

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗААХМЕДОВА КАМОЛА ТОХИРОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТ ВА ОШҚОЗОН ЯРАСИДА
ФИТИН-С ВА ГЛИЦИТРИНАТНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ-2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзаахмедова Камола Тохировна

Экспериментал гепатит ва ошқозон ярасида

Фитин-С ва глицитринат самарадорлиги 3

Мирзаахмедова Камола Тохировна

Эффективность Фитина-С и глицитрината при

экспериментальном гепатите и язвенной болезни желудка 21

Mirzaakhmedova Kamola Tokhirovna

Efficiency of phytin-c and glycitrate in experimental hepatitis

and gastric ulcer 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗААХМЕДОВА КАМОЛА ТОХИРОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТ ВА ОШҚОЗОН ЯРАСИДА
ФИТИН-С ВА ГЛИЦИТРИНАТНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.17-Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ-2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/Tib249 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аминов Салахитдин Джураевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сыров Владимир Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахманов Алишер Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли бир марталик Илмий кенгашининг 2018 йил «__»_____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси, 2 Тел/факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация иши билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Диссертация автореферати 2018 йил «__»_____ да таркатилди.

(2018 йил «__»_____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г.Гадаев

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

Б.Х.Шагазатова

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

А.В.Якубов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гепатитлар ва меъда яра касалликлари, дунё бўйича тиббиёт соҳасида долзарб муаммолардан бўлиб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «Марказий Осиё вирусли гепатит В бўйича гиперэпидемик ҳудудга киради»¹. «Гепато-билиар тизим касалликлари овқат ҳазм қилиш аъзолари патологияси орасида кенг тарқалган касаллик бўлиб, барча ҳазм қилиш йўллари касалликларининг 40 фоизини ташкил этади»²... Маълумки, яра касаллиги патогенезига маҳаллий «ҳимоя» ва «агрессив» омиллар ўртасида мувозанатнинг бузилиши, «агрессив» омиллар устунлиги ва «ҳимоя» омилларининг сусайиши сифатида қаралади. Лекин ҳал қилувчи ўрин аввало «агрессив» омиллар, биринчи навбатда ацидопептик ва инфекцион омил - *H. pylori* га қаратилган.

Т.Аракава ва ҳаммуаллифларнинг фикрича, яра касаллигининг қайталаниш частотаси фақатгина *H. pylori* эрадикациясига эмас, гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватидаги цитопротекция ва регенерация жараёнларининг ҳолатига ҳам боғлиқ. Шиллиқ ишлаб чиқарилишининг камайиши ёки унинг таркибини сифат жихатдан ўзгариши яра хосил бўлиши сабабларидан бири ҳисобланади. Аммо, агрессия омили сифатида *H. pylori* ва ҳимоя омили сифатида меъданинг шиллиқ ишлаб чиқариш вазифаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилмай қолмоқда.

Жаҳонда гепатит ва ошқозон ярасини ташхислаш ва даволашдаги клиник-лаборатор самарадорлигини такомиллаштиришга эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, клиник амалиётга гепатит ва ошқозон яра касаллигини ташхислаш ва даволашни янги йўналишлари тадбиқ этилиши натижасида касалликларнинг стабилизацияси, баъзи давлатларда эса касалланиш сонининг камайиши кузатилмоқда. Шу билан бирга янги гепатопротектор ва гастропротектор моддаларни яратиш, фармакологик таъсирларини ўрганиш ва соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш, бўйича чора-тадбирлар механизмини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш мақсадида кенг қамровли, мақсадга йўналтирилган тадбирлар амалга оширилмоқда ва аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифати бўйича маълум даражада ижобий натижаларга эришилмоқда. Шу билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қанча муаммолар мавжуд. Улар орасида жигар ва ошқозон яра касалликларини даволаш ва асоратларини камайтириш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом

¹ ЖССТ маълумотлари, 2014

² Минушкин О.Н. и др. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика//Лечащий врач.-2012.№2.-С.64-67

турмуш тарзини шакллантиришга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини ислоҳ қилиш...»³ аҳоли орасида соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва самарали даволаш тизимини такомиллаштириш муайян аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда эришилган ютуқларга қарамай юқумли ва токсик гепатитлар, яра касаллигини даволашда ўрганилиши лозим бўлган долзарб муаммолар замонавий тиббиётда ўз долзарблигини сақлаб турибди. Чет эл ва маҳаллий адабиётларда сурункали вирусли гепатитларни даволашда гепатопротекторларнинг самараси бўйича маълумотлар кенг тақдим этилган (Miyake K., et al, 2009; Иноятова Ф.И. ва ҳамм., 2008).

Гастродуоденал патологиялар тузилмасида овқат ҳазм қилиш трактининг юқори қисмларини зарарланиши 54-56 %ни ташкил этиб, улар орасида меъда ва ўн икки бармоқ ичак яра касалликлар жараёни етакчи ўринлардан бирини эгаллайди (Бунятян Н.Д. ва бошқ., 2007). Яра касаллигини даволашда, учлик терапия компонентлари гастродуоденал соҳада химоя механизмларига салбий таъсир этиши ҳақида маълумотлар пайдо бўлди. А.В.Кононовнинг таъкидлашича, учлик эрадикацион терапия шиллиқ қаватда яра дефектлари репарациясини секинлашишига олиб келади Эрозияли гастритларнинг тарқалиш даражаси ўсмир ёшидаги болаларда 15 ёшли болаларга нисбатан 2,5 марта кўп учрайди, яра касаллигида эса ушбу кўрсаткич 6-7,4 мартага ортади (О.Н.Минушкин ва бошқ., 2005).

Бугунги кунда жигар ва ошқозон касалликларини даволашда дори воситаларидан кенг фойдаланилади. Бу дори воситалари касалликларнинг этиологияси, патогенези, клиник кечишига қараб буюрилади. Ўзбекистонда ушбу патологияларда қўлланиладиган дори воситаларининг катта қисми доимо ҳам кутилган терапевтик самара бермаслиги, аксинча кўп ҳолларда ноўя таъсир кўрсатиши, ҳатто баъзида оғир асоратларни келтириб чиқариши исботланган (Мавлянов И.Р. ва бошқ. 2011; 2012. Юқорида келтирилган

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги 2017–2021 йилларда «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

маълумотлардан келиб чиқиб, ўсимлик табиатли, паст захарли, иқтисодий жиҳатдан кенг имкониятларга эгаллиги, кенг хом ашё ресурсларининг мавжудлиги ва ишлаб чиқариш технологияларининг яратилганлиги сабабли маҳаллий хом ашё асосида кам захарли янги, янада такомиллаштирилган дори воситаларини яратиш ва уларни соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг № 01980006703 илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни диагностикаси, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш» (2013-2017 йй.) мавзусидаги амалий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гепатит ва меъда ярасининг турли тажриба моделларида Фитин-С ва глицитринатнинг фармакологик таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўткир токсик тетрахлорметанли гепатитда Фитин-С дори воситасини глицитринатга нисбатан қиёсий самарадорлигини баҳолаш;

спиртли ичимликлар ва дори воситалари таъсирида юзага келадиган ўткир захарли гепатитларда Фитин-С дори воситасининг самарадорлигини таҳлил қилиш;

меъда ярасининг турли тажриба моделларида глицитринат ва Фитин-С дори воситаларининг қиёсий самарадорлигини такомиллаштириш;

ўрганилаётган дори воситаларининг захарлилик ва хавфсизлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гепатит ва меъда яраси экспериментал моделлари бўлган лаборатор ҳайвонлари ҳамда ўз таркибида фитин ва аскорбин кислота сақлаган Фитин-С, шунингдек, глицирризин кислотанинг уч натрийли тузи - Глицитринат, Силибор, Эссенциал, Омепрозол, Циметидин ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети. Тажриба ҳайвонларидан биоматериаллар, қон ва қон зардоби, ички органларнинг морфологик материаллари, жигар, тажриба ҳайвонлари меъдасидан олинган шиллиқ қават материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотларини олиб боришда фармакологик, морфологик, биокимийвий, гистологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор фитиннинг янги бирикмаси Фитин-Сни инъекцион эритмасини маълум бўлган Эссенциале ва Силибор дори воситалари билан таққослаган ҳолда жигарнинг функционал ҳолатига гепатопротекторлик таъсири аниқланган;

Глицитринат дори воситасининг меъда ярасига қарши фаоллик хусусиятининг мавжудлиги, глицитринат меъда шираси ажралишини пасайштириши ва рН муҳитини ишқорий томонга сурилиши аниқланган;

Глицитринат дори воситасининг ярага қарши таъсири унинг антиоксидант хусусияти, ошқозон безлари секрециясини камайтириши, ошқозон шиллиқ қаватини ҳимоя баръерини кучайштириши билан боғлиқлиги исботланган;

Фитин-С ва Глицитринат дори воситаларини умумий токсикологияси ўрганилганда заҳарлилик даражаси паст бирикмаларнинг IV гуруҳига мансублиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гепатитнинг турли тажриба моделларида Фитин–Сни кенг қўлланилувчи силибор ва эссенциал дори воситалари билан қиёсий гепатопротекторлик хусусияти очиб берилган;

тетрахлорметан ва парацетамол томонидан чақирилган ўткир гепатит моделида Фитин-С жигар фаолиятининг бузилиши меъёрлаштирганлиги асосланган;

аланинаминотрансфераза (АлАТ) аспартатаминотрансфераза (АсАТ) ва ишқорий фосфатаза (ИФ) ферментлар фаоллигини пасайтирганлиги исботланган;

жигар фаолияти бузилишининг тикланиши, гепатоцитларнинг яхшиланиши, уларнинг тўқимасини таркибий тузилишини тикланиши кузатилган;

индометацин, ортофен, резерпин томонидан чақирилган меъда яра моделида глицитринат таъсирида меъда ярасининг миқдори ва ўлчамининг кичрайиши, меъда шираси ҳажмининг камайиши, ҳамда меъда шираси рН муҳитининг чап томонга силжиши сабаб бўлганлиги исботланган;

тажриба жараёнида гепатопротекторлик ва гастропротекторлик дори воситаси хусусиятига эга бўлган Фитин-С ва Глицитринат дори воситалари кам заҳарли, юқори фаолликка эга бўлиши, уларни тиббиёт амалиётида тадбиқ этиш имконини бериш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонларининг етарлилиги, фармакологик, биокимёвий, гистологик, морфологик, токсикологик ҳамда статистик усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор гепатитнинг турли экспериментал моделларида Фитин-С ва Глицитринат дори воситаларининг гепатопротекторлик хусусиятлари кенг қўлланиладиган Силибор ва Эссенциале дори воситаларига таққосланиб ўрганилди. Фитин-С дори воситаси якқол гепатопротектор фаолликка, Глицитринат дори воситаси эса – ярага қарши фаолликка эгаллиги экспериментал исботланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ушбу дори воситаларининг тиббиёт амалиётида гепатопротектор ва гастропротектор дори воситалари сифатида ишлаб чиқариш ва қўллаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниш. Даволашни такомиллаштириш ва маҳаллий хом-ашё асосидаги заҳарлилик даражаси паст, ишончли, самарали дори воситаларини тайинлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Глицирризин кислотаси асосидаги ярага қарши дори восита»сига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 20160085-сон; 14.03.2016 й.). Натижада глицирризин кислотаси асосида «Глицитринат» таблеткасининг тажриба намуналарини яратиш имконини берган.

Глицитринат дори воситасининг ярага қарши таъсири унинг антиоксидант хусусияти, ошқозон безлари секрециясини камайтириши, ошқозон шиллик қаватини ҳимоя баръерини кучайтириши билан боғлиқ тавсиялар АЖ «Ўзкимёфарм» фармацевтик корхона ишлаб чиқариш амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 5 январдаги №8н-д/1 маълумотномаси). Натижада «Глицитринат» препаратининг маҳаллий ўсимлик хомашёсидан ишлаб чиқлиши импорт дори воситаларига нисбатан ҳаражатларни 2,3 марта камайтиришга имкон берган;

янги фармакологик дори воситаси «Глицитринат»нинг яллиғланишга қарши таъсирини клиникагача ўрганишга оид тавсиялар Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси амалий фаолиятига татбиқ қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 22 апрелдаги №29/03-541 сон маълумотномаси). «Глицитринат» дори воситасини қўллаш натижасида ошқозон яра касаллигини даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

«Глицитринат янги глицирризин кислотасини фармакологик текшириш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 19.08.2016 йилдаги № 2 8н-р/119-сонли маълумотномаси). Мазкур қўлланмадан фойдаланиш натижасида тажриба-ишлаб чиқариш шароитларида ишлаб чиқилган регламентга мувофиқ «Глицитринат» препаратини маҳаллий хомашё қизил мия илдизи экстрактдан ажратиб олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш, шундан 6 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг тиббиёт йўналиши бўйича фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янглиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гепатит ва меъда яра касалликларида қўлланиладиган дори воситаларининг фармакологик хусусиятларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг мушоҳадаси келтирилган. Адабиётлар маълумотларига кўра жигар касалликларини юзага келиш сабаблари ва мазкур касалликларда қўлланиладиган дори воситаларига оид замонавий илмий адабиёт маълумотлари, шунингдек, яра касаллигининг этиопатогенезига замонавий қарашлар, даволаш схемасини танлаб олиш саволлари, ушбу патологиянинг патогенетик бўғинига мазкур дори воситаларининг таъсири таҳлил қилинган. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида ишнинг долзарблиги ва танлаган мавзунинг ўрганишнинг зарурлиги асослаб берилган, шунингдек мазкур муаммонинг ечилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қилувчи жиҳатлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг иккинчи «**Изланишларнинг материаллари ва усуллари**» бобида тадқиқ қилинувчи бирикмаларнинг умумий тавсифи ва уларни фармакологик ҳамда биокимёвий текшириш усуллари келтирилган. Экспериментал изланишлар аралаш популяция массаси 150-200г. бўлган 285 та аралаш турдаги каламушларда, 200 та сичқон ва 48 та қуёнларда олиб борилган. Янги гепатопротектор дори воситаси сифатида таклиф этилган Фитин-С Тошкент фармацевтика институти кафедраси ходимлари томонидан, гастропротектор дори воситаси сифатида қўлланилувчи Глицитринат эса ЎзКФТИ лабораторияси ходимлари томонидан яратилган.

Ўрганилаётган дори воситаларининг жигарни химояловчи таъсири лаборатория каламушларида тетрахлорметан (CCl_4), парацетамол ва аралаш турдаги (CCl_4 +этанол) ўткир ва токсик гепатит моделларини сунъий чақириш орқали ўрганилди.

Тетрахлорметанли токсик гепатит В.И. Левшин усули бўйича ўрганилди. Лаборатория каламушларига CCl_4 нинг ёғдаги 50% эритмасини 0,8 мл/кг ҳисобида 4 кун давомида парентерал усулда юбориш орқали токсик гепатит чақирилди. Фитин- С ва Глицитринат дори воситалари 100 мг/кг дозада тери остига ва оғиз орқали 10 кун давомида берилди. Тажриба давомида ўт ажралиши, унинг кимёвий таркиби (Скакун Н.П., Олейник А.Н., 1988), жигар тўқимасида СОД (Гуревич В.С. ва бошқ., 1990), каталаза (Королук М.А. ва бошқ., 1988) диен кетонларнинг миқдорлари (Токаев Э.С. ва бошқ., 2007), малон диальдегиди (Кричевская А.А. ва бошқ. 1976) текширилди.

Парацетамолли токсик гепатит (Миронова А.Н., 2012) усули 500 мг/кг парацетамол дори воситасини реғ'ос усулда 2 кун давомида юборилиб чақирилди. Даволаш учун Фитин-С препарати 10, 20, 50 мг/кг ва солиштира препарат - Эссенциал 20 мг/кг дозаларда мушак орасига 10 кун давомида бериб борилди.

Аралаш турдаги (CCl₄+ этанол) ўткир-токсик гепатит усули (Миронова Н.А., 2012) лаборатория каламушларига CCl₄ нинг ёғдаги 50% эритмасини 1мл/кг ҳисобида 1 кун давомида мушак орасига юборилди. Тирик қолган каламушларга 40% ли этил спирти 7 г/кгдан 3 кун, 10 г/кг дан 3 кун кунига 1 махалдан юборилди. Алкоголли гепатит чақирилгандан сўнг каламушларга 10 кун давомида Фитин-С 20 мг/кг ва 50 мг/кг дозаларда, солиштира препарат Эссенциал 20 мг/кг дозада мушак орасига юборилди. Шундан сўнг тажриба каламушлари энгил наркоз фонида жонсизлантириб, гистоморфологик ва биокимёвий таҳлиллар олинди.

Жигарнинг экскретор ва антитоксик фаоллиги бромсульфон ва гексенал синамаларига кўра аниқланди. Қон зардобидаги аланинаминотрансфераза АлАТ ва аспартатамино трансфераза АсАТ, ишқорий фосфатаза миқдори кинетик усуллар ёрдамида текширилди, Қон қон зардобидаги умумий оксил миқдори, глюкоза, билирубин, мочевино миқдорлари Human (Германия) фирмасининг тест тизими ва MINDRAY (Хитой) фирмасининг «BS-380» биокимёвий автоматик анализатори ёрдамида ферментатив усул билан аниқланди.

Глицитринатнинг меъда ярасига қарши таъсири С.Г.Крылов ва бошқ. (2007), Л.А.Ефимова (2008) усуллари ёрдамида каламушларга оғиз орқали индометацин (20 мг/кг), ортофен (200 мг/кг) ва резерпин (2 мг/кг) дори воситалари 1 марта берилиб меъдани сунъий жароҳатлаш орқали ўрганилди. Жароҳатланган меъдага оғиз орқали 6 кун давомида 100 мг/кг дозада Глицитринат препарати юборилди.

Глицитринатнинг меъданинг деструктив жароҳатланиши кечимида антиоксидант тизимга бўлган таъсири СОД, каталаза ферментларининг фаоллигини аниқлаш орқали ўрганилди.

Ўрганилаётган дори воситаларининг организм учун безарарлиги турли лаборатория хайвонларида ЎзР Фармакологик қўмитаси томонидан умумқабул қилинган усуллар ёрдамида аниқланди.

Олинган маълумотларни Windows Excel-2010 программасида Фишер-Стьюдентнинг t- критериясини қўллаб вариацион статистик стандарт усуллар билан ишланди. Ўртача қийматлар $M \pm m$ (ўртача ўртача хатолик) кўринишида белгиланди. Ишончликни баҳолаш учун кузатув гуруҳидаги натижаларнинг фарқи Фишер мезони (мутлоқ кўрсаткичлар)дан фойдаланилади. $P < 0,05$ бўлганда натижалар ишончли ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқотлар натижалари**» деб номланган учинчи бобида турли этиологияли гепатитлар ва меъда яра касаллигида Фитин-С ҳамда глицитринат дори воситаларининг самарадорлиги баҳоланган. Экспериментал чақирилган токсик гепатитда Фитин-С ва Глицитринат таъсирини ўрганишда аниқландики, Фитин-С, эссенциале ва глицитринат моддаларини бир вақтнинг ўзида тетрахлорметан билан берилиши, липид-

ларнинг пероксидланиш жараёнларини кескин кучаймаслигига ва унинг маҳсулотлари жигар тўқимасида тўпланишини камайишига олиб келди. Фитин-С таъсирида конъюгирланган диенлар, диенкетонларнинг ва МДА миқдорининг 18, 51%, 34,7% га сезиларли камайишига ва СОД ва каталазининг 77,7% ва 77% га ортиши, билан характерланади. Тажрибадан олинган натижалар бўйича, Глицитринат дори воситаси ҳам токсик гепатитда антиоксидант ва жигарни ҳимояловчи таъсирга эга. Аммо, унинг таъсири Фитин-С нинг таъсиридан кўра камроқ ифодаланади (1-жадвал).

1-жадвал

Экспериментал токсик гепатитда Фитин-С препаратининг бошқа дори воситаларига нисбатан липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларига таъсири ($M \pm m$, $n=6$)

Тажриба шароитлари	Ўрганилаётган кўрсаткичлар (ўлчов бирлиги)				
	Конъюгирланган диенлар Д/1мг липид	Конъюгирланган диен-кетонлар Д/1мг липид	МДА, нмоль/г. Тўқима	СОД б./ мин.мг.	Каталаза нмоль/ мин.мг. оксил
Интактная (кунгабоқар ёғи)	0,684±0,018	0,269±0,022	0,473±0,03	0,96±0,31	0,34±0,009
Назорат (CCl ₄)	0,958±0,027*	0,499±0,019*	0,887±1,5*	0,52±0,1*	0,22±0,01*
Аскорб. к-та, 100 мг/кг + CCl ₄	0,900±0,069*	0,347±0,045*	0,644±0,115	0,78±0,18*	0,27±0,012
Фитин + CCl ₄	0,916±0,058*	0,392±0,018*	0,653±0,102*	0,76±0,14*	0,26±0,007
Фитин-С, 100 мг/кг+ CCl ₄	0,877±0,052*	0,257±0,018	0,583±0,109	0,85±0,21	0,32±0,009
Глицитринат, 100 мг/кг+ CCl ₄	0,930±0,058*	0,398±0,019	0,718±0,05	0,65±0,16	0,25±0,007
Эссенциале, 50 мг/кг+ CCl ₄	0,890±0,009*	0,292±0,01	0,584±0,08	0,78±0,2*	0,3±0,01

Изох:* назорат гуруҳига таққослаганда фарқлар сезиларлилиги $P \leq 0,05$

Шундай қилиб, биофаол композиция Фитин-С (фитин ва аскорбин кислота) препарати токсик гепатитда антиоксидант ва жигарни ҳимояловчи таъсир кўрсатади. Фитин-Снинг таъсирини ифодаланиши аналогик гепатопротектор «Эссенциале» препаратидан қолишмайди ва аскорбин кислота ҳамда фитиннинг алоҳида тайинлашини ўрнини босиши мумкин.

Ўткир токсик гепатитда жигарнинг ўт ажралиш функциясига Фитин-С ва Глицитринат таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, жигарни тетрахлорметан (CCl₄) билан зарарланишида назорат гуруҳидаги тажриба ҳайвонларида ўт ажралишининг интенсивлиги 4 соат давомида 33,9% га камайди (2- жадвал)

**Экспериментал токсик гепатитда Фитин-С ва Глицитринат
препаратларининг ўт ажралишига таъсири**

Тажриба гурухи	Ўт ажралиш тезлиги (мг/дақиқа) 100 г.				Умумий ўт миқдори (мг/100 г тана оғирлигига нисбатан 4 соат давомида)
	1 соат	2 соат	3 соат	4 соат	
Интактная (дистилланган сув)	5,55±0,19	4,98±0,24	5,03±11	4,97±0,28	1201,6±20,4
Назорат (CCl ₄ 50% ли ёғдаги эритмаси)	3,17±0,046	2,89±0,23	3,2±0,31	3,37±0,12	794,4±26
Фитин-С 100мг/кг + CCl ₄	5,91±0,24	6,01±0,14	5,81±0,32	4,98±0,21	1281,7±10,1
Глицитринат100 мг/кг+ CCl ₄	4,61±0,12	5,24±0.21	4,34±0,4	4,67±0,29	1074,2±20,2

Изох: Назорат гуруҳига таққослаганда фарқлар сезиларлиги $P \leq 0,05$

Ўрганилаётган Фитин-С препарати тетрахлорметан (CCl₄) билан бир вақтда юборилганда, жигарни химояловчи таъсир кўрсатади ва ўт ҳосил қилиш функциясини стимуллади, 100 мг/кг миқдордаги Фитин-С сафронинг 4 соат ичида 61,3% га ажралишини жадаллаштиради ва сафронинг кимёвий таркиби ҳам аниқ ўзгарди – билирубин миқдори 27,3% га, ўт кислотаси – 48,5%; холестерин-26,9% ва холато/холестеринли коэффициент 29,6% га интакт гуруҳидаги тажрибалар гуруҳидаги хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан камайди. Глицитринат препаратининг таъсири Фитин-Снинг таъсирига қараганда камроқ ифодаланди.

Шу сабабли кейинги тажрибаларда ўткир гепатитнинг турли моделларида Фитин-С препаратининг таъсири ўрганилди.

Парацетамол билан чақирилган ўткир гепатитда тажриба хайвонлари оқ каламушларга Фитин-С препарати 10, 20 ва 50 мг/кг дозада ва таққосланаётган «Эссенциале» дори воситаси 20 мг/кг дозада мушак орасига 10 кун давомида юбориб даволаш, трансaminaзалар миқдорини миқдорини мос равишда камайтирди: назорат гуруҳидагига нисбатан АЛТ-2,1; 1,9; 1,8 ва 2,3 мартага пасайтирди. АСТ ва АЛТ кўрсаткичларининг нисбати – де Ритис коэффициенти (АсАТ/АлАТ) Фитин-С дори воситасининг таъсирида тажриба гуруҳларида 1,4 дан (назорат) 2,45; 2,4 ва 2,2 гача; Эссенциале дори воситаси таъсирида эса 2,47 гача ортиши қайд этилди, бу жигар зарарланишининг камайишидан далолат беради. Интакт гуруҳда бу кўрсаткич 2,9 ни ташкил этди.

Фитин-С препаратининг 10, 20 ва 50 мг/кг дозалари ҳамда Эссенциале препаратининг 20 мг/кг дозаси билан даволанган хайвонларда ишқор фосфатазасининг ўртача миқдори назорат гуруҳидаги хайвонлар кўрсаткичидан 14-25% паст ва интакт хайвонлар кўрсаткичидан (52±3,7; 54±3,1; 58±4,0 ва

51±3,2 UL, норма 47±2,8) бир оз юқори бўлди. Оксил миқдори назорат гуруҳидаги нисбатан «Эссенциале» юборилганда 100,0±2,6 г/дл, Фитин-С юборилганда мос равишда 84,0±2,6; 77,2±2,6 ва 75,0±2,6 г/л га ошди. Протромбинланиш вақти қисқарди, Эссенциале юборилганда 72,5±4,5 сек (назорат)дан 22,0±1,7, Фитин-С препарати юборилганда мос равишда 18,1±1,8; 19,7±1,8 ва 16,5 ±1,8 сек. қисқарди, бу тажриба қилинаётган ҳайвонлар жигарида прокоагулянтлар синтезининг тўлиқ тикланганидан далолат беради, нормада 19,0±1,5 сек. (3- жадвал).

3-жадвал

Парацетамол билан захарланишда гепатоцитларни зарарланишини характерловчи кўрсаткичларга «Фитин-С» ва қийсий эссенциал воситасининг таъсири (M±m; n=6)

Биокимёвий кўрсаткичлар	Интакт	Назорат	эссенци ал	«Фитин-С», миқдор мг/кг		
				10	20	50
Гексенал уйку, дақиқа.	49±2,1	184±16,4*	95±7,9^	90±8,2^	90±8,2^	90±8,2^
Бромсульфалеин синама	2,2±0,21	7,2±0,51*	3,9±0,26^	4,2±0,32^	4,2±0,32^	4,2±0,32^
Умумий билирубин, ммоль/л	11,0±1,0	18,0±1,4*	13,5±1,1^	14,1±1,2^	14,1±1,2^	15,0±1,2^
Тўғри билирубин, ммоль/л	1,3±0,11	1,5±0,13	1,6±0,14	2,2±0,16^	2,2±0,16^	1,9±0,14^
Коэфф. Глюкуронирланган билирубина (тўғри/умумий)	0,119	0,083*	0,122^	0,156^	0,156^	0,126^
Билвосита билирубин, ммоль/л	9,7±0,85	16,5±1,2*	11,9±0,7^	11,9±1,1^	11,9±1,1^	13,1±1,1^
Жигарнинг нисбий массаси,	27±2,3	33,6±2,8*	27,0±2,2^	25,0±1,8^	22,0±1,8^	27,0±1,8^
АЛТ, U/L	32,0±3,1	84,3±3,9*	36,3±2,8^	40,0±2,1^	45,0±2,1^	48,0±2,1^
АСТ, U/L	93,0±2,1	119±10,2	89,5±6,3^	98±6,4^	108±6,4	106±6,4
де Ритис Коэффициенти АсАТ/АлАТ	2,9	1,4*	2,47^	2,45^	2,4^	2,2^
Ишкорий фосфатаза, U/L	47±2,8	67±4,6*	51±3,5	52±3,7	54±3,7	58±4,0
ЩФ/ АЛТ	1,47	0,8*	1,4^	1,2^	1,2^	1,2^
Умумий оксил миқдори, г/л	95,5±3,9	63,6±4,6*	109,0±2,6^	84,1±2,6^	77,2±2,6	75,0±2,6
Глюкоза миқдори, ммоль/л	4,1±0,22	6,27±0,44*	6,5±0,36	4,05±0,32^	4,05±0,32^	4,05±0,32^
Протромбинланиш вақти, сек	19,0±1,5	72,5±4,5*	22,0±1,7^	18,1,0±1,8^	19,7±1,8^	16,5±1,8^

Изоҳ: * - интанкт ва назорат гуруҳлари ўртасидаги маълумотлар ишончилиги (P<0,05). ^-натижаларнинг назорат кўрсаткичлари билан ишончилиги (P<0,05).

Шундай қилиб олинган маълумотлар парацетамол таъсирида чақирилган гепатитда Фитин-Сни гепатопротектор таъсири намоён бўлди. Энг яққол намоён бўлган таъсир 10 мг/кг дозада кузатилади. Гепатопротекторлик таъсири бўйича Фитин-Снинг самарадорлиги «Эссенциале» дори воситасига яқинлашди.

Аралаш типдаги АГга чалинган хайвонларни даволашда Фитин-С препаратини 20 ва 50 мг/кг миқдорда ва унга таққосланаётган «Эссенциале» препаратини 20 мг/кг дозада 10 кун давомида мускул ичига юбориш трансaminaза даражасини камайтирди: АЛТ-1,98 ва 2,1; Эссенциал назорат гуруҳига нисбатан - 2, 3 марта камайишига олиб келди (4- жадвал).

4-жадвал

Аралаш типдаги алкогольли гепатитда гепатоцитларнинг зарарланишини таъсирловчи кўрсаткичларга Фитин-С ва унга таққосланаётган Эссенциале дори воситасининг таъсири (M±m; n=6)

Биокимёвий кўрсаткичлар	Интакт	Назорат ССI ₄ +этанол	Эссенциале- 20	«Фитин-С»/ доза мг/кг	
				20	50
Гексенал уйқу, дақиқа.	48±2,1	190±16,4*	140±7,9	96±8,2	60±8,2
Бромсульфалеин синама	2,2±0,21	7,8±0,51*	3,9±0,26	4,2±0,32	4,2±0,32
Умумий билирубин, ммоль/л	8,2±0,6	18±1,4*	13,5±1,1	14,1±1,2	15,0±1,2
Тўғри билирубин, ммоль/л	1,4±0,10	1,5±0,13	1,65±0,14	2,2±0,16	1,9±0,14
Билирубиннинг глюкуронир коэффиценти (тўғри/умумий)	0,117	0,083*	0,122	0,156	0,126
Билвосита билирубин, ммоль/л	7,0±0,65	16,5±1,20*	11,85±0,7	11,9±1,1	13,1±1,1
Жигарнинг нисбий массаси	27±2,3	38,6±2,8*	42,3±2,2	31,0±1,8	29,0±1,8
АЛТ, U/L	32,0±3,1	63,3±3,9*	27,5±1,8	32,0±2,1	30,0±2,1
АСТ, U/L	93,0±2,1	114,0±10,2*	89,5±6,3	148±6,4	116±6,4
де Ритиса коэффиценти АсАТ/АлАТ	2,9	1,8*	3,3	4,6	3,9
Ишқорий фосфатаза, U/L	47±2,8	77±4,6*	52±3,2	57±3,5	59±4,1
ЩФ/ АЛТ	1,47	1,22	1,9	1,78	1,97
Умумий оксил миқдори, г/л	95,1±3,9	59,0±1,6	75,0±2,6	85,0±2,6	75,0±2,6
Глюкоза миқдори, ммоль/л	4,1±0,22	6,27±0,44*	6,5±0,36	4,05±0,32	4,05±0,32
Протромбланиш вақти, сек	19,0±1,5	72,5±4,5*	22,0±1,7**	23,7±1,8**	21,25±1,**

Изох: *P≤ 0,05 якунга нисбатан; **P≤ 0,05 назорат гуруҳига нисбатан.

АСТ ва АЛТ кўрсаткичлари нисбати де-Ритис коэффиценти (АсАТ/АлАТ) 20 ва 50 мг/кг миқдордаги Фитин-С дори воситаси таъсирида 1,4 дан ошди (назорат), 4,6 ва 3,9 гача мос равишда; Эссенциале қўлланилганда эса 3,3 гача ошди, бу жигарнинг зарарланиш ўткирлигини пасайганлигидан далолат беради. Интакт гуруҳда бу кўрсаткич 2,9 ни ташкил этди. Фитин-С дори воситаси билан 20, 50 мг/кг миқдорда даволанган хайвонларда ишқорий фосфатазанинг ўртача даражаси ва Эссенциалени 20 мг/кг миқдорда даволашда

кўрсаткичлар назорат гуруҳ хайвонларига нисбатан 14-25%га паст бўлди, интакт хайвонларга нисбатан эса бир оз юқори бўлди ($57\pm 3,5$, $59\pm 4,0$ ва $52\pm 3,2$ U/L, меъёрда $47\pm 2,8$ U/L). Фитин-С дори воситасининг жигарнинг оксил синтез қилиш функциясига таъсирини умумий оксил миқдорига қараб, жигарнинг прокоагулянтлар синтезидаги иштирокини эса назорат хайвонлари плазмасидаги протромбин вақтига қараб белгиланди ва хулоса чиқарилди. 2-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, назорат гуруҳидаги хайвонлар кўрсаткичлари билан таққосланганда оксил миқдори Эссенциал юборилганда $75,0\pm 2,6$ г/длгача ошди, Фитин-С юборилганда эса $85,0\pm 2,6$ ва $75,0\pm 2,6$ г/л гача ортди. Эссенциал юборилганда протромбин вақти $72,5\pm 4,5$ секундга (назорат) қисқарди, бу $22,0\pm 1,7$ гача давом этди, Фитин-С препарати юборилганда эса мос холда $23,7\pm 1,8$ ва $21,25\pm 1,8$ секундга қисқарди, бу тажриба олиб борилган хайвонлар жигарида прокоагулянтлар синтезининг тўлиқ тикланишидан далолат беради, ушбу кўрсаткич меъёрда $19,0\pm 1,5$ секундда кузатилди.

Олинган маълумотлар Фитин-С дори воситасининг аралаш типдаги АГ ли тажриба хайвонлари умумий ҳолатига гепатотроп таъсир кўрсатишидан далолат беради. Энг яққол ифодаланган таъсир 20 мг/кг дозада кузатилди. Самарадорлиги бўйича Фитин-С дори воситаси Эссенциаленинг гепатопротектор таъсирига яқинлашди.

Тадқиқотларимиз давомида глицирризин кислотасининг уч натрийли тузи-Глицитринатнинг ярага қарши таъсири ўрганилди. Дори воситасининг ярага қарши фаоллиги ҳақида тажриба каламушларининг меъда шиллик қаватидаги деструкциялар сонининг камайишига қараб хулоса чиқарилди.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, глицитринат оғиз орқали 100 мг/кг дозада юборилганда индометацин билан чақирилган ошқозон яраси моделларида яққол ифодаланган ярага қарши таъсирга эга (5- жадвал).

5-жадвал

Каламушлардаги индометацин чақирган тажриба меъда ярасига глицитринатни таъсири ($M\pm m$; $n=6$)

Препарат	Миқдор, мг/кг	Юбориш усули	Деструкциялар сони
Глицитринат	100,0	Оғиз орқали	$5,1 \pm 1,1$
Циметидин	400,0	Оғиз орқали	$10,0 \pm 1,4$
Назорат	Дистиллирланган сув		$16,8 \pm 1,3$

Изоҳ: *назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($P<0,05$)

Ортофен билан чақирилган яра моделларида глицитринатнинг ярага қарши фаоллиги таққосланаётган препарат даражасига яқин бўлади.

Жадвалдан кўришиб тургандек, Глицитринат ва циметидин юборилганда, деярли бир хил миқдордаги деструкциялар ($8,8\pm 1,0$ ва $8,5\pm 1,5$ дона, мос равишда). Аммо назорат гуруҳида деструкцияларнинг сезиларли кўп миқдорда

ҳосил бўлганлиги аниқланди, бу Глицитринат ва Циметидин юборилгандаги кўрсаткичлардан ўртача деярли 2 баробар ортиқ бўлди (6- жадвал).

6-жадвал

Каламушлардаги ортофен чақирган тажриба меъда ярасига глицитринатнинг таъсири ($M \pm m$; $n=6$)

Препарат	Микдор, мг/кг	Юбориш усули	Деструкциялар сони
Глицитринат	100,0	Оғиз орқали	$8,8 \pm 1,0$
Циметидин	400,0	Оғиз орқали	$8,5 \pm 1,1$
Назорат	Дистиллирланган сув		$16,2 \pm 1,5$

Изоҳ: *назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($P < 0,05$)

Шундай қилиб, ЯҚНВ билан чақирилган экспериментал яраларда Глицитринат ярага қарши юқори самарага эга ва деструкцияларнинг битишига ёрдам беради.

Ярага қарши таъсирни ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, резерпинни қорин бўшлиғига юбориш (назорат) натижасида меъда шиллиқ қаватида шиш ва гиперемия ривожланди, эрозия ва яра ҳосил бўлди, меъда туби қон лахталари некротик массаси билан тўлди; зарарланишнинг энг юқори даражаси еттинчи кунга келиб қайд этилди, яранинг чуқурлиги мушак қаватигача етиб борди, бир хайвонга тўғри келадиган деструктив ўзгаришли ҳудудлар сони ўртача $14,4 \pm 2,0$ ни ташкил этди. Кейинги муддатларда яра дефектларини аста секинлик билан битиши юзага келди: 10 суткага келиб, уларнинг ўртача сони $9,0 \pm 1,2$, 20 суткага келиб эса $2,0 \pm 0,2$ ни ташкил этди (7- жадвал).

7-жадвал

Каламушлардаги резерпин чақирган тажриба меъда ярасига глицитринатнинг таъсири ($M \pm m$; $n=6$)

Тажриба гуруҳи	Микдор мг/кг,	Яралар сони – кунлар		
		7-кун	10-кун	20-кун
Назорат (дист.сув)	-	$14,4 \pm 2,0$	$9,0 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,2$
Глицитринат	100,0	$6,2 \pm 0,8$	-	-

Изоҳ: *назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($P < 0,05$)

Резерпинли яраларни даволашда глицитринатни буюрилиши деструкцияларнинг ўртача сонини пасайишига олиб келади.

Глицитринатни қўллаш яра нуқсонини некротик массадан эрта тозаланишига сабаб бўлади ва 7-чи кунга келиб, уларнинг ўртача сони $6,2 \pm 0,8$ га тенг бўлади, 10- кунга келиб, меъда шиллиқ қавати таркибини тикланиши макроскопик жиҳатдан қайд этилди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, меъда ярасининг мазкур моделларида глицитринат юқори самарали даволаш самарасини кўрсатди.

Каламушларнинг назорат гуруҳида меъда ширасининг ҳажми 2,05 мл, рН=1,33, умумий кислоталилик 0,5 мл, титрлаш бирлиги 100 ТЕ ни ташкил этди. Глицитринатнинг таъсири натижасида меъда ширасининг ҳажми 39%га камайди, рН=3,25, умумий кислоталилик 0,37, титрлаш бирлиги эса 73 ТЕ ни ташкил этди. Бундан кўринадики, дори воситаси таъсирида рН ишқорий томонга 1,4 марта силжийди, умумий кислоталилик 26%га камаяди.

Тажрибанинг бошқа сериясида глицитринатни омепрозол билан солиштирган ҳолда меъда шираси кислоталилигига ва умумий оқсил синтезига таъсири ўрганилди. Ўтказилган тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатдики, интакт гуруҳида рН ҳажми 3,8; умумий оқсил миқдори – 0,34 г/мл га тенг бўлди (8-жадвал).

8-жадвал

Омепразол билан таққосланганда Глицитринатнинг меъда шираси ишқорийлиги ва умумий оқсил синтезига таъсири ($M \pm m$; $n=6$)

Тажриба гуруҳи	Миқдор, мг/кг	Меъда ширасининг рН	Умумий оқсил г/мл
Интакт гуруҳи	Дист. сув 0,5мл	3,85±0,27	0,34 ±0,018
Глицитринат	100мг/кг	5,46±0,08 p<0,001	0,52±0,023 p<0,001
Омепразол	50мг/кг	5,85±0,05 p<0,001	0,51±0,018 p<0,001

Изоҳ: *назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($P<0,05$)

Омепрозол қабул қилган каламушлар гуруҳида рНни кучсиз кислотали томонга силжиши қайд қилинди ва у 5,85ни ташкил этди; умумий оқсил миқдори -0,51 г/мл ни кўрсатди. Глицитринат қабул қилган каламушлар гуруҳида ҳам рН кучсиз ишқорий томонга силжийди ва 5,46 ни ташкил этди; умумий оқсил 0,52 г/мл ни кўрсатди.

Демак, омепразол ва глицитринат меъда шиллик тўсиғига бир йўналишда таъсир этади ва бунда глицитринат ўз фаоллиги бўйича омепразолдан қолишмайди.

Сўнги йилларда меъда ва ўн икки бармоқ ичак яра касалликлари патогенезида оксидатив стресс (ОС) назариясига катта аҳамият қаратилмоқда. Глицитринат дори воситасининг меъда ярасида оксидант тизимга, хусусан СОД ва каталаза фаолиятига таъсири ўрганилди. Яра жараёнини ривожланиши антиоксидант тизим ферментлари фаоллигини пасайиш фониди ривожланди: назорат гуруҳида супероксидисмутаза 1,07 (1,0±1,14) ва каталаза 1,41 (0,94±1,88) ташкил этди. Глицитринат назорат гуруҳига солиштирилса, каталаза фаоллигини 3,3 мартага оширади, бу 4,76 (1,96±7,6), супероксидисмутазалар эса 1,24 (1,14±1,34) бунда $P<0,01$.

Шундай қилиб, глицитринат, резерпин, ортофен ва индометацин томонидан чақирилган каламушлар меъда шиллиқ қавати деструкция моделида яққол намоён бўлган ярага қарши таъсир кўрсатди.

Диссертациянинг тўртинчи бобида ўрганилган «**Дори воситаларини клиникагача тадқиқ этиши натижалари**» келтирилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, Фитин-С ва глицитринат дори воситалари кам захарли бирикмаларнинг IV синфига кириши аниқланди. Фитин-С препарати вена ичига юборилган ҳайвонлар гуруҳида LD₅₀ миқдори 347(320÷460) мушак орасига юборилганда - 2560 (2266÷2893) мг/кг ва тери остига юборилганда-2900(2566÷3277) мг/кг ни ташкил қилди. Глицитринат препарати оғиз орқали юборилганда глицитринатнинг ўлимга олиб келувчи ўртача дозаси аниқлашнинг имкони бўлмади, чунки максимал юбориши мумкин бўлган доза 5000 мг/кг гача киритилганда 14 кун давомида ҳайвонларнинг нобуд бўлиши кузатилмади.

Аниқландики, Фитин-С ва Глицитринат дори воситалари ўрганилган дозаларда кумулятив, маҳаллий-таъсирловчи хусусиятга эга эмас ва периферик ҳамда марказий асаб тизимига салбий таъсир кўрсатмайди. Ушбу дори воситалари узок муддат давомли қўлланганда ҳайвонлар аъзолари ва тўқималари патоморфологиясига токсик таъсир кўрсатмади.

ХУЛОСА

1. Фитин-С тетрахлорметанли гепатитда жигарнинг функционал ҳолатини яққол намоён бўлган тикланишини юзага келтиради ва Глицитринат дори воситасига нисбатан кучлироқ жигарни ўт ҳосил қилиш функциясини стимуллайди.

2. Ўрганилаётган Фитин-С дори воситаси тетрохлорметанли гепатитнинг профилактик даволаш гуруҳида яққол намоён бўлган антиоксидант таъсир кўрсатиб, липидларнинг перексли оксидланиш маҳсулотларини тўпланишига қаршилиқ қилади, жигарда конъюгирланган диен ва диенкетонларнинг миқдорини камайтиради. каталаза ва супероксидисмутаза фаоллигини оширади.

3. Парацетамол ва аралаш типдаги алкоголь сабабли юзага келган токсик гепатитда Фитин-С дори воситасини юбориш гексенал уйқу давомийлигини қисқартиради ва жигарни детоксикацион вазифасини оширади. Умумий ва боғланган билирубин миқдорини оширади. Парацетамол таъсирида чақирилган токсик гепатит ва аралаш типдаги алкогольли гепатитда Фитин-С ни таъсири натижасида трансaminaза ва ишқорий фосфатаза даражаси пасаяди, ҳамда оқсил синтези ортади.

4. Глицитринат ярага ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлиб, у етарли самарали таъсир кўрсатади, ноҳўя таъсирга эга эмас. Уни индометацин, ортофен, резерпин томонидан чақирилган каламушлар меъда шиллиқ қавати деструкция моделида ярага қарши фаоллиги цемитидинга нисбатан юқори бўлади.

5. Глицитринатни ярага қарши таъсир механизми уни антиоксидант хусусияти, меъда безлари секретор функциясини, шунингдек меъда шиллик қаватида ҳимоя бўсағасини ҳосил бўлишини кучайиши билан боғлиқ.

6. Фитин-С ва Глицитринат ўткир заҳарлилиги бўйича IV- кам заҳарли бирикмалар гуруҳига киради, кумулятив ва маҳаллий таъсирловчи хусусиятга эга эмас. Узоқ вақт давомида қабул қилганда ҳам у ҳайвонларни ўзини тутишига, уларни тана оғирлигига, периферик қон кўрсаткичларига, жигар ва буйрак фаолиятларига, шунингдек, ҳайвонларнинг ички органлар патоморфологиясига таъсир этмайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МИРЗААХМЕДОВА КАМОЛА ТОХИРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТИНА-С И ГЛИЦИТРИНАТА ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ЖЕЛУДКА**

14.00.17-Фармакология и клиническая фармакология

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

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.PhD/Tib249.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz. и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: www.ziyo.net.

Научный руководитель: **Аминов Салахитдин Джураевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Сыров Владимир Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор

Рахманов Алишер Худойбердиевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Андижанский Государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в «__» часов, на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №__). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2018 г.).

А.Г.Гадаев

председатель Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Б.Х.Шагазатова

ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

А.В.Якубов

председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире одну из наиболее актуальных проблем медицины являются заболевания печени и язвенные болезни желудка. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Центральная Азия считается гиперэпидемическим регионом по заболеваемости гепатитом В¹. «Заболевания гепато-билиарного тракта являются самой распространенной патологией органов ЖКТ, составляя около 40% всех заболеваний пищеварительного тракта ...»². Как известно, патогенез язвенной болезни рассматривают как результат дисбаланса между местными факторами «агрессии» и «защиты» с преобладанием «агрессивных» факторов и ослаблением «защитных». Причём решающая роль отводится все-таки «агрессивным» факторам, прежде всего, ацидопептическому и инфекционному – *H.pylori*. По мнению Т.Аракава и соавт., частота рецидивирования язвенной болезни зависит не только от эрадикации *H.pylori*, но и от состояния процессов цитопротекции и регенерации в слизистой гастродуоденальной зоны. Снижение продукции слизи или изменение её качественного состава может стать одной из причин язвообразования. Однако взаимосвязь *H.pylori* как фактора агрессии и слизиобразующей функции желудка, и фактора защиты остаётся не изученной. Во всем мире для достижения высокой эффективности мер, нацеленных на оптимизацию методов диагностики и лечения гепатитов и язвенной болезни желудка, выполняется ряд научно-исследовательских работ, наблюдается стабилизация, а в некоторых странах даже тенденция к снижению заболеваемости благодаря внедрению в клиническую практику новых подходов к терапии гепатитов и язвенной болезни желудка. В этом плане особую значимость приобретает разработка новых гепатопротекторов и гастропротекторов, изучение их фармакологических свойств, совершенствование механизмов внедрения в практическое здравоохранение.

В Республике Узбекистан проводятся широкомасштабные, целенаправленные, коренные преобразования системы здравоохранения и достигнуты определенные положительные результаты по качественному медицинскому обслуживанию населения. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются лечение и уменьшение осложнений заболеваний печени и язвенных болезней желудка.

В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 гг., для поднятия на новый уровень медицинского обслуживания особое значение приобретают: «... повышение качества и доступности медицинской и социально-медицинской помощи населению, реформирование системы

¹ Статистические материалы ВОЗ, 2014

² Минушкин О.Н. и др. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика//Лечащий врач.-2012.№2.-С.64-67

здравоохранения, формирование здорового образа жизни среди населения, диагностика, профилактика и эффективное лечение соматических заболеваний населения ...»³.

Данное диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день проблема применения современных методов диагностики и лечения инфекционных, токсических гепатитов и язвенной болезни желудка в современной медицине сохраняет свою актуальность. В зарубежной литературе и в работах ученых местных стран имеется достаточная доказательная база по изучению эффективности гепатопротекторов при хронических вирусных гепатитах (Miyake K. et al, 2009; Иноятова Ф.И. и соавт., 2008).

В структуре гастродуоденальной патологии поражение верхних отделов пищеварительного тракта составляет 54–56%, при этом одно из ведущих мест занимают язвенные процессы желудка и двенадцатиперстной кишки. (Бунятян Н.Д. и др., 2007). Полученные данные свидетельствуют, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждает А.В.Кононов, тройная эрадикационная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой. Распространенность гастритов с эрозиями у детей подросткового возраста в 2,5 раза выше, чем у детей до 15 лет, а при язвенной болезни этот показатель увеличивается в 6–7,4 раза (Минушкин О.Н. и др., 2005).

Сегодня существует большой арсенал лекарственных средств для фармакологической коррекции различных заболеваний печени и желудка. Эти препараты назначаются в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений. Доказано, что большинство из применяемых при этой патологии лекарственных средств не всегда оказывают желаемый терапевтический эффект, довольно часто вызывают побочные явления, а иногда тяжелые осложнения (Мавлянов И.Р. и др., 2011; 2012). Исходя из изложенного выше и с учетом наличия широкого сырьевого ресурса, экономической доступности и разработанной

³ Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

производственной технологии создание новых малотоксичных лекарственных средств на основе местного растительного сырья и их внедрение в практическое здравоохранение является актуальной задачей.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ прикладного исследовательского проекта Ташкентского педиатрического медицинского института по теме №01980006703 «Оптимизация диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2013–2017).

Цель исследования заключается в оценке фармакологического влияния Фитина-С и Глицитрината при различных экспериментальных моделях гепатита и язв желудка.

Задачи исследования:

изучить сравнительную эффективность препаратов Фитина-С и Глицитрината при остром токсическом тетрахлорметановом гепатите;

изучить эффективность препарата Фитина-С при острых, токсических, лекарственных, алкогольных гепатитах;

изучить сравнительную эффективность препаратов Фитина-С и Глицитрината при различных экспериментальных моделях язв желудка;

оценить токсичность и безвредность изучаемых препаратов

Объектом исследования являлись лабораторные животные с экспериментальными моделями язв желудка и гепатита, а также препараты: Фитин-С, содержащий в своем составе фитин и аскорбиновую кислоту; Глицитринат, состоящий из тринатриевой соли глицирризиновой кислоты; силибор; Эссенциале; Омепразол; Циметидин.

Предметом исследования явилось изучение биохимических показателей биоматериалов подопытных животных: кровь и сыворотка крови, морфологические препараты внутренних органов, печень и слизистый слой, выскобленный желудок подопытных животных.

Методы исследования: в работе были использованы морфологические, биохимические, гистологические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые исследовано гепатопротекторное влияние новых соединений фитина инъекционного раствора Фитина-С в сравнении с известными препаратами Эссенциале и Силибор на функциональное состояние печени, установлено его гепатозащитное действие;

выявлено наличие активного противоязвенного действия Глицитрината, проявляющегося в уменьшении секреции желудочного сока и в сдвиге рН в щелочную сторону;

доказана зависимость противоязвенного действия Глицитрината с его антиоксидантным свойством, уменьшением секреции желудочного сока и усилением защитного барьера слизистой оболочки желудка;

при изучении общей токсикологии впервые установлено, что препарат Фитин-С и Глицитринат относятся к IV классу малотоксичных соединений.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

при различных экспериментальных моделях острого гепатита доказано гепатопротекторное влияние Фитина-С в сравнении с широко применяемыми препаратами Силибор и Эссенциале;

на модели острого гепатита, вызванного Тетрахлорметаном и Парацетамолом, обосновано нормализующее влияние Фитина-С на нарушения функции печени;

применение Фитина-С снижает активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ); аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфаты (ЩФ);

при применении Фитина-С наблюдается восстановление функции печени, улучшение гепатоцитов, восстановление структурного строения клетки;

на модели язвы, вызванной индометацином, ортофеном, резерпином применение Глицитрината уменьшает количество и размер язвы, объем желудочного сока, а также способствует сдвигу рН желудочного сока в щелочную сторону;

доказана возможность применения в медицинской практике менее токсичных высокоактивных препаратов Фитина-С и Глицитрината в качестве гепатопротекторного и гастропротекторного лекарственного средства;

на основании полученных результатов доказана возможность фармакотерапевтического использования Фитина-С и Глицитринат в практической медицине.

Достоверность результатов исследования определяются применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным количеством подопытных животных, применением фармакологических, биохимических, гистологических, морфологических токсикологических и статистических методов. Достоверность результатов подтверждается сопоставлением полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что впервые изучены гепатопротекторные свойства Фитина-С и Глицитрината в сравнении с широко применяемыми препаратами Силибор и Эссенциале на различных экспериментальных моделях гепатита. Экспериментально доказано, что комплексный препарат Фитина-С обладает выраженным гепатопротекторной активностью, а Глицитринат – противоязвенной.

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что проведенные исследования доказывают возможность применения этих

препаратов в медицинской практике в качестве гепатопротекторного и гастропротекторного лекарственного средства.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию лечения и назначению надежных, эффективных, малотоксичных препаратов на основе местного сырья:

получен патент Республики Узбекистан на изобретение «Противоязвенное средство на основе глицирризиновой кислоты» (№ IAP-20160085 от 14.03.2016 г.), в результате чего было получено разрешение на наработку экспериментальных образцов таблеток Глицитринат на основе глицирризиновой кислоты;

рекомендации по противоязвенному влиянию Глицитрината, его антиоксидантному свойству, снижению секреции желудочных желез, защитного барьера слизистого слоя желудка внедрены в производственную практику фармакологического предприятия АО «Узкимёфарм» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/1 от 05.01.2018г.). Производство таблеток Глицитринат на основе глицирризиновой кислоты, выделенной из местного растительного сырья способствовало сокращению затрат на импортные лекарственные препараты в 2,3 раза;

рекомендации по доклиническому изучению противовоспалительного действия нового лекарственного препарата Глицитрината внедрены в практику клиники № 1 Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 29/03-541 от 22 апреля 2015 г.);

утверждено и выпущено методическое пособие: «Фармакологические исследования новых производных глицирризиновой кислоты Глицитринат» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/119 от 19.08.2016 г.). Применение данного методического пособия позволило выделению из экстракта солодкового корня-местного растительного сырья, согласно разработанного опытно-промышленного регламента в опытно-промышленных условиях препарата Глицитринат.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них: 6 журнальных статей, 5 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, обосновано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, изложена структура диссертации и количество опубликованных работ.

В первой главе диссертации **«Современные фармакологические свойства препаратов при гепатитах и язвенной болезни желудка»** приведен аналитический обзор литературы, проанализированы современные представления о причинах возникновения заболевания печени и лекарственных средствах применяемых при этих заболеваниях, а также современные взгляды на этиопатогенез язвенной болезни, состояние вопроса выбора схем терапии, их влияние на патогенетические звенья при данной патологии. На основании анализа литературных данных обоснованы актуальность работы и значимость изучения выбранной темы, а также определены нерешенные или требующие определения грани проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** приводятся сведения, включающие общую характеристику исследуемых соединений, а также методы их фармакологического и биохимического исследования.

Экспериментальные исследования проводились на 285 крысах смешанной популяции весом 150–200 г, на 200 мышей и на 48 кроликах. Предложенное новое гепатопротекторное лекарственное средство Фитин-С создано сотрудниками кафедры Ташкентского Фармацевтического института, а гастропротекторное лекарственное средство сотрудниками лаборатории УзКФИТИ.

Гепатозащитное влияние лекарственных средств изучалось на экспериментальных моделях острого и токсического гепатита, искусственно вызванных у подопытных крыс введением CCl_4 , парацетамола и смешанным путём (CCl_4 +этанол). Токсический гепатит вызванный тетрахлорметаном исследовали по методу Б.И.Левшина. Токсический гепатит вызывали подкожной инъекцией 50% масляного раствора тетрахлорметана (CCl_4) в расчете 0,8 мл/кг в течение 4-х дней. Лекарственные препараты Фитин-С и Глицитринат вводились подкожно и «рег»os в течение 10 дней в расчете 100 мг/кг. В ходе эксперимента исследовались ПОЛ. В гомогенате печени определяли содержание диеновых конъюгатов (Токаев Э.С., и др., 2007), малонового диальдегида (Кричевская А.А. и др., 1976) и активность ферментов антиоксидантной системы-каталазы (Королюк М.А., и др., 1988) и супероксиддисмутазы (Гуревич В.С., и др., 1990), и выделение желчи, её химический состав по методу (Скакун Н.П., Олейник А.Н., 1988).

Токсический гепатит был вызван парацетамолом (по методу Мироновой Н.А., 2012) с помощью введения «рег»os в течение 2-х дней. Для лечения были назначены препарат Фитин-С 10, 20, 50 мг/кг внутримышечно в течение 10 дней и для контроля препарат Эссенциал в дозе 20 мг/кг внутримышечно в течении 10 дней.

При остром токсическом гепатите, вызванном смешанным путём (CCl₄+этанол) было назначено внутримышечное введение CCl₄ 50% масляным раствором в расчёте 1 мл/кг в течение 1-го дня. Оставшимся в живых крысам вводился 40% этиловый спирт в расчёте 7 г/кг и 10 г/кг в течение 3-х дней. Крысам, у которых был вызван алкогольный гепатит, в течение 10 дней был назначен препарат Фитин-С в дозах 20 мг/кг и 50 мг/кг, внутримышечно в течение 10 дней, а контрольный препарат Эссенциал в дозе 20 мг/кг. В конце эксперимента подопытных животных забивали под лёгким наркозом, после чего были получены гистоморфологические и биохимические анализы. Экскреторная и антитоксическая активность печени изучена по результатам бромсульфонной и гексенальной пробы. Уровень щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы АЛАТ и аспартатаминотрансферазы АсАТ в плазме крови выявлялся с помощью кинетических методов. Определение общего белка, глюкозы, билирубина, мочевины в плазме крови проводилось ферментативным методом на биохимическом автоматическом анализаторе «BS-380» фирмы MINDRAY (Китай) и с помощью тестовой системы фирмы Human (Германия).

При изучении противоязвенного влияния Глицитрината по методу С.Г.Крылов и др. (2007), Л.А.Ефимова (2008) подопытным животным вызывали путём однократного перорального введения Индометацина в дозе 60 мг/кг, Ортофен 200 мг/кг и Резерпин 2 мг/кг и искусственно было вызвано поражение слизистой желудка. Для лечения пораженного желудка был назначен перорально препарат Глицитринат по дозе 100 мг/кг в течение 6-ти дней. Влияние Глицитрината на антиоксидантную систему деструктивно пораженного желудка изучали путем определения активности СОД, каталазы.

Безвредность изучаемых лекарственных препаратов на организм определялась с помощью общепринятых Фармакологическим Комитетом Республики Узбекистан методами на разных животных.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с использованием программы Windows Excel – 2010. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту с определением среднего квадратического отклонения и средней арифметической ошибки ($M \pm m$), критерия достоверности различий (t) и степени достоверности ($P < 0,05$).

В третьей главе диссертации **«Результаты собственных исследований»** приведена оценка эффективности препаратов Фитина-С и Глицитрината при гепатитах различной этиологии и при язвенной болезни желудка.

Изучая влияние Фитина-С и Глицитрината при экспериментальном токсическом гепатите было установлено, что Фитин-С, Эссенциале и Глицитринат до гепатотоксмии CCl_4 приводит к повышению антиоксидантной активности. Профилактическая введение Фитина-С привело к значимому снижению содержания диеновых конъюгатов на 18 и 51%, уровень МДА – на 34,7%. Повышалась активность супероксиддисмутазы и каталазы на 77,7% и 77% при сравнении с контролем.

Глицитринат в условиях нашего эксперимента также оказывал антиоксидантное действие, уменьшил уровень продуктов перекисного окисления липидов и повысил активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Как видно из таблицы, ряд показателей антиоксидантной активности силибора уступали действию фитина-С.

Таблица 1

Влияние Фитина-С на процессы перекисного окисления липидов при токсическом гепатите ($M \pm m$, $n=6$) в сравнительном аспекте с другими коррегирующими препаратами

Условия опыта	Исследуемые показатели (единица измерения)				
	Конъюгированные диены Д/1мг липида	Конъюгированные диен-кетоны Д/1мг липида	МДА, нмоль/г. ткани	СОД у.е/ мин.мг.	Каталаза нмоль/ мин.мг. белка
Интактная (подсолнеч. масло)	0,684±0,018	0,269±0,022	0,473±0,03	0,96±0,31	0,34±0,009
Контроль (CCl_4)	0,958±0,027*	0,499±0,019*	0,887±1,5*	0,52±0,1*	0,22±0,01*
Аскорб. к-та, 100 мг/кг	0,900±0,069*	0,347±0,045*	0,644±0,115	0,78±0,18*	0,27±0,012
Фитин + CCl_4	0,916±0,058*	0,392±0,018*	0,653±0,102*	0,76±0,14*	0,26±0,007
Фитин-С, 100 мг/кг	0,877±0,052*	0,257±0,018	0,583±0,109	0,85±0,21	0,32±0,009
Глицитринат, 100 мг/кг	0,930±0,058*	0,398±0,019	0,718±0,05	0,65±0,16	0,25±0,007
Эссенциале, 50 мг/кг	0,890±0,009*	0,292±0,01	0,584±0,08	0,78±0,2*	0,3±0,01

Примечание: * – значимость наличия при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, препараты Фитин-С, биоактивная композиция (фитин и аскорбиновая кислота), обладают антиоксидантным и гепатозащитным действием при токсическом гепатите, их действие синергично. Выраженность действия этого препарата не уступает аналогичному – гепатопротектору Эссенциале, и может замещать назначение в отдельности аскорбиновой кислоты и фитина.

Влияние Фитина-С и Глицитрината на желчевыделительную функцию печени при остром токсическом гепатите показало, что при токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом снижается интенсивность секреции желчи у животных контрольной серии опытов, как по часовым порциям, так и в сумме за 4 часа на 33,9% (таблица 2).

Таблица 2

**Влияние Фитина-С на секрецию желчи
при экспериментальном гепатите ($M \pm m$, $n=6$)**

Условия опыта	Интенсивность секреции желчи (мг/мин) на 100 г.				Общее количество желчи (мг/100 г массы тела за 4 часа)
	1 час	2 час	3 час	4 час	
Интактная (дистил. Вода)	5,55±0,19	4,98±0,24	5,03±11	4,97±0,28	1201,6±20,4
Контрольная (50% масл.раствор CCl ₄)	3,17±0,046	2,89±0,23	3,2±0,31	3,37±0,12	794,4±26
Фитин-С 100мг/кг + CCl ₄	5,91±0,24	6,01±0,14	5,81±0,32	4,98±0,21	1281,7±10,1
Глицитринат 100 мг/кг+ CCl ₄	4,61±0,12	5,24±0.21	4,34±0,4	4,67±0,29	1074,2±20,2

Примечание: * – значимость наличия при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Исследуемый препарат Фитин-С при одновременном введении с четыреххлористым углеродом, оказывает гепатозащитное действие, стимулировал желчеобразовательную функцию печени. Фитин-С в дозе 100 мг/кг увеличивал интенсивность выделения желчи в сумме за 4 часа на 61,3% и отчетливо изменял химический состав желчи – снижалось содержание билирубина на 27,3%, желчных кислот – на 48,5%, холестерина – на 26,9% и холато/холестеринового коэффициента – на 29,6% по сравнению с данными животных интактной серии опытов.

Препарат Глицитринат также стимулировал желчеобразовательную функцию печени при токсическом гепатите. Однако его таковые действия менее выражены, чем Фитина-С.

Поэтому в дальнейших исследованиях при различных моделях острых гепатитов изучали действие препарата Фитина-С.

Лечение отравленных парацетамолом животных препаратом Фитин-С в дозах 10, 20 и 50 мг/кг и препаратом сравнения Эссенциале в дозе 20 мг/кг при внутримышечном введении в течение 10 дней снижало уровень трансаминаз соответственно: АЛТ – в 2,1; 1,9; 1,8 и 2,3 раза по сравнению с контролем. Соотношение показателей АСТ и АЛТ – коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ), под влиянием препарата Фитин-С в дозах 10, 20 и 50 мг/кг увеличился с 1,4 (контроль) в опытных группах соответственно до 2,45; 2,4 и 2,2, а Эссенциале – до 2,47, что свидетельствует о снижении остроты поражения печени. В

интактной группе он составлял 2,9. Средние уровни щелочной фосфатазы у животных леченных препаратами Фитин-С в дозах 10, 20, 50 мг/кг и Эссенциале – 20 мг/кг были на 14–25% ниже, чем в контрольной группе животных и незначительно выше, чем у интактных животных ($52\pm 3,7$; $54\pm 3,1$; $58\pm 4,0$ и $51\pm 3,2$ U/L при норме $47\pm 2,8$). Содержание белка, по сравнению с контрольной группой животных, увеличилось при введении Эссенциале до $100,0\pm 2,6$ г/дл, препарата Фитин-С соответственно до $84,0\pm 2,6$, $77,2\pm 2,6$ и $75,0\pm 2,6$ г/л. Протромбиновое время сократилось при введении Эссенциале с $72,5\pm 4,5$ сек (контроль) до $22,0\pm 1,7$, а при введении препарата Фитин-С соответственно до $18,1,0\pm 1,8$, $19,7\pm 1,8$ и $16,5\pm 1,8$ сек., что говорит о полном восстановлении синтеза прокоагулянтов в печени экспериментальных животных, при норме $19,0\pm 1,5$ сек (таблица 3).

Таблица 3.

Влияние препарата Фитин-С и препарата сравнения Эссенциале на показатели характеризующие поражение гепатоцитов при интоксикации парацетамолом ($M\pm m$; $n=10$)

Биохимические показатели	Интакт	Контроль	Эссенциале	«Фитин-С», доза мг/кг		
				10	20	50
Гексеналовый сон, мин.	$49\pm 2,1$	$184\pm 16,4^*$	$95\pm 7,9^\wedge$	$90\pm 8,2^\wedge$	$90\pm 8,2^\wedge$	$90\pm 8,2^\wedge$
Бромсульфалеиновая проба	$2,2\pm 0,21$	$7,2\pm 0,51^*$	$3,9\pm 0,26^\wedge$	$4,2\pm 0,32^\wedge$	$4,2\pm 0,32^\wedge$	$4,2\pm 0,32^\wedge$
Общий билирубин, ммоль/л	$11,0\pm 1,0$	$18,0\pm 1,4^*$	$13,5\pm 1,1^\wedge$	$14,1\pm 1,2^\wedge$	$14,1\pm 1,2^\wedge$	$15,0\pm 1,2^\wedge$
Прямой билирубин, ммоль/л	$1,3\pm 0,11$	$1,5\pm 0,13$	$1,6\pm 0,14$	$2,2\pm 0,16^\wedge$	$2,2\pm 0,16^\wedge$	$1,9\pm 0,14^\wedge$
Коэфф. Глюкуронирования билирубина (прямого/общего)	0,119	0,083*	0,122 [^]	0,156 [^]	0,156 [^]	0,126 [^]
Непрямой билирубин, ммоль/л	$9,7\pm 0,85$	$16,5\pm 1,2^*$	$11,9\pm 0,7^\wedge$	$11,9\pm 1,1^\wedge$	$11,9\pm 1,1^\wedge$	$13,1\pm 1,1^\wedge$
Относительная масса печени,	$27\pm 2,3$	$33,6\pm 2,8^*$	$27,0\pm 2,2^\wedge$	$25,0\pm 1,8^\wedge$	$22,0\pm 1,8^\wedge$	$27,0\pm 1,8^\wedge$
АЛТ, U/L	$32,0\pm 3,1$	$84,3\pm 3,9^*$	$36,3\pm 2,8^\wedge$	$40,0\pm 2,1^\wedge$	$45,0\pm 2,1^\wedge$	$48,0\pm 2,1^\wedge$
АСТ, U/L	$93,0\pm 2,1$	$119\pm 10,2$	$89,5\pm 6,3^\wedge$	$98\pm 6,4^\wedge$	$108\pm 6,4$	$106\pm 6,4$
Коэфф. де Ритиса АсАТ/АлАТ	2,9	1,4*	2,47 [^]	2,45 [^]	2,4 [^]	2,2 [^]
Щелочная фосфатаза, U/L	$47\pm 2,8$	$67\pm 4,6^*$	$51\pm 3,5$	$52\pm 3,7$	$54\pm 3,7$	$58\pm 4,0$
ЩФ/ АЛТ	1,47	0,8*	1,4 [^]	1,2 [^]	1,2 [^]	1,2 [^]
Содержание общего белка, г/л	$95,5\pm 3,9$	$63,6\pm 4,6^*$	$109,0\pm 2,6^\wedge$	$84,1\pm 2,6^\wedge$	$77,2\pm 2,6$	$75,0\pm 2,6$
Содержание глюкозы, ммоль/л	$4,1\pm 0,22$	$6,27\pm 0,44^*$	$6,5\pm 0,36$	$4,05\pm 0,32^\wedge$	$4,05\pm 0,32^\wedge$	$4,05\pm 0,32^\wedge$
Протромбиновое время, сек	$19,0\pm 1,5$	$72,5\pm 4,5^*$	$22,0\pm 1,7^\wedge$	$18,1,0\pm 1,8^\wedge$	$19,7\pm 1,8^\wedge$	$16,5\pm 1,8^\wedge$

Примечание: * – достоверность данных между группами интакт и контроль ($P<0,05$);

^ – достоверность данных между к контролю ($P<0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что Фитин-С оказывает гепатопротекторное действие на общее состояние экспериментальных животных с парацетамоловым гепатитом. Наиболее выраженное действие прослеживается в дозе 10 мг/кг. По эффективности Фитин-С приближался к гепатопротекторному действию препарата сравнения Эссенциале.

Лечение животных с АГ смешанного типа препаратом Фитин-С в дозах 20 и 50 мг/кг и препаратом сравнения Эссенциале в дозе 20 мг/кг при внутримышечном введении в течение 10 дней снижало уровень трансаминаз: АЛТ – в 1,98 и 2,1; Эссенциале – 2,3 раза по сравнению с контролем (таблица 4).

Таблица 4

Влияние препарата Фитин-С и препарата сравнения Эссенциале на показатели, характеризующие поражение гепатоцитов при алкогольном гепатите смешанного типа (M±m; n=10)

Биохимические показатели	Интакт	Контроль CCl ₄ +этанол	Эссенциале- 20	«Фитин-С»/ доза мг/кг	
				20	50
Гексеналовый сон, мин.	48±2,1	190±16,4*	140±7,9	96±8,2	60±8,2
Бромсульфалеиновая проба	2,2±0,21	7,8±0,51*	3,9±0,26	4,2±0,32	4,2±0,32
Общий билирубин, ммоль/л	8,2±0,6	18±1,4*	13,5±1,1	14,1±1,2	15,0±1,2
Прямой билирубин, ммоль/л	1,4±0,10	1,5±0,13	1,65±0,14	2,2±0,16	1,9±0,14
Коэфф. глюкуронирования билирубина (прямого/общего)	0,117	0,083*	0,122	0,156	0,126
Непрямой билирубин, ммоль/л	7,0±0,65	16,5±1,20*	11,85±0,7	11,9±1,1	13,1±1,1
Относительная масса печени,	27±2,3	38,6±2,8*	42,3±2,2	31,0±1,8	29,0±1,8
АЛТ, U/L	32,0±3,1	63,3±3,9*	27,5±1,8	32,0±2,1	30,0±2,1
АСТ, U/L	93,0±2,1	114,0±10,2*	89,5±6,3	148±6,4	116±6,4
Коэфф. де Ритиса АсАТ/АлАТ	2,9	1,8*	3,3	4,6	3,9
Щелочная фосфатаза, U/L	47±2,8	77±4,6*	52±3,2	57±3,5	59±4,1
ЩФ/АЛТ	1,47	1,22	1,9	1,78	1,97
Содержание общего белка, г/л	95,1±3,9	59,0±1,6	75,0±2,6	85,0±2,6	75,0±2,6
Содержание глюкозы, ммоль/л	4,1±0,22	6,27±0,44*	6,5±0,36	4,05±0,32	4,05±0,32
Протромбиновое время, сек	19,0±1,5	72,5±4,5*	22,0±1,7**	23,7±1,8**	21,25±1,**

Примечание: * – P ≤ 0,05 по отношению к исходу; ** – P ≤ 0,05 по отношению к группе контроля.

Соотношение показателей АСТ и АЛТ – коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ) под влиянием препарата Фитин-С в дозах 20 и 50 мг/кг увеличился с 1,4 (контроль) до 4,6 и 3,9 соответственно, а Эссенциале – до 3,3, что свидетельствует о снижении остроты поражения печени. В интактной группе он составлял 2,9. Средние уровни щелочной фосфатазы у животных леченных препаратами Фитин-С в дозах 20, 50 мг/кг и Эссенциале – 20 мг/кг были на 14–25% ниже, чем в контрольной группе животных и незначительно выше, чем у интактных животных ($57 \pm 3,5$, $59 \pm 4,0$ и $52 \pm 3,2$ U/L при норме $47 \pm 2,8$ U/L). О влиянии препарата Фитин-С, на белок синтезирующую функцию печени судили по содержанию общего белка, а участие печени в синтезе прокоагулянтов по протромбиновому времени в плазме контрольных животных. Как видно из данных приведенных в таблице 4, содержание белка по сравнению с контрольной группой животных увеличилось при введении Эссенциале до $75,0 \pm 2,6$ г/дл, при введении препарата Фитин-С соответственно до $85,0 \pm 2,6$ и $75,0 \pm 2,6$ г/л. Протромбиновое время сократилось при введении Эссенциале с $72,5 \pm 4,5$ сек (контроль) до $22,0 \pm 1,7$, а при введении препарата Фитин-С соответственно до $23,7 \pm 1,8$ и $21,25 \pm 1,8$ сек, что говорит о полном восстановлении синтеза прокоагулянтов в печени экспериментальных животных, при норме $19,0 \pm 1,5$ сек.

Полученные результаты свидетельствуют, что Фитин-С оказывает гепатопротекторное действие на общее состояние экспериментальных животных со АГ смешенного типа. Наиболее выраженное действие прослеживается в дозе 20 мг/кг. По своей эффективности Фитин-С приближался к гепатопротекторному действию препарата сравнения Эссенциале.

Далее изучено противоязвенное действие тринатриевой соли глицизириновой кислоты – Глицитринат. О противоязвенной активности препарата судили по уменьшению количества деструкций слизистой желудка крыс.

Результаты проведенных исследований показали, что пероральное введение Глицитрината в дозе 100 мг/кг оказывает выраженное противоязвенное действие желудка на модели язв, вызванных индометацином. Своей противоязвенной активностью Глицитринат в 2,0 раза превосходит Циметидин (таблица 5).

Таблица 5

Влияние Глицитрина на экспериментальную язву желудка крыс, вызванную индометацином ($M \pm m$, $n=6$)

Препарат	Доза мг/кг	Способ введения	Количество деструкций
Глицитринат	100,0	Перорально	$5,1 \pm 1,1$
Циметидин	400,0	Перорально	$10,0 \pm 1,4$
Контроль	Дистиллированная вода		$16,8 \pm 1,3$

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы ($P < 0,05$)

На модели ортофеновых язв противоязвенная активность Глицитрината была приблизительно на уровне препарата сравнения (таблица 6).

Таблица 6

Влияние Глицитрината на экспериментальную язву желудка крыс вызванную ортофеном ($M \pm m$, $n=6$)

Препарат	Доза мг/кг	Способ введения	Количество деструкций
Глицитринат	100,0	Перорально	$8,8 \pm 1,0^*$
Циметидин	400,0	Перорально	$8,5 \pm 1,1^*$
Контроль	Дистиллированная вода		$16,2 \pm 1,5$

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы ($P < 0,05$)

Как видно из таблицы, при введении Глицитрината и Циметидина отмечается практически одинаковое количество деструкций ($8,8 \pm 1,0$ и $8,5 \pm 1,5$ шт соответственно). Однако установлено достоверно высокое образование количества деструкций в контрольной группе, которое в среднем почти в 2 раза превышало показатели при введении Глицитрината и Циметидина.

Таким образом, Глицитринат имеет высокий противоязвенный эффект и способствует заживлению деструкций при экспериментальных язвах, вызванных НПВС. Также было выявлено, что внутрибрюшинное введение резерпина (контроль) вызывало развитие отека гиперемии слизистой оболочки желудка, появление эрозии и язв, дно которых было заполнено кровяными сгустками и некротическими массами; наибольшая степень поражения отмечалась на 7 сутки, глубина язв достигала мышечного слоя, а число деструктивно измененных участков, приходящихся на одно животное, составляло в среднем – $14,4 \pm 2,0$. В последующие сроки, происходило постепенное заживление язвенных дефектов: на 10-е сутки среднее число их составляло $9,0 \pm 1,2$, а к 20 суткам – $2,0 \pm 0,2$ соответственно (таблица 7).

Таблица 7

Влияние Глицитрината на экспериментальную язву желудка крыс, вызванную резерпином ($M \pm m$, $n=6$)

Содержимое	Доза мг/кг, внутрь	Количество язв – сутки		
		7-е	10-е	20-е
Глицитринат	100,0	$6,2 \pm 0,8$	-	-
Контроль (дист.вода)	-	$14,4 \pm 2,0$	$9,0 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,2$

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы ($P < 0,05$)

Назначение Глицитрината для лечения резерпиновых язв, способствовало снижению среднего числа деструкций. Применение Глицитрината способствовало раннему очищению язвенных дефектов от некротических масс и уже на 7-е сутки среднее число их равнялось $6,2 \pm 0,8$, а на 10-е сутки макроскопически отмечалось восстановление структуры слизистой оболочки желудка.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что на данной модели язвы желудка Глицитринат проявлял высокий лечебный эффект.

В другой серии опытов было изучено влияние Глицитрината на кислотность желудочного сока и на синтез общего белка в сравнении Омепразолом. Результаты проведенных исследований показали, что в интактной группе объём рН составил 3,8; содержание общего белка – 0,34 г/мл (таблица 8).

Таблица 8

Влияния Глицитрината сравнительно с Омепразолом на кислотность желудочного сока и на синтез общего белка ($M \pm m$, $n=6$)

Препараты	Доза, мг/кг	рН желудочного сока	Общ. белок г/мл
Интактная группа	Дист. вода 0,5мл	$3,85 \pm 0,27$	$0,34 \pm 0,018$
Глицитринат	100мг/кг	$5,46 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$0,52 \pm 0,023$ $p < 0,001$
Омепразол	50мг/кг	$5,85 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,51 \pm 0,018$ $p < 0,001$

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы ($P < 0,05$)

В группе крыс, получавших Омепразол, отмечается сдвиг рН в слабокислую сторону и составляет 5,85; содержание общего белка – 0,51 г/мл. В группе крыс, получавших Глицитринат, также рН сдвигается в слабокислую сторону и составляет 5,46; общий белок 0,52 г/мл.

Следовательно, Омепразол и Глицитринат оказывают, однонаправленное действие на слизистый барьер желудка и при этом Глицитринат по активности не уступает Омепразолу.

В последнее время в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки большое значение придается теории оксидативного стресса (ОС).

Нами было проведено изучение влияние Глицитрината на оксидантную систему при ЯБ, в частности СОД и КАТ

Развитие язвенного процесса протекало на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной системы: СОД – 1,07 ($1,0 \pm 1,14$) и КАТ – 1,41 ($0,94 \pm 1,88$) в контрольной группе. Глицитринат повышал активность каталазы

по сравнению с контролем в 3,3 раза – 4,76 (1,96±7,6), супероксиддисмутазы – на 1,24 (1,14±1,34) при $P < 0,01$.

В четвертой главе диссертации «**Изучение доклинических исследований изучаемых препаратов**» по результатам исследования выявлено, что Фитин-С и Глицитринат относятся к IV классу малотоксичных соединений. В группе животных получавших препарата Фитин-С при внутривенном введении LD₅₀ составила 347 (320÷460) мг/кг, при внутримышечном – 2560 (2266÷2893) мг/кг и при подкожном – 2900 (2566÷3277) мг/кг. При пероральном введении препарата Глицитрината среднюю смертельную дозу Глицитрината определить не удалось, так как при введении максимально возможной вводимой дозы до 5000 мг/кг гибели животных в течение 14 дней не наблюдается.

Было выявлено, что Фитин-С и Глицитринат в изученных дозах не обладают кумулятивными, местно-раздражающими действиями и не оказывают отрицательного влияния на периферическую и центральную нервную систему. При длительном их введении они не оказывают токсического действия на патоморфологию органов и тканей животных.

ВЫВОДЫ

1. Фитин-С при тетрахлорметановом гепатите оказывал отчетливое восстанавливающее влияние на функциональное состояние печени, стимулировал желчеобразовательную функцию печени более выражено, чем препарат Глицитринат.

2. Препарат Фитин-С при тетрахлорметановом гепатите в лечебно-профилактической группе обладает выраженным антиоксидантным действием, повышает активность каталазы и супероксиддисмутазы, препятствуют накоплению продуктов перекисного окисления липидов, уменьшая содержания конъюгированных диенов и диенкетонов в печени.

3. При токсическом гепатите, вызванном Парацетамолом и алкогольным гепатите смешанного типа, Фитин-С сокращает продолжительность гексеналового сна и повышает детоксикационную функцию печени, повышает количество общего и связанного билирубина, снижает уровень трансаминаз, и щелочной фосфатазы, увеличивает синтез белка.

4. Глицитринат обладает противоязвенным действием, достаточно эффективен, не имеет побочных эффектов. По противоязвенной активности на моделях деструкцией слизистой оболочки желудка крыс, вызванных Индометацином, Ортофеном и Резерпином превосходит Циметидин.

5. Механизм противоязвенного действия Глицитрината связан с его антиоксидантным свойством, угнетением секреторной функции желез желудка, а также с усилением образования защитного барьера слизистой оболочки желудка.

6. По определению острой токсичности Фитин-С и Глицитринат относятся к IV классу малотоксичных соединений, не обладает кумулятивным и местнораздражающим действием. При длительном введении не оказывают

влияние на поведение, массу тела животных, на показатели периферической крови, функцию почек и печени, а также на патоморфологию внутренних органов животных.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MIRZAAKHMEDOVA KAMOLA TOKHIROVNA

**EFFICIENCY OF PHYTIN-C AND GLYCITRINATE IN EXPERIMENTAL
HEPATITIS AND GASTRIC ULCER**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology

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

TASHKENT–2018

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.2.PhD/Tib249.

The dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and Educational Portal at www.ziyo.net.uz.

Scientific consultant: **Aminov Salakhitdin Djuraevich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Syrov Vladimir Nikolaevich**
Doctor of Medicine, Professor

Rakhmanov Alisher Khudoyberdievich
Doctor of Medicine

Leading organization: **Andijan State Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on «____»_____, 2018 at ____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy. (Address: 2 Farabi str., 100109 Tashkent. Conference hall in educational building 1 of Tashkent Medical Academy. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation (PhD) can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Institute (registered under No. _____). Address: 2 Farabi str., 100109 Tashkent. Room 7, Floor 1, Wing «B», Educational building 2, Tashkent Medical Academy. Tel: (+99871)150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2018.

(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2018.

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

A.V. Yakubov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to evaluate the pharmacological effects of Phytin-C and Glycitrinate in various experimental models of hepatitis and gastric ulcers.

The tasks of the research are:

studying the comparative effectiveness of drugs Phytin-C and Glycitrinate in acute toxic tetrachloromethane hepatitis;

studying the effectiveness of the drug Phytin-C in acute toxic drug, alcoholic hepatitis;

studying the comparative effectiveness of the drugs Phytin-C and Glycitrinate in various experimental models of gastric ulcers;

assessing the toxicity and safety of the studied drugs.

The object of the research was laboratory animals with experimental models of gastric ulcers and hepatitis, as well as drugs: Phytin-C, containing phytin and ascorbic acid, glycitrinate, consisting of the trisodium salt of glycyrrhizic acid, silibor, essentielle, omeprazole, cimetidine.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, in comparison with famous drugs Essentiale and Silibor, the hepatoprotective effect of new phytin compounds of the injection solution Phytin-C was studied on the functional state of the liver, and its hepatoprotective effect was established;

It was revealed that glycitrinate has an active anti-ulcer action, which is manifested in a decrease of the secretion of gastric juice and a pH shift toward alkalinity;

It was proven that the anti-ulcer action of glycitrinate is dependent on its antioxidant properties, a decrease of the secretion of gastric juice and an increase of the protective barrier of the gastric mucosa;

In the study of general toxicology, for the first time, it was established that the drug Phytin-C and Glycitrinate belong to class 4 of low-toxic compounds.

The practical results of the research are as follows:

In various experimental models of acute hepatitis, the hepatoprotective effect of Phytin-C in comparison with the widely used preparations Silibor and Essentiale was proved;

In the model of acute hepatitis caused by tetrachloromethane and paracetamol, the normalizing effect of Phytin-C on impaired liver function was substantiated;

The use of Phytin-C reduces the activity of alanine aminotransferase enzymes (AlAT) and aspartate aminotransferase (AsAT) and alkaline phosphate (ALP);

When Phytin-C is used, the liver function is restored, the hepatocytes improve, and the structure of the cell is restored.

In the model of an ulcer caused by indomethacin, ortophen and reserpine, the use of glycitrinate reduces the number and size of the ulcer and the volume of gastric juice, as well as helps to shift the pH of the gastric juice toward alkalinity;

It was proved that it is possible to use less toxic highly active drugs Phytin-C and Glycitrinate in medical practice as a hepatoprotective and gastroprotective drug.

On the basis of the obtained results, the possibility of pharmacotherapeutic use of Phytin-C and Glycitrinate in practical medicine was proved.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results on the improvement of treatment and the prescription of reliable, effective and low-toxic drugs based on local raw materials:

A patent of the Republic of Uzbekistan was received on the invention of «Anti-ulcer agent based on glycyrrhizic acid» (No.IAP20160085 of 03/14/2016). As a result, permission was obtained for the testing of experimental samples of glycyrrhizic tablets based on glycyrrhizic tablets.

Recommendations on the anti-ulcer effect of glycyrrhizic acid, its antioxidant property, reduction of gastric gland secretion and protective barrier of the mucous layer of the stomach were introduced into the production practice of the pharmaceutical company JSC «Uzkimyofarm» (Certificate No.8n-d/1 of the Ministry of Health of 05.01.2018). The production of glycyrrhizic tablets based on glycyrrhizic acid, which is isolated from local plant raw materials, contributed to a reduction in the cost of imported drugs 2.3 times.

Recommendations on the preclinical study of the anti-inflammatory effect of the new drug glycyrrhizic acid were put into practice at Clinic No.1 of Tashkent Medical Academy (Certificate No.29/03-541 of the Ministry of Health of 22 April 2015).

A methodological guide titled «Pharmacological studies of new glycyrrhizic acid derivatives «Glycitrinate»» was approved and issued (Certificate No.8n-p/119 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 19 August 2016). The use of this methodological guide made it possible to produce the preparation «Glycitrinate» from the extract of licorice root, local plant raw materials, according to the developed experimental-industrial regulations in the experimental-industrial conditions.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 15 scientific works, including 6 articles were published. Of these 5 articles were published in republican and 1 article in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Аминов С.Д., Мирзаахмедова К.Т. Изучение гастропротекторных свойств Глицитрината на экспериментальных животных // Педиатрия, 2013, № 1-2. – С. 118–119 (14.00.00; №16)
2. Мирзаахмедова К.Т. Экспериментал шароитда ёш каламушларда фитиннинг комплекс препаратининг гепатотроп таъсири // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2015, № 5. – С. 190–193 (14.00.00; №15)
3. Аминов С.Д., Мирзаахмедова К.Т. Фармакотерапевтические взгляды к лечению *Helicobacter Pylori* – ассоциированной язвенной болезни желудка // Педиатрия, 2016, № 3. – С. 137–141 (14.00.00; № 16)
4. Mirzaakhmedova Kamola Tokhirovna, Aminov Salakhitdin Djuraevich. Pharmacological effect of Trinatrinium salt of Glycyrrhizic acid // European Science Review, July-August. – Austria, 2016. -№7-8. –P.103-104 (14.00.00; №19)
5. Мирзаахмедова К.Т., Выпова Н.Л., Абрекова Н.Н. Гепатозащитное действие препарата «Фитин-С» при экспериментальном гепатите // Педиатрия, 2017, № 2. – С. 109–112. (14.00.00; №16)
6. Якубова Р.А., Рахманова Г.Г., Баратов К.Р., Мирзаахмедова К.Т., Аминов С.Д. Доклинические изучение общей токсикологии препарата «Фитин-С» // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2017, № 3. – С. 279–284 (14.00.00; №15)

II бўлим (II часть; part II)

7. Мирзаахмедова К.Т. Влияние нового комплексного соединения Фитина-С и силибора на активность органоспецифических ферментов при токсическом гепатите // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова-Ташкент, 2015. – С. 34.
8. Мирзаахмедова К.Т. Опыт противовоспалительного действия тринатриевой соли глицирризиновой кислоты на животных // Материалы II Всероссийской XIII Межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов. Современные решения актуальных научных проблем в медицине – Нижний Новгород, 2015, № 1. – С. 107.
9. AminovS.D., Mirzaahmedova K.T. «Glycythrinat» new antiulcer drugs // 11th international Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Antalya.Turkey, 2015. – P. 156.
10. Аминов С.Д., Мирзаахмедова К.Т. Изучение механизма противоязвенного действия препарата «Глицитринат» // Сборник материалов 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии», Курск, 2016. – С. 22-23.

11. Мирзаахмедова К.Т., Аминов С.Д. Исследование эффективности Глицитрината на экспериментальной модели язвы желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 126, № 2, 2016. – С. 110.

12. Mirzaahmedova K.T., Salahiddin A. Antiulcer activity of new derivative of glycyrrhizic acid // 8th Central European Conference «Chemistry towards Biology» – Brno, 2016. – P. 77.

13. Мирзаахмедова К.Т. Сравнительное изучение комплексных соединений фитина при экспериментальном токсическом гепатите // Сборник научных трудов. Том первый международной научно-практической конференции «Инновационные достижения в современной Фармации и медицине», инициированной в рамках празднования 25-летия независимости Казахстана, 21-22 апреля 2016 года, г.Шымкент. – С. 14-15.

14. Мирзаахмедова К.Т., Аминов С.Д. Влияние Фитина-С на желчевыделительную функцию печени при остром токсическом гепатите. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием), Ташкент, 2017. – С. 433-434.

15. Мирзаахмедова К.Т., Аминов С.Д., Землянская Н.Р. «Фармакологические исследования новых производных глицирризиновой кислоты Глицитринат» / Методическое пособие, Ташкент, 2016

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (11.10.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 12.10.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 2,9. Адади: 100. Буюртма: № 302.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.