) аниқланади ва ўртача умр кўриш (УКД%) ( $\text{УКД}\% = T/C - 100$ ) ва T/C кўрсаткичлари формулалар ёрдамида ҳисобланади:

$$\text{УКД}\% = (\text{ЎМК}_{\text{тажр.}} - \text{ЎМК}_{\text{назорат}}) / \text{ЎМК}_{\text{тажр.}} \times 100\%$$

$$T/C \% = (\text{ЎМК}_{\text{тажр.}} / \text{ЎМК}_{\text{назорат}}) * 100$$

Даволашнинг толерантлиги ҳайвонларнинг ўлими орқали баҳоланди. Ўлган ва эвтанизация қилинган ҳайвонларда эҳтимолий гематотоксиклик даражаси аниқланди, айрим тажрибаларда талоқ оғирлиги ҳам ўлчанди ва периферик қоннинг бир қатор кўрсаткичлари таҳлил қилинди.

Бирикманинг иммуномодулятор таъсири икки усулда ўрганилди:

биринчиси — Erne ва Nordin усулига асосланган локал гемолиз орқали талоқдаги антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар (АХҚХ) сонини аниқлаш; иккинчиси — забой вақтида қон ва талоқдаги иммунокомпетент ҳужайралар рецепторларининг экспрессиясини моноклонал антитаналар ёрдамида баҳолаш. Ушбу методлар РФ ва ЎзР Фанлар академияси Иммунология институти тавсияларига (Залялиева М.В., Прохорова Р.С., 1999) асосланган.

Колхиприт-нео препаратининг селезёнкадаги эндоген колония ҳосил қилувчи бирликлар (КОЕс) даражасига таъсирини баҳолаш учун каламушлар Theratron-780-E аппарати ёрдамида 6 Гр дозада сублетал нурлантиришга учратилди. Нурлантиришдан 2 соат ўтгач, препарат турли дозаларда (1 мг/кг ёки терапевтик дозаларда) бир марта юборилди. Тўққизинчи куни ҳайвонлар эфир наркози остида сўйилди. Тананинг умумий массаси, талоқ оғирлиги ва КОЕс сони аниқланди. Микроколонияларни визуализация қилиш ва мустаҳкамлаш учун талоқ Буэн суюқлигида сақланди, сўнг Till J.E. ва McCulloch E.A. (1961) методикасига мувофиқ микроколониялар ҳисоблаб чиқилди.

Колхиприт-неонинг кумулятив хусусиятлари Lim ва ҳаммуаллифлар методи бўйича субхроник токсиклик тадқиқотлари орқали ўрганилди. Кумуляция индекси препаратнинг бир марта ва кўп марта юборилишидаги LD50 нисбатига асосан ҳисобланди.

Сурункали токсикликни баҳолаш тўртта каламуш гуруҳида (ҳар бирида 6 тадан эркак ва урғочи ҳайвон) ўтказилди. Назорат гуруҳига дистилланган сув юборилди, тажриба гуруҳларига эса колхиприт препаратлари 30, 61 ва 122 мг/кг дозаларда 30 кун давомида зонд орқали ҳар куни юборилди. Ҳар ҳафта ҳайвонлар массаси, периферик қон кўрсаткичлари, жигар ва буйрак фаолияти қайд этилди. Шу кўрсаткичлар 1 ойлик тикланиш давридан сўнг ҳам таҳлил қилинди.

Даволаш тугагач ва тикланиш даври якунида ҳайвонлар этаминал натрий наркози остида сўйилди. Сўнг, ички аъзоларнинг макроскопик кўриниши баҳоланди. Юрак, жигар, буйрак, талоқ, тимус ва жинсий безлар оғирлиги ўлчанди. Гистологик таҳлил учун ҳар бир аъздан 1 см<sup>3</sup> ҳажмда тўқима олиниб, 10% формалинда мустаҳкамланди, парафинга солиниб, 3–5 мкм қалинликдаги бўйлам сўкимлар тайёрланди ва гематоксилин-эозин билан бўялди. Препаратлар Leica DM-1000 (Германия) микроскопида 10× окуляр ва 10× ва 40× объективда таҳлил қилинди.

Натижаларни статистик ишлов бериш учун Statistica 6.0 дастурий таъминотидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Натижалар ва муҳокама: колхиприт-неонинг токсиклиги ва унинг ўсмага қарши фаоллиги**» дея номланувчи учинчи бобида препаратнинг умумий ва “ўткир” токсик таъсири бўйича тадқиқотлар баён этилган. Колхиприт препаратининг каламуш ва каламушларга бир марта ошқозон орқали юборилиши асосида ўтказилган тадқиқотларда, каламушларда LD50 1820 мг/кг, LD<sub>16</sub> = 1040 мг/кг, LD<sub>84</sub> = 2520 мг/кг экани аниқланган. Каломушларда LD<sub>50</sub> — 1217 (1067,5–1917,3) мг/кг, LD<sub>16</sub> = 1338,7

мг/кг, LD<sub>84</sub> = 1825,5 мг/кг бўлган. Максимал кўтариладиган доза (МКД) 1580 мг/кг ни ташкил этган.

Рўйхатдан ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, перорал юборилган колхиприт-нео К-20 препаратига нисбатан анча камроқ захарлиликка эга эканлиги аниқланди. Масалан, каламушлардаги LD<sub>50</sub> кўрсаткичи 1820 мг/кг ни ташкил қилиб, парентерал йўл билан юборилган К-20 кўрсаткичидан 33 баравар юқори бўлди. Каламушларда ушбу кўрсаткич 1217 мг/кг ни ташкил қилиб, 97 баравар юқори бўлди. Перорал қўлланилганда препаратнинг максимал кўтариш дозаси (МКД<sub>10</sub>) 200 мг/кг ни ташкил қилди, аммо самарали терапевтик доза (ТД<sub>10</sub>) сифатида 100 мг/кг қабул қилинди — бу дозалар ичидаги фарқ 25–33 бараварни ташкил қилади.

## 2-жадвал

### Колхиприт, колхиприт-нео препаратларининг токсик дозаларини колхицин ва колхамин билан солиштириш

Препарат	Сичқонлар (қорин ичи/перорал) (мг/кг)					Каламушлар (қорин ичи/перорал) (мг/кг)				
	ЛД16	ЛД50	ЛД84	МКД (1)	МКД (10)	ЛД16	ЛД50	ЛД84	МКД (1)	МКД (10)
К-20(в/бр)	39,9	54,6	75,4	34,0	3-4	9,1	12,5	16,4	8,5	2,0
<b>К-20-нео per”os)</b>	<b>1040</b>	<b>1820</b>	<b>2520</b>		<b>200</b> ТД=100	<b>1338</b>	<b>1217</b>	<b>1825</b>	<b>1580</b>	<b>60</b> ТД=30
Колхицин	2,7	3,9	5,1	2,0	0,4		1,6		1,0	0,3
Колхамин	38	56,0	73	30,0	2,0		30,0		20,0	1,4

Худди шундай ҳолат каламушларда ҳам кузатилди: МКД<sub>10</sub> — 60 мг/кг, самарали ТД<sub>10</sub> — 30 мг/кг. Шу тариқа, токсикологик таснифга кўра, перорал юборилган колхиприт-нео (LD<sub>50</sub> = 1820 мг/кг) кам захарли моддалар тоифасига киради.

S180 саркома моделида (даволаш 3-куни бошланган) перорал 100 мг/кг доза 86/82% самара берди, ҳолида в/б 3 мг/кг — фақат 41/45%. Шунингдек, препарат тажриба охирида тана оғирлигини оширди. Лекин К-20 препарати (3 мг/кг, в/б) талоқ массас ини 48,25% га камайтирди, перорал 100 мг/кг доза эса фақат 8,8% га. Қон кўрсаткичлари ҳам ёмонлашди: лейкоцитлар 17%, эритроцитлар 16%, гемоглобин 2% га пасайди. В/б юборишда бу кўрсаткичлар янада ёмонлашди: лейкоцитлар –45%, эритроцитлар –25%, гемоглобин –20%.

Солид Эрлих ўсмаси моделида (СЭЎ) 4-кундан бошлаб перорал 100 мг/кг К-20 96/97% ўсма ўсишини тўхтатди ва 33% ҳолатда регресс кузатилди. В/б 4 мг/кг доза 74/77% самара берди. Солиштириш учун, циклофосфан – 70/73%. К-20 препаратлари тана оғирлигини камайтирди: 4 мг/кг — 13%, 100 мг/кг — 3,6%. Циклофосфан 10% га. Талоқ массаси циклофосфан гуруҳида –33% га тушди, К-20 гуруҳларида эса назорат даражасида қолди.

Шунинг учун СЭЎ моделида колхиприт-нео (100 мг/кг) 23% юқори самара берди (К-20 в/б) ва 26% (циклофосфан) нисбатан.

Асцит шаклидаги Эрлих карциномаси (ЭАК) моделида перорал К-20 30,2 кунгача умрни узайтирди — бу назорат гуруҳидан 64,1% кўпроқ. К-20 в/б юборилганда бу кўрсаткич 45,6% ни ташкил қилди.

УКС моделида (каламушларда) 5-кундан 10 марта юборилган 30 мг/кг перорал доза 90/90% самара берди, 16% регресс билан. Бу К-20 в/б (ЎЎТ 59/56%) нисбатан 31–34% юқори бўлди, ножўя таъсирлари эса камайди.

Саркома 45 моделида 4-кундан бошлаб в/б 2 мг/кг доза ЎЎТ 70/70% берди. Перорал 30 мг/кг доза — 90/90%, талоқ массаси фақат 3% га тушди.

ТЎ (тухумдонлар ўсмаси) моделида К-20 (2 мг/кг, в/б) — 60/61% самара, талоқ массаси –10%, тана оғирлиги +5,6%. Перорал 100 мг/кг доза — ўсма ўсишини 90% тўхтатди, 40% регресс. Талоқ массаси назорат даражасида, тана оғирлиги +6%.

10 марта юбориш схемаси самарадорлиги исботланганидан сўнг, даволаш сонини камайтириш ва кечикиб бошлаш имкониятлари баҳоланди.

СЭЎ моделида 15-кундан бошлаб (8 марта) К-20 (3 мг/кг, в/б) — 71/69%. Эрта даволаш (2-кун, 10 марта) — 72/79%. Колхиприт-нео (100 мг/кг) — 91/90%, фақат 5% камроқ. 200 мг/кг доза — 89/87%. Ҳеч бир гуруҳда тана оғирлиги камаймади, талоқ массаси ортиб борди.

Саркома 45 моделида (10-кундан бошлаб) колхиприт-нео (30 мг/кг, 8 марта) — 88/87%, К-20 в/б га нисбатан 21% юқори (3-жадвалга қаранг).

**3-жадвал**

**Колхиприт-неонинг турли юбориш режимлари ва усулларидаги самарасини таққослаш**

Юбориш усули, доза	СЭЎ	Саркома 180	Эрлих асцит карциномаси (% УПЖ)	УКС	Саркома 45	ТС
Эрта юбориш (2–3 кун, 10 марта юбориш, %ЎЎТ [V/M])						
К-20 в/бр - 4мг/кг	82/86	41/45	45,6	59/56	70/70	61/61
Колхиприт-нео Per <sup>®</sup> os-100мг/кг	96/97	86/82	64,1	90/90	90/91	90/90
Колхиприт-нео Per <sup>®</sup> os-200мг/кг	52/58					
Кечки юбориш (даволаш бошланган кун, 8 марта юбориш, %ЎЎТ [V/M])						
колхиприт 3 мг/кг (в/б)	15кун-71/69				10кун-67/66	
Per <sup>®</sup> os-100мг/кг	15кун-93/88				10кун-88/87	
Per <sup>®</sup> os-200мг/кг	15кун-89/87					

Шундай қилиб, препаратни кечки даврда ва камроқ марта юборилганда ҳам фаол эканлиги ҳақидаги олинган маълумотлар Колхипритнинг СЭЎ ва Саркома 45 штаммларида бу режимлардаги самарадорлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Колхиприт-неонинг ўсмага қарши таъсирини анъанавий кимёвий препаратларининг таъсири билан солиштириш**» дея номланган **тўртинчи бобида** Колхиприт-неонинг ўсмага қарши самараси амалда мавжуд цитостатиклар билан таққосланди, бу эса унинг устун жиҳатларини аниқлаш учун зарур эди.

Шу муносабат билан янги препарат — колхиприт-неонинг самарадорлиги қатор тижоратдаги ўсмага қарши воситалар билан таққосланди. Улар орасида тубулин билан ўзаро таъсир қилувчи механизмга эга препаратлар (этопозид, винкристин, таксол), алкилловчи таъсирдаги цитостатиклар (доксорубицин, цисплатин, циклофосфан) ҳамда оғиз орқали қабул қилиниши мумкин бўлган кселода бор эди.

Саркома 180 моделида колхиприт-нео оғиз орқали бир марта 100 мг/кг дозада юборилганда юқори фаоллик (92/90%) намоён этди, бу натижа кселода (65/62%), доксорубицин (88/90%) ва цисплатин (82/86%) самарасидан устун келди. Шу билан бирга, ножўя таъсирлар минимал бўлиб, гемопоэз кўрсаткичларининг енгил пасайиши билан чекланди.

Колхиприт-неонинг таксол ва доксорубицин билан таққосланиши натижасида унинг ўсмага қарши фаоллиги улардан 4–10% юқори эканлиги аниқланди, кселодага нисбатан эса 27% юқори. Қўшимча афзаллик сифатида колхиприт-неонинг жисм вазни, талоқ ва қон яратиш тизимида бўлган таъсирининг юмшоқлиги қайд этилди.

Эрлихнинг солид ўсмаси моделида сичқонларда 100 мг/кг доза препарат ўсма ўсишини 97/94%гача тўхтатди ва 25% ҳолатда ўсма регрессига эришилди. Худди шу шароитда этопозид ва таксол самарадорлиги 84/84% ва 88/81%ни ташкил этди ва 25% ҳолатда регресс қайд этилди. Аммо ҳар иккала препарат ҳам лейкоцитлар даражасининг 28–30%га пасайишига сабаб бўлди.

УКС ўсмали каламушларда колхиприт-нео 90/90% самара кўрсатиб, 16% ҳолатда ўсма регрессини таъминлади. Бу натижа доксорубицин (89/80%), этопозид (89/90%), таксол (82/84%) ва 5-фторурацил (71/74%) кўрсаткичлари билан таққосланади. Бироқ доксорубицин олган гуруҳда ҳайвонларнинг 16% ҳалок бўлди, этопозид ва 5-ФУ эса талоқ массасини 40%гача камайтирди.

Саркома 45 моделида каламушларда препаратлар 10 кундан сўнг юборилганда (8 марта), колхиприт-нео энг юқори самарадорликни кўрсатди (88/87%), бошқа барча препаратларга нисбатан устун келди. Бунда ножўя таъсир даражаси паст бўлди. Доксорубицин, таксол ва цисплатин кейинги босқичларда қўлланилганда 2–5%га кам самара берди ва аниқ токсик таъсирлар, жумладан жисм вазни, талоқ массаси камайиши ва ҳайвонлар ўлими кузатилди.

Кселода ўртача самарадорликни намоён этди (61/62%), аммо бу гуруҳда ҳайвонларнинг 50% ҳалок бўлди. 5-фторурацил 10 мг/кг (8 марта) дозада юборилганда 61/56% самара берди, лекин гуруҳнинг учдан бири ҳалок бўлди. Этопозид (7 мг/кг) ўсмани сезиларли даражада тўхтатди (84/82%), лекин 16%

ўлим қайд этилди. Циклофосфан эса энг юқори юбориладиган доза 10 мг/кг (8 марта)да 71/72% самара берди, аммо 33% ҳолатда ўлимга олиб келди (4-жадвалга қаранг).

Колхиприт-неонинг бир қатор машхур дори воситалари билан таққосланган ўсмага қарши фаолликка оид олинган маълумотлар ушбу препаратни истиқболли деб ҳисоблашга асос беради, чунки 4 та ўсмада у юқори фаоллик намоиш этди: таксолга нисбатан 2 ва 8/13%га, цисплатинга нисбатан 10/4%га, этопозидга нисбатан 6–12%га устун келди; 5-фторурацил ва циклофосфан 20–25% камроқ фаоллик кўрсатди, кселода эса 27–29%га паст фаоллик намоиш этди. Шу билан бирга, айниқса саркома 45 ўсмасига таъсирида бир қатор ножўя таъсирлар: ҳайвонлар нобуд бўлиши, тана вазни ва талоқ массасининг камайиши кузатилди, бу уларнинг ножўя таъсир даражасини акс эттиради ва колхиприт-нео ҳам юқори фаол, ҳам камроқ заҳарли эканини кўрсатади.

#### 4-жадвал

#### Колхиприт-неонинг бошқа дори воситалари билан таъсирини таққослаш

Юбориш йўли, дозаси	СЭЎ	Саркома 180	УКС	Саркома 45	ТЎ
К-20 к/и -	82/86	41/45	59/56	70/70	61/61
Колхиприт-нео	96/94	92/90	90/90	90/91	90/90
Per'os-					
Кселода		65/62		61/62	
Доксирубицин		88/90	89/89	82/83	85/79
Цисплатин		82/86		83/83	
Таксол	88/81	88/90	88/90	83/83	88/87
Этопозид	84/84		82/84	84/82	
5-фторурацил			71/74	61/56	
Циклофосфан	70/73			71/72	

Диссертациянинг «Колхиприт-нео препарати фармако-токсикологиясини доклиник ўрганиш» дея номланган бешинчи бобида оғиз орқали қабул қилинганда унинг тажриба ҳайвонлари организмига зарар етказиш хусусияти ва даражасини ҳамда хавфсизлигини баҳолаш мақсадида фармакотоксикологик тадқиқотлар натижалари баҳоланди.

Колхиприт-нео препаратининг сурункали заҳарлилигини баҳолаш доирасида каламушларда 30 кунлик тадқиқот ўтказилди. Препарат оғиз орқали юборилди. Доза сифатида 3 та даража танланди: 30 мг/кг ( $LD_{50}$ нинг 1/40 қисмига мос), 61 мг/кг ( $LD_{50}$ нинг 1/20 қисми), ва 122 мг/кг ( $LD_{50}$ нинг 1/10 қисми). Ушбу қийматлар аввалги маълумотларга кўра 8–10 марта юборишда энг юқори ўсмага қарши фаоллик кузатилгани боис танланган.

Таҳлил натижаларига кўра, 10 ва 20 марта юборилгандан сўнг барча тажриба гуруҳларида қон кўрсаткичларининг бир қаторида ишончли камайиш кузатилди. Хусусан, гемоглобин даражаси назорат гуруҳига нисбатан ўртача 12,5%га тушди ( $p > 0,05$ ), эритроцитлар сони 31,5%га камайди ( $p > 0,01$ ), ретикулоцитлар миқдори 20,8%га камайди, леўкоцитлар сони эса 22,8%га тушди ( $p > 0,05$ ) (5-жадвалга қаранг).

Колхиприт-нео препарати 30 кун давомида ҳар куни юборилганда каламушларда қоннинг гематологик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан анча камайгани кузатилди. Хусусан, гемоглобин даражаси 17,1%га, эритроцитлар сони 33,4%га, ретикулоцитлар миқдори 37,1%га ( $p > 0,01$ ), леўкоцитлар сони эса ўртача 22,4%га камайган.

### 5-жадвал

**Колхиприт препаратини сурункали (30 кун) қўллаш пайтида ва тикланиш даврининг 1 ойидан кейин таъсири остида каламушларнинг тана вазнидаги ўзгаришлар динамикаси ( $M \pm m$ ;  $n = 12$ )**

№	Гуруҳлар, доза	Кунлар, граммларда					1 ойлик тикланиш давридан сўнг
		бошида	10	20	30		
1.	1 г. Назорат	14,0± 15,0 100%	169,0 ± 17,0±19%	17,50± 17,5±23%	181± 19,0 ±27%	170,4± 17,0±20%	
2.	2-г.Колхиприт 30 мг/кг	13,7± 14 100%	137,0 ±12,5 -6,6%	120,0± 12 -2,5%	127,6 ±13,0 -6,9%	132,0± 13,0	
3.	3-г.Колхиприт 61 мг/кг	132,0 ±13,5 100%	123 ±12,0 -7%	124,8 ±12,5 -5,5%	117,0± 12,0 -11,4	130,0 ±15	
4.	4-г.Колхиприт 122 мг/кг	125,0 ±12,5 100%	119,0 ±11,0 -4,8%	110,0± 11 -12%	108,6 ±10,0 -12%	125,0 ±13,0	

Бир ойлик тикланиш давридан сўнг гемоглобин ва эритроцитлар кўрсаткичлари маълум даражада ошган ва назорат даражасига яқинлашган бўлса-да, тўлиқ тикланиш қайд этилмаган. Гемоглобин 4,1%га, эритроцитлар 11,5%га, ретикулоцитлар 20,3%га, леўкоцитлар эса 20%га пасайган ҳолда қолган ( $p > 1,05$ ).

Шу тариқа, 30, 61 ва 122 мг/кг дозадаги ҳар кунлик оғиз орқали юбориш периферик қонга токсик таъсир кўрсатган. Энг кучли ўзгаришлар 20–30 кунларда, айниқса 61 ва 122 мг/кг дозаларда қайд этилган. Препаратни тўхтатиш тикланиш даврида қон кўрсаткичларининг тўлиқ тикланишини таъминламаган.

Колхиприт-неони кўп марта қўллаш жигар фаолиятига ҳам таъсир кўрсатган. Бу сийдик зардобида глюкоза даражасининг юқорилашиши орқали намоён бўлган. Бундай кўтарилиш юбориш даврида ҳам, препарат

тўхтатилгандан сўнг ҳам кузатилган. Бироқ АлАТ ва АсАТ ферментлари фаолияти меъёр доирасида сақланган. 10-кунга келиб 61 мг/кг доза фонида умумий оксилнинг қисқа муддатли кўтарилиши, эҳтимол, препаратнинг махсус таъсири билан боғлиқ.

Буйрак фаолияти баҳоланганда, каламушларда сув юки (тананинг 5%) шароитида 4 соат мобайнидаги диурез дозалар ва юбориш муддатларига қарамасдан назорат гуруҳи билан солиштирганда ўзгармаган. Сийдикда оксил ва глюкоза аниқланмаган, чўкма микроскопияси патологик ўзгаришлар аниқламаган. Бироқ узоқ муддатли даврда барча тажриба гуруҳларида сийдик зардобиди креатинин даражаси ошгани кузатилган, бу эса препаратнинг эҳтимолий нефротоксик таъсирини кўрсатади (6-жадвалга қarang).

### 6-жадвал

#### Колхиприт-нео препаратининг каламушларда жигар фаолиятининг айрим кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ ; $n=5$ );

Доза мг/кг	Тадқиқот вақти, суткалар							
	10 кундан сўнг				20 кундан сўнг			
	Общ.бел ок, г/л	АлАТ моль/л	АсАТ моль/л	Глюкоза моль/л	Общ.бел ок, г/л	АлАТ моль/л	АсАТ моль/л	Глюкоза моль/л
I-конт.	78± 6,0	0,3 ±0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3	78± 6,0	0,3± 0,03	0,2± 0,03	4,7± 0,3
II-30	80± 6,6	0,3± 0,03	0,2± 0,02	4,4± 0,3	80± 7,0	0,4± 0,04	0,2± 0,02	4,7± 0,3
III-61	96± 10	0,2 ±0,02	0,2± 0,02	4,4± 0,3	84± 7,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3
IV-122	80 ±6,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,4± 0,3	78± 6,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3
	30 кундан сўнг				1 ойлик тикланиш давридан сўнг			
I-конт.	76 ± 6,0	0,6 ±0,05	0,4± 0,03	5,8± 0,5	81± 7,0	0,7± 0,05	0,45± 0,04	5,4± 0,4
II-30	72 ± 5,6	0,5 ±0,04	0,35± 0,03	5,9± 0,6	80± 7,0	0,6± 0,04	0,4± 0,04	6,0± 0,8
III-61	76 ± 6,0	0,3 ±0,03	0,2± 0,02	5,9± 0,6	80± 7,0	0,5± 0,04	0,38± 0,04	6,8± 0,6
IV-122	82± 7,0	0,4 ±0,03	0,27± 0,03	6,4± 0,6	78± 5,6	0,4± 0,05	0,27± 0,03	5,7± 0,4

$P < 0,05$  назорат билан солиштирганда.

Каламушларнинг ички аъзоларида макроскопик текширув визуал кўриқда назорат гуруҳига нисбатан жиддий ўзгаришларни аниқламади. Ягона фарқ — препарат дозасига боғлиқ ҳолда жигар рангидаги ўзгариш бўлиб, у сариксимон-сўнгимтир тусга кирган. Бироқ тикланиш давридан (1 ой) сўнг жигар ранги меъёрлашган ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқ қилмаган.

Ошқозон ва ичакларни кўздан кечириш давомида колхиприт-нео юборилишига боғлиқ патологик ўзгаришлар кузатилмаган. Препаратнинг ҳар куни 30 кун мобайнида юборилиши ва тикланиш давридан сўнг ҳам ички аъзоларнинг массасида ишончли фарқ кузатилмаган.

Ҳаёт учун муҳим бўлган аъзолар (ўпка, жигар, ошқозон, ичак, юрак, талоқ, бош мия, тухумдон) тўқималарида патоморфологик таҳлил натижаларига кўра, 30 кун мобайнида турли дозаларда колхиприт-нео қабул

қилган каламушларда қуйидаги ҳолат кузатилди: препаратнинг терапевтик дозаси перорал юборилганда ҳам эркак, ҳам урғочи каламушлар томонидан яхши кўтарилган. У ҳаётий муҳим аъзолар ва тизимлар томонидан ифодали токсик ўзгаришларга олиб келмаган.

Бироқ 61 ва 122 мг/кг дозалар жигар ва буйракка кучлироқ токсик таъсир кўрсатган. Бошқа аъзоларга таъсир назорат гуруҳига нисбатан ўртача даражада бўлган. Препаратнинг кумулятив таъсири ўрганилганда, у суст ифода этилганлигини кўрсатган.

Шундай қилиб, колхиприт-нео препаратини ўн марта терапевтик дозада юбориш нисбатан хавфсиз экани ва уни клиник амалиётда перорал шаклда ишлаб чиқиш учун тавсия этиш мумкинлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Колхиприт-нео препаратининг талоқдаги колониялар ҳосил қилувчи бирликларга ва иммунитетга таъсирини ўрганиш**» дея номланган олтинчи бобида мазкур препаратнинг гемопоз функциясига ифодали таъсири аниқланган. Бу КОЕс шаклланишини рағбатлантириш қобилияти орқали намоён бўлади, бундай таъсир колхицин ҳосилалари учун умумий хусусият ҳисобланади.

Шу муносабат билан колхиприт-нео препарати КОЕс индукцияси даражасини аниқлаш муҳим саналди. Бу мақсадда препарат бир марта перорал усулда нурлантирилган ҳайвонларга 1 мг/кг ва 100 мг/кг (терапевтик доза)да юборилди ва натижалар нурлантирилган назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилди (7-жадвалга қаранг).

#### 7-жадвал

#### Колхиприт-нео препаратининг қон ҳосил қилувчи илдиз хужайралар, талоқ ва тимусга таъсирини ўрганиш

Гуруҳлар	9 кунда гана вазнининг ўзгариши, г	Талоқ вазни (мг)	Талоқ вазнининг назорат 1 га нисб. ўзгариши, %	тКХҚБ абс.	тКХҚБ интакт гуруҳга нисб., %	тКХҚБ назоратга нисб., %	Тимус вазни (мг)
1. Интакт	+5,5	78±6,9	65,3	2,0± 0,4	0	-50	40,0± 8,4
2. Нурланган (назорат)	+1,2	47,2± 1,9	100	4,0± 0,5	100	0	20,0± 2,7
3. колхиприт-нео (100 мг/кг)	+10,5	98,8± 11,2	109,3	22± 3,4*	1000	450	43,75± 9,7*
4. колхиприт-нео (1 мг/кг)	+10,50	107,5± 11,2	127,8	9,5± 3,4*	375	137	32,5± 8,9*

Колхиприт-нео перорал юборилганда 100 мг/кг доза фонида КОЕснинг ифодали индукцияси кузатилган — 22,0 ± 3,4 гача. Бу гуруҳда талоқ массаси интакт ҳайвонларникидан 26,6% юқори бўлган, нурлантирилган назорат гуруҳи билан солиштирилганда эса икки баравардан ортиқ — 109,3% юқори

бўлган. Тимус ҳам массада ўсиш билан жавоб қайтарган: интакт гуруҳга нисбатан 9,3% ва нурлантирилган назоратга нисбатан 109,3% ошган.

Препаратнинг паст дозаси (1 мг/кг) ҳам КОЕс ҳосил бўлишини стимуллаштирган —  $9,5 \pm 3,4$  гача. Бу ҳолатда талоқ массаси интакт гуруҳга нисбатан 87,1% ва нурлантирилган назоратга нисбатан 127,7% ошган. Тимус массаси эса аксинча, интакт ҳайвонларникига нисбатан 18,75% камайган, бироқ назорат 2 гуруҳига нисбатан 62,5% юқори бўлган.

КОЕс бўйича назорат гуруҳлари ўртасидаги таққослаш натижалари куйидагича: интакт ҳайвонларда КОЕс сони  $2,0 \pm 0,4$  ни ташкил этган бўлса, нурлантирилганларда —  $4,0 \pm 0,5$  бўлган, яъни икки баравар юқори. Нурланиш талоқ ва тимус массасининг 65,2% ва 50,0% га пасайишига олиб келган.

Шу тариқа, колхиприт-неонинг ҳар икки дозада қўлланиши КОЕс сонининг 2,5–11 бараваргача ошишига ва лимфоид аъзолар массасининг нурлантирилган назоратга нисбатан кўпайишига олиб келган. Бу маълумотлар препаратнинг гемопоз ва иммун жавобни рағбатлантириш, яъни янги қон яратиш ва иммунокомпетент ҳужайралар ҳосил бўлишини фаоллаштириш қобилиятини тасдиқлайди.

Иммуномодулятор таъсири баҳолаш мақсадида талоқда антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар (АХҚХ) сони аниқланган. Бу усул Erne ва Nordin (1963) томонидан ишлаб чиқилган ва модификация қилинган эритроцитларнинг локал гемолизи реакциясига асосланган ҳамда иммунокомпетент ҳужайралар рецепторларининг экспрессиясини таҳлил қилишни ўз ичига олган.

Препаратларни, жумладан назорат сифатида колхаминни 8 марта перорал юборилгандан сўнг, ўсма кўчирилган кундан 15 кун ўтгач, ҳайвонларга иммунлаштириш учун баранг эритроцитлари юборилган. АХҚХ сони антиген юборилганидан кейинги 4-кунда аниқланган.

Натижалар колхиприт-нео таъсирининг юбориш йўлига боғлиқ ҳолда фарқ қилишини кўрсатган. Масалан, К-20 препаратини 4 мг/кг доза билан ичига юборилганда АХҚХ сони деярли икки баравар камайган (8300гача) (назоратда — 14 000), ва талоқ массасида ҳам камайиш кузатилган. Перорал йўл билан 100 мг/кг доза қўлланилганда эса, АХҚХ сони 17 000гача кўпайган ва талоқ массаси барча гуруҳлардан анча юқори бўлган (8-жадвалга қаранг).

#### 8-жадвал

#### Ўсмали ҳайвонларда К-20 препаратининг талоқда антитаначалар ҳосил қилувчи ҳужайралар сонига таъсири

Гуруҳлар	Доза, мг/кг	Ўсма вазни, мг	Ўсма ўсиши тормоз., %	Талоқ вазни, мг	АХҚХ сони, абс.
Назорат	-	$460,0 \pm 22,1^*$	-	$116,7 \pm 4,15$	$14000 \pm 705,0$
К-20(в/б)	4,0	$253,3 \pm 2,15^*$	45	$110,3 \pm 4,75^*$	$8300 \pm 314^*$
К-20 (per os)	100,0	$87,4 \pm 3,05^*$	81	$136,6 \pm 8,2^*$	$17000 \pm 720^*$

Колхиприт-нео препаратининг иммуномодуляция фаоллигини баҳолаш 180-саркома кўчириб ўтказилган сичқонларда Ўзбекистон Республикаси ФА Иммунология институтининг услубий тавсиялари асосида сўйиш кунда ўтказилди.

Даволашдан кейин иммун жавобнинг самарали фазасида лимфоцитларнинг юза рецепторлари экспрессиясини таҳлил қилиш колхиприт-нео барча ўрганилган рецепторлар экспрессиясини стимуллаштиришини кўрсатди. Экспрессия кучайиши назорат гуруҳига нисбатан 1,1 дан 1,56 мартагача ташкил этди, бу эса препаратнинг КОЕс индукциясига кенг дозалар оралиғида (1 дан 100 мг/кг гача) илгари аниқланган стимулловчи таъсири билан корреляция қилади.

Иккита мустақил усул — талоқда антитаначалар ҳосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) сонини Erne ва Nordin усули бўйича маҳаллий гемолиз методи билан аниқлаш ва моноклонал антитана орқали иммун белгилари экспрессиясини таҳлил қилиш — асосида олинган маълумотлар, колхиприт-нео аниқ ифода этилган иммуностимулловчи таъсирга эга эканлигини тасдиқлайди.

Юза рецепторлари экспрессиясини ўрганиш препарат юборилгандан кейинги 17-кун, иммун жавобнинг самарали фазасида ўтказилди. Барча ўрганилган рецепторлар экспрессиясида кўтарилиш қайд этилди, бу индивидуал кўрсаткичлар кенг тарқалиши билан бирга кузатилди, бу эса экспериментал ҳайвонларнинг генетик бир хил эмаслиги (наследор бўлмаганлиги) билан боғлиқ (9-жадвал).

#### 9-жадвал

#### Сичқонларда иммунитетнинг баъзи параметрларининг ўртача қийматлари

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19	CD95
Назорат	40,7±2,3	48,7±3,3	42,3±3,9	49,3±1,45	37,3±1,2	39,3±6,0
Колхиприт-нео	44,75±5,5	56,25±6,2	55,25±5,5	59,5±0,5**	58,25±5,7	57,5±6,7*

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Аниқланишича, иммун кўрсаткичларининг ошиши Т-хужайрали иммун тизими бўғинини стимуллаш, шунингдек, ўсма хужайраларига қарши антитана синтез ва гумораль иммунитет учун жавоб берадиган В-лимфоцитлар (CD19) сонининг кўпайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, апоптоз рецепторларини (CD95) экспрессия қилувчи хужайралар улушининг деярли икки баравар ошиши қайд этилди, бу ўсма хужайраларининг апоптоз орқали дастурланган ҳалокати механизмининг фаоллашганлигидан далолат беради.

Колхиприт-нео препарати бўйича ўтказилган тадқиқотлар унинг иммун ҳолат кўрсаткичлари даражаси ва нисбатига ижобий таъсирини кўрсатди. Колхиприт-нео 100 мг/кг дозада оғиз орқали юборилганда, ўсмага эга

сичқонларда назорат гуруҳига нисбатан АХҚХ (антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар) сони ошди ва селезёнка массаси ҳам кўпайди. Препарат юборилгандан кейин иммун жавобнинг самарали фазасида лимфоцитлар юза рецепторлари бўйича ўтказилган тадқиқотлар Колхиприт-нео барча ўрганилган юза рецепторлари экспрессиясини 1,1 дан 1,56 мартагача стимуллаштиришини кўрсатди. Бу унинг КОЕс (колония ҳосил қилувчи бирликлар) индукциясига кенг концентрация диапазолида (1 дан 100 мг/кг гача) аниқ ифода этилган таъсири билан изоҳланади.

Шунингдек, колхиприт-нео препарати таъсирида ўсма ҳужайралари культураларини сусайтирадиган усул тақдим этилган бўлиб, бу янги колхиприт-нео билан даволаш учун энг мувофиқ ўсма локализациясини аниқлаш имконини беради.

### **ХУЛОСАЛАР:**

«Колхиприт-нео препаратининг ўсмага қарши фаоллиги ва токсикологиясини ўрганиш (Экспериментал тадқиқот)» мавзусидаги тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Колхиприт-нео оғиз орқали юборилганда парентерал юборилганидан 33 марта кам заҳарли бўлади, шунинг учун уни 100 мг / кг терапевтик дозада қўллаш мумкин бўлади.

2. Барча 6 турдаги ўсма штамларида колхиприт-неонинг 100 мг/кг дозадаги фаоллиги 90% га яқин ёки ундан ҳам юқори бўлганлиги, парентерал юбориш билан солиштирганда ривожланган ўсмаларга ҳам сезиларли таъсир кўрсатиши, камроқ юборишларда ҳам фаоллиги қайд этилди.

3. Колхиприт-нео препаратининг турли хил ўсма штамларида ўсмага қарши фаоллигини анъанавий ўсмага қарши препаратлар билан солиштирганда колхиприт-неонинг янада фаолроқ дори сифатида афзалликларини кўрсатди ва сезиларли ножўя таъсирларни келтириб чиқармаслиги билан намоён бўлди.

4. Колхиприт-нео препарати оғиз орқали юборилганда юқори ўсмага қарши фаоллик билан бир қаторда, терапевтик дозада талоқдаги колония ҳосил қилувчи бирикмаларга таъсир кўрсатиши орқали иммунитетни рағбатлантириши аниқланди.

5. Янги колхиприт-нео препаратининг сурункали токсиклигини ўрганиш шуни кўрсатдики, терапевтик дозада узоқ муддатли оғиз орқали юборилганда препарат ҳайвонлар томонидан асоратсиз қабул қилинади ва муҳим органлар ва тизимлар фаолиятига токсик таъсир кўрсатмайди.

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

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**УРОЗОВ НУРИДДИН ЭЛМУРАТОВИЧ**

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ И  
ТОКСИКОЛОГИИ ПРЕПАРАТА КОЛХИПРИТ-НЕО  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАБОТА)**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

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

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Ибрагимов Шавкат Нарзикулович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Ходжаев Абдувохид Валиевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Хашимова Зайнаб Саттаровна</b> доктор биологических наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентская медицинская академия</b>

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

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2025 года).

**М.Н.Тилляшайхов**  
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А.Адилходжаев**  
ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.Х.Ходжибеков**  
председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире заболеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно растёт, и борьба с онкологическими заболеваниями, относящимися к социально значимым болезням, приобретает особую важность. По данным Всемирной организации здравоохранения: «...в 2022 году во всём мире было выявлено 19 976 499 новых случаев онкологических заболеваний, при этом в течение года зарегистрировано 9 743 832 случая летального исхода...»<sup>1</sup>. Одним из основных методов лечения онкологических заболеваний является применение химиотерапевтических препаратов. Несмотря на наличие большого количества противоопухолевых химиопрепаратов, создание новых лекарств остаётся неотъемлемой частью борьбы с онкологическими заболеваниями. Однако большинство существующих химиопрепаратов со временем теряют эффективность из-за развития лекарственной устойчивости опухолей, что приводит к снижению эффективности терапии. Высокая токсичность традиционных цитостатических препаратов и большое количество побочных эффектов делают актуальными теоретические и клинические исследования по созданию новых селективных средств с меньшей токсичностью и способностью преодолевать лекарственную резистентность.

В мире в области онкологии в последние годы ведутся масштабные исследования по созданию новых противоопухолевых препаратов с низкой токсичностью и высокой эффективностью. Одним из основных направлений является разработка лекарств, избирательно воздействующих на злокачественные клетки и минимально повреждающих нормальные ткани. Благодаря достижениям в молекулярной биологии, фармакогеномике и биоинформатике были выявлены новые сигнальные пути, участвующие в развитии рака, и ведутся исследования по созданию ингибиторов, направленных на эти пути, а также агентов, модулирующих иммунный ответ, антиангиогенных средств и препаратов, специфичных к мутациям. Для преодоления лекарственной устойчивости установлена эффективность синергетического действия при комбинированном применении агентов с различными механизмами действия. Разрабатываются персонализированные схемы лечения, основанные на молекулярном профилировании опухоли пациента. Особое внимание уделяется созданию иммуномодуляторных препаратов, активирующих иммунную систему и усиливающих противоопухолевый иммунный ответ, в том числе из местного растительного сырья.

В нашей стране последовательно реализуются меры, направленные на развитие сферы здравоохранения, адаптацию медицинской системы к международным стандартам, включая раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В рамках семи приоритетных направлений Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы

---

<sup>1</sup>[https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&types=0](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&types=0)

определены конкретные задачи по повышению качества медицинских услуг, в частности, по «...улучшению качества квалифицированной помощи населению в системе первичной медико-санитарной помощи...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, особую значимость приобретают теоретические и клинические исследования, направленные на создание новых селективных противоопухолевых препаратов с низкой токсичностью, способных преодолевать лекарственную резистентность, в условиях высокой токсичности и многочисленных побочных эффектов традиционных цитостатиков. В этом направлении исследования, нацеленные на создание новых, всесторонне усовершенствованных, соответствующих современным требованиям и положительно влияющих на качество жизни пациентов противоопухолевых препаратов из местного сырья, являются одной из наиболее актуальных задач современной онкологии. Приведённые выше положения ещё раз подчёркивают актуальность данной проблемы и обосновывают целесообразность проведения научных исследований в этом направлении.

Данное диссертационное исследование в определённой степени направлено на реализацию задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указе от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Кабинета Министров от 20 июня 2017 года № ПКМ-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», Постановлении от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также Постановлении от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания гематологических и онкологических услуг населению», а также в других нормативно-правовых актах, имеющих отношение к данной сфере деятельности.

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

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время одним из приоритетных направлений научных исследований в ведущих научных центрах мира остаётся изучение лекарственной устойчивости опухоли, что является одной из актуальных проблем теоретической и практической онкологии. Эра антимиотических противоопухолевых препаратов началась с алкалоида колхицина. Установлено, что препараты природного происхождения с аналогичным механизмом действия, такие как алкалоиды Vinca и их

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

производные виндезин и навельбин, лактоны подофиллотоксина — этопозид и тенипозид, а также таксаны — таксол и таксотер, уступают колхицину по активности (Турсунова Н.В. и соавт., 2018; Van Asperen J. et al., 1996). В настоящее время в мире уделяется большое внимание созданию производных колхицина с меньшей токсичностью и большей активностью (Shi Qian et al., 1998; Vane S. et al., 2009; Kim S.K. et al., 2013 и др.).

В нашей Республике также в лаборатории разработки противоопухолевых препаратов Республиканского института онкологии и радиологии и Академии наук Узбекистана при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан проводились синтетические работы, и изучаются биологические свойства новых соединений, полученных на основе трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина (Еникеева З.М., 2016). Некоторые производные колхицина были исследованы *in vivo* на предмет их токсичности и противоопухолевой активности. Среди 6 трансплантированных опухолевых штаммов у животных колхиприт (К-20) выделялся своей высокой эффективностью. Для более глубокого изучения колхиприта были проведены исследования *in vitro* на 60 линиях человеческих опухолей в Национальном институте рака США (NCI USA), результаты которых показали высокую противоопухолевую активность препарата на большинстве субпанелей (Курбанова О.И., 2014). Цитотоксическая активность препарата наблюдается при концентрации  $10^{-4}$  М/л, то есть при дозе 55 мг/кг, при этом, согласно предыдущим данным, при внутрибрюшинном введении токсичность составляла 54 мг/кг, а активность изучалась при дозе 3–5 мг/кг. В настоящем исследовании препарат изучался при пероральном применении.

Полученная положительная характеристика нового препарата открывает перспективы его широкого применения в будущем для лечения 9 типов опухолей, рекомендованных Национальным институтом рака США, включая меланому, рак почки, простаты, лёгких, молочной железы и колоректальный рак. Противоопухолевую активность данного препарата необходимо также сравнить с формой, вводимой в брюшную полость, а также с традиционными химиопрепаратами с различными механизмами действия — антимитотическими, алкилирующими, ингибирующими топоизомеразы, применяемыми в клинике. Кроме того, актуальной задачей является изучение уровня его безопасности при длительном применении.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертационная работа.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз по теме гранта № ИТСС-10 «Создание новых противоопухолевых препаратов из местного растительного сырья» (доработка нового противоопухолевого препарата Дэковин, создание новых лекарственных форм разработанных препаратов Дэкоцина и Колхиприта для опухолей различных локализаций).

**Цель исследования:** сравнительное изучение противоопухолевой

активности и токсикологического воздействия препарата колхиприт-нео при пероральном применении.

**Задачи исследования:**

определение токсических и терапевтических доз исследуемого соединения;  
изучение противоопухолевой активности колхиприт-нео как в ранние периоды после перевивки опухолей, так и поздние, а также при меньшем количестве введений;

изучение противоопухолевой активности нового вещества на различных перевивных опухолевых штаммах в сравнении с коммерческими препаратами;

изучение влияния колхиприт-нео на иммуногенез;

проведение токсикологических исследований нового препарата колхиприт-нео.

**Объектом исследования** служили беспородные мыши с опухолями саркома 180, солидная и асцитная опухоль Эрлиха и беспородные крысы с опухолями КСУ, С-45 и ОЯ.

**Предметом исследования** является препарат колхиприт-нео, полученный из колхицина, синтезирован в лаборатории разработки противоопухолевых препаратов в РСНПМЦОиР МЗ РУз.

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

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что при изучении в эксперименте противоопухолевой активности, хронической токсичности и иммуномодулирующего действия нового препарата Колхиприт-Нео, его низкая токсичность и почти полное отсутствие влияния на показатели кроветворения позволяют применять его даже в высоких дозах;

доказано, что при сравнении с препаратами стандартной химиотерапии интрапериетальная форма введения колхиприт-нео обладает высокой цитостатической активностью за счёт нарушения митотического процесса в опухолевых клетках;

доказано, что при приёме колхиприт-нео перорально в режиме нагрузочной терапии в эксперименте выявлено повышение токсичности 2 и 4 степени, а также негативное воздействие на функции печени и почек, что необходимо его применения в терапевтических дозах с поддерживающей сопутствующей терапией;

доказана высокая противоопухолевая активность экспериментального препарата колхиприт-нео за счёт индукции Т- и В-клеточного иммунитета, стимуляции иммуномодулирующего действия и выработки противоопухолевых антител.

**Практическая значимость исследования** заключается в следующем:

становлено, что при пероральном применении препарата колхиприт-нео появляется возможность увеличения дозы по сравнению с вариантом введения в брюшную полость, при этом наблюдается не только повышение противоопухолевой активности препарата, но и выраженное снижение уровня

токсичности;

исследования хронической токсичности при длительном применении препарата в терапевтической дозе (в течение 30 дней) подтвердили относительную безопасность колхиприт-нео;

разработаны методические рекомендации по изучению действия нового препарата на опухолевые клетки и сформулированы предложения по его дальнейшему применению в клинической практике в пероральной форме.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается примененными методами экспериментальной онкологии и токсикологии, достаточным числом животных для проведения химиотерапевтических, иммунологических и статистических методов исследований.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что создан новый цитостатический препарат алкилирующего действия с низкой токсичностью, который, повышая показатели иммунитета, проявил высокую противоопухолевую активность в *in vitro* исследованиях на опухолях 9 локализаций человека, а также на 6 различных опухолевых штаммах у животных.

Практическая значимость исследования заключается в доказанной целесообразности применения нового противоопухолевого препарата для повышения эффективности лечения, поскольку его активность превышает показатели многих коммерческих цитостатиков при меньшей выраженности побочных эффектов.

**Внедрение результатов исследования.** Согласно решению Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики, Узбекистан №13/11 от 10 марта 2025 года:

внедрена в практику *первая научная новизна*: доказано, что при изучении в эксперименте противоопухолевой активности, хронической токсичности и иммуномодулирующего действия нового препарата Колхиприт-Нео, его низкая токсичность и почти полное отсутствие влияния на показатели кроветворения позволяют применять его даже в высоких дозах. Результаты внедрены в практику Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека (приказ № 24/1-и/б от 15 ноября 2024 года), а также в практику Термезского филиала Ташкентской медицинской академии (приказ № 46-Т от 28 ноября 2024 года). *Социальная значимость* заключается в следующем: При изучении в эксперименте противоопухолевой активности, хронической токсичности и иммуномодулирующего действия нового препарата Колхиприт-Нео было установлено, что его низкая токсичность и практически отсутствие влияния на показатели кроветворения позволяют применять его даже в высоких дозах, что расширяет возможности лечения опухолевых заболеваний. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: При экспериментальном изучении противоопухолевой активности, хронической токсичности и иммуномодулирующего действия нового препарата Колхиприт-Нео было установлено, что его низкая токсичность и практически полное отсутствие влияния на показатели кроветворения позволяют применять его

даже в высоких дозах. Разработка препарата отечественными учёными и определение диапазона его терапевтических доз создают основу для проведения клинических исследований в будущем. *Заключение:* Создание нового противоопухолевого препарата из местного растительного сырья и определение его терапевтических доз открывают возможности для проведения последующих этапов исследований.

внедрена в практику **вторая научная новизна:** доказано, что при сравнении с препаратами стандартной химиотерапии интрапариетальная форма введения колхиприт-нео обладает высокой цитостатической активностью за счёт нарушения митотического процесса в опухолевых клетках. Результаты внедрены в практику Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека (приказ № 24/1-и/б от 15 ноября 2024 года), а также в практику Термезского филиала Ташкентской медицинской академии (приказ № 46-Т от 28 ноября 2024 года). *Социальная значимость* заключается в следующем: В исследованиях, проведённых на животных, была установлена высокая противоопухолевая активность перорально введённого препарата Колхиприт-Нео, что расширяет возможности лечения онкологических больных. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: Доказанная высокая противоопухолевая активность перорально применяемого препарата Колхиприт-Нео обосновывает целесообразность проведения масштабных исследований с последующей организацией производства отечественного цитостатического лекарственного средства. Это позволит заменить импортируемые препараты и выйти на экспорт, а также даст возможность сэкономить до 20% бюджетных средств, выделяемых на закупку химиопрепаратов. *Заключение:* Впервые противоопухолевая активность препарата Колхиприт-Нео была изучена на шести штаммах мышей и крыс с трансплантированными опухолями в ранние и поздние сроки после пересадки. В ходе сравнения с традиционно применяемыми в клинике химиопрепаратами установлено, что перорально введённый Колхиприт-Нео обладает высокой противоопухолевой активностью, а также выраженным цитостатическим эффектом по сравнению с широко применяемыми традиционными цитостатиками.

внедрена в практику **третья научная новизна:** доказано, что при приёме колхиприт-нео перорально в режиме нагрузочной терапии в эксперименте выявлено повышение токсичности 2 и 4 степени, а также негативное воздействие на функции печени и почек, что необходимо его применения в терапевтических дозах с поддерживающей сопутствующей терапией. Результаты внедрены в практику Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека (приказ № 24/1-и/б от 15 ноября 2024 года), а также в практику Термезского филиала Ташкентской медицинской академии (приказ № 46-Т от 28 ноября 2024 года). *Социальная значимость* заключается в следующем: При пероральном применении препарата Колхиприт-Нео у крыс в течение 30 дней изучение степени хронической токсичности показало её зависимость от дозы препарата. Было установлено, что в терапевтической дозе препарат не оказывает

токсического воздействия, что открывает возможности его применения у человека с низкой токсичностью. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: Известно, что большинство применяемых химиопрепаратов оказывают токсическое неблагоприятное воздействие на организм, что может привести к невозможности завершения запланированного курса лечения либо необходимости продления его в среднем на 5 дней. Кроме того, это требует проведения дополнительной сопроводительной терапии. Отсутствие токсического влияния препарата Колхиприт-Нео в терапевтических дозах обеспечивает сокращение стационарного пребывания на 2–3 дня и позволяет сэкономить в среднем 500 000 сумов на один курс за счёт отказа от сопроводительной терапии. *Заключение:* Отсутствие выраженного токсического действия препарата Колхиприт-Нео в терапевтических дозах позволяет проводить лечение непрерывно и без дополнительных затрат, улучшает качество жизни пациентов и сокращает количество койко-дней.

внедрена в практику *четвертая научная новизна:* доказана высокая противоопухолевая активность экспериментального препарата колхиприт-нео за счёт индукции Т- и В-клеточного иммунитета, стимуляции иммуномодулирующего действия и выработки противоопухолевых антител. Результаты внедрены в практику Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека (приказ № 24/1-и/б от 15 ноября 2024 года), а также в практику Термезского филиала Ташкентской медицинской академии (приказ № 46-Т от 28 ноября 2024 года). *Социальная значимость* заключается в следующем: При изучении влияния препарата Колхиприт-Нео на иммунную систему было установлено, что он оказывает положительное воздействие на Т-клеточный и В-гуморальный иммунитет, стимулирует выработку противоопухолевых антител и приводит к индукции гибели опухолевых клеток за счёт двукратного увеличения апоптоз-рецепторов, что расширяет возможности его применения у пациентов. *Экономическая эффективность* заключается в следующем: Выявленное положительное влияние препарата Колхиприт-Нео на Т-клеточный и В-гуморальный иммунитет, стимуляция выработки противоопухолевых антител и индукция гибели опухолевых клеток благодаря увеличению апоптоз-рецепторов в 2 раза указывают на его преимущества перед традиционно применяемыми цитостатиками, что делает его более эффективным с экономической точки зрения. *Заключение:* Впервые при изучении влияния препарата Колхиприт-Нео на иммунную систему было доказано, что он положительно воздействует на Т-клеточный и В-гуморальный иммунитет, стимулирует выработку противоопухолевых антител и вызывает гибель опухолевых клеток за счёт увеличения апоптоз-рецепторов в 2 раза. Это повышает его потенциал для применения у пациентов, способствует улучшению качества жизни и повышению эффективности терапии.

Вышеуказанные 4 научные новизны, полученные в диссертационном исследовании Н.Э.Урозова на тему «**Изучение противоопухолевой активности и токсикологии препарата колхиприт-нео (Экспериментальная работа)**», письмом Самаркандского государственного

медицинского университета от 6 марта 2025 года № 2145 были переданы в Министерство здравоохранения для внедрения в других учреждениях здравоохранения.

**Апробация работы.** По результатам проведенного исследования были сделаны 3 доклады на научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, из них 3 республиканских, 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций, 1 методической рекомендации, 6 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 131 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задача исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

**В первой главе диссертации «Обзор литературы по применяемым противоопухолевым препаратам алкилирующего действия, колхицину и колхиприту»** приведены сведения как об алкилирующих химиотерапевтических агентах. Отмечено, что алкилирующие химиотерапевтические средства активно используются в клинической онкологии при лечении различных злокачественных новообразований и в ряде случаев демонстрируют положительные результаты. Однако в большинстве наблюдений сообщается о значительном количестве побочных эффектов, что ограничивает их широкое применение.

Учитывая, что исследование ориентировано на изучение колхиприта, являющегося производным колхицина, особое внимание уделено анализу противоопухолевой активности самого колхицина, а также его природных и синтетических аналогов. Это необходимо для корректного сопоставления их токсических свойств при внутрибрюшинном введении. В частности, рассмотрены результаты предклинических исследований колхицина и колхиприта, а также нового препарата — колхиприт-нео. Подчеркивается, что токсичность колхиприт-нео при введении в брюшную полость значительно ниже — от 35 до 90 раз по сравнению с исходным колхипритом, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности.

Во главе проанализированы исследования, проведенные в Национальном институте рака США, в которых изучалось цитостатическое действие

колхиприта *in vitro* на различных линиях человеческих раковых клеток. Также подробно рассматривается механизм его действия, включая влияние на синтез нуклеиновых кислот, активность топоизомераз I и II, а также на систему множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), что объясняет высокий уровень противоопухолевой эффективности вещества. В завершение главы описан подход к определению наилучшей локализации опухоли для применения нового препарата колхиприт-нео на основе его способности подавлять рост опухолевых клеток в культуре.

**Во второй главе диссертации «Материалы и методы: общая характеристика методологии и сбора материалов» описаны основные характеристики нового противоопухолевого средства — колхиприт-нео, а также сведения о цитостатических препаратах, использованных для сравнительного анализа, лабораторных животных, опухолевых моделях и методах проведения экспериментов.**

Основным объектом исследования выступал колхиприт-нео (хлоргидрат 10-N-дезметокси-10-N-дихлор-диэтиламино-колхицина), являющийся новым производным алкалоида колхицина. Его брутто-формула —  $C_{25}H_{31}O_5N_2Cl_3$ , а молекулярная масса составляет 545,5. Синтез вещества осуществлялся по методу, описанному в источнике. В ходе экспериментов препарат вводился мышам двумя способами: перорально в дозировке 100 и 200 мг/кг на 2–3 или 10 сутки после перевивки опухоли, а также внутрибрюшинно в дозах 3–5 мг/кг с целью сравнения эффективности различных путей введения.

Для оценки активности колхиприт-нео применялись модели злокачественных новообразований на лабораторных животных. Использовались мыши с привитыми опухолями: саркомой 180, солидной и асцитной формами опухоли Эрлиха (СОЭ и АОЭ), а также крысы с опухолями КСУ, саркома 45 и ОЯ. Последние были предоставлены опухолевыми банками ведущих научных учреждений — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ и Института онкологии г. Алматы. Дополнительно в эксперимент были включены интактные мыши, не подвергавшиеся перевивке опухоли и лечению, которые использовались для проведения иммунологических исследований (см. табл. 1).

**Таблица 1**

**Вид и количество животных, использованных в экспериментах**

Цель эксперимента	Кол-во животных		
	Вид	Линия	Кол-во жив-х
Острая токсичность препарата при однократном воздействии	Мыши	беспородные	70
	Крысы	нелинейные	164
Противоопухолевая активность на штамме Саркома 180	Мыши	беспородные	22
Изучение противоопухолевой активности препаратов на штамме С-180 в сравнении с цитостатиками	Мыши	беспородные	22
Противоопухолевая активность препаратов на штамме СОЭ в сравнении с цитостатиками	Мыши	беспородные	32
Противоопухолевая активность препаратов на штамме СОЭ с 15дня	Мыши	беспородные	24

Противоопухолевая активность препаратов на опухолевом штамме СОЭ	Мыши	беспородные	22
Противоопухолевая активность соединения на штамме АОЭ	Мыши	беспородные	15
Противоопухолевая активность препаратов при внутрибрюшинном и пероральном введении на крысах с опухолью КСУ	Крысы	нелинейные	20
Противоопухолевая активность препаратов на крысах с опухолью Саркома 45	Крысы	нелинейные	16
Противоопухолевая активность препаратов на крысах с опухолью Саркома 45 с 10 дня	Крысы	нелинейные	20
Противоопухолевая активность препарата дэкоглиц при в/б и п/о введении в сравнении с кселодой и доксирубицином на крысах с опухолью Саркома 45	Крысы	нелинейные	21
Противоопухолевая активность препаратов при в/б и п/о введении в сравнении с рядом цитостатиков на крысах с опухолью КСУ	Крысы	нелинейные	62
Противоопухолевая активность препаратов на крысах с опухолью ОЯ	Крысы	нелинейные	15
Изучение хронической токсичности препарата на крысах при пероральном введении препарата	Крысы	нелинейные	24
Изучение кумулятивного свойства	Крысы	беспородные	10
Изучение воздействия пр-та колхиприт-нео на КОЕс	Мыши	беспородные	20
Изучение влияния соединений на численность АОК в селезенке у животных-опухоленосителей	Мыши	беспородные	20
Изучение иммунологического статуса в эксперименте	Крысы	нелинейные	18
Животные для поддержания опухолевых штаммов	Мыши	беспородные	60
	Крысы	нелинейные	60

Для оценки противоопухолевого эффекта колхиприт-нео были выбраны и стандартные препараты сравнения, такие как циклофосфамид, таксол, этопозид, доксорубин, цисплатин, винкристин, 5-фторурацил и кселода. Это обеспечивало объективную сопоставимость полученных результатов и позволяло оценить эффективность нового средства в сравнении с клинически апробированными цитостатиками.

В исследовании использовано 307 беспородных мышей (18–23 г) и 422 крысы (120–150 г), полученные из вивария СЭС при МЗ РУз. Животные содержались в стандартных условиях: по 4–12 особей в клетке, при естественном освещении, с неограниченным доступом к воде и пище. В опытах применялись контрольные и опытные группы (по 5–10 и 6–10 животных соответственно).

Для перевивки опухолей ткань в стерильных условиях освобождалась от некроза и гомогенизировалась. К массе добавляли 0,9% физраствор (1:10), а жизнеспособность клеток (в среднем 84,3%) определяли в камере Горяева. Взвесь (0,3 мл для мышей и 0,5 мл для крыс) вводили подкожно в правое бедро. Идентификацию животных проводили пикриновым красителем.

Оценка общей и острой токсичности колхиприта проводилась на мышах и крысах при однократном внутрижелудочном введении. Методом Литчфилда–Уилкоксона определяли LD<sub>50</sub>, LD<sub>16</sub>, LD<sub>84</sub> и максимально переносимую дозу.

Противоопухолевую активность колхиприт-нео исследовали при ежедневном введении: перорально и внутривентриально. Опыты проводились на ранних и поздних стадиях опухолевого роста. Изучались следующие модели: асцитная и солидная опухоль Эрлиха, саркома S180, карциносаркома Уокера, саркома 45 и опухоль яичников. Штаммы поддерживались на мышах и крысах согласно стандартным протоколам.

Терапию начинали через 48–72 часа либо через 10–15 суток после перевивки. Препарат вводился 1 раз в сутки в течение 8–10 дней: мышам — 100–200 мг/кг перорально, 3–4 мг/кг внутривентриально; крысам — 30 мг/кг перорально, 2 мг/кг внутривентриально. Для сравнения использовали стандартные цитостатики в соответствии с принятыми режимами.

Контрольные группы животных получали растворитель в объёмах, соответствующих дозам вводимого препарата, в те же дни, что и опытные группы. По завершении курса лечения, не ранее чем через 7 суток, все животные подвергались эвтаназии с соблюдением гуманных принципов, принятых при работе с лабораторными животными. Массу тела определяли у всех подопытных животных до начала эксперимента и в его завершении.

Для оценки динамики опухолевого роста в обеих группах — контрольной и леченой — объёмы опухолей фиксировали в трёх плоскостях в начале наблюдений, а затем каждые 5 дней вплоть до окончания опыта. В момент забоя измерялись как масса (M), так и конечный объём (V) опухоли. Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО) рассчитывался на основании следующих формул:

$$\text{ТРО}\% = (V_{\text{опыт}} - V_{\text{контроль}}) / V_{\text{опыт}} \times 100\%$$

$$\text{ТРО}\% = (M_{\text{опыт}} - M_{\text{контроль}}) / M_{\text{опыт}} \times 100\%$$

где  $V_{\text{контроль}}$  – средний объём опухоли у животных контрольной группы,  $V_{\text{опыт}}$  – средний объём опухоли у животных опытной группы или  $M_{\text{к}}$  – средняя масса опухоли у животных контрольной группы,  $M_{\text{о}}$  – средняя масса опухоли у животных опытной группы [Трещалина Е.М., 2012].

В опытах на модели асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) основным критерием эффективности терапии выступала продолжительность жизни животных. По её окончании, после гибели всех животных, определяли средние значения продолжительности жизни (СПЖ, в сутках), по которым рассчитывали увеличение продолжительности жизни (УПЖ%) и соотношение Т/С:

$$\text{УПЖ}\% = (\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{опыт}} \times 100\%$$

$$\text{Т/С}\% = (\text{СПЖ}_{\text{опыт}} / \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) \times 100$$

Переносимость терапии оценивали по летальности животных. Для дополнительной косвенной оценки возможной гематотоксичности определяли массу селезёнки у погибших и умерщвлённых животных; в ряде серий также проводился анализ показателей периферической крови.

Иммуномодулирующее действие соединения изучали двумя способами: во-первых, путём количественной оценки антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке методом локального гемолиза по Erne и Nordin, во-вторых, через анализ циркулирующих иммунокомпетентных клеток в крови и

селезёнке на момент забоя, с применением моноклональных антител. Методика соответствовала рекомендациям Института иммунологии РФ и АН РУз (Залялиева М.В., Прохорова Р.С., 1999).

Для изучения влияния препаратов на уровень эндогенных колониеобразующих единиц в селезёнке (КОЕс) мышей подвергали сублетальному облучению (доза 6 Гр) с использованием аппарата Theratron-780-Е. Через два часа после облучения осуществлялось однократное введение исследуемых соединений в терапевтических или минимальных дозах (1 мг/кг). На 9-е сутки животных умерщвляли под эфирным наркозом. Оценивали массу тела, массу селезёнки и численность КОЕс. Для визуализации и фиксации микроколоний селезёнку помещали в жидкость Буэна, после чего подсчитывали микроколонии согласно методике Till J.E. и McCulloch E.A. (1961).

Изучение кумулятивных свойств колхиприт-нео проводилось методом субхронической токсичности по Lim и соавт., где индекс кумуляции определялся как отношение LD50 при однократном введении к LD50 при многократном.

Оценка хронической токсичности проводилась на четырёх группах крыс (по 6 особей обоего пола в каждой). Контрольная группа получала дистиллированную воду, а три опытные группы — препарат колхиприт в дозировках 30, 61 и 122 мг/кг соответственно ежедневно в течение 30 суток внутрь через зонд. Еженедельно регистрировали массу тела, показатели периферической крови, а также функцию печени и почек. Те же параметры изучались спустя месяц восстановительного периода.

После завершения введения и в конце восстановительного этапа проводили забой под наркозом (этаминал натрий), после чего выполнялся макроскопический осмотр внутренних органов. Определялась масса сердца, печени, почек, селезёнки, тимуса и половых желёз. Для гистологического анализа из каждого органа брали фрагмент объёмом 1 см<sup>3</sup>, фиксировали в 10% формалине, заливали парафином, изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты анализировали с использованием микроскопа Leica DM-1000 (Германия) при увеличении окуляра 10× и объективов 10× и 40×.

Для статистической обработки результатов использовался программный пакет Statistica 6.0.

**В третьей главе диссертации «Результаты и обсуждение: токсичность колхиприта-нео и его противоопухолевая активность»** проводили исследования по определению общего действия и «острой» токсичности препарата, которая была изучена на мышах и крысах, при однократном внутрижелудочном введении препарата Колхиприт. Было показано, что средняя летальная доза LD<sub>50</sub> при однократном пероральном введении мышам составляет 1820 мг/кг, LD<sub>16</sub>= 1040 мг/кг, и LD<sub>84</sub>=2520 мг/кг. LD<sub>50</sub> препарата для крыс составила 1217 (1067,5- 1917,3) мг/кг. LD<sub>16</sub>=1338,7 мг/кг LD<sub>84</sub>=1825,5 мг/кг и МПД (максимально переносимая доза) составила 1580 мг/кг.

Таблица 2

**Токсические дозы колхиприта (К-20) и колхиприта-нео в сравнении с колхицином и колхаминном (мг/кг)**

Вещество	Мыши (внутрибрюшинное и пероральное введение) (мг/кг)					Крысы (внутрибрюшинное и пероральное введение) (мг/кг)				
	ЛД16	ЛД50	ЛД84	МПД (одно-кратн)	МПД (10-кратн)	ЛД16	ЛД50	ЛД84	МПД (одно-кратн)	МПД (10-кратн)
К-20(в/бр)	39,9	54,6	75,4	34,0	3-4	9,1	12,5	16,4	8,5	2,0
<b>К-20-нео per os)</b>	<b>1040</b>	<b>1820</b>	<b>2520</b>		<b>200</b> ТД=100	<b>1338</b>	<b>1217</b>	<b>1825</b>	<b>1580</b>	<b>60</b> ТД=30
Колхицин	2,7	3,9	5,1	2,0	0,4		1,6		1,0	0,3
Колхамин	38	56,0	73	30,0	2,0		30,0		20,0	1,4

Результаты исследования показали, что при пероральном введении колхиприт-нео обладает значительно меньшей токсичностью по сравнению с К-20, применяемым внутрибрюшинно. Так, LD<sub>50</sub> препарата у мышей составила 1820 мг/кг, что в 33 раза превышает аналогичный показатель для К-20 при парентеральном введении. У крыс этот показатель составил 1217 мг/кг, что в 97 раз больше. Максимально переносимая доза (МПД<sub>10</sub>) при пероральном применении у мышей составила 200 мг/кг, однако эффективной терапевтической дозой (ТД<sub>10</sub>) признана 100 мг/кг — она в 25–33 раза ниже доз при внутрибрюшинном введении.

У крыс, аналогично, определено, что МПД<sub>10</sub> равна 60 мг/кг, а выраженный противоопухолевый эффект достигался уже при дозе ТД<sub>10</sub> — 30 мг/кг. Таким образом, по классификации токсичности, перорально введённый колхиприт-нео (LD<sub>50</sub> = 1820 мг/кг) относится к малотоксичным веществам.

При исследовании активности К-20 *in vivo* на модели саркомы 180 (лечение начиналось на 3-й день) установлено: пероральная доза 100 мг/кг обеспечивала эффект 86/82%, тогда как 3 мг/кг, введённые внутрибрюшинно, — лишь 41/45%. Препарат также вызывал увеличение массы тела к концу опыта. Однако К-20 в дозе 3 мг/кг значительно снижал массу селезёнки (–48,25%), тогда как в дозе 100 мг/кг — лишь на 8,8%. Гематологические показатели также пострадали: лейкоциты снизились на 17%, эритроциты — на 16%, гемоглобин — на 2%. При внутрибрюшинном введении снижение было более выраженным: лейкоциты — на 45%, эритроциты — на 25%, гемоглобин — на 20%.

На модели солидной опухоли Эрлиха (СОЭ), начиная с 4-го дня, пероральное введение К-20 в дозе 100 мг/кг обеспечило подавление роста опухолей на 96/97% с регрессом в 33% случаев. Внутрибрюшинная доза 4 мг/кг вызывала эффект 74/77%. Для сравнения, циклофосфан вызывал торможение на уровне 70/73%. При этом у животных, получавших К-20, наблюдалось снижение массы тела: при 4 мг/кг — на 13,0%, при 100 мг/кг —

на 3,6%. Циклофосфан вызывал аналогичное снижение на 10%. Масса селезёнки значительно уменьшалась в группе с циклофосфаном (–33%), тогда как в группах К-20 оставалась на уровне контроля.

Таким образом, при терапии СОЭ в ранние сроки колхиприт-нео в дозе 100 мг/кг продемонстрировал активность, на 23% превосходящую внутрибрюшинный К-20 и на 26% — циклофосфан.

На модели асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) колхиприт-нео, введённый перорально, обеспечивал увеличение продолжительности жизни (УПЖ) до 30,2 суток, что составило 64,1% от контрольной группы. При введении К-20 внутрбрюшинно УПЖ составляло 45,6%.

На модели опухоли КСУ у крыс при 10-кратном введении на 5-й день после перевивки пероральная доза колхиприта-нео 30 мг/кг обеспечивала эффект 90/90%, с регрессом опухоли в 16% случаев. Это превышало активность колхиприта при внутрбрюшинном введении (ТРО 59/56%) на 31–34%, при этом побочные эффекты были снижены.

При лечении саркомы 45 у животных с 4-го дня после перевивки, К-20 при внутрбрюшинном введении в дозе 2 мг/кг обеспечивал ТРО 70/70%. В то же время, при пероральной дозе 30 мг/кг ТРО достигало 90/90%, а масса селезёнки уменьшалась всего на 3%.

На модели опухоли яичников (ОЯ), при лечении с 4-го дня, К-20 в дозе 2 мг/кг (в/бр) обеспечивал эффект 60/61%, с незначительным снижением массы селезёнки (–10%) и увеличением массы тела (+5,6%). Пероральная доза 100 мг/кг вызывала выраженное торможение роста опухоли — 90% по массе и объёму, с полным регрессом в 40% случаев. Масса селезёнки оставалась на уровне контроля, масса тела увеличивалась на 6%.

После подтверждения высокой противоопухолевой активности препарата при стандартной схеме 10-кратного введения в ранние сроки, далее оценивали возможность снижения кратности применения и эффективность отсроченного введения при сформировавшихся опухолях.

Так, при применении на 15-й день после перевивки солидной опухоли Эрлиха (8-кратно), К-20 в дозе 3 мг/кг обеспечивал ТРО 71/69%. В схеме раннего введения (с 2 дня, 10-кратно) эффект составлял 72/79%. Колхиприт-нео в дозе 100 мг/кг обеспечивал подавление опухоли на уровне 91/90%, всего на 5% ниже, чем при раннем начале лечения. При увеличении дозы до 200 мг/кг препарат вызывал ТРО 89/87%. Ни в одной из групп не наблюдалось снижения массы тела; напротив, масса селезёнки увеличивалась.

На модели саркомы 45 у крыс, при начале лечения с 10-го дня после перевивки, пероральное введение колхиприт-нео в дозе 30 мг/кг (8-кратно) обеспечивало эффект 88/87%, что превышало активность К-20 при внутрбрюшинном введении на 21% (см. табл. 3).

Таблица 3

**Сравнение эффекта колхиприта-нео в различных режимах и путях введения**

путь введения, доза	СОЭ	Саркома 180	Ас.Кар. Эрлиха % УПЖ	КСУ	Саркома 45	ОЯ
Раннее введение (на 2-3 день, 10-кратное введение, %ТРО [V/M])						
К-20 в/бр -4мг/кг	82/86	41/45	45,6	59/56	70/70	<b>61/61</b>
Колхиприт-нео Per'os-100мг/кг	96/97	86/82	64,1	90/90	90/91	<b>90/90</b>
Колхиприт-нео Per'os-200мг/кг	52/58					
Позднее введение (день начала лечения, 8-кратное введение, %ТРО [V/M])						
колхиприт 3 мг/кг (в/б)	15день-71/69				10день-67/66	
Per'os-100мг/кг	15день-93/88				10день-88/87	
Per'os-200мг/кг	15день-89/87					

Таким образом, полученные данные о применении препарата, как в позднем периоде, так и при меньшем количестве введений свидетельствуют об активности Колхиприта в этих режимах на штаммах СОЭ и Саркома 45.

В четвертой главе диссертации «Сравнение противоопухолевого действия колхиприта-нео с действием коммерческих препаратов», сравнивалось противоопухолевое действие Колхиприта-нео с действием коммерческих препаратов, что необходимо для выявления его преимуществ перед уже существующими цитостатиками.

В связи с этим эффективность нового препарата колхиприт-нео была сопоставлена с действием ряда коммерческих противоопухолевых средств, включая препараты тубулининового механизма (этопозид, винкристин, таксол), а также цитостатики алкилирующего действия (доксорубин, цисплатин, циклофосфан) и пероральный препарат кселода.

На модели саркомы 180 колхиприт-нео в однократной пероральной дозе 100 мг/кг продемонстрировал высокую активность (92/90%), превзойдя по эффективности кселоду (65/62%), доксорубин (88/90%) и цисплатин (82/86%). При этом побочные эффекты были минимальными и сводились к незначительному снижению показателей гемопоэза.

Сравнение колхиприта-нео с таксолом и доксорубицином показало, что его противоопухолевая активность превышала их показатели на 4–10%, а в сравнении с кселодой — на 27%. Дополнительным преимуществом колхиприта-нео явилось более мягкое воздействие на массу тела, селезенки и на систему кроветворения.

На модели солидной опухоли Эрлиха (СОЭ) у мышей препарат в дозе 100 мг/кг вызывал подавление опухолевого роста на 97/94% и обеспечивал 25% регресс опухолей. Этопозид и таксол в тех же условиях демонстрировали эффективность 84/84% и 88/81% соответственно, также сопровождаясь 25%

регрессом. Однако оба препарата вызывали выраженное снижение уровня лейкоцитов — на 28–30%.

У крыс с опухолью КСУ колхиприт-нео вызывал эффект 90/90% с 16% регрессом опухоли, что сопоставимо с результатами доксорубицина (89/80%), этопозид (89/90%), таксола (82/84%) и 5-фторурацила (71/74%). Однако в группе, получавшей доксорубицин, отмечена гибель 16% животных, а этопозид и 5-ФУ значительно снижали массу селезёнки — до 40%.

На модели саркомы 45 у крыс при 8-кратном введении препаратов, начатом через 10 суток после перевивки опухоли, колхиприт-нео продемонстрировал наивысшую эффективность (88/87%) по сравнению со всеми сравниваемыми препаратами. При этом уровень побочных эффектов был заметно ниже. Доксорубицин, таксол и цисплатин на поздних стадиях, уступали по активности на 2–5% и вызывали более выраженные токсические реакции, включая снижение массы тела, селезёнки и гибель животных.

**Таблица 4**

**Сравнение эффекта колхиприта-нео с другими лекарственными средствами**

путь введения, доза	СОЭ	Саркома 180	КСУ	Саркома 45	ОЯ
К-20 в/бр -	82/86	41/45	59/56	70/70	61/61
Колхиприт-нео Per'os-	96/94	92/90	90/90	90/91	90/90
Кселода		65/62		61/62	
Доксирубицин		88/90	89/89	82/83	85/79
Цисплатин		82/86		83/83	
Таксол	88/81	88/90	88/90	83/83	88/87
Этопозид	84/84		82/84	84/82	
5-фторурацил			71/74	61/56	
Циклофосфан	70/73			71/72	

Кселода показала умеренную эффективность (61/62%), однако в этой группе погибло 50% животных. Препарат 5-фторурацил, применяемый в дозе 10 мг/кг (8-кратно), вызывал ТРО 61/56%, при этом летальность составила треть исследуемой группы. Этопозид (7 мг/кг) обеспечивал выраженное подавление опухоли (84/82%), но привёл к гибели 16% животных. Циклофосфан, введённый в максимально переносимой дозе 10 мг/кг (8-кратно), дал эффект 71/72%, при этом погибло 33% животных (см. табл. 4).

Полученные данные по противоопухолевой активности колхиприта-нео в сравнении с рядом известных лекарственных средств позволяют считать его перспективным препаратом, поскольку на 4-х опухолях он был более активен: таксола-на 2 и 8/13%, цисплатина-на 10/4%, этопозид- на 6-12%, 5-фторурацил, циклофосфан были на 20-25% менее активны, а кселода-на 27-29% . При Этом следует учитывать, что при действии препаратов, особенно на опухоли саркома 45 наблюдалась такие побочные эффекты, как гибель животных, снижение массы тела и селезенки, что отражает уровень их побочных эффектов , и

показывает, что препарат как более активен, так и менее токсичен.

В пятой главе диссертации «Доклиническое изучение фармакотоксикологии препарата Колхиприта-нео» при пероральном введении оцениваются результаты фармакотоксикологических исследований с целью установление характера и выраженности его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка его безопасности.

В рамках оценки хронической токсичности колхиприт-нео проводилось 30-дневное исследование на крысах с пероральным введением препарата. В качестве доз были выбраны три уровня: 30 мг/кг (что соответствует 1/40 от LD<sub>50</sub>), 61 мг/кг (1/20 от LD<sub>50</sub>) и 122 мг/кг (1/10 от LD<sub>50</sub>). Эти значения были обусловлены предварительными данными, согласно которым наибольшая противоопухолевая активность наблюдалась при 8–10-кратном введении.

**Таблица 5**

**Динамика изменения массы тела крыс под воздействием препарата Колхиприта при хроническом (30 дней) его введении и через 1 месяц восстановительного периода (M± m; n=12)**

№	Группы, дозы	Через дней, в граммах				
		исход	10	20	30	1 мес. восстан. периода
1.	1гр. Контроль дистил. Вода	14,0± 15,0 100%	169,0 ± 17,0±19%	17,50± 17,5±23%	181± 19,0 ±27%	170,4± 17,0±20%
2.	2гр. Колхиприт 30 мг/кг	13,7± 14 100%	137,0 ±12,5 -6,6%	120,0± 12 -2,5%	127,6 ±13,0 -6,9%	132,0± 13,0
3.	3гр. Колхиприт 61 мг/кг	132,0 ±13,5 100%	123 ±12,0 -7%	124,8 ±12,5 -5,5%	117,0± 12,0 -11,4	130,0 ±15
4.	4гр. Колхиприт 122 мг/кг	125,0 ±12,5 100%	119,0 ±11,0 -4,8%	110,0± 11 -12%	108,6 ±10,0 -12%	125,0 ±13,0

Результаты анализа показали, что после 10 и 20 введений во всех подопытных группах происходило достоверное снижение ряда гематологических показателей. В частности, уровень гемоглобина снизился в среднем на 12,5% по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ), число эритроцитов — на 31,5% ( $p > 0,01$ ), содержание ретикулоцитов — на 20,8%, а количество лейкоцитов — на 22,8% ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5).

Ежедневное введение колхиприт-нео в течение 30 суток вызывало выраженное снижение гематологических показателей у крыс по сравнению с контролем. Уровень гемоглобина снизился на 17,1%, число эритроцитов — на 33,4%, содержание ретикулоцитов — на 37,1% ( $p > 0,01$ ), а количество лейкоцитов — в среднем на 22,4%.

Через месяц восстановительного периода показатели гемоглобина и эритроцитов в опытных группах увеличились и приблизились к значениям контроля, однако полного восстановления не отмечено. Гемоглобин оставался сниженным на 4,1%, эритроциты — на 11,5%, ретикулоциты — на 20,3%, лейкоциты — на 20% ( $p > 1,05$ ).

Таким образом, ежедневное внутрижелудочное введение препарата в дозах

30, 61 и 122 мг/кг оказывает токсическое воздействие на периферическую кровь. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 20–30-е сутки при дозах 61 и 122 мг/кг. Отмена препарата не обеспечила полного восстановления гематологических показателей.

Многokратное применение колхиприт-нео также влияло на функцию печени, что выражалось в повышении уровня глюкозы в сыворотке как в период введения, так и спустя месяц после отмены. Активность АлАТ и АсАТ оставалась в пределах нормы. Кратковременное повышение общего белка при дозе 61 мг/кг на 10-е сутки, вероятно, связано со специфическим действием препарата.

**Таблица 6**

**Влияние препарата Колхиприта на некоторые показатели функции печени у крыс ( $M \pm m$ ;  $n=5$ ;)**

Дозы мг/кг	Время исследования, сутки							
	Через 10 дней				Через 20 дней			
	Общ.бело к, г/л	АлАТ моль/л	АсАТ моль/л	Глюкоза моль/л	Общ.бело к, г/л	АлАТ моль/л	АсАТ моль/л	Глюкоза моль/л
1-конт.	78± 6,0	0,3 ±0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3	78± 6,0	0,3± 0,03	0,2± 0,03	4,7± 0,3
II-30	80± 6,6	0,3± 0,03	0,2± 0,02	4,4± 0,3	80± 7,0	0,4± 0,04	0,2± 0,02	4,7± 0,3
III-61	96± 10	0,2 ±0,02	0,2± 0,02	4,4± 0,3	84± 7,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3
IV-122	80 ±6,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,4± 0,3	78± 6,0	0,3± 0,02	0,2± 0,02	4,7± 0,3
	Через 30 дней				Через 1 мес. восстановит. периода			
1-конт.	76 ± 6,0	0,6 ±0,05	0,4± 0,03	5,8± 0,5	81± 7,0	0,7± 0,05	0,45± 0,04	5,4± 0,4
II-30	72 ± 5,6	0,5 ±0,04	0,35± 0,03	5,9± 0,6	80± 7,0	0,6± 0,04	0,4± 0,04	6,0± 0,8
III-61	76 ± 6,0	0,3 ±0,03	0,2± 0,02	5,9± 0,6	80± 7,0	0,5± 0,04	0,38± 0,04	6,8± 0,6
IV-122	82± 7,0	0,4 ±0,03	0,27± 0,03	6,4± 0,6	78± 5,6	0,4± 0,05	0,27± 0,03	5,7± 0,4

*P \* < 0,05 по отношению к контролю.*

При оценке функции почек установлено, что диурез в условиях водной нагрузки (5% от массы тела) в течение 4 часов не изменялся по сравнению с контролем независимо от дозы и сроков введения. В моче отсутствовали белок и глюкоза, микроскопия осадка патологий не выявила. Однако в отдалённый период во всех опытных группах зафиксировано повышение креатинина в сыворотке, что свидетельствует о нефротоксичности препарата (табл. 6).

Макроскопическое исследование внутренних органов крыс при визуальном осмотре не выявило существенных отклонений по сравнению с контрольной группой. Единственным отличием являлся цвет печени, который становился желтовато-сероватым в зависимости от дозы вводимого препарата. Однако спустя один месяц восстановительного периода цвет печени нормализовался и не отличался от контрольных значений.

При осмотре желудка и кишечника патологических изменений, связанных с введением колхиприт-нео, не отмечалось. Также не было зарегистрировано достоверных изменений массы исследуемых органов ни после 30 дней ежедневного введения препарата, ни после окончания восстановительного периода.

По результатам патоморфологического анализа тканей жизненно важных

органов (лёгких, печени, желудка, кишечника, сердца, селезёнки, головного мозга, яичек) у крыс, получавших колхиприт-нео в различных дозах на протяжении 30 дней, установлено следующее: терапевтическая доза при длительном пероральном введении хорошо переносилась как самцами, так и самками. Препарат не вызывал выраженных токсических изменений со стороны жизненно важных органов и систем.

Однако дозы 61 и 122 мг/кг проявляли более выраженное токсическое влияние на печень и почки. При этом воздействие на другие органы оставалось умеренным по сравнению с контрольной группой. Исследование кумулятивного действия препарата выявило его слабовыраженный кумулятивный эффект.

Таким образом, проведённое исследование показало, что десятикратное введение препарата колхиприт-нео в терапевтической дозе является относительно безопасным и даёт основания рекомендовать его для разработки пероральной формы в клинической практике.

В шестой главе диссертации «Исследование воздействия препарата колхиприт-нео на колониеобразующие единицы в селезёнке и иммунитет», было установлено его выраженное воздействие на гемопоэтическую функцию. Это проявляется через способность стимулировать образование КОЕс, что в определённой степени характерно для всех производных колхицина.

В связи с этим представлялось важным определить степень индукции КОЕс препаратом колхиприт-нео. Для этого препарат вводили однократно перорально облучённым животным в дозах 1 мг/кг и 100 мг/кг (терапевтическая доза), после чего результаты сравнивали с показателями облучённого контроля (см. табл. 7).

**Таблица 7**

**Исследование воздействия препарата колхиприт-нео на кроветворные стволовые клетки, селезёнку и тимус**

Группы	Измен. массы тела животных за 9 дней г.	Масса селезенки (мг)	% изм массы селезенки к контрол	Абсолют. число КОЕс	% КОЕс по отношению к интактной гр.	% КОЕс по отношению к контролю 1	Масса тимуса (мг)
1.Интактная	+5,5	78±6,9	65,3	2,0± 0,4	0	-50	40,0± 8,4
2.Облучение (контроль1)	+1,2	47,2± 1,9	100	4,0± 0,5	100	0	20,0± 2,7
3. колхиприт-нео (100 мг/кг)	+10,5	98,8± 11,2	109,3	22± 3,4*	1000	450	43,75± 9,7*
4.колхиприт-нео (1 мг/кг)	+10,50	107,5± 11,2	127,8	9,5± 3,4*	375	137	32,5± 8,9*

При пероральном введении колхиприт-нео в дозе 100 мг/кг наблюдалась выраженная индукция КОЕс — до 22,0 ± 3,4. Масса селезёнки в этой группе превышала показатели интактных животных на 26,6%, а по сравнению с

облучённой контрольной группой — более чем в два раза (на 109,3%). Тимус также реагировал увеличением массы: на 9,3% по сравнению с интактной группой и на 109,3% — по сравнению с облучённым контролем.

Низкая доза препарата (1 мг/кг) также оказывала стимулирующее действие на образование КОЕс — до  $9,5 \pm 3,4$ . При этом масса селезёнки возрастала на 87,1% относительно интактной группы и на 127,7% — по сравнению с облучённой. Масса тимуса, напротив, в этом случае была на 18,75% меньше, чем у интактных животных, но на 62,5% выше, чем в контрольной группе 2.

Сравнительные данные по КОЕс в контрольных группах показали следующее: у интактных животных количество КОЕс составляло  $2,0 \pm 0,4$ , в то время как у облучённых —  $4,0 \pm 0,5$ , что было вдвое выше. Облучение также приводило к выраженному снижению массы селезёнки и тимуса — на 65,2% и 50,0% соответственно.

Таким образом, использование колхиприт-нео в обеих дозах приводило к увеличению числа КОЕс в 2,5–11 раз и одновременному увеличению массы лимфоидных органов в сравнении с облучённым контролем. Полученные данные подтверждают способность препарата стимулировать гемопоэз и иммунный ответ за счёт активации образования новых кроветворных и иммунокомпетентных клеток.

Для оценки иммуномодулирующего эффекта также проводилось определение количества антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке. Методика основана на реакции локального гемолиза эритроцитов по Erne и Nordin (1963) в модифицированной версии, а также на анализе экспрессии рецепторов иммунокомпетентных клеток (ИКК).

После 8-кратного перорального введения препаратов, в том числе колхамин в качестве контроля, на 15-е сутки после перевивки опухоли, животным вводили отмытые эритроциты барана для иммунизации. Количество АОК определяли на четвёртые сутки после введения антигена.

Результаты показали различия в действии колхиприт-нео в зависимости от пути введения. Так, при внутрибрюшинной инъекции К-20 в дозе 4 мг/кг количество АОК снижалось почти вдвое по сравнению с контролем (8300 против 14 000), параллельно отмечалось уменьшение массы селезёнки. При пероральном применении препарата в дозе 100 мг/кг, напротив, наблюдалось увеличение числа АОК до 17 000, а также значительное увеличение массы селезёнки относительно всех остальных групп (табл. 8).

**Таблица 8**

**Воздействие препарата К-20 на количество клеток, образующих антитела в селезёнке у опухолевых животных**

Группа, способ введения	Доза мг/кг	Ср. масса опухоли	% тормож. роста опухоли	Ср. масса селезенки мг	Абс. число АОК
Контроль	-	$460,0 \pm 22,1^*$	-	$116,7 \pm 4,15$	$14000 \pm 705,0$
К-20(в/б)	4,0	$253,3 \pm 2,15^*$	45	$110,3 \pm 4,75^*$	$8300 \pm 314^*$
К-20 (per os)	100,0	$87,4 \pm 3,05^*$	81	$136,6 \pm 8,2^*$	$17000 \pm 720^*$

Оценка иммуномодулирующей активности препарата колхиприт-нео проводилась у мышей с перевитой саркомой 180 в день забоя в соответствии с методическими рекомендациями Института иммунологии АН Республики Узбекистан.

Анализ экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов, выполненный в продуктивную фазу иммунного ответа после лечения, показал, что колхиприт-нео стимулирует экспрессию всех исследованных рецепторов. Усиление экспрессии составляло от 1,1 до 1,56 раза по сравнению с контролем, что коррелировало с ранее выявленным стимулирующим действием препарата на индукцию КОЕс в широком диапазоне доз (от 1 до 100 мг/кг).

Полученные данные, основанные на двух независимых методах — определении численности антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке с использованием метода локального гемолиза по Erne и Nordin и анализе экспрессии иммунных маркеров с помощью моноклональных антител, — подтверждают, что колхиприт-нео обладает выраженным иммуностимулирующим действием.

Исследования экспрессии поверхностных рецепторов проводились на 17-е сутки после введения препарата, в фазу продуктивного иммунного ответа. Зафиксировано повышение экспрессии всех исследуемых рецепторов, при этом отмечался широкий разброс индивидуальных значений, что связано с генетической неоднородностью (беспородностью) экспериментальных животных (табл. 9).

**Таблица 9**

**Средние показатели некоторых параметров иммунитета у мышей в контроле и в эксперименте**

	<b>CD3</b>	<b>CD4</b>	<b>CD8</b>	<b>CD16</b>	<b>CD19</b>	<b>CD95</b>
Контроль	40,7±2,3	48,7±3,3	42,3±3,9	49,3±1,45	37,3±1,2	39,3±6,0
Колхиприт-нео	44,75±5,5	56,25±6,2	55,25±5,5	59,5±0,5**	58,25±5,7	57,5±6,7*

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Установлено, что повышение иммунных показателей связано со стимуляцией Т-клеточного звена иммунной системы, а также увеличением количества В-лимфоцитов (CD19), ответственных за гуморальный иммунитет и синтез антител против опухолевых клеток. Кроме того, зафиксировано почти двукратное увеличение процента клеток, экспрессирующих рецепторы апоптоза (CD95), что свидетельствует об активации механизма программированной гибели опухолевых клеток через апоптоз.

Проведенные исследования противоопухолевого препарата Колхирита-нео показали его положительное воздействие на уровень и соотношение параметров иммунного статуса. Колхирит -нео введенный перорально в дозе 100 мг/кг повышает количество АОК у опухоленосителей по сравнению с контрольной группой с одновременным увеличением массы селезенки. Исследования поверхностных рецепторов лимфоцитов, проведенные в продуктивную фазу

иммунного ответа после введения препарата показали, что Колхирит -нео вызывал стимуляцию всех изученных поверхностных рецепторов от 1,1 до 1,56 раз. Это объясняется его выраженным воздействием на индукцию КОЕс причем в широком диапазоне концентраций (от 1 до 100 мг/кг). Также приведен способ воздействия препарата колхиприта на подавление культуры клеток опухолей для нахождения наиболее подходящей локализации опухоли для лечения новым колхипритом-нео

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Изучение противоопухолевой активности и токсикологии препарата колхиприт-нео (Экспериментальная работа)» сформулированы следующие выводы:

1. Колхиприт-нео в пероральном применении в 33 раз менее токсичен, чем при парентеральном, поэтому стало возможным применение его в терапевтической дозе 100мг/кг

2. Из всех 6 использованных штаммов опухолей активность Колхиприт-нео в дозе 100мг/кг была выше, чем при парентеральном применении и была близка или выше 90%, при этом его активность сохранялась при воздействии на развившиеся опухоли, а также при меньшем количестве введений

3. Изучение противоопухолевой активности нового вещества на различных перевивных опухолевых штаммах в сравнении с коммерческими препаратами показало преимущества колхиприта-нео как более активного препарата, так и не вызывающего выраженных побочных эффектов.

4. Колхиприт -нео при пероральном введении является веществом, способным, наряду с высокой противоопухолевой активностью, стимулировать иммунитет в терапевтической дозе, что объясняется способностью к стимуляции КОЕс.

5. Изучение хронической токсичности нового препарата колхиприт-нео показало , что при длительном пероральном применении в терапевтической дозе препарат хорошо переносится животными обоего пола и не оказывает выраженного токсического действия на функции жизненно важных органов и систем.

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

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**URAZOV NURIDDIN ELMURATOVICH**

**THE STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY AND TOXICOLOGY OF  
THE DRUG COLCHIPRIT-NEO  
(EXPERIMENTAL WORK)**

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2025**

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

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University  
The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) and on the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

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

**Official opponents:** **Xodjaev Abduvoxid Valievich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Xashimova Zaynab Sattarovna**  
Doctor of Biologic Sciences

**Lead organization:** **Tashkent Medical Academy**

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

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

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

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

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

**M.Kh.Khodjibekov**  
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the  
Award of Academic Degrees, Doctor of  
Medical Sciences, Professor

## **INTRODUCTION**

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

**The aim of the research work:** a comparative study of the antitumor activity and toxicological effects of the drug Kolchiprit-Neo when administered orally.

**The object of the scientific research work:** non-pedigree mice with sarcoma 180 tumors, solid and ascitic Ehrlich tumors, and non-pedigree rats with CSU, C-45, and OY tumors.

**The subject of the scientific research work** is the drug Kolchiprit-Neo, derived from colchicine and synthesized in the laboratory for antitumor drug development at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

**Methods of research.** To achieve the objectives of the study, methods of experimental oncology, as well as immunological, toxicological, and statistical research methods were used.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

it has been proven that in the experimental study of antitumor activity, chronic toxicity, and immunomodulatory effects of the new drug Kolchiprit-Neo, its low toxicity and almost complete lack of influence on hematopoiesis indicators make it possible to use it even in high doses;

it has been proven that compared to standard chemotherapy drugs, the intraperitoneal form of Kolchiprit-Neo demonstrates high cytostatic activity due to disruption of the mitotic process in tumor cells;

it has been shown that oral administration of Kolchiprit-Neo in a loading therapy regimen results in grade 2 and 4 toxicity and negative effects on liver and kidney functions, indicating the need for its use at therapeutic doses with supportive therapy;

the high antitumor activity of the experimental drug Kolchiprit-Neo has been confirmed due to induction of T- and B-cell immunity, stimulation of immunomodulatory action, and production of antitumor antibodies.

**Implementation of research results:**

The development of a new antitumor drug from local plant raw materials and the determination of its therapeutic doses open up opportunities for conducting subsequent stages of research.

For the first time, the antitumor activity of the drug Kolchiprit-Neo was studied on six strains of mice and rats with transplanted tumors at early and late stages after transplantation. In comparison with chemotherapeutic agents traditionally used in clinical practice, it was found that orally administered Kolchiprit-Neo exhibits high antitumor activity and a pronounced cytostatic effect compared to widely used conventional cytostatics.

The absence of pronounced toxic effects of the drug Kolchiprit-Neo at therapeutic doses allows for continuous treatment without additional costs, improves patients' quality of life, and reduces the number of hospital bed-days.

For the first time, it was proven in the study of the effects of Kolchiprit-Neo on the immune system that the drug positively influences T-cell and B-humoral

immunity, stimulates the production of antitumor antibodies, and induces tumor cell death by doubling the number of apoptosis receptors. This increases its potential for patient use, contributes to improved quality of life, and enhances treatment effectiveness.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the text material is 131 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Enikeeva Z. M., Urozov N.E., Ibragimov Sh. N., Zalyalieva M. V. Comparison of the effect of colchiprit-neo with known cytostatics and study of its effect on immunity // 1 (Nov - 2024) European journal of modern medicine and practice Vol. 4 No. 11 (Nov - 2024) , p 678-681. ISSN: 2795-921X (14.00.00, №28).

2. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Выпова Н.Л., Урозов Н.Э., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н. Изучение токсичности и противоопухолевой активности нового препарата колхиприт-нео на опухолях саркома 180 и саркома 45 // Фармация, иммунитет ва вакцина журналы, №3, 2024, стр 9-18. (14.00.00, №89).

3. Vurova N.L., Nishanov D.A., Madaliev A.A., Ibragimov Sh.N., Urozov N.E., Enikeeva Z.M. Study of the toxicology of the antitumor drug Colchiprit-neo (K 20) // Journal of Biomedicine and Practice. 2024, vol. 9, issue 5, pp.302-308. (14.00.00, №24).

4. Enikeeva Z.M., Urozov N.E., Agzamova N.A., Ibragimov Sh.N., Shakhanova Sh.Sh. Comparison of the Antitumor Effect of Kolhiprit-Neo with the Effect of Commercial Drugs // Journal of Medical Genetics and Clinical Biology. e-ISSN : 3032-1085 JMGSB, Vol. 1, No. 11, November 2024 Page 37-41; DOI: 10.61796/jmgcb.v1i11.1041 (14.00.00, №31).

5. Vurova N.L., Nishanov D.A., Madaliev A.A., Ibragimov Sh.N., Enikeeva Z.M., Urozov N.E. Study of Toxicology of the Antitumor Drug Colchiprit-Neo (K-20) // Journal of Medical Genetics and Clinical Biology. e-ISSN: 3032-1085 JMGSB, Vol. 1, No. 11, November 2024 Page 42-49; DOI: 10.61796/jmgcb.v1i11.1045 (14.00.00, №31).

6. Еникеева З.М., Урозов Н.Э., Ибрагимов Ш.Н., Залялиева М.В. Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата колхиприта-нео // Назарий ва клиник тиббиёт журналы. -Тошкент, 2024. -№5. – Б.74-77. (14.00.00, №3)

**II бўлим (II часть; part II)**

1. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Урозов Н.Э. Способ применения нового противоопухолевого препарата Колхиприта –НЕО // Услубий тавсиянома. “Artex nashr” Samarqand 2024 yil. Bosma taboq 50.

2. Ibragimov Sh.N., Urozov N.E., Ulmasov F.G. Kolxiprit-neo preparatining rakka qarshi faolligi va toksikologiyasini o‘rganish dasturi // EHM dasturi. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi Guvohnoma. № DGU 44270.

3. Enikeeva Z.M., Urozov N.E., Ibragimov Sh. N., Agzamova N. A. Study of the Antitumor Activity of Colchipritis-Neo on Sarcoma 180 and Sarcoma Tumors

45 // International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies 2024, p 31.

4. Enikeeva Z.M., Urozov N.E., Ibragimov Sh.N., Agzamova N.A. Immunomodulatory effects of colchiprit-neo // International scientific and technical conference, September 19-20. 2024, p 125.

5. Еникеева З.М., Урозов Н.Э., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А. Изучение препарата колхиприт-нео на опухолях саркома 180 и саркома 45 при пероральном введении // Сб. труд. междунар. науч. конф. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии»: материалы конференции (16–17 декабря 2024 г.). — Ташкент, 2024. —С.28.

6. Агзамова Н.А., Еникеева З.М., Урозов Н.Э., Ибрагимов Ш.Н. Сравнение противоопухолевой активности препарата колхиприт при внутрибрюшинном и пероральном введении на опухолях крыс КСУ и ОЯ // Сб. труд. междунар. науч. конф. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии»: материалы конференции (16–17 декабря 2024 г.). — Ташкент, 2024. —С.182.

7. Агзамова Н.А., Еникеева З.М., Urozov N.E., Ибрагимов Ш.Н. Study of the antitumor activity of colchipritis-neo on sarcoma 180 and sarcoma tumors 45 // International Multidisciplinary Conference Hosted from Glasgow | England. 28th February, 2025. -P.254-256.

8. Агзамова Н.А., Еникеева З.М., Урозов Н.Э., Ибрагимов Ш.Н. Immunomodulatory effects of colchiprit-neo // International Conference on Advance Research in Humanities, Sciences and Education. Hosted from Rome, Italy. <https://conferencea.org> January 20th, 2025. —P.258-260.

Автореферат «Клиник онкологи» журнали таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100 дона. Буюртма № 35/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.