

**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI O‘SIMLIK  
MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**HAMROYEV TOLMAS TOLIBOVICH**

**ANTIARITMIK FAOLIKKA EGA BO‘LGAN N-  
DEZATSETILLAPPAKONITINNING PERORAL SHAKLINI  
SAMARADORLIGINI BAHOLASH**

**14.00.17-Farmakologiya va klinik farmakologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Toshkent-2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

**Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Hamroyev Tolmas Tolibovich**

Antiaritmik faolikka ega bo‘lgan N-dezatsetillappakonitinning peroral shaklini samaradorligini baholash ..... 5

**Хамраев Толмас Толибович**

Оценка эффективности пероральной формы N-дезацетиллаппаконитина, обладающей антиаритмической активностью..... 22

**Khamroev Tolmas Tolibovich**

Evaluation of the effectiveness of the oral form of N-deacetylappaconitine with antiarrhythmic activity..... 42

**E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 45

**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI O‘SIMLIK  
MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**HAMROYEV TOLMAS TOLIBOVICH**

**ANTIARITMIK FAOLIKKA EGA BO‘LGAN N-  
DEZATSETILLAPPAKONITINNING PERORAL SHAKLINI  
SAMARADORLIGINI BAHOLASH**

**14.00.17-Farmakologiya va klinik farmakologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Toshkent-2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2025.2.PhD/Tib3370 raqam bilan ro‘yxatga olingan.**

Dissertatsiya akademik S.Y.Yunusov nomidagi O‘simlik moddalar kimyosi institutida bajarilgan. Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume) Ilmiy kengash veb-sahifasida (www.tma.uz) va «Ziyonet» Axborot ta’lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Sanoyev Zafar Isomiddinovich**

tibbiyot fanlari bo‘yicha falsafa doktori PhD, katta ilmiy xodim

**Rasmiy opponentlar:**

**Hakimov Ziyovuddin Zaynutdinovich**

tibbiyot fanlari doktori, professor

**Fayziyeva Ziyoda To‘rayevna**

tibbiyot fanlari doktori, professor

**Yetakchi tashkilot:**

**Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti**

Dissertatsiya himoyasi Toshkent tibbiyot akademiyasi huzuridagi DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 raqamli Ilmiy kengashining 2025 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ soat \_\_\_\_ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi. (Manzil: 100109, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Farobiy ko‘chasi, 2. Tel/faks: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Dissertatsiya bilan Toshkent tibbiyot akademiyasi Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (\_\_\_\_\_ raqami bilan ro‘yxatga olingan). Manzil:100109, Toshkent sh., Olmazor tumani, Farobiy ko‘chasi 2- uy. Toshkent tibbiyot akademiyasi. Tel./faks: (+99878) 150-78-14).

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ da tarqatildi.  
(2025 yil «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_\_ raqamli reestr bayonnomasi).

**A.G. Gadaev**

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash raisi,  
tibbiyot fanlari doktori, professor

**D.A. Nabieva**

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash ilmiy  
kotibi, tibbiyot fanlari doktori, professor

**A.L. Alyavi**

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash  
qoshidagi ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari  
doktori, professor, akademik

## **KIRISH (Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) butun dunyo bo‘ylab o‘lim va nogironlikning asosiy sababi bo‘lib, jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti taqdim etgan ma‘lumotlarga ko‘ra, yer yuzida YuQTK oqibatida har 32 soniyada bir o‘lim sodir bo‘ladi. Har yili YuQTK tufayli o‘lim 17,9 millionni tashkil etgan bo‘lsa 2021 yilning o‘zida esa ushbu miqdor 19 millionga yetganligi xususida ma‘lumotlar keltirilgan, bu dunyodagi barcha o‘limlarning 32 foizini tashkil etadi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti YuQTK o‘limning asosiy yetakchi sabablaridan bo‘lishini va 2030 yilga kelib, har yili 25 millionga yaqin odam asosan ushbu kasalliklardan vafot etishi taxmin qilinmoqda. Yurak ishemik kasalligi xususan, stenokardiya, miokard infarkti, kardiomiopatiya, shuningdek, yurakning revmatik shikastlanishlari, gipertoniya kasalligi, yurakning tug‘ma va orttirilgan nuqsonlari hamda turli yurak ritmi buzilishlari (YuRB) kabi holatlar YuQTK orasida eng ko‘p o‘limga olib keluvchi patologiyalar hisoblanadi.

Ayniqsa so‘nggi 10-15 yil ichida tashxislashda tizimli yondashuv paydo bo‘lishi o‘z navbatida yurak xuruji yuzaga kelgan bemorlarga etiologiyaga asoslangan individual terapiya o‘tkazish maqsadida tibbiyot amaliyotida sezilarli o‘zgarishlarni amalga oshirishni taqozo etadi. YuRBni davolash maqsadida intervension usullardan tobora ko‘proq foydalanilayotganiga qaramay aritmiyalarni davolashning asosiy usuli antiaritmik dorilarni (AAD) qo‘llash bo‘lib qolmoqda. Ayniqsa hozirgi vaqtda supraventrikulyar taxiaritmiyalarning farmakoterapiyasi muammosi hali ham dolzarb bo‘lib, AAD aritmiyani “davolay olmasa” ham, ular aritmik faollikni kamaytirishi va qaytalanishini oldini oladi.

Mamlakatimiz tibbiyot sohasini rivojlantirish, turli somatik kasalliklarni samarali tashxislash va davolashda zamonaviy hamda mahalliy dori vositalarini yaratish, sog‘liqni saqlash tizimini jahon andozalari talablariga moslashtirish uchun quyidagi vazifalar belgilangan: «...mamlakatimizda aholiga ko‘rsatilayotgan tibbiy yordamning samaradorligi, sifati va ommabopligini oshirish, shuningdek, kasalliklarni erta tashxislash va davolashning yuqori texnologik usullarini joriy qilish, patronaj xizmatini samarali modellarini yaratish orqali, sog‘lom turmush tarzini qo‘llab-quvvatlash va kasalliklarni oldini olish ...»<sup>1</sup>. Yuqorida qayd etilgan vazifalar aholining turli qatlamlari orasida YuRBdan nogironlik va o‘lim ko‘rsatkichlarini pasayishiga qaratilgan chora-tadbirlarni ishlab chiqish uchun zamonaviy mahalliy dori vositalarini yaratish va ulardan foydalanishni takomillashtirish orqali YuRB bilan bog‘liq asoratlar va og‘ir oqibatlarining kamaytirishga xizmat qiladi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 20 maydagi PF-139-son «Dorivor o‘simliklar xom ashyo bazasidan samarali foydalanish, qayta ishlashni qo‘llab-quvvatlash orqali qo‘shimcha qiymat zanjirini yaratish chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi, 2018 yil 7 dekabrda PF-5590-son «O‘zbekiston Respublikasi

---

<sup>1</sup>O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 7 dekabrda 5590-son «Sog‘liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi Farmoni

sogʻliqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish boʻyicha kompleks chora-tadbirlar toʻgʻrisida»gi Farmonlari, 2018-yil 14-fevraldagi PQ-3532-son «Farmasevtika tarmogʻini jadal rivojlantirishga doir qoʻshimcha chora-tadbirlar toʻgʻrisida»gi va 2018 yil 23 yanvardagi PQ-3489-son «Dori vositalari va tibbiyot buyumlari ishlab chiqarish hamda olib kirishni yanada tartibga solish chora-tadbirlari toʻgʻrisida»gi hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa meʼyoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu tadqiqot ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishi ustuvor yoʻnalishlariga bogʻliqligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishiga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning oʻrganilganlik darajasi.** Mahalliy dorivor oʻsimlik xom-ashyolari asosida yurak qon-tomir tizimiga taʼsir koʻrsatuvchi vositalarni izlab topish va ularning kimyoviy-biologik xususiyatlarini oʻrganish boʻyicha respublikamiz va MDH olimlaridan F.N.Djaxangirov, Sh.Sh.Sagdullayev, A.Z.Sadikov, N.V. Valiyev, B.T. Salimov, M.N. Sultanxodjayev, B. Tashxodjayev, M.S. Yunusov, Z.K. Kuzibaeva, A.A. Axiyarov, A.N. Lobov, S.P. Ivanovlar tomonidan *Aconitum* va *Delfinium* oilasiga mansub oʻsimliklar asosida turli xildagi aritmiyaga qarshi faollikka ega moddalarni izlash, farmakotoksikologik tadqiqotlar olib borish va ishlab chiqarish texnologiyasini yoʻlga qoʻyish boʻyicha qator tadqiqotlar amalga oshirilgan. Shuningdek, amaliyotga joriy qilingan yuqori antiaritmik faollikka ega allapinin preparatining farmakokinetik koʻrsatkichlari asosida uning asosiy taʼsir qiluvchi metabolitlarini ajratib olish va uning vena ichiga qoʻllash uchun inyeksion shakldagi dori vositasini amaliyotga joriy qilish borasida ilmiy izlanishlar olib borilmoqda.

Xorijiy davlatlar olimlari tomonidan aritmiyalar rivojlanishining molekulyar mexanizmlari, aritmiyaga qarshi dori vositalari (AQDV) taʼsir mexanizmlari hamda farmakokinetik koʻrsatkichlari xususiyatga ega boʻlgan asosida turli dori vositalarini yaratish, ularni biologik faolligini oʻrnatish boʻyicha tadqiqotlar oʻtkazmoqdalar. Mazkur yoʻnalishdagi tadqiqotlar YJ. Wang, P. Tao, Y. Wang, Yao-yao Dong, Baiping Mao, Hongguo Guan, Yanfang Bai, Binghuan Chi, Yuan-yuan Shan, Qing-quan Lian, Ren-shan Ge va boshqalar tomonidan jadal rivojlantirilmoqda. Xususan, oʻsimlik dori vositalarini taʼsir mexanizmi va farmakologik xususiyatlarini oʻrganilishi, ularning aritmiyaga qarshi samarasini baholash boʻyicha ilmiy tadqiqotlar amalga oshirilmoqda. Ammo N-dezatsetillappakonitinning ogʻiz orqali qoʻllash maqsadida uning spetsifik va umumiy farmakologik xususiyatlarini aniqlash boʻyicha olib borilgan tadqiqotlar mavjud emas.

YuRBni davolashda turli jarrohlik hamda boshqa usullarining takomillashishi va koʻp sonli dori vositalarining boʻlishiga qaramasdan, ularning samaradorligi koʻp hollarda qoniqarsizligicha qolmoqda. Shuning uchun YuRB yuzaga kelishi oldini olishda va davolashda zamonaviy, zaharli tasiri kam yuqori samarali dori vositalarini izlash ustida olib borilgan tadqiqotlar ahamiyatga

molikdir. Yuqoridagi keltirilgan ma'lumotlardan kelib chiqib, mahalliy dorivor o'simliklar asosida preparatlar yaratish va ularning farmakoterapevtik xususiyatlarini o'rganish zaruriyati yuzaga kelmoqda

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti O'simlik moddalari kimyosi instituti ilmiy tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq FZ-201906150 "Yangi avlod antiaritmik preparati N-dezatsetillappakonitinning og'iz orqali ichish uchun (tabletk va kapsula) shaklini yaratish" (2021-2022) amaliy loyihasi doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** N-dezatsetillappakonitin substansiyasini og'iz orqali yuborilganda o'tkir va surunkali zaharliligini, terapevtik samaradorligi, antiaritmik ta'sir kengligi, ta'sir davomiyligi va umumiy farmakologik faolligini eksperimental tajribalarda o'rganishdan iborat.

**Tadqiqotning asosiy vazifalari:**

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini og'iz orqali yuborilganda terapevtik samaradorligi, antiaritmik ta'sir kengligi va ta'sir davomiyligi eksperimental tajribalarda aniqlash;

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini o'tkir va surunkali zaharliligini aniqlab uning bezararligini baholash;

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini umumiy farmakologik xossalarini o'rganish;

N-dezatsetillappakonitin alkaloidi substansiyasini tadqiqot sharoitida aritmiyaga qarshi ta'sir davomiyligini aniqlash;

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan yuqori antiaritmik faollikka ega bo'lgan preparatlar bilan solishtirib o'rganish.

**Tadqiqotning obyekt**i oq parpi (*Aconitum leucostomum*) va Shimoliy parpi (*Aconitum septentrionale*) o'simliklari, tajriba hayvonlaridan 160-230 g. sog'lom va aritmiyalar modelidagi oq kalamushlar, 18-24 g. oq sichqonlar, 300-360 g. dengiz cho'chqachalari, 2,5-3,0 kg. vaznlardagi quyonlar va mushuklar olingan.

**Tadqiqotning predmeti** N-dezatsetillappakonitin alkaloidi substansiyasi, kasallik chaqiruvchi akonitin, bariy xlor, kalsiy xlor, adrenalin moddalari, solishtirma preparatlar allapinin va propafenon tijorat dori vositalari va tajribalarda N-dezatsetillappakonitinning tibbiy-biologik xavfsizligini baholash uchun ichki organlar to'qimalari va materiallari olingan.

**Tadqiqotning usullari.** Farmakologik, toksikologik, psixofarmakologik, biokimyoviy, gistomorfologik va statistik usullardan foydalanilgan.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi:**

Ilk bor N-dezatsetillappakonitinni substansiyasini og'iz orqali yuborilganda yuqori antiaritmik faollikka ega ekanligi asoslangan;

Tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan preparatlar allapinin va propafenondan kam zaharliligi, antiaritmik faolligi bo'yicha yuqori samaradorligi hamda ta'sir kengligi jihatidan ustunligi aniqlangan;

N-dezatsetillappakonitin alkaloidi substansiyasi aritmiyalarni oldini olishi asosan faol natriy va kaliy kanallari qamal qilishi orqali amalga oshishi eksperimental tajribalarda isbotlangan;

N-dezatsetillappakonitin alkaloidi substansiyasi allapinin va propafenonga nisbatan aritmiyaga qarshi uzoq ta'sir davomiyligiga ega ekanligi aniqlangan;

Eksperimental tadqiqotlarda N-dezatsetillappakonitin farmakodinamik xususiyatlari o'rganib chiqilgan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

N-dezatsetillappakonitin substansiyasining og'iz orqali qo'llanilganda yurak ritmi buzilishiga qarshi samarali dozalari eksperimental hayvonlarda aniqlangan;

tajribalarda N-dezatsetillappakonitin substansiyasining bezararligi isbotlangan;

tajribalar natijalariga ko'ra, N-dezatsetillappakonitin substansiyasi bo'lmaxa va qorinchlarda yuzaga keladigan qo'zg'aluvchanlik bilan bog'liq ritm buzilishlarini oldini olishda samaradorligi isbotlangan;

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini o'rganish natijalari aniqlangan patologiyalarni davolash uchun samarali dorilarni yaratishda yangi istiqbollarni ochib beradi.

**Tadqiqot natijalarining ishonchligi** zamonaviy farmakologik, toksikologik, gistomorfologik, farmakodinamik usullardan foydalanish, ishda qo'llanilgan nazariy yondashuv va usullar, olib borilgan tadqiqotlarning uslubiy jihatdan to'g'riligi, yetarli darajada material tanlanganligi, tajriba hayvonlari sonining, dori vositasining namunalari sonining yetarliligi va statistik analiz usullari yordamida isbotlangan. Olingan natijalar mahalliy va xorijiy davlatlarda ishlab chiqarilgan preparatlar bilan antiaritmik faolligi bo'yicha solishtirilgan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarning ilmiy ahamiyati shundaki, mahalliy dorivor o'simlikdan ajratib olingan N-dezatsetillappakonitin substansiyasi og'iz orqali qo'llanilganda aritmiyaga qarshi ta'siri amalda qo'llaniladigan preparatlar Allapinin va propafenon bilan solishtirganda yaqqol aritmiyaga qarshi ta'siri isbotlangan. N-dezatsetillappakonitin substansiyasining bo'lmaxa va qorinchalarda yuzaga keladigan qo'zg'aluvchanlik bilan bog'liq ritm buzilishlarini oldini olishda tavsiya etish mumkinligi isbotlandi.

Tadqiqot natijalarning amaliy ahamiyati shundan iboratki, tibbiy amaliyotda aritmiyaga qarshi vosita sifatida mahalliy xom ashyodan ushbu samarali alkaloidlarni ishlab chiqarish va ulardan foydalanish imkoniyatini beradi. N-dezatsetillappakonitin substansiyasi yurak ritmi buzilishlarini oldini olishda tavsiya etishga, mamlakatimizda yangi mahalliy aritmiyaga qarshi dori vositalarining arsenali kengayishiga va uni O'zbekiston Respublikasi SSV huzuridagi Farmasevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligi "Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi" DUK tomonidan bo'lmaxa va qorinchalarda yuzaga keladigan qo'zg'aluvchanlik bilan bog'liq ritm buzilishlarini oldini olishda qo'llovchi vosita sifatida foydalanishga tavsiya etishga imkon beradi. Mazkur dori vositasini klinik amaliyotga tadbir

etilishi yurak ritmi buzilishi bilan og‘rigan bemorlarda ritm buzilishlari yuzaga kelishi va ularning qaytalanishini profilaktik samaradorligini oshirishga imkon beradi, davolash tannarxini pasaytiradi va import dori vositalari o‘rnini bosuvchi bo‘lib hisoblanadi. Ushbu import o‘rnini bosuvchi dori vositasini yaratilishi O‘zbekiston Respublikasida mahalliy xom ashyodan dori vositalarini ishlab chiqarish bo‘yicha dasturni bajarilishiga olib kelishi bilan izohlanadi.

**Tadqiqot natijalarning joriy qilinishi.** Antiaritmik faollikka ega bo‘lgan N-dezatsetillappakonitinning peroral shaklini samaradorligini baholash bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

“Og‘iz orqali qo‘llash uchun antiaritmik faollikka ega bo‘lgan vosita”ga O‘zbekiston Respublikasi intellektual mulk agentligining ixtiro patenti olingan (№ IAP 07392, 28.04.2023 yil). Natijada yangi aitmiyaga qarshi faollikka ega bo‘lgan dori vositasini yaratish imkonini bergan;

**Tadqiqot natijalarining aprobasiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari asosida 6 ta xalqaro va 11 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o‘tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinganligi.** Dissertasiya mavzusi bo‘yicha jami 24 ta ilmiy ish chop etilgan bo‘lib, shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestasiya komissiyasining dissertasiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan, 2 tasi respublika, 5 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan. 1 ta ixtiro patenti olingan.

**Dissertasiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertasiya tarkibi kirish, to‘rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatidan iborat. Dissertasiyaning hajmi 145 betni tashkil etgan.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Kirish** qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqot maqsadi va vazifalari, ob‘ekti va predmetlari aniqlangan, tadqiqotning O‘zbekiston Respublikasi fan va texnologiyalar taraqqiyotining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi ko‘rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon etilgan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, ularning nazariy va amaliy ahamiyatlari ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish ro‘yxati, ishning aprobatsiyasi natijalari, e‘lon qilingan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi bo‘yicha ma‘lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Adabiyotlar sharhi**» deb nomlangan birinchi bobida mahalliy va xorijiy adabiyotlar asosida *Aconitum* va *Delfinium* oilasiga mansub o‘simliklar asosida olingan turli alkaloidlarning farmakologik, toksikologik xususiyatlari, biologik faolligi bo‘yicha adabiyotlar sharhi berilgan. YuRB epidemiologiyasi, ritm buzilishi turlari, yuzaga kelish mexanizmlari hamda AAD tasnifi, qo‘llanilishi va nojo‘ya ta‘sirlari bo‘yicha manbalar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Tadqiqotlarda foydalanilgan tajriba hayvonlari va usullari**» deb nomlangan ikkinchi bobida o‘rganilayotgan ob‘ektlar va uslubiy yondashuvlar, qo‘yilgan masalalar yechimi haqida ma‘lumotlar keltirilgan. Ushbu dissertatsiya ishida O‘zR FA O‘MKI eksperimental texnologiya laboratoriyasi

yetakchi ilmiy xodimi, texnika fanlari doktori A.Z. Sadikov tomonidan tayyorlangan N-dezatsetillappakonitin substansiyasi o'rganilgan.

N-dezatsetillappakonitin substansiyasini aritmiyaga qarshi vosita sifatida baholash bo'yicha tajribalar erkak-sichqonlar (18-22g) va erkak-kalamushlarda (150-220g) olib borildi. O'rganilayotgan birikmalar hayvonlarga og'iz orqali: 0,01 dan 1 mg/kg gacha yuborildi. Tajribalar 0,01%li eritma tana vazniga nisbatan moslashtirilgan dozada sichqonlarga va 0,1% li eritma tana vazniga nisbatan moslashtirilgan dozada kalamushlarga yuborilgan taniqli aritmiyaga qarshi vosita – allapinin va propafenon bilan solishtirgan holda olib borildi. Tajribalar quyidagi usullarda: akonitin va bariy xlor yordamida aritmiya chaqirish (Mironov A.N., 2012.), akonitin kiritish orqali yuzaga keladigan qorinchalar fibrillyatsiyasiga qarshi faolligiga (Makarova Yu.A., va hamm. 2013.), galoperidol hisobiga chaqiriladigan katelepsiya holatiga, korazol hisobiga chaqiriladigan his-hayajonga qarshi ta'sirini (Kilfoil T at al.,1989), “ochiq maydon” usulida (Hall C. 1936), va surunkali yuborilganda tana vazniga, harakatlanish aktivligiga, his-hayajonga va “ochiq maydon” usuli yordamida tekshiruvlar olib borildi. Quyida aritmiyaga qarshi faolliklari bo'yicha eng asosiy usullar haqida to'liqroq ma'lumotlar keltirilgan.

**Kalamushlarda N-dezatsetillappakonitinni akonitin yordamida chaqirilgan aritmiyaga qarshi faolligi.** Ushbu usul AQDV ning  $I_C$  sinfiga mansub vositalarini faolligini aniqlash uchun asosiy usul hisoblanadi. Tajriba boshlanishidan oldin hayvonlarda EKG tahlili olindi (II standart ulanishda) va shundan so'ng akonitinning barcha tajriba guruhidagi hayvonlarda aralash bo'lma qorincha ekstrasistoliyasi chaqiradigan dozasi 12-15 *mg/kg* kalamushlar dum venasiga yuborildi. Yurak ritmi buzilishining shakllanishi, qoida (qonuniyat) ga asosan akonitin yuborish to'xtatilgandan keyin 1-2 daqiqalarda boshlandi. EKG da yozish akonitin yuborilgandan so'ng 1; 3; 5; 10; 15 va 20 daqiqalarda olib borildi. O'rganilayotgan modda og'iz orqali profilaktik maqsadda o'rganilayotganligi sababli akonitin yuborishdan 60 daqiqa oldin yuborildi. Olib borilgan barcha tajribalar nazorat tadqiqot sxemasiga muvofiq amalga oshirildi. O'rganilayotgan birikmaning aktivligi uning akonitin bilan chaqirilgan yurak ritmi buzilishlarini oldini olish bilan baholandi. Tajribalar yakunida o'rganilayotan birikmalarning o'rtacha samaradorlik dozasi  $ED_{50}$  hisoblab topildi ya'ni 50% hayvonlarda yurak ritmi buzilishini oldini olgan dozasi. Olingan natijalarni qayta ishlash Litchild va Uilkoksin usulida olib boriladi. Bundan tashqari  $LD_{50}$  ning  $ED_{50}$  ga munosabati ya'ni antiaritmik indeks (terapevtik ta'sir kengligi) hisoblab topildi. O'rganilayotgan birikmalarning antiaritmik indeksi mavjud antiaritmik dori vositalarining analogik (muqobil) ko'rsatkichlari bilan solishtiriladi. O'rganilayotgan birikmaning faolligini o'rganishda ma'lum antiaritmik dori vositalari bilan taqqoslash olib boriladi.

**Kalamushlarda N-dezatsetillappakonitinni bariy xlor yordamida chaqirilgan aritmiyaga qarshi faolligini** o'rganishda tajriba guruhidagi barcha kalamushlarda politop ekstrasistoliyalar ko'rinishidagi ritm buzilishlarini yuzaga keltiruvchi 15-20 *mg/kg* dozalardagi bariy xlor kalamushlar dum venasiga

yuborildi. Odatda 15-20 mg/kg bariy xlor eritmasini yuborish natijasida polifokal aritmiya rivojlanadi shuning uchun tekshirilayotgan moddaning yuzaga kelgan aritmiyani 15 daqiqa davomida kamaytiradigan yoki to'liq bartaraf etadigan dozasini tanlash zarur. O'rganilayotgan moddaning har bir dozasiidagi ta'sir samarasi % larda hisoblanadi.

**Kalamushlarda N-dezatsetillappakonitinni akonitin yordamida chaqirilgan fibrillyatsiyaga qarshi faolligini o'rganish.** O'rganilgan moddaning yurak qorinchalari fibrillyatsiyasiga qarshi ta'siri tajriba sharoitida laboratoriya oq sichqonlariga akonitinning 30-40 daqiqa davomida 100% holatda orqaga qaytmas yurak qorinchalari fibrilyatsiyasi va o'lim kuzatiladigan 200 mkg/kg dozasini vena orqali yuborish orqali aniqlandi. Bunda N-dezatsetillappakonitinni fibrillyatsiyaga qarshi faolligi muqarrar yurak qorinchalari fibrilyatsiyasini rivojlanishini oldini olishi va tajriba hayvonlarining yashovchanligi nazorat hamda solishtirma preparatlarga nisbatan mos ravishda foiz nisbatda ortishi bilan baholandi.

**N – dezatsetillappakonitinni markaziy va vegetativ nerv tizimining ba'zi bir qismlariga ta'sirini o'rganish** bo'yicha tajribalar oq sichqonlar va kalamushlarda olib borilgan. O'rganilgan moddaning anksiolitik faoligi Kilfoil usulida 25 mg/kg korazolni t/o ga kiritish orqali chaqirilgan anksiogenlikka qarshi ta'sir orqali, Rothman R. taklif etgan usul orqali 7 mg/kg dozadagi fenaminni t/o kiritish orqali chaqirilgan lokomotor faolligiga ta'siri hamda harakat va qidiruv faolligi Hall C. taklif etilga usul orqali aniqlandi. Shuningdek, M-xolinergik retseptorlarga ta'siri 10 mg/kg dozadagi arekolinni t/o ga kiritish oraqli chaqirilgan titroq (tremor) va salivatsiyani baholash orqali hamda tutqanoqqa qarshi faolligi esa 300 mg/kg dozadagi izoniazidni, 30 mg/kg dozadagi korazolni q/b ga, 1,2 mg/kg dozadagi strixninni t/o ga kiritish orqali chaqirilgan tutqanoq xurujlarini bartaraf etishi bo'yicha aniqlangan.

R.B.Strelkovda keltirilgan farmakologik ta'sirni tezlashtirilgan miqdoriy baholash uchun statistik jadvalga muvofiq va Windows XP statistik dasturlari (Excel) yordamida Styudent mezonini aniqlash orqali amalga oshirildi.

Dissertatsiyaning «Tajriba qismi» deb nomlangan uchinchi bobida o'rganilayotgan asosiy ob'ekt N-dezatsetillappakonitin (N-DAL) ning farmakologik xususiyatlari yoritilgan. Dastlab N-dezatsetillappakonitinning aritmiyaga qarshi faolligini o'rganish bo'yicha asosiy tajriba usullari haqida so'z yuritiladi. N-DALning akonitin orqali chaqirilgan aritmiyaga qarshi faolligini aniqlashda uning 0,01; 0,05; 0,1; 0,5 va 1,0 mg/kg dozalari kalamushlarga og'iz orqali yuborildi. 0,01 mg/kg dozada akonitin yuborilgach 4,8±0,3 daqiqadan keyin tajriba guruhidagi barcha kalamushlarda bo'lmacha – qorincha tipidagi yurak ritmi buzilishlari yuzaga keldi va ushbu ritm buzilishlari 60 daqiqa davomida tiklanmadi 80 daqiqadan keyin esa guruhdagi 80 % hayvonlarda o'lim kuzatildi. 0,05 va 0,1 mg/kg N-DAL yuborilgan tajriba hayvonlarning akonitin ta'sirida mos ravishda 6,4±0,23 va 9,3±0,28 daqiqadan keyin 80 hamda 50% da yurak ritmi buzilishlari yuzaga keldi. Ushbu ritm buzilishlari 0,05 mg/kg dozada 18±0,3 daqiqadan keyin tiklanib, 40% da 24±1,37 daqiqadan keyin o'lim kuzilgan bo'lsa, 0,1 mg/kg da esa ritm buzilishlari 9±0,4 daqiqadan keyin tiklanib 20 % kalamushlarda 35±0,24

daqiqadan keyin o'lim kuzatildi. 0,5 mg/kg dozada esa guruhdagi 20 % kalamushlarda 11,2±1,5 daqiqadan keyin ritm buzilishi kuzatilib, 6±0,48 daqiqadan keyin 100 % kalamushlarda ritm buzilishlari tiklangan bo'lsa, 1,0 mg/kg dozada guruhdagi birorta hayvonda akonitin ta'sirida ritm buzilishi kuzatilmadi (1-rasmga qarang).

### 1-jadval

#### N-dezatsetillappakonitinni turli dozalarda kalamushlarda akonitin orqali chaqirilgan yurak ritmi buzilishlariga aritmiyaga qarshi samaradorligi (n=10).

№	Modda nomi	Dozalar mg/kg da	Yurak ritmi buzilishlari			Hayvonlar yashovchanligi % larda	
			Ritm buzilishi % larda	Boshlanishi daqiqalarda	Davomiyligi daqiqalarda	o'lmadi % da	o'ldi % da
1.	Nazorat guruhi + akonitin	15 mkg/kg	100	2,83±0,12	tiklanmadi	20	80 (14±0,36 daq.)
2.	N-DAL	0,01	100	4,8±0,3* a,b	tiklanmadi	20	80 (18±0,12* a,b daq.)
		0,05	80	6,4±0,23* a,b	18±0,3* a,b	60	40 (24±1,37* a,b daq.)
		0,1	50	9,3±0,28* a,b	9±0,4* a,b	80	20 (35±0,24* a,b daq.)
		0,5	20	11,2±1,5* a,b	6±0,48* a,b	100	0
		1,0	0	-	-	100	0
3.	Allapinin	0,05	100	2,1±0,3*	tiklanmadi	0	100 (15±0,3* daq)
		0,1	80	4,7±0,16*	tiklanmadi	20	80 (21,2±0,6* daq)
		0,5	70	8,4±0,25*	15±0,27*	50	50 (35±1,1* daq)
		1,0	50	9,7±0,27*	11±0,5*	70	30 (40±4* daq)
		1,5	0	-	-	100	0
4.	Propafenon	3,0	100	3,96±0,2*	23,03±9*	30	70 (14,32±0,2* daq.)
		5,0	100	4,89±0,24*	18,85±2,4*	40	60 (15,67±0,54* daq.)
		7,0	100	5,75±0,12*	21,3±2,2*	60	40 (16,75±0,78* daq.)
		10,0	100	6,6±0,24*	26±0,6*	80	20 (25,63±0,96* daq.)

Izoh: \* - nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

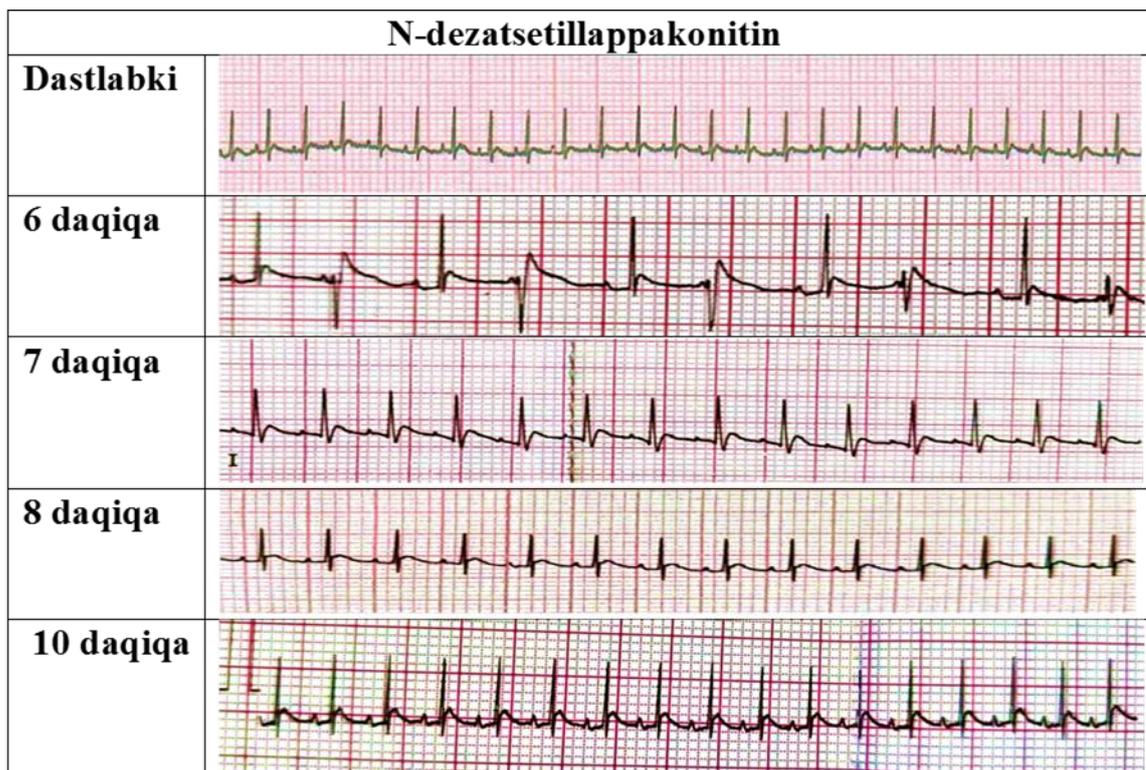
<sup>a</sup> - allapininga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

<sup>b</sup> - propafenonga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

1-jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, kalamushlarda akonitin yordamida chaqirilgan yurak ritmi buzilishining oldini olish va to'xtatish qobiliyatiga ko'ra, N-DAL allapinindan kam emas va hatto bir oz ustundir.

Allapinindan farqli ravishda akonitinli aritmiya fonida N-DAL dan foydalanish yurak ritmi buzilishlarini tezroq to‘xtashiga va normal sinusli ritmining tiklanishiga olib kelgan.

Shu bilan bir qatorda, quyida N-DALning 15 *mkg/kg* akonitinni kalamushlar dum venasiga kiritish natijasida yuzaga kelgan aritmiyaga qarshi faolligi yozib olingan EKG ko‘rsatkichlari. Bunda II standart ulanishdagi EKG yozuvlarini qog‘oz tasmaga tushirish yuzaga kelgan ritm buzilishi to‘liq barataraf etilgunga qadar amalga oshirilgan.



**1-rasm. N-DALning 15 *mkg/kg* akonitinni kalamushlar dum venasiga kiritish natijasida yuzaga kelgan aritmiyaga qarshi faolligi yozib olingan EKG ko‘rsatkichlari.**

Solishtirilgan moddalarning antiaritmik indekslar ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) bo‘yicha taqqoslanganda, N-DAL allapiniga nisbatan terapevtik ta‘sir kengligiga ko‘ra afzalligini ko‘rsatdi.

2-jadvaldagi ma‘lumotlardan kelib chiqadiki, N-DAL profilaktik maqsadda foydalanilganda antiaritmik indeksi 1183 ni tashkil qildi, allapinining shunga o‘xshash ko‘rsatkichlari mos ravishda 115 ni tashkil etdi. N-DAL og‘iz orqali yuborilganda allapinindan 10 martadan ortiq ustun turadi. Binobarin, kalamushlarda akonitinli aritmiya modeliga oid tajribalarda N-DAL kuchli antiaritmik ta‘sir ko‘rsatdi.

**2-jadval**

**N-dezatsetillappakonitin va allapininning og‘iz orqali qo‘llanilganda**

**akonitin yordamida chaqirilgan aritmiyaga qarshi samaradorligini solishtirish**

Preparatlar	<i>LD</i> <sub>50</sub> , mg/kg og‘iz orqali	<i>ED</i> <sub>50</sub> , mg/kg	Aritmiyaga qarshi indeksi ( <i>LD</i> <sub>50</sub> / <i>ED</i> <sub>50</sub> )
		Profilaktik qo‘llanilganda	Profilaktik qo‘llanilganda
N – DAL	110 (98,2÷123,2) <sup>a,b</sup>	0,093 (0,04÷0,12) <sup>a,b</sup>	1183
Allapinin	57,5 (51,3÷64,4)	0,5 (0,12÷0,92)	115
Propafenon	4255 (3787÷4723)	5,75 (5,1÷6,4)	740

Izoh: <sup>a</sup> - allapininga nisbatan ishonchlilik darajasi  $P < 0,05$ .

<sup>b</sup> – propafenonga nisbatan ishonchlilik darajasi  $P < 0,05$ .

Shunday qilib, antiaritmik faollik jihatidan N-DAL allapinindan va ma‘lum antiaritmik vositalardan kam emas (2-jadvalga qarang). Antiaritmik ta‘sirning tezligi va terapevtik ta‘sir kengligi jihatidan ulardan ustun turadi.

**N- DAL ni fibrillyatsiyaga qarshi ta‘sir samarasini baholash.** N-DAL og‘iz orqali yuborilganda fibrillyatsiyaga qarshi ta‘siri oq sichqonlarda aniqlandi. Nazorat guruhidagi uyg‘oq sichqonlarga 200 *mkg/kg* dozada akonitinni vena ichiga yuborish qaytmas yurak fibrillyatsiyasi rivojlanishiga va dastlabki 30-40 daqiqa ichida hayvonlarning 100% nobud bo‘lishiga olib keldi.

**3 - jadval**

**Akonitinning o‘lim chaqiruvchi dozasi orqali chaqirilgan yurak qaytmas fibrillyatsiyasida N-DAL va allapininni aritmiyaga qarshi faolligini solishtirish (oq sichqonlarda)**

Preparatlar va yuborish usuli	Dozalar, mg/kg da	Akonitin 200 <i>mkg/kg</i> vena ichiga			Fibrillyatsiyaga qarshi himoyaviy samarasi, % larda
		Hayvonlar miqdori			
		Umumiy miqdori	Yurak fibrillyatsiyasidan o‘lganlari	Tirik qolgani	
Nazorat guruhi (akonitin)	200 <i>mkg/kg</i>	40	40	0	0
N - DAL og‘iz orqali	0.5	10	8	2	20
	1	10	5	5	50
	5	10	3	7	70
	10	10	0	10	100
Allapinin og‘iz orqali	0.5	10	9	1	10
	1	10	6	4	40
	5	10	3	7	70
	10	10	1	9	90

N-DAL ning og‘iz orqali 0,5; 1,0; 5,0 va 10,0 *mg/kg* dozalarda yuborilganda hamda 60 daqiqadan keyin 200 *mkg/kg* vena ichiga akonitin yuborilganda 20 daqiqadan so‘ng halokatli yurak fibrilatsiyasi rivojlanishini oldini oldi va o‘z navbatida mos ravishda 20, 50, 70 va 100% hayvonlarda o‘limni oldini oldi.

3-jadvalda ko'rsatilganidek, N-DAL, og'iz orqali yuborilganda, fibrillyatsiyaga qarshi faolligi allapininga birmuncha teng va 1,9 marta kam zaharli, shuning uchun yuqori fibrillyatsiyaga qarshi (indeksga) ko'rsatkichga ega.

**N-DALni davomli yuborilganda aritmiyaning akonitinli modeliga ta'sirini tekshirish.** N-DAL 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 va 2,0 mg/kg dozalarda og'iz orqali yuborilib akonitin orqali chaqirilgan yurak ritmi buzilishlarini bartaraf etishda aritmiyaga qarshi ta'sir davomiyligi bo'yicha tajribalar o'tkazildi. Bunda N-DAL yuqoridagi dozalarda og'iz orqali yuborilib 6; 7; 8; 9; 10; 12 va 17 chi soatlardan keyin kalamushlar dum venasiga 15 mkg/kg dozada akonitin yuborib yuzaga kelgan o'zgarishlar EKGda yozib olindi. N-DAL 0,01 mg/kg dozada 17 soatda akonitin yuborilgach,  $4,8 \pm 0,3$  daqiqadan keyin tajriba guruhidagi barcha kalamushlarda bo'lmacha-qorincha tipidagi yurak ritmi buzilishlari yuzaga keldi. 0,01 mg/kg dozada N-DAL yuborilgan kalamushlarda xuddi nazorat guruhiga o'xshab 10 tadan 2 tasida ritm buzilishlari tiklanmagan bo'lsa 8 tasida  $18 \pm 0,12$  daqiqadan keyin o'lim kuzatildi. 0,05 va 0,1 mg/kg N-DAL yuborilgan tajriba hayvonlarning akonitin ta'sirida mos ravishda  $6,4 \pm 0,23$  va  $9,3 \pm 0,28$  daqiqadan keyin 80 hamda 50% da yurak ritmi buzilishlari yuzaga keldi. Ushbu ritm buzilishlari 0,05 mg/kg dozada  $18 \pm 0,3$  daqiqadan keyin tiklanib, 40 %ida  $24 \pm 1,37$  daqiqadan keyin o'lim kuzilgan bo'lsa, 0,1 mg/kg da esa ritm buzilishlari  $9 \pm 0,4$  daqiqadan keyin tiklanib, 20% kalamushlarda  $35 \pm 0,24$  daqiqadan keyin o'lim kuzatildi. 0,5 mg/kg N-DAL yuborilgan kalamushlarning 20% akonitin ta'sirida  $11,2 \pm 1,5$  daqiqadan keyin yurak ritmi buzilishlar yuzaga keldi va bu ritm buzilishlar  $6 \pm 0,48$  daqiqadan keyin to'liq tiklandi va ushbu guruhdagi tajriba hayvonlarida o'lim kuzatilmadi. 1,0 mg/kg doza N-DAL yuborilgan kalamushlarda akonitin ta'sirida yurak ritmi buzilishlari yuzaga kelmadi.

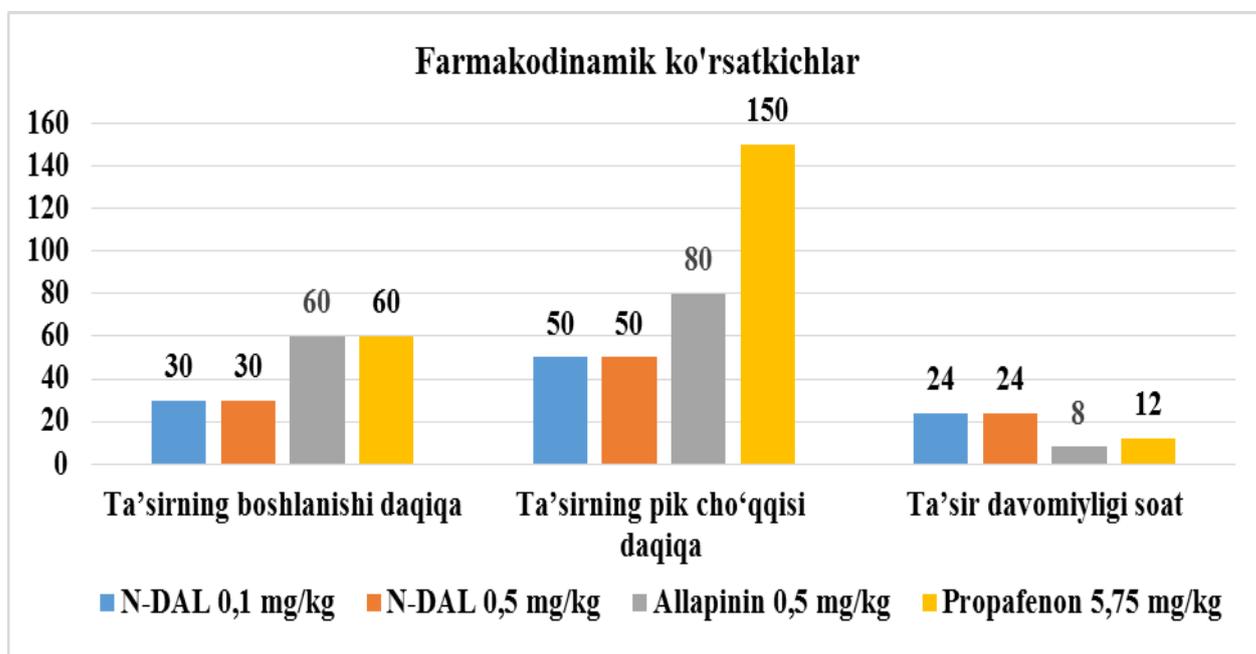
Shunday qilib, N-DAL 0,05-0,1 mg/kg dozada og'iz orqali yuborilgandan keyin ritm buzilishiga qarshi ta'sir 30 daqiqa ichida sodir bo'lsa, 50-60 daqiqadan keyin ushbu ta'sir maksimal darajaga yetadi va 8 soat yoki undan ko'p davom etadi, 0,1 mg/kg dozada allapinin qo'llanilgan hayvonlarda esa sinus ritmi tiklanishi 40-60 daqiqadan keyin rivojlanib, 80 daqiqadan so'ng ushbu ta'sir maksimal darajaga yetadi va 8 soat yoki undan ko'p davom etadi.

O'tkazilgan eksperimental tadqiqotlardan shunday xulosaga kelish mumkinki, tabletka formasidagi N-DAL hozirgi kundagi tibbiyotda keng qo'llanilib kelinayotgan preparatlardan ta'sirining boshlanishi, davomiyligi va terapevtik ta'sir doirasining yuqoriligi jihatdan ustunligi bilan farq qiladi.

Xulosa. N-DAL bo'yicha olib borilgan tajribalar akonitin yordamida chaqirilgan aritmiya modellarida farmakodinamik jihatdan davomli ta'sirga ega ekanligini namoyon etdi. Ushbu olingan natijalar preparatlar bir marta yuborilganda, N-DALda 16-17 soatgacha, allapininda 8 soatgacha, propafenonda esa 8-12 soatgacha, ta'sir etish davomiyligi bo'yicha yuqoridagi preparatlardan 2 marta ustunligini ko'rsatib turibdi.

Keyinchalik N-DAL ni 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 va 2,0 mg/kg dozalarda bir xil vaqtda 2 kun davomida og'iz orqali yuborilib, 24 soatdan keyin 15 mkg/kg dozada vena ichiga akonitin yuborish orqali chaqirilgan aritmiyaga qarshi ta'siri EKG da

tekshirildi. Nazorat guruhiga 15 mkg/kg miqdorda vena ichiga akonitin yuborilganda  $2,83 \pm 0,12$  daqiqadan keyin qaytmas bo‘lmacha–qorincha tipida yurak ritmi buzilishlarini chaqirdi. N- DAL yuqoridagi dozalarda og‘iz orqali yuborib, 1 soatdan keyin esa 15 mkg/kg dozada vena ichiga akonitin yuborilganda EKG da yurak ritmi buzilishlari kuzatilmadi. Ushbu dozalarda bir vaqtda 5 kun davomida og‘iz orqali N- DAL yuborilib, 48 soatdan keyin 15 mkg/kg dozada vena ichiga akonitin yuborish orqali chaqirilgan aritmiyaga qarshi ta’siri EKG da tekshirildi. Olingan natijalar asosida EKG da yurak ritmi buzilishlari kuzatilmadi. Akonitin yordamida chaqirilgan aritmiya modellarida N- DAL moddasida o‘tkazilgani kabi solishtirma preparatlar allapinin va propafenonlarda turli dozalarda olib borildi. Olingan EKG xulosalari asosida ular orasidan eng samarali dozalari tanlab olindi hamda ta’sirini boshlanish vaqti, pik cho‘qqisi va ta’sir davomiyligi bo‘yicha natijalar olindi (2-rasmga qarang).



**2-rasm. N- DAL, allapinin va propafenonlarning akonitin yordamida chaqirilgan aritmiya modelida farmakodinamik ko‘rsatkichlari**

**N – dezatsetillappokonitinni bariy xlor orqali chaqirilgan yurak ritmi buzilishlarida aritmiyaga qarshi samaradorligini aniqlash.** Ma’lumki, bariy xlorid kaliy o‘tkazuvchanligini susaytiradi. Bunga muvofiq, III sinf antiaritmik xossaga ega bo‘lgan moddalarni aniqlash uchun bariy xlorid yordamida aritmiya modeli adekvatdir. Allapinin bilan taqqoslaganda N-DALning yuqori antiaritmik faolligi yurak ritmi patologiyasining boshqa eksperimental modellarida ham namoyon bo‘ldi. N-DALning 0,01 va 0,025 mg/kg dozalarida 15 mg/kg bariy xlor ta’sirida mos ravishda  $9,2 \pm 0,2$  va  $11,6 \pm 0,2$  daqiqalardan keyin tajriba guruhidagi 100% da ritm buzilishi kuzatilib, mos ravishda  $12 \pm 2$  va  $9,2 \pm 2,1$  daqiqadan keyin guruhdagi 50 va 60 % kalamushlarda ritm to‘liq tiklangan bo‘lsa qolgan hayvonlarda o‘lim kuzatildi. 0,05; 0,1; 0,5 va 1,0 dozalarda esa bariy xlor ta’sirida mos ravishda  $17 \pm 0,23$ ;  $21 \pm 0,36$ ;  $23,75 \pm 0,32$  va  $20 \pm 3,1$  daqiqadan keyin ritm

buzilishi yuzaga kelib, faqatgina 0,5 mg/kg dozada 6,75±3,8 daqiqadan keyin guruhdagi 80% kalamushlarda ritm to‘liq tiklandi va qoldan dozalarda esa mos ravishda 4,23±0,21; 2,75±0,3 va 1,25±0,4 daqiqadan keyin guruhdagi barcha 100 % kalamushlarda ritm to‘liq tiklandi.

Solishtirma preparat sifatida tanlab olingan AQDV ning III sinfiga mansub asosiy preparat Amiodaron (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь) kalamushlarga og‘iz orqali 40; 45; 50; 55 va 60 mg/kg dozalarda yuborilib, 60 daqiqadan keyin kalamushlar dum venasiga 15 mg/kg bariy xlor yuborildi va EKG da II standart ulanishda yurak ritmi o‘zgarishlari 1 – daqiqadan 60 daqiqa davomida yozib borildi. O‘tkazilgan tajribalarda amiodaronning barcha dozalarida mos ravishda 6,12±0,2; 11,3±0,2; 15,2±0,77; 15,9±0,32 va 16,45±0,7 daqiqalarda dozaga muvofiq holda 40-50 mg/kg dozalarda 100 %, 55 mg/kg dozada 60 % hamda 60 mg/kg dozada 50 % gacha ritm buzilishi yuzaga keldi (4-jadvalga qarang).

#### 4-jadval

#### Kalamushlarda moddalarning har xil dozalarda bariy xlor orqali chaqirilgan aritmiya modelida aritmiyaga qarshi faolligi (n=10).

№	preparat nomlari	dozalar mg/kg	yurak ritmi buzilishlari			yashovchanlik %	
			Aritmiya % larda	Boshlanishi daqiqalarda	Davomiyligi daqiqalarda	o‘lmadi	o‘ldi
1.	Nazorat guruhi	15 mg/kg	100	5,83±0,2	12±3	50	50 (6,3±0,4 daq.)
2.	N – DAL	0,01	100	9,2±0,2* a,b	12±2* a,b	50	50 (8,2±0,6* a,b daq.)
		0,025	100	11,6±0,2* a,b	9,2±2,1* a,b	60	40 (11±0,6* a,b daq.)
		0,05	80	17±0,23* a,b	6,75±3,8* a,b	80	20 (15,6±3* a,b daq.)
		0,1	60	21±0,36* a,b	4,23±0,21* a,b	100	0
		0,5	50	23,75±0,32* a,b	2,75±0,3* a,b	100	0
		1,0	40	20±3,1* a,b	1,25±0,4* a,b	100	0
3.	Allapinin	0,1	100	20,2±0,7*	12±2,35*	50	50 (7,7±,32* daq.)
		0,5	60	24,3±0,21*	11,7±0,32*	40	60 (11,7±0,43* daq.)
		0,75	40	26±1,6*	10,8±0,43*	60	40 (10,8±0,43* daq.)
		1,0	0	0	0	100	0
4.	Amiodaron	40	100	6,12±0,2*	12,8±2,11*	50	50(8,95±0,6* daq.)
		45	100	11,3±0,2*	23,25±2,23*	60	40(11,8±1,2* daq.)
		50	100	15,2±0,77*	22,4±5,8*	70	30(17,1±1*)
		55	60	15,9±0,32*	21±1,4*	80	20(19,75±0,6*)
		60	50	16,45±0,7*	19,75±0,7*	100	0

Izoh: \* - nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

a - allapininga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

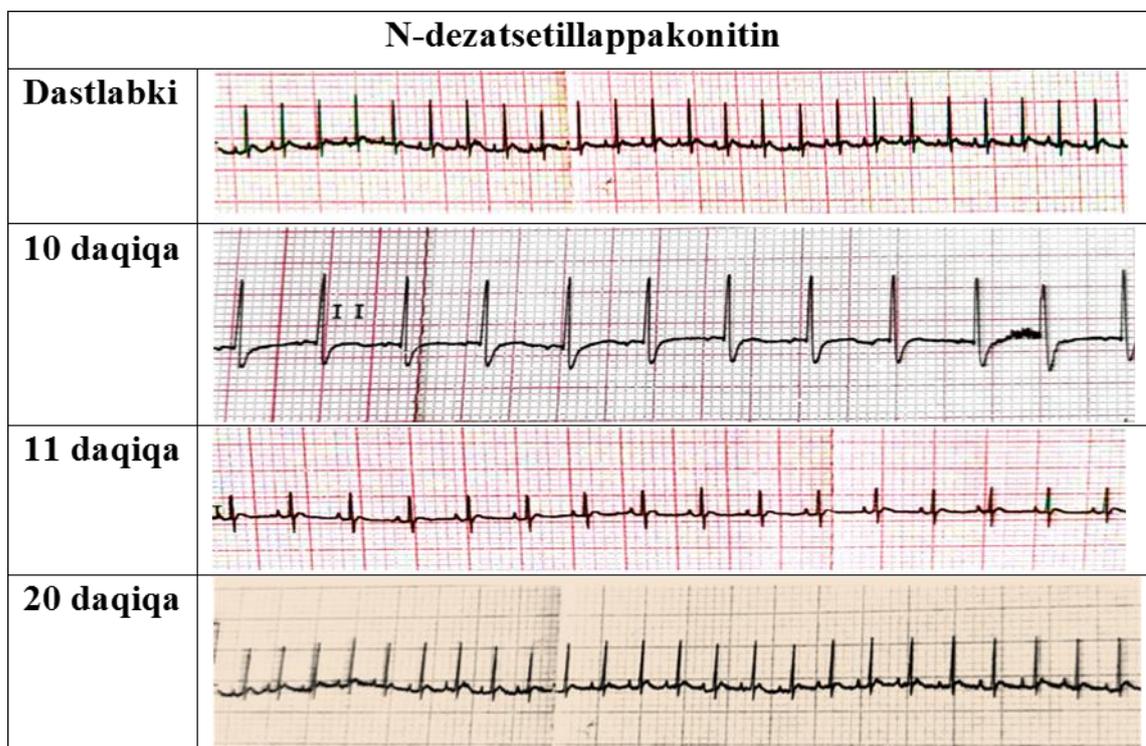
b – amiodaronga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

Yuzaga kelgan ritm buzilishi natijasida amiodaronning 40 mg/kg dozasiida 8,95±0,6 daqiqadan keyin 50% kalamushlarda o‘lim kuzatilib, guruhdagi qolgan

kalamushlarda ritm tiklanmadi, 45 - 55 mg/kg dozalarda dozaga mos holda 11,8±1,2 va 19,75±0,6 daqiqalarda 40-20 % kalamushlarda o‘lim kuzatilgan bo‘lsa, ushbu vaqt davomida qolgan kalamushlarda ritm to‘liq tiklandi. Amiodaronning 60 mg/kg dozasi yuborilgan kalamushlarda bariy xlor ta’sirida esa 16,45 daqiqadan keyin ritm buzilishi kuzatilib, 19,75±0,6 daqiqadan keyin yuzaga kelgan ritm buzilishi guruhdagi 100 % kalamushlarda to‘liq tiklandi va o‘lim kuzatilmadi.

Shunday qilib, N-DAL (og‘iz orqali) 0,01 dan 1 mg/kg gacha dozalarda 50-100% kalamushlarda (P<0.05) bariy xloridning toksik dozasi (15 mg/kg) ta’siridan qorincha ekstrasistoliyasi yuzaga kelishini oldini oldi.

Shu bilan bir qatorda, quyida N-DALning 15 mg/kg Bariy xlorini kalamushlar dum venasiga kiritish natijasida yuzaga kelgan aritmiyaga qarshi faolligi yozib olingan EKG ko‘rsatkichlari. Bunda II standart ulanishdagi EKG yozuvlarini qog‘oz tasmaga tushirish yuzaga kelgan ritm buzilishi to‘liq barataraf etilgunga qadar amalga oshirilgan (3-rasmga qarang).



**3- rasm. N-DALning 15 mg/kg Bariy xlor yordamida kalamushlar dum venasiga kiritish natijasida chaqirilgan aritmiyaga qarshi faolligining yozib olingan EKG ko‘rsatkichlari.**

5-jadvalda ko‘rsatilganidek N-DAL og‘iz orqali yuborilib bariy xlorid yordamida qo‘zg‘atilgan aritmiyada antiaritmik faolligi allapinindan birmuncha kam emasligi, shuning uchun undan profilaktik foydalanish uchun yuqori antiaritmik ko‘rsatkichga ega ekanligi ko‘rsatilgan.

## 5-jadval

### **N-dezatsetillappakonitin va allapininning og‘iz orqali qo‘llanilganda bariy xlorid yordamida chaqirilgan aritmiyaga qarshi samaradorligini solishtirish**

Preparatlar va yuborish usuli	LD <sub>50</sub> , mg/kg	ED <sub>50</sub> , mg/kg	Aritmiyaga qarshi indeksi (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
		Profilaktik qo‘llanilganda	Profilaktik qo‘llanilganda
N – DAL Og‘iz orqali	110 <sup>a,b</sup> (98,2÷123,2)	0,033 <sup>a,b</sup> (0,013÷0,067)	3333.33
Allapinin Og‘iz orqali	57,5 (51.3÷64.4)	0,805 (0,706÷0,917)	71,4
Amiodaron Og‘iz orqali	4810 (4294,6÷5387,2)	26,25 (23,44÷29,4)	183,2

Izoh: <sup>a</sup> - allapininga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

<sup>b</sup> – amiodaronga nisbatan ishonchlilik darajasi P < 0,05.

Shuningdek, N-DAL antiaritmik faollikka ega dorilarning III sinfiga mansub antiaritmik xossaga ega bo‘lgan taniqli preparat amiodaronga nisbatan antiaritmik faolligi bo‘yicha yaqqol ustun ekanligi namoyon bo‘ldi.

**N-DAL ning yurak ritmi buzilishlarining kalsiy xlorli modelida aritmiyaga qarshi faolligini aniqlash.** O‘rganilgan modda N-DAL 0,05-0,1-0,5-1,0 mg/kg dozalarda og‘iz orqali qo‘llanilganda kalsiy xlorid yordamida chaqirilgan aritmiyaga qarshi faollik namoyon qilmadi va tajriba hayvonlari yashovshanligi nazorat guruhidan farq qilmadi.

**N-DAL ning yurak ritmi buzilishlarining adrenalini modelida aritmiyaga qarshi faolligini aniqlash.**

O‘rganilgan modda epinefrin gidroxloridni yuborishdan 30-60 daqiqa oldin N-DAL 0,05-0,1-0,5-1,0 mg/kg dozada og‘iz orqali qo‘llanildi. Tajribalarda o‘rganilgan modda nazorat guruhi bilan taqqoslanadi. Narkozlangan kalamushlarda yuqorida ko‘rsatilgan N-DALning barcha dozalarini qo‘llash aritmiya va yashovchanlikni bartaraf qilmadi.

**N – dezatsetillappakonitinni markaziy va vegetativ nerv tizimining ba’zi bir qismlariga ta’sirini o‘rganish.** Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, N-dezatsetillappakonitin terapevtik dozalari tashvish, his-hayajon va bezovtalikka qarshi ta’sir ko‘rsatadi. Kichik dozalarda “K” indeksi nazorat guruhiga nisbatan 2 dan 4 martagacha oshgan xususan eng faol doza 0,05 mg/kg ni tashkil etgan bo‘lsada, 1 mg/kg dozada nazorat guruhi natijalaridan unchalik farq qilmadi.

Arekolin tremorining og‘irligiga ta’siri to‘g‘risidagi ma’lumotlar esa N-dezatsetillappakonitin dozani oshirganda Arekolinning M-xolinostimullovchi ta’sirini qamal qiladi degan xulosaga kelish mumkin. Terapevtik dozalarda M-xolinergik retseptorlarga ta’sir qilmaydi.

Izoniazid bilan bog‘liq klonik tutqanoqlarning yashirin davriga va hayvonlarning omon qolishiga statistik jihatdan N-DAL 0,1 mg/kg dozada nazorat guruhi va karbamazepinga nisbatan yuqori faollikni namoyon qildi. N-DAL strixnin yordamida chaqirilgan tutqanoq ko‘rsatkichlari bo‘yicha: tutqanoqlarning

boshlanishi va soni, shuningdek omon qolish - karbamazepinga nisbatan sezilarli darajada antikonvulsant faollik namoyon qildi. Shuningdek, korazol yordamida chaqirilgan tutqanoqlarning yashirin davrini uzaytiradi va tutqanoq davomiyligini kamaytirib, amaliyotda keng qo'llanilib kelinayotgan karbamazepin preparatining turli dozalarini olgan guruhlariga qaraganda, yashovchanligiga ijobiy ta'sir qiladi.

Bundan tashqari, Hall usulida terpevtik dozalarda (0,05; 0,1; 0,5 va 1,0 *mg/kg*) tajriba hayvonlarining harakat va qidiruv faolligiga ijobiy ta'sir ko'rsatib, kuchsiz sedativ faollik namoyon qilgan.

## XULOSALAR

1. N-dezasetillappakonitin allapinindan kam zaharliligi, antiaritmik ta'sirining tez boshlanishi va davomiyligi bilan ustun turadi.

2. N-dezasetillappakonitin aritmiyaning turli modellariga ko'ra, natriy kanallarini qamal qilishidan tashqari, kaliy kanallarini ham yuqori darajada qamal qilish xususiyatiga ega ekanligi aniqlandi. Ushbu holat birikmaning tibbiyot amaliyotida qo'llash doirarasini kengaytirish imkonini beradi.

3. N-dezasetillappakonitin kuchsiz sedativ, tutqanoqqa qarshi, terapevtik dozalarda M-xolinoreseptorlarga salbiy ta'sir ko'rsatmasligi va surunkali yuborilganda bezararligi aniqlandi.

4. Tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan allapinin, propafenon va amiodaron preparatlardan qolishmasligi, antiaritmik ta'sir doirasi kengligining yuqoriligi sababli, uni klinik amaliyotda yangi antiaritmik dori sifatida joriy etish imkoniyatini oshiradi.

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

---

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ХАМРАЕВ ТОЛМАС ТОЛИБОВИЧ**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ N-  
ДЕЗАЦЕТИЛЛАПАКОНИТИНА, ОБЛАДАЮЩЕЙ  
АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

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

**Ташкент – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за номером B2025.2.PhD/Tib3370**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и в Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)

**Научный руководитель:** **Саноев Зафар Исомиддинович**  
доктор философии по медицинским наукам PhD,  
старший научный сотрудник

**Официальные оппоненты:** **Хакимов Зиёвуддин Зайнутдинович**  
доктор медицинский наук, профессор  
**Файзиева Зиёда Тураевна**  
доктор медицинский наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али Ибн Сины**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Зал заседаний 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

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

**А.Г. Гадаев**  
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**А.Л. Аляви**  
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности во всем мире. Согласно данным, предоставленным Всемирной организацией здравоохранения, каждые 32 секунды на Земле наступает смерть от ССЗ. Ежегодно смертность от ССЗ составляет 17,9 миллионов человек, только в 2021 году данная сумма достигла 19 миллионов, что составляет 32 процент от всех смертей в мире. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что ССЗ будут единственными основными причинами смерти. К 2030 году смертность от ССЗ достигнет 25 миллионов. Ишемическая болезнь сердца в частности, такие состояния, как стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, а также ревматические поражения сердца, гипертоническая болезнь, врожденные и приобретенные пороки сердца, а также различные нарушения сердечного ритма (НСР) являются патологиями среди ССЗ, который приводят к наибольшей смерти.

Появление системного подхода к диагностике, особенно в последние 10-15 лет, в свою очередь, требует значительных изменений в медицинской практике с целью проведения индивидуальной терапии, основанной на этиологию пациентов перенесшим инфаркт. Несмотря на то, что интервенционные методы лечения все чаще используются для лечения ССЗ, основным методом лечения аритмий остается использование антиаритмических препаратов (ААП). Особенно в настоящее время проблема фармакотерапии суправентрикулярных тахиаритмий все еще актуальна, и хотя ААП не могут «вылечить» аритмии, они могут снизить аритмическую активность и предотвратить рецидивы.

Для развития медицины нашей страны, создания современных и отечественных средств эффективной диагностики и лечения различных соматических заболеваний, приведения системы здравоохранения в соответствие с требованиями мировых стандартов поставлены следующие задачи: «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание эффективных моделей патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний ...»<sup>1</sup>. Вышеупомянутые задачи служат снижению частоты осложнений и тяжелых последствий, связанных с ССЗ, путем создания и совершенствования использования современных отечественных препаратов для разработки мер, направленных на снижение показателей инвалидности и смертности от ССЗ среди различных слоев населения.

Настоящее исследование диссертации в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных в нормативных документах в сфере

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

медицины, таких как Указы Президента Республики Узбекистан от 20 мая 2022 года № УП-139 «О мерах по созданию цепочки добавленной стоимости посредством эффективного использования сырьевой базы и поддержки переработки лекарственных растений», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», постановления от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и от 23 января 2018 года № ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также других нормативных актов, относящиеся к данной деятельности.

### **Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.**

Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По поиску средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему и изучению их химико-биологических свойств на основе отечественного лекарственного растительного сырья учеными нашей республики и СНГ Ф.Н. Джахангировым, Ш.Ш. Сагдуллаевым, А.З. Садиковым, Н.В. Валиевым, Б.Т. Салимовым, М.Н. Султанходжаевым, Б. Ташходжаевым, М.С. Юнусовым, З.К. Кузибаевой, А.А. Ахияровым, А.Н. Лобовым, С.П. Ивановым на основе растений, относящихся к семейству *Aconitum* и *Delfinium*, проведен ряд исследований по поиску веществ с разнообразной антиаритмической активностью: проведены фармако-токсикологические исследования и налажена технологии производства. Также на основе фармакокинетических показателей внедренного в практику препарата с высокой антиаритмической активностью Аллапинин ведутся научные исследования по выделению его основных действующих метаболитов и внедрению в практику лекарственного средства в инъекционной форме для внутривенного введения.

Учеными зарубежных стран проводятся исследования по созданию различных лекарственных средств, установлению их биологической активности на основе молекулярных механизмов развития аритмий, механизмов действия антиаритмических препаратов (ААП) и фармакокинетических показателей. Исследования в этом направлении интенсивно развиваются YJ. Wang, P. Tao, Y. Wang, Yao-yao Dong, Baiping Mao, Hongguo Guan, Yanfang Bai, Binghuan Chi, Yuan-yuan Shan, Qing-quan Lian, Ren-shan Ge и другими. В частности, проводятся научные исследования по изучению механизма действия и фармакологических свойств растительных лекарственных средств, оценке их антиаритмической эффективности. Однако не проводились исследования в целях перорального применения N-дезацетиллаппаконитина и исследование по определению его специфических и общих фармакологических свойств.

Несмотря на совершенствование различных хирургических и других методов лечения ССЗ и наличие большого количества препаратов, их эффективность в большинстве случаев остается неудовлетворительной. Поэтому актуальны исследования по поиску современных высокоэффективных препаратов с низким токсическим эффектом в профилактике и лечении возникновения ССЗ. Исходя из вышеприведенной информации, возникает необходимость создания препаратов на основе местных лекарственных растений и изучения их фармакотерапевтических свойств.

**Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ.** Диссертационное исследование выполнено в рамках практического проекта ФЗ-201906150 «Создание пероральной (таблетированной и капсульной) формы антиаритмического препарата N-дезацетиллапаконитина нового поколения» (2021-2022) в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ.

**Целью исследования** является изучение острой и хронической токсичности, терапевтической эффективности, широты антиаритмического действия, продолжительности действия и общей фармакологической активности субстанции N-дезацетиллапаконитина при пероральном приеме в экспериментальных опытах.

**Задачи исследования:**

Определение терапевтической эффективности, широты антиаритмического действия и продолжительности действия в экспериментальных опытах при пероральном приеме субстанции N-дезацетиллапаконитина;

Оценка безвредности субстанции N-дезацетиллапаконитина путем определения острой и хронической токсичности;

Изучение общих фармакологических свойств субстанции N-дезацетиллапаконитина;

Определение продолжительности антиаритмического действия алкалоидного вещества N-деацетилапаконитина в исследовательских условиях;

Исследование субстанции N-дезацетиллапаконитина в сравнении с препаратами с высокой антиаритмической активностью, широко применяемыми в медицинской практике.

**Объектом исследования** стали растения Борец белоустный (*Aconitum leucostomum*) и Борец северный (*Aconitum septentrionale*), из подопытных животных - здоровые белые крысы весом 160-230 г, белые мыши весом 18-24 г, морские свинки весом 300-360 г, кролики и кошки весом 2,5-3,0 кг.

**Предметом исследования** являются алкалоидная субстанция N-дезацетиллапаконитина, вызывающий заболевание аконитин, хлорид бария, хлорид кальция, вещества адреналина, сравнительные препараты коммерческие лекарственные средства аллапинин и пропафенон, а также

были взяты ткани и материалы внутренних органов для оценки медико-биологической безопасности N-дезацетиллаппаконитина при экспериментах.

**Методы исследования.** Использовались фармакологические, токсикологические, психофармакологические, биохимические, гистоморфологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования:**

Впервые было обосновано, что субстанция N-дезацетиллаппаконитина при пероральном введении обладает высокой антиаритмической активностью;

Установлено, что она обладает низкой токсичностью по отношению к препаратам аллапинину и пропафенону, широко применяемым в медицинской практике, высоко эффективна по антиаритмической активности, а также превосходит их по широте действия;

В экспериментальных опытах доказано, что алкалоидная субстанция N-дезацетиллаппаконитина предотвращает аритмии, в основном за счет блокирования активных натриевых и калиевых каналов;

Установлено, что алкалоидная субстанция N-дезацетиллаппаконитин обладает длительным антиаритмическим действием по сравнению с аллапинином и пропафеноном;

Изучены фармакодинамические свойства N-дезацетиллаппаконитина в экспериментальных исследованиях.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Установлена на экспериментальных животных эффективная доза перорального введения субстанции N-дезацетиллаппаконитина при нарушениях сердечного ритма;

на опытах доказана безвредность субстанции N-дезацетиллаппаконитина;

согласно результатам опытов, субстанция N-дезацетиллаппаконитина доказала свою эффективность в предотвращении нарушений ритма, связанных с возбуждением, возникающим в предсердиях и желудочках;

На основании исследований было подтверждено, что алкалоидная субстанция N-дезацетиллаппаконитин обладает длительным антиаритмическим действием;

Результаты исследований субстанции N-дезацетиллаппаконитина открывают новые перспективы в создании эффективных препаратов для лечения выявленных патологий.

**Достоверность результатов исследования** доказана применением современных фармакологических, токсикологических, гистоморфологических, фармакодинамических методов, теоретических подходов и методов, применяемых в работе, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным подбором материала, достаточностью численности подопытных животных, количества образцов лекарственного средства и методами статистического анализа.

Полученные результаты были сравнены по антиаритмической активности с препаратами отечественного и зарубежного производства.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования состоит в том, что субстанция N-дезацетиллаптаконитина, выделенная из местного лекарственного растения, оказывает выраженное антиаритмическое действие при пероральном применении по сравнению с применяемыми на практике препаратами аллапинином и пропафеноном. Доказано, что субстанция N-дезацетиллаптаконитина может быть рекомендована для предотвращения нарушений ритма, связанных с возбуждением, возникающими в предсердиях и желудочках.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что оно дает возможность производить и использовать эти эффективные алкалоиды из местного сырья в качестве антиаритмического средства в медицинской практике. Субстанцию N-дезацетиллаптаконитина следует рекомендовать к применению в профилактике нарушений сердечного ритма, расширению арсенала новых отечественных антиаритмических препаратов в нашей стране и внедрению ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при МЗ Республики Узбекистан к использованию в качестве вспомогательного средства в профилактике нарушений ритма в связи с возникающей возбудимостью в предсердиях и желудочках. Внедрение данного лекарственного средства в клиническую практику позволит повысить профилактическую эффективность возникновения нарушений ритма и их рецидивов у пациентов с нарушениями сердечного ритма, снизить стоимость лечения и является заменой импортным лекарственным средствам. Создание данного импортозамещающего препарата объясняется тем, что в Республике Узбекистан реализуется программа по производству лекарственных средств из местного сырья.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов оценки эффективности пероральной формы N-дезацетиллаптаконитина, обладающего антиаритмической активностью:

Получен патент на изобретение «Средство с антиаритмической активностью для перорального применения» Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ ИАП 07392 от 28.04.2023 года). В результате, удалось создать новый препарат, обладающий антиаритмической активностью;

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 6 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 7 статей, в том числе 2 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации. Получен 1 патент на изобретение и внедрено в практику учебное пособие.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 145 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, изложены научные новшества и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их теоретическая и практическая значимость, приведены перечень внедрения результатов исследования в практику, результаты апробации работы, информация по опубликованным работам и структура диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Обзор литературы»** приведены обзор литературы по фармакологическим, токсикологическим свойствам, биологической активности различных алкалоидов, получаемых на основе растений семейства *Aconitum* и *Delfinium* по данным отечественной и зарубежной литературы. Перечислены ресурсы по эпидемиологии ССЗ, типам нарушений ритма, механизмам возникновения, а также по классификации, применению и побочным эффектам ААП.

Во второй главе диссертации, под названием **«Экспериментальные животные и методы, применяемые в исследованиях»** приведены сведения об изучаемых объектах и методических подходах, решении поставленных задач. В данной диссертационной работе исследована субстанция N-дезацетиллаппаконитин, подготовленная ведущим научным сотрудником лаборатории экспериментальной технологии ИХРВ АН РУз доктором технических наук А.З. Садыковым.

Опыты по оценке субстанции N-дезацетиллаппаконитина как антиаритмического средства проводились на мышах самцах (18-22 г) и крысах самцах (150-220 г). Исследуемые соединения вводили животным перорально от 0,01 до 1 мг/кг. Опыты проводились путем введения крысам 0,01% раствора в индивидуальной дозе по отношению к массе тела и 0,1% раствора в индивидуальной дозе по отношению к массе тела в сравнении с хорошо известными антиаритмическими средствами - аллапинином и пропафеноном. Опыты проводились при помощи следующих методов: с использованием аконитина и хлорида бария для вызова аритмии (Миронов А.Н., 2012), путем введения аконитина, против активности возникающей фибрилляции желудочков (Макарова Ю.А. и соавторы, 2013), путем противодействия состоянию каталепсии, вызванного галоперидолом, и

эмоциональному возбуждению, вызванного коразолом (Килфоил Т. и др., 1989), методом «открытого поля» (Халл С. 1936), и при хроническом введении, против массы тела, двигательной активности, сенсорного возбуждения и при помощи метода «открытого поля». Ниже приведена более подробная информация о самых основных методах с точки зрения их антиаритмической активности.

**Антиаритмическая активность N-дезацетиллаппаконитина у крыс, вызванная аконитом.** Данный метод является основным для определения активности средств, принадлежащих к классу IC AАП. Перед началом эксперимента у животных был взят анализ ЭКГ (в стандартном отведении II), и после этого в хвостовую вену крыс была введена смешанная доза аконитина 12-15 мкг/кг, вызывающая предсердно-желудочковую экстрасистолию у животных всех экспериментальных групп. Формирование нарушений сердечного ритма началось через 1-2 минуты после прекращения приема аконитина в соответствии с правилом (закономерностью). Запись на ЭКГ проводилась через 1, 3, 5, 10, 15 и 20 минут после введения аконитина. Поскольку исследуемое вещество изучалось перорально, в профилактических целях, аконитин был введен за 60 минут до установленного введения. Все проведенные опыты проводились по схеме контрольного исследования. Активность исследуемого соединения оценивалась по его способности предотвращать нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином. По итогам опытов была рассчитана средняя эффективная доза исследуемых соединений  $ED_{50}$ , т. е. доза, предотвращающая нарушения сердечного ритма у 50% животных. Обработка полученных результатов проводилась методом Личфилда и Уилкоксона. Кроме того, было рассчитано отношение  $LD_{50}$  к  $ED_{50}$ , то есть антиаритмический индекс (ширина терапевтического эффекта). Антиаритмический индекс изучаемых соединений сравнивался с аналогичными (альтернативными) показаниями существующих антиаритмических препаратов. Изучение активности исследуемого соединения проводилось в сравнение с известными антиаритмическими препаратами.

При исследовании **антиаритмической активности N-дезацетиллаппаконитина на крысах, вызванной применением хлорида бария**, в хвостовую вену крыс был введен хлорид бария в дозах 15-20 мг/кг, вызывающий нарушения ритма в виде многогранных экстрасистолий у всех крыс в экспериментальной группе. Обычно полифокальная аритмия развивается в результате введения 15-20 мг/кг раствора хлорида бария, поэтому необходимо подобрать дозу исследуемого вещества, снижающую или полностью устраняющую возникшую аритмию в течение 15 минут. Эффект действия при каждой дозе исследуемого вещества исчисляется в %.

**Исследование активности N-дезацетиллаппаконитина против фибрилляции, вызванной аконитом, на крысах.** Действие исследуемого вещества против фибрилляции желудочков сердца было выявлено в экспериментальных условиях путем внутривенного введения лабораторным

белым мышам аконитина в дозе 200 мкг/кг в течение 30-40 мин, при которой в 100% случаев наблюдалась необратимая фибрилляция желудочков сердца и смерть. При этом оценивалась антифибрилляционная активность N-дезацетиллаппаконитина, предотвращение развития неизбежной фибрилляции желудочков сердца и повышение жизнеспособности экспериментальных животных в процентном соотношении по сравнению с контрольными и сопоставимыми препаратами.

**Эксперименты по изучению влияния N – дезацетиллаппаконитина на некоторые части Центральной и вегетативной нервной системы** проводились на белых мышах и крысах. Анксиолитическая активность исследуемого вещества была определена методом Килфойла за счет эффекта анксиогенности, вызванного введением 25 мг/кг коразола в п/к, методом Лапина за счет эффекта на опорно-двигательную активность, вызванного введением фенамина в дозе 7 мг/кг в п/к, а также двигательной и исследовательской активности методом Холла. Кроме того, влияние на М-холинорецепторы оценивается по тремору и слюноотделению (саливация), вызванным введением ареколина в дозе 10 мг/кг в п/к, а также противосудорожная активность при купировании судорожных приступов, вызванных внутривенным введением изониазида в дозе 300 мг/кг и коразола в дозе 30 мг/кг в в/б, а стрихнина в дозе 1,2 мг/кг в п/к.

Статистическая обработка материала проведена по таблице для ускоренной количественной оценки фармакологического действия, приведенной Р.В.Срелковой, и с помощью статистических программ Windows XP (Excel), посредством определения критерия Стьюдента.

В третьей главе диссертации, именуемой «**Экспериментальная часть**», освещены фармакологические свойства основного изучаемого объекта N-дезацетиллаппаконитина (N-ДАЛ). Первоначально упоминаются основные экспериментальные методы исследования антиаритмической активности N-дезацетиллаппаконитина. При определении антиаритмической активности N-ДАЛ, вызванной аконитином, его дозы 0,01; 0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг были введены крысам перорально. Через  $48 \pm 0,3$  минуты после введения аконитина в дозе 0,01 мг/кг у всех крыс в экспериментальной группе возникли нарушения сердечного ритма предсердно-желудочкового типа, и эти нарушения ритма не восстанавливались в течение 60 минут, в то время как через 80 минут смерть наблюдалась у 80% животных в группе. При воздействии аконитина на экспериментальных животных, которым были введены 0,05 и 0,1 мг/кг N-ДАЛ, сердечные аритмии возникали у 80% и 50% через  $6,4 \pm 0,23$  и  $9,3 \pm 0,28$  минуты соответственно. При дозе 0,05 мг/кг данные нарушения ритма восстанавливались через  $18 \pm 0,12$  минут, и у 40% наблюдалась смерть через  $24 \pm 1,37$  минуты, тогда как при дозе 0,1 мг/кг нарушения ритма восстанавливались через  $9 \pm 0,4$  минут, а у 20% крыс наблюдалась смерть через  $35 \pm 0,2$  минут. А при дозе 0,5 мг/кг нарушения ритма наблюдались через  $11,2 \pm 1,5$  минуты у 20% крыс в группе, нарушения ритма наблюдались через  $6 \pm 0,4$  минут у 100% крыс, и при дозе 1,0 мг/кг

нарушения ритма, вызванные аконитином, не наблюдались ни у одного животного в группе (См. таблицу 1).

**Таблица 1.**

**Эффективность N-дезацетиллапаконитина в различных дозах против аритмий при сердечных аритмиях, вызванных аконитином у крыс (n=10).**

№	Название вещества	Дозы в мг/кг	Нарушения сердечного ритма			Выживаемость животных в %	
			Нарушения ритма в %	Начало в минутах	Продолжительность в минутах	умерли	не умерли
1.	Контрольная группа + аконитин	15 мкг/кг	100	2,83±0,12	не восстановлен	20	80 (14±0,36 мин.)
2.	N-ДАЛ	0,01	100	4,8±0,3* a,b	не восстановлен	20	80 (18±0,12* a,b мин.)
		0,05	80	6,4±0,23* a,b	18±0,3* a,b	60	40 (24±1,37* a,b мин.)
		0,1	50	9,3±0,28* a,b	9±0,4* a,b	80	20 (35±0,24* a,b мин.)
		0,5	20	11,2±1,5* a,b	6±0,48* a,b	100	0
		1,0	0	-	-	100	0
3.	Аллапинин	0,05	100	2,1±0,3*	не восстановлен	0	100 (15±0,3* мин.)
		0,1	80	4,7±0,16*	не восстановлен	20	80 (21,2±0,6* мин.)
		0,5	70	8,4±0,25*	15±0,27*	50	50 (35±1,1* мин.)
		1,0	50	9,7±0,27*	11±0,5*	70	30 (40±4* мин.)
		1,5	0	-	-	100	0
4.	Пропафенон	3,0	100	3,96±0,2*	23,03±9*	30	70 (14,32±0,2* мин.)
		5,0	100	4,89±0,24*	18,85±2,4*	40	60 (15,67±0,54* мин.)
		7,0	100	5,75±0,12*	21,3±2,2*	60	40 (16,75±0,78* мин.)
		10,0	100	6,6±0,24*	26±0,6*	80	20 (25,63±0,96* мин.)

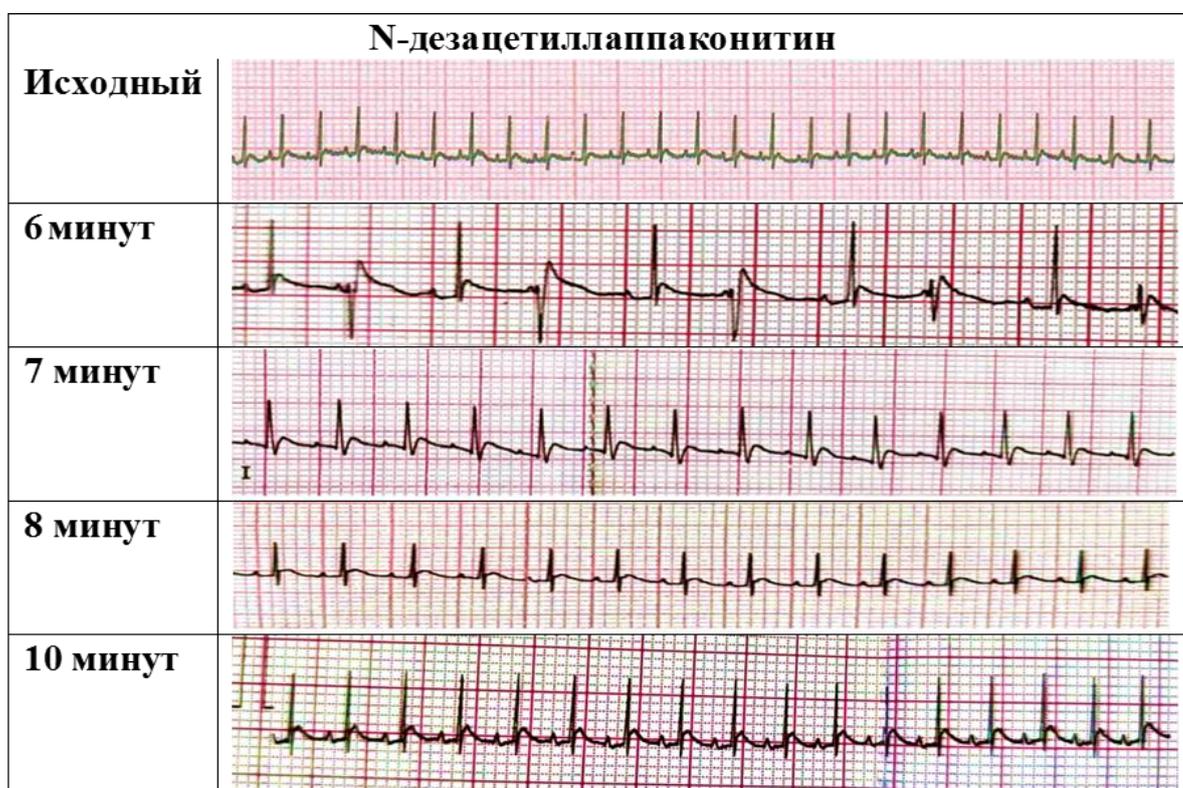
Примечание: \*- достоверность по сравнению с контролем (P≤0,05).

<sup>a</sup> - достоверность по сравнению с аллапинином (P≤0,05).

<sup>b</sup> - достоверность по сравнению с пропафеноном (P≤0,05).

Как видно из приведенных в таблице данных, по способности предупреждать и останавливать нарушения сердечного ритма, вызванные применением аконитина у крыс, N-ДАЛ не уступает и даже несколько превосходит аллапинин. Применение N-ДАЛ на фоне аконитиновой аритмии в отличие от аллапинина приводит к более быстрому прекращению нарушений сердечного ритма и восстановлению нормального синусового ритма.

В качестве альтернативы, ниже приведены показания ЭКГ, в которых регистрируется антиаритмическая активность N-ДАЛ, вызванная введением 15 мкг/кг аконитина в хвостовую вену крыс. При этом запись ЭКГ в стандартном соединении II на бумажную ленту производилась до полного устранения возникшего нарушения ритма (См. Рисунок 1).



**Рисунок 1. Антиаритмическая активность N-ДАЛ, вызванная введением 15 мг/кг аконитина в хвостовую вену крыс, была зарегистрирована на ЭКГ.**

При сравнении изучаемых веществ по антиаритмическим индексам ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), N-ДАЛ показал преимущество по широте терапевтического эффекта перед аллапинином.

Из данных таблицы 2 следует, что антиаритмический индекс N-ДАЛ при профилактическом применении составлял 1183, аналогичные показатели у аллапинина 115. N-ДАЛ более чем в 10 раз превосходит аллапинин при пероральном приеме.

**Таблица 2.**

**Сравнение эффективности N-дезацетиллаптаконитина и аллапинина против аритмий, вызванных аконитином, при пероральном применении**

Препараты	LD <sub>50</sub> , мг/кг перорально	ED <sub>50</sub> , мг/кг	Антиаритмический индекс (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
		При профилактическом применении	При профилактическом применении
N-ДАЛ	110 <sup>a,b</sup> (98,2÷123,2)	0,093 <sup>a,b</sup> (0,04÷0,12)	1183
Аллапинин	57,5 (51,3÷64,4)	0,5 (0,12÷0,92)	115
Пропафенон	4255 (3787÷4723)	5,75 (5,1÷6,4)	740

Примечание: <sup>a</sup> - достоверность по сравнению с аллапинином (P≤0,05).

<sup>b</sup> - достоверность по сравнению с пропафеноном (P≤0,05).

Следовательно, в экспериментах на модели аритмии вызванной аконитином на крысах, N-ДАЛ показал сильный антиаритмический эффект. По антиаритмической активности N-ДАЛ не уступает аллапинину и некоторым антиаритмическим средствам (См. таблицу 2). По скорости антиаритмического действия и широте терапевтического действия превосходит их.

**Оценка эффективности N-ДАЛ против фибрилляции предсердий.** При пероральном введении N-ДАЛ белым мышам был обнаружен антифибрилляционный эффект. Внутривенное введение аконитина в дозе 200 мкг/кг бодрствующим мышам в контрольной группе привело к развитию необратимой фибрилляции предсердий и 100% гибели животных в течение первых 30-40 минут.

**Таблица 3.**

**Сравнение антиаритмической активности N-ДАЛ и аллапинина при необратимой фибрилляции предсердий, вызванной смертельной дозой аконитина (у белых мышей)**

Препараты и способ введения	Дозы, в мг/кг	Аконитин 200 мкг/кг внутривенно			Защитный эффект от фибрилляции в %
		Количество животных			
		Общее количество	Умершие от фибрилляции предсердий	Выжившие	
Контрольная группа + аконитин	200 мкг/кг	40	40	0	0
N-ДАЛ перорально	0,5	10	8	2	20
	1	10	5	5	50
	5	10	3	7	70
	10	10	0	10	100
Аллапинин перорально	0,5	10	9	1	10
	1	10	6	4	40
	5	10	3	7	70
	10	10	1	9	90

При пероральном введении N-ДАЛ в дозах 0,5; 1,0; 5,0 и 10,0 мг/кг, за 60 минут до внутривенного введения 200 мкг/кг аконитина, предотвращал

развитие смертельной фибрилляции предсердий через 20 минут и в свою очередь, предотвращал смерть у 20, 50, 70 и 100% животных соответственно.

В таблице 3 показано, что N-ДАЛ при пероральном введении по антифибрилляторной активности не уступает аллапинину и 1,9 раза менее токсичен, поэтому имеет высокий антифибрилляторный (индекс) показатель.

**Исследование влияния на аконитиновую модель аритмии при продолжительном введении N-ДАЛ.** Путем введения перорально N-ДАЛ в дозах 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 и 2,0 мг/кг, при устранении нарушений сердечного ритма, вызванных аконитином, были проведены опыты по продолжительности антиаритмического действия. При этом N-ДАЛ был введен перорально в вышеуказанных дозах, через 6; 7; 8; 9; 10; 12 и 17-часов после введения в хвостовую вену крысам аконитина в дозе 15 мкг/кг полученные изменения были записаны в ЭКГ. После введения N-ДАЛ в дозе 0,01 мг/кг в течение 17 часов и аконитина, у всех крыс в экспериментальной группе через  $4,8 \pm 0,3$  минуты возникли нарушения сердечного ритма предсердно-желудочного типа. У 2 из 10 крыс которым ввели N-ДАЛ в дозе 0,01 мг/кг не были восстановлены нарушения ритма, как и в контрольной группе, у 8 смерть наблюдалась через  $18 \pm 0,12$  минут. У экспериментальных животных, которым ввели 0,05 и 0,1 мг/кг N-ДАЛ, нарушения сердечного ритма, вызванных аконитином возникали у 80% и 50% через  $6,4 \pm 0,23$  и  $9,3 \pm 0,28$  минуты соответственно. При дозе 0,05 мг/кг эти нарушения ритма восстанавливались через  $18 \pm 0,3$  минут, а у 40% наблюдалась смерть через  $24 \pm 1,37$  минуты, в то время как при дозе 0,1 мг/кг нарушения ритма восстанавливались через 9 минут, а у 20% крыс наблюдалась смерть через  $35 \pm 0,24$  минут. У 20% крыс, которым ввели 0,5 мг/кг N-ДАЛ, возникли нарушения сердечного ритма, вызванных аконитином, через  $11,2 \pm 1,5$  минуты, и эти нарушения ритма полностью восстановились через  $6 \pm 0,48$  минут, и у экспериментальных животных в этой группе смерти не наблюдалось. У крыс, которым ввели 1,0 мг/кг N-ДАЛ, не было нарушений сердечного ритма, вызванных аконитином.

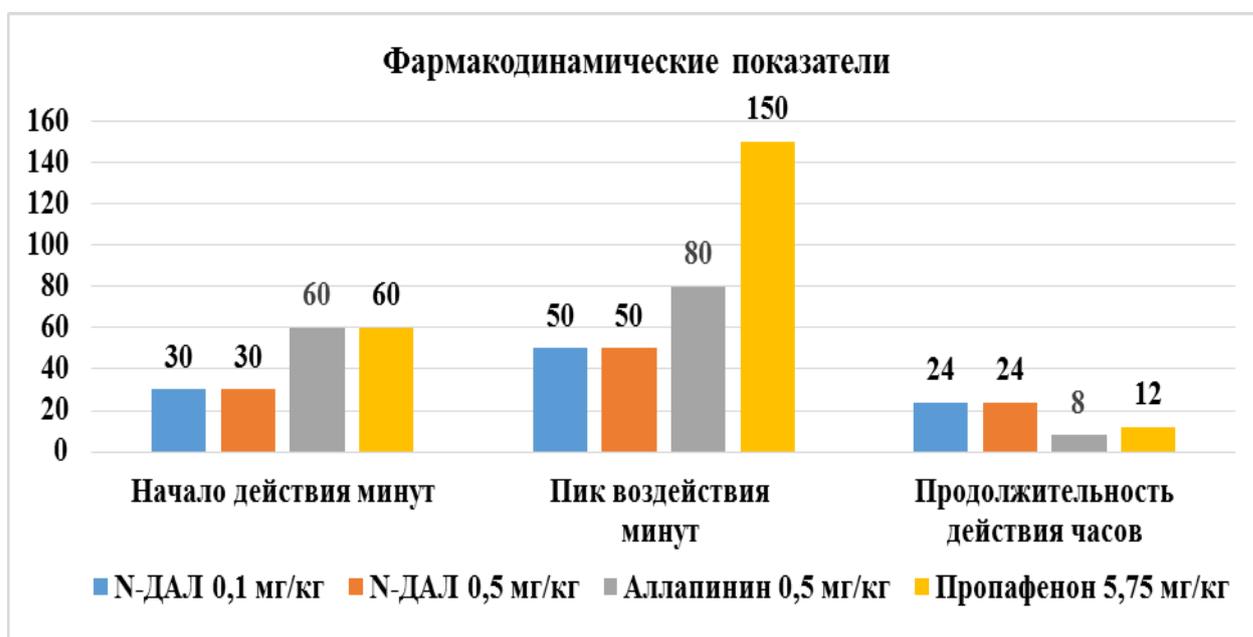
Таким образом, если после перорального приема N-ДАЛ в дозе 0,05-0,1 мг/кг эффект против нарушения ритма наступает в течение 30 минут, через 50-60 минут этот эффект достигает максимума и длится 8 часов и более. Однако у животных, которым вводили аллапинин в дозе 0,1 мг/кг, восстановление синусового ритма развивается через 40-60 минут, а через 80 минут данный эффект достигает максимума и длится 8 часов и более.

Из проведенных экспериментальных исследований можно сделать вывод, что N-ДАЛ в таблетированной форме отличается от широко применяемых в современной медицине препаратов преобладанием в плане начала, продолжительности действия и большей сферы терапевтического действия.

Вывод. Опыты с N-ДАЛ продемонстрировали фармакодинамически стойкие эффекты на моделях аритмий, вызванных использованием аконитина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при

однократном введении препаратов, продолжительности антиаритмического действия N-ДАЛ длится до 16-17 часов, аллапинина до 8 часов, пропafenона до 8-12 часов, вышеуказанный препарат превосходит их в 2 раза.

В дальнейшем внутривенным введением аконитина в дозе 15 мкг/кг через 24 часа после воспроизведения аритмии, крысам вводили перорально N-ДАЛ в дозах 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 и 2,0 мг/кг в течение двух дней и наблюдали динамику изменений сердечных ритмов с помощью ЭКГ. При внутривенном введении аконитина в контрольной группе в дозе 15 мкг/кг через 2,83±0,12 минуты наблюдались необратимые нарушения сердечного ритма предсердно-желудочкового типа. При пероральном введении N-ДАЛ в вышеуказанных дозах и внутривенном введении аконитина в дозе 15 мкг/кг через 1 час, на ЭКГ нарушений сердечного ритма не наблюдалось. В этих дозах антиаритмический эффект, вызванный одновременным пероральным введением N-ДАЛ в течение 5 дней и внутривенным введением аконитина в дозе 15 мкг/кг через 48 часов, был исследован на ЭКГ. На основании полученных результатов, на ЭКГ нарушений сердечного ритма не наблюдалось. В крысах аритмий, вызванной аконитина, сравнительные препараты аллапинин и пропafenон вводились в различных дозах как и в случае с веществом N-ДАЛ. На основании данных ЭКГ были выбраны наиболее эффективные дозы и получены результаты по времени начала действия, пику и продолжительности действия (См. Рисунок 2).



**Рисунок 2. Фармакодинамические показатели N-ДАЛ, аллапинина и пропafenона на модели аритмии, вызванной аконитином**

**Определение эффективности N-дезацетиллапоконитина против аритмий при нарушениях сердечного ритма, вызванных хлоридом бария.** Как известно, хлорид бария ослабляет проводимость калия. В соответствии с этим, для определения веществ, обладающих антиаритмическими свойствами класса III, применяется модель аритмии

вызванная хлоридом бария. Более высокая антиаритмическая активность N-ДАЛ по сравнению с аллапинином также была продемонстрирована на других экспериментальных моделях патологии сердечного ритма.

**Таблица 4.**

**Антиаритмическая активность N-ДАЛ и препаратов сравнения в модели аритмии у крыс, вызванной хлоридом бария (n=10)**

№	Название препаратов	Дозы в мг/кг	Нарушения сердечного ритма			Выживаемость в %	
			Аритмия в %	Начало в минутах	Продолжительность в минутах	не умерли	умерли
1.	Контрольная группа	15 мг/кг	100	5,83±0,2	12±3	50	50 (6,3±0,4 мин.)
2.	N-ДАЛ	0,01	100	9,2±0,2* a,b	12±2* a,b	50	50 (8,2±0,6* a,b мин.)
		0,025	100	11,6±0,2* a,b	9,2±2,1* a,b	60	40 (11±0,6* a,b мин.)
		0,05	80	17±0,23* a,b	6,75±3,8* a,b	80	20 (15,6±3* a,b мин.)
		0,1	60	21±0,36* a,b	4,23±0,21* a,b	100	0
		0,5	50	23,75±0,32* a,b	2,75±0,3* a,b	100	0
		1,0	40	20±3,1* a,b	1,25±0,4* a,b	100	0
3.	Аллапинин	0,1	100	20,2±0,7*	12±2,35*	50	50 (7,7±,32* мин.)
		0,5	60	24,3±0,21*	11,7±0,32*	40	60 (11,7±0,43* мин.)
		0,75	40	26±1,6*	10,8±0,43*	60	40 (10,8±0,43* мин.)
		1,0	0	0	0	100	0
4.	Амиодарон	40	100	6,12±0,2*	12,8±2,11*	50	50(8,95±0,6* мин.)
		45	100	11,3±0,2*	23,25±2,23*	60	40(11,8±1,2* мин.)
		50	100	15,2±0,77*	22,4±5,8*	70	30(17,1±1* мин.)
		55	60	15,9±0,32*	21±1,4*	80	20(19,75±0,6* мин.)
		60	50	16,45±0,7*	19,75±0,7*	100	0

Примечание: \*- достоверность по сравнению с контролем (P≤0,05).

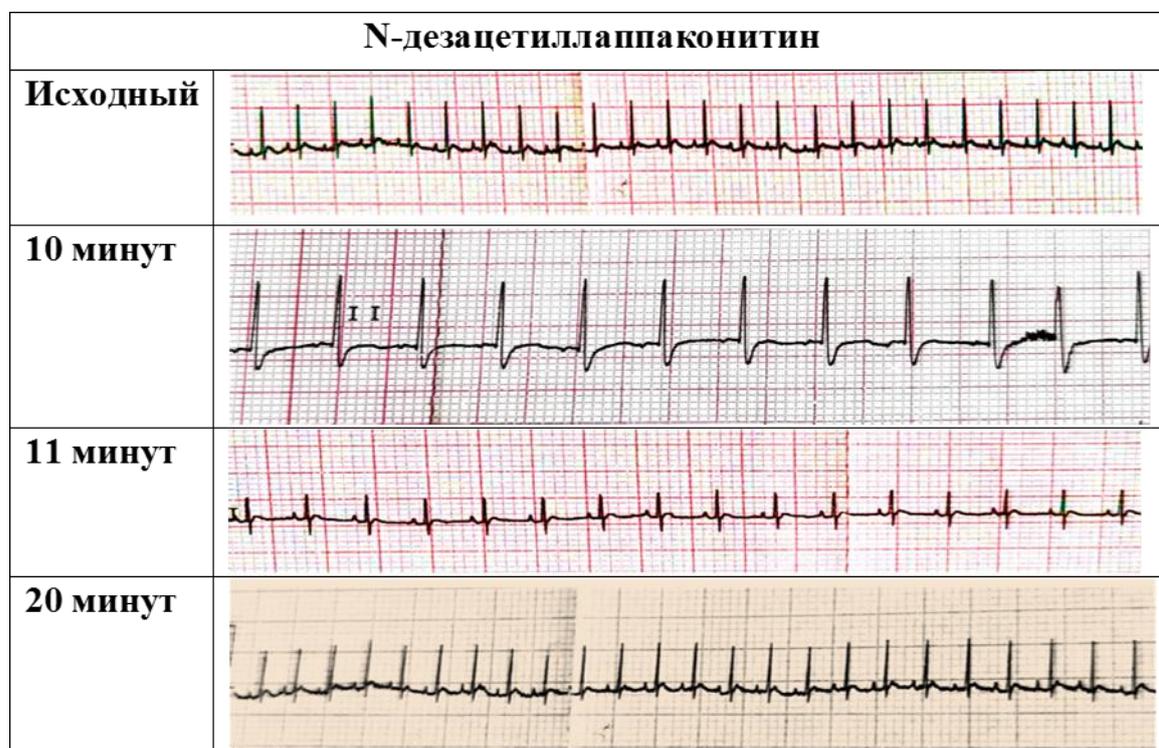
a – достоверность по сравнению с аллапинином (P≤0,05).

b – достоверность по сравнению с амиодароном (P≤0,05).

При воздействии 15 мг/кг хлорида бария в дозах 0,01 и 0,025 мг/кг N-ДАЛ нарушения ритма наблюдались у 100% в экспериментальной группе через 9,2±0,2 и 11,6±0,2 мин соответственно, в то время как ритм полностью восстанавливался у 50% и 60% крыс в группе через 12±2 и 9,2±2,1 мин соответственно, а у остальных животных наблюдалась смерть. При дозах

0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 нарушения ритма возникли через  $17 \pm 0,23$ ;  $21 \pm 0,36$ ;  $23,75 \pm 0,32$  и  $20 \pm 3,1$  минут соответственно при воздействии хлорида бария, при дозе всего 0,5 мг/кг ритм полностью восстановился у 80% крыс в группе через  $6,75 \pm 3,8$  мин, а при других дозах через  $4,23 \pm 0,21$ ;  $2,75 \pm 0,3$  и  $1,25 \pm 0,4$  мин соответственно ритм полностью восстановился у всех 100% крыс в группе.

Выбранный в качестве сравнительного препарата основной препарат класса III ААП Амиодарон (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь) был введен крысам перорально в дозах 40; 45; 50; 55 и 60 мг/кг, через 60 минут в хвостовую вену крыс было введено 15 мг/кг хлорида бария в стандартном отведении II на ЭКГ в течение 1-60 минут и записывались изменения сердечного ритма. В проведенных экспериментах при соблюдении дозировки во всех дозах Амиодарона в течение  $6,12 \pm 0,2$ ;  $11,3 \pm 0,2$ ;  $15,2 \pm 0,77$ ;  $15,9 \pm 0,32$  и  $16,45 \pm 0,7$  минут соответственно, возникали нарушения ритма до 100% при дозе 40-50 мг/кг, 60% при дозе 55 мг/кг и до 50% при дозе 60 мг/кг.



**Рисунок 3. Записанные на ЭКГ показатели антиаритмической активности N-ДАЛ, вызванные введением 15 мг/кг хлорида бария в хвостовую вену крыс.**

В результате возникшего нарушения ритма, через  $8,95 \pm 0,6$  мин при дозе амиодарона 40 мг/кг наблюдалась смерть у 50% крыс, у остальных крыс в группе ритм не восстанавливался, при дозах 45-55 мг/кг, в соответствии с дозировкой, смерть наблюдалась у 40-20% крыс в течение  $11,8 \pm 1,2$  и  $19,75 \pm 0,6$  мин, у остальных крыс ритм был полностью восстановлен в течение данного времени. У крыс, которым вводили дозу Амиодарона 60 мг/кг, при воздействии хлорида бария нарушение ритма наблюдалось через

16,45±0,7 минут, а нарушение ритма, возникшее через 19,75±0,6 минуты, полностью было восстановлено у 100% крыс группы, и смерти не наблюдалось (См. таблицу 4).

Таким образом, N-ДАЛ (перорально) в дозах от 0,01 до 1 мг/кг предотвращал возникновение желудочковой экстрасистолии при воздействия токсической дозы хлорида бария (15 мг/кг) у 50-100% крыс (P<0.05).

В качестве альтернативы, ниже приведены показания ЭКГ, в которых регистрируется антиаритмическая активность N-ДАЛ, вызванная введением 15 мкг/кг хлорида бария в хвостовую Вену крыс. При этом запись ЭКГ в стандартном соединении II на бумажную ленту производилась до полного устранения возникшего нарушения ритма (См. рисунок -3).

Как показано в таблице 5, при аритмиях, вызванных антиаритмическая активность N-ДАЛ не ниже чем у аллапинина, поэтому он обладает высокими антиаритмическими показаниями для профилактического использования.

**Таблица 5.**

**Сравнение эффективности перорального введения N-дезацетил-лаптаконитина и аллапинина аритмии вызванной хлоридом бария**

Препараты и способ введения	LD <sub>50</sub> , мг/кг	ED <sub>50</sub> , мг/кг	Антиаритмический индекс (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
		При профилактическом применении	При профилактическом применении
N-ДАЛ перорально	110 <sup>a,b</sup> (98,2÷123,2)	0,033 <sup>a,b</sup> (0,013÷0,067)	3333.33
Аллапинин перорально	57,5 (51.3÷64.4)	0,805 (0,706÷0,917)	71,4
Амиодарон перорально	4810 (4294,6÷5387,2)	26,25 (23,44÷29,4)	183,2

Примечание: <sup>a</sup> – достоверность по сравнению с аллапинином (P≤0,05).

<sup>b</sup> – достоверность по сравнению с амиодароном (P≤0,05).

Также было показано, что N-ДАЛ явно превосходит по антиаритмической активности амиодарон, хорошо известный препарат, относящийся к III классу препаратов с антиаритмической активностью.

**Определение антиаритмической активности N-ДАЛ на модели нарушений сердечного ритма хлоридом кальция.** При пероральном применении исследованного вещества N-ДАЛ в дозах 0,05-0,1-0,5-1,0 мг/кг с аритмией вызванной хлоридом кальция он не проявил антиаритмическую активность и жизнеспособность подопытных животных не отличалась от контрольной группы.

**Определение антиаритмической активности N-ДАЛ в адреналиновой модели нарушений сердечного ритма.**

Исследуемое вещество N-ДАЛ в дозе 0,05-0,1-0,5-1,0 мг/кг перорально вводили за 30-60 минут до введения гидрохлорида адреналина. В опытах исследуемое вещество сравнивалось с контрольной группой. Применение

всех вышеупомянутых доз N-ДАЛ у анестезированных крыс не устраняло аритмию и живучесть.

**Изучение влияния N – дезацетиллаппаконитина на некоторые отделы центральной и вегетативной нервной системы.** Полученные результаты показывают, что терапевтические дозы N-дезацетиллаппаконитина оказывают противоположное действие на тревогу, эмоциональное возбуждение и беспокойство. В малых дозах индекс “К” увеличился в 2-4 раза по сравнению с контрольной группой. в частности, наиболее активная доза составляла 0,05 мг/кг, хотя в дозе 1 мг/кг она мало отличалась от результатов контрольной группы.

С другой стороны, данные о влиянии ареколина на тяжесть тремора могут привести к выводу, что N-дезацетиллаппаконитин блокирует м-холиностимулирующий эффект ареколина при увеличении дозы. В терапевтических дозах не влияет на М-холинорецепторы.

Статистически относительно латентного периода клонических припадков, связанных с изониазидом, и выживаемости животных, N-ДАЛ проявлял более высокую активность по сравнению с контрольной группой и карбамазепином в дозе 0,1 мг/кг. По показаниям к припадкам, вызванным использованием стрихнин, N - ДАЛ: начало и частота приступов, а также выживаемость - проявляли значительную противосудорожную активность по отношению к карбамазепину. Он также продлевает латентный период припадков, вызванных применением коразола и уменьшая продолжительность припадков, положительно влияет на выживаемость по сравнению с группами, получающими разные дозы широко используемого на практике препарата карбамазепина.

Кроме того, метод Холла показал слабую седативную активность в терапевтических дозах (0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг), положительно влияя на двигательную и поисковую активность подопытных животных.

## ВЫВОДЫ

1. N-дезацетиллапаконитин превосходит аллапинин меньшей токсичностью, по быстрому наступлению и продолжительностью антиаритмического действия.

2. Согласно различным моделям аритмий установлено что N-дезацетиллапаконитин, помимо блокирования натриевых каналов, также обладает высокой блокирующей способностью калиевых каналов. Это обстоятельство позволяет расширить сферу применения соединения в медицинской практике.

3. Обнаружено, что N-дезацетиллапаконитин является слабым седативным, противосудорожным средством, негативно не влияет на M-холинорецепторы в терапевтических дозах и безвредно при длительном введении.

4. Тот факт, что он не уступает широко применяемым в медицинской практике препаратам аллапинину, пропafenону и амиодарону, по большей ширине спектра антиаритмического действия, даёт возможность внедрения его в клиническую практику в качестве нового антиаритмического препарата.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY  
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES ACADEMY  
SCIENCES OF REPUBLIC UZBEKISTAN**

**KHAMROEV TOLMAS TOLIBOVICH**

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ORAL FORM OF N-  
DEACETYLPAPAVONITINE WITH ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY**

**14.00.17-Pharmacology and Clinical pharmacology**

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

**TASHKENT– 2025**

**The theme of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic Uzbekistan in B2025.2.PhD/Tib3370**

The dissertation has been carried at the Institute of Chemistry of Plant Substances of the acad. S.Y. Yunusov.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information and education portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific supervisor:**

**Zafar Sanoev Isomiddinovich**

Doctor of Philosophy PhD, Senior Researcher

**Official opponents:**

**Ziyovuddin Khakimov Zaynutdinovich**

doctor of medical sciences, assistant professor

**Ziyoda Fayzieva Turaevna**

doctor of medical sciences, assistant professor

**Leading organization:**

**Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina**

Defence of the dissertation will be held on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025. at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str.2, Almazar district, 100140 Tashkent Tel/Fax (99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@tma.uz](mailto:tta2005@tma.uz)).

The doctoral dissertation can be found at the information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № \_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy. Phone/Fax (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year  
(Protocol of maining № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2025 year)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**A.L. Alyavi**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work:** is to study the acute and chronic toxicity, therapeutic efficacy, breadth of antiarrhythmic action, duration of action and general pharmacological activity of the substance N-deacetylappaconitine when taken orally in experimental experimental experiments.

**The objects of the research work:** were plants Beloustny Wrestler (*Aconitum leucostomum*) and Northern Wrestler (*Aconitum septentrionale*), from experimental animals - healthy white rats and according to the arrhythmia model weighing 160-230 g, white mice weighing 18-24 g, guinea pigs weighing 300-360 g, rabbits weighing 2.5-3.0 kg.

**The scientific novelty of the research work is as follows:** for the first time, it was proved that the substance N-deacetylappaconitine, when administered orally, has high antiarrhythmic activity;

it has been established that it has low toxicity in relation to the drugs allapinine and propafenone, widely used in medical practice, is highly effective in antiarrhythmic activity, and also surpasses them in breadth of action;

in experimental experiments, it has been proven that the alkaloid substance N-deacetylappaconitine prevents arrhythmias, mainly by blocking active sodium and potassium channels;

It has been established that the alkaloid substance N-deacetylappaconitine has a long-lasting antiarrhythmic effect compared with allapinine and propafenone;

the pharmacodynamic properties of N-deacetylappaconitine have been studied in experimental studies.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results of evaluating the effectiveness of the oral form of N-deacetylappaconitine, which has antiarrhythmic activity:

A patent for an invention of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 07392 dated 04/28/2023) was obtained for "A remedy with antiarrhythmic activity for oral use". As a result, this made it possible to create a drug with a new antiarrhythmic activity;

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 145 pages.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (I часть; Part I)**

1. Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Саноев З.И., Азаматов А. А., Саидходжаева Д. М., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш. Ш., Валиев Н.В., Ҳамроев Т.Т. Оғиз орқали қўллаш учун антиаритмик фаолликка эга бўлган восита. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги IAP 07392
2. Sanoev Z.I., Djahangirov F.N., Sadikov A.Z., Sagdullaev S.S. Hamroyev T.T. Antiarrhythmic activity of N-deacetylappaconitine when administered orally. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2021,25(2), ISSN (print): 2067-3019, e-ISSN (on-line issues): 2067-8282, 2339–2346 p. (ResearchGate, OAK № 25 baza).
3. Zakhidova L.T., Saidkhodjaeva D.M., Sanoev Z.I., Tukhtasheva V.F., Rakhmanova H.A., Hamroyev T.T. Toxicological Characteristics Of N-Deacetylappaconitine Under Chronic Administration In White Rats. *The American Journal of Applied Sciences*, 3(03), ISSN –2689-0992 34-41. (IF - 2021;5,634), <https://doi.org/10.37547/tajas/Volume03Issue03-06> (CrossRef OAK № 35 baza).
4. Sanoev Z.I., Abdinazarov I.T., Rakhimboev S.D., Rashidov S.Z., Hamroyev T.T. Study Of Properties Of A New Antiarrhythmic N-Deacetylappaconitine With Oral The General Pharmacological Administration. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 3(03), ISSN: 2689-0992 (online), 60-64. SJIF – 5,64 (Index Copernicus OAK № 9 baza).
5. Саноев З.И., Абдиназаров И. Т., Азизова М. А., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З., Ҳамроев Т.Т. Экспериментальное исследование п дезацетилапаконитина (N-DAL) фармакодинамические и противофибрилляторные эффекты. *Life sciences and agriculture Научно-практический журнал Выпуск №3(7)* 11-16.
6. Sanoev Z.I., Khamroev T.T., Abdinazarov I.T., Rakhimboev S.D., Rashidov S.Z. Evaluation of Anticonvulsant Activity of Allapinine and N-Deacetylappaconitine in Experimental Animals. *Journal Healthcare Treatment Development(JHTD)*. Volume 01 issue 02 October - November 2021. <https://doi.org/10.55529/jhtd.12.12.19> (Index Copernicus OAK № 9 baza).
7. Khamroev T.T., Sanoev Z.I., Rakhimboev S.D., Abdinazarov I.T., Rashidov S.Z. Effect of antiarrhythmic substance N – dezacetylappaconitin on the central nervous system. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 07 (99), 153-157. <http://soi.org/1.1/TAS-07-99-31> Doi: <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2021.07.99.31> GIF - 0,564; JIF – 1,500; SJIF- 7,184; (CrossRef OAK № 35 baza).
8. Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т., Абдиназаров И.Т., Садиков А.З., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З. N–дезацетилапаконитин (N- ДАЛ) нинг тутқанокка

## II bo'lim (II часть; Part II)

9. Захидова Л.Т., Саидходжаева Д.М., Абдиназаров И.Т., Тухташева В.Ф., Рахманова Х.А., Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т. Исследование N-дезацетиллаппаконитина при хроническом введением «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. 11-12 березня 2021 рокум. Харків. ст. 382-383.

10. Саноев З.И., Азаматов А.А., Джахангиров Ф.Н. Ҳамроев Т.Т. Изучение резорбтивное действие и токсичность пдезацетиллаппаконитина //«Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. 11-12 березня 2021 рокум. Харків. ст.813-814.

11. Ҳамроев Т.Т. Саидходжаева Д.М., Саноев З.И., Абдиназаров И.Т., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З. N- дезацетиллаппаконитинни қайнок пластинка усулида сичқонларда оғриқ қолдирувчи хусусиятини ўрганиш “Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения” II Международная онлайн научно-практическая конференция 6 – 7 мая 2021 года Бухара ст. 176.

12. Саноев З.И., Абдиназаров И.Т., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З., Ҳамроев Т.Т. Изучение противовибриляторным действием N-дезацетиллаппаконитина при пероральном применение .// “Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения” II Международная онлайн научно-практическая конференция 6 – 7 мая 2021 года Бухара ст. 177.

13. Саноев З.И., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н. Ҳамроев Т.Т. Исследование противоаритмической активности пдезацетиллаппаконитина при пероральном применении IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Безопасность фармакотерапии: poli posere! Казань, 20 мая 2021 г.ст.166.

14. Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З., Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т. Изучение антиаритмического препарата N дезацетиллаппаконитина на функцию почек и кумулятивного действия. IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Безопасность фармакотерапии:NOLI NOCERE!, Казань, 20 мая, 2021 г. – 186 с.

15. Саноев З.И., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Ҳамроев Т.Т. Изучение антиаритмическую активность пдезацетиллаппаконитина на хлорид бариевой модели IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Безопасность фармакотерапии:NOLI NOCERE!, Казань, 20 мая, 2021 г. – 184 с.

16. Саноев З.И., Захидова Л.Т., Тухташева В.Ф., Азаматов А.А., Ҳамроев Т.Т. Изучение местно-раздражающего и алергизирующего действия антиаритмического препарата пдезацетиллапаконитина IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!, Казань, 20 мая, 2021 г. – 185 с.

17. Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Янги дори воситаларининг яратиш истиқболлари: антиаритмининг фармако-токсикологик хусусиятлари «Микробиологиянинг долзарб муаммолари» мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани Тошкент 2022 йил 30-апрел 215.

18. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Раҳимбоев С.Д., Абдиназаров И.Т., Рашидов С.З. Изучение противосудорожной активности антиаритмина на модели стрихниновых судорог. III международной научно – практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» 19 – 20 мая 2022 г. г.Бухара 51 бет.

19. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Раҳимбоев С.Д., Абдиназаров И.Т., Рашидов С.З. Изучение противосудорожной активности антиаритмина на модели коразолового кидлинга. III международной научно – практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» 19 – 20 мая 2022 г. г.Бухара 52 бет.

20. Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т., Раҳимбоев С.Д., Абдиназаров И.Т., Рашидов С.З. Оценка изучения противосудорожного действия антиаритмина на моделях изониазидных судорог. III международной научно – практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» 19 – 20 мая 2022 г. г.Бухара 41 бет.

21. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Абдиназаров И.Т. , Азизова М.А. , Раҳимбоев С.Д., Рашидов С.З. N–дезацетиллапаконитин (n- дал) ни давомли юборилганда оқ каламушларда таъсир этиш давомийлигини экспериментал ўрганиш. “Қарақалпақстан регионинда жоқары билим хэм илим-пән раўажланыўында Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң орны: кеше, бүгин, ертең (Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң 45 жыллығына бағышланады)” атамасындағы халық аралық илимий-әмелий конференция материаллары топلامы. – Нөкис: Бердақ атындағы Қарақалпақ мәмлекетлик университети, 2022. – 52-55 б.

22. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Абдиназаров И.Т., Раҳимбоев С.Д., Рашидов С.З., Азизова М.А. Влияние антиаритмического вещества п–дезацетиллапаконитина на двигательную активность. “Қарақалпақстан регионинда жоқары билим хэм илим-пән раўажланыўында Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң орны: кеше, бүгин, ертең (Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң 45 жыллығына бағышланады)” атамасындағы

халық аралық илимий-эмелий конференция материаллары топламы. – Нөкис: Бердақ атындағы Қарақалпақ мәмлекетлик университети, 2022. – 56-58 б.

23. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Абдиназаров И.Т., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З., Садиқов А.З. Действие антиаритмического вещества N-дезацетилаппоконитин на психотропном статусе. “Қарақалпақстан регионьнда жоқары билим ҳәм илим-пән раўажланыўында Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң орны: кеше, бүгин, ертең (Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң 45 жыллығына бағышланады)” атамасындағы халық аралық илимий-эмелий конференция материаллары топламы. – Нөкис: Бердақ атындағы Қарақалпақ мәмлекетлик университети, 2022. – 58-60 б.

24. Ҳамроев Т.Т., Саноев З.И., Абдиназаров И.Т., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З. N-дезацетилаппаконитин ва аллапининнинг тутқанокқа қарши фаоллигини аниқлаш. Материалы IV Центрально-Азиатского конгресса клинических фармакологов «Современное состояние и перспективы развития клинической фармакологии», 24-25 ноября 2022 года, г.Бухара, Узбекистан. С.128.

25. Саноев З.И., Ҳамроев Т.Т., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Юрак касалликларида қўлланиладиган антиаритминнинг фармако токсикологик хусусиятлари. «Mikrobiologiya va farmakologiyaning dolzarb muammolari» mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani. Toshkent 30.05.2023 yil. 89 – bet.