

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**СУЯРОВ АКРАМ АМИРКУЛОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ХОМАШЁДАН ОЛИНГАН ФЛАВОНОИД ВА  
ПОЛИСАХАРИД ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ АЛЛЕРГИЯГА ҚАРШИ ВА  
ИММУНОМОДУЛЛОВЧИ ХОССАЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Суяров Акрам Амиркулович**

Маҳаллий хомашёдан олинган флавоноид ва полисахарид  
препаратларининг аллергияга қарши ва иммуномодуловчи  
хоссаларини баҳолаш..... 5

**Суяров Акрам Амиркулович**

Оценка противоаллергических и иммуномодулирующих свойств  
флавоноидов и полисахаридов из местного сырья ..... 27

**Suyarov Akram Amirculovich**

Assessment antiallergic and immunomodulant proterties flavonoides and  
polysaccharides from local primary material..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ  
List of published works..... 54

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**СУЯРОВ АКРАМ АМИРКУЛОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ХОМАШЁДАН ОЛИНГАН ФЛАВОНОИД ВА  
ПОЛИСАХАРИД ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ АЛЛЕРГИЯГА ҚАРШИ ВА  
ИММУНОМОДУЛЛОВЧИ ХОССАЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.3.DSc/Tib209 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Батирбеков Акрам Анварович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Юлдашев Илхом Рузиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шахмурова Гульнара Абдуллаевна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Россия Федерацияси Федерал тиббий-биологик агентлиги Иммунология институти давлат илмий маркази (Россия)**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У. Арипова**

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

**З.С. Камалов**

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

**А.А. Исмаилова**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёнинг барча мамлакатларида охириги йилларда аллергия ва иммунопатологик касалликлар сонининг ўсиши кузатилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...аллергия касалликлар ривожланган мамлакатлар аҳолисида 35% гача, ноқулай экологик минтақаларда эса 40-50% гача учрамоқда»<sup>1</sup>. Даволаш мақсадида қўлланилаётган замонавий аллергияга қарши ва иммуностроп препаратларнинг асосий қисми синтетик дори воситаларидир. Бу борада, «...хавфсиз, экологик тоза, ноҳўя таъсири йўқ ва қарамлик пайдо қилмайдиган табиий препаратларни яратишга эътибор кучаймоқда. Ушбу йўналишда фармакопепяли янги ўсимликлар турларини аниқлаш ва биологик фаол моддаларини ажратиб олиш ва улар асосида дори воситалари ишлаб чиқиш талаб қилинмоқда. Охириги ўн йилликда бундай ўсимлик турлари 11 тадан 30 тагача кўпайди<sup>2</sup>».

Бугунги кунда маҳаллий хомашёдан олинган биологик фаол моддалар асосидаги препаратларнинг аллергия ва иммунопатологик жараёнларига таъсирини баҳолашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, иммуностроп препаратларнинг иммунитет кўрсаткичлари ва асаб тизими рецепторларига таъсирини аниқлаш; уч бўлакли ва сербаргли қорақиз ўти дамламасини аллергияга (анафилаксияга) қарши таъсирини аниқлаш; биологик фаол моддаларнинг тажрибавий ҳайвонлар аъзолари, хужайра ва хужайра ичи даражасида таъсир механизмини аниқлаш; *Salvia miltiorrhiza* ўсимлиги экстрактининг аъзолар кўчириб ўтказишда иммуносупрессив таъсирини аниқлаш; *Abies nephrolepsis* – оқ қарағайдан олинган эфир мойининг туберкулез ривожланишига қарши таъсирини аниқлаш; *Ferula sinkiangensis* сувли экстрактининг эндокрин тизим фаолиятига таъсирини аниқлаш; аллергияни даволашда ва организмнинг иммунологик реактивлигини тартибга солишда қўлланиладиган дори воситаларини амалиётга тадбиқ қилиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан маҳаллий хомашё асосида аллергияга қарши, иммунмодуловчи хусусиятли дори воситаларини яратиш ва амалиётга тадбиқ қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймастик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш»<sup>3</sup> вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, маҳаллий доривор ўсимликлардан аллергияга қарши ва

<sup>1</sup>World Health Organization website, 2010.

<sup>2</sup>Қуркина А.В. Россия, 2012.

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ПФ-4947-сон Фармони. Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2017 йил.

иммунмодулловчи хусусиятли фаол моддаларни ажратиб олиш, улар асосида дори препаратларни яратиш орқали маҳаллий дори воситалари бозорини бойитиш, соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 16 сентябрдаги «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги ПҚ-2595-сон, 2018 йил 11 майдаги «Аллергик касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3715-сон ва 2018 йил 5 июлдаги «Иммунология ва инсон геномикаси соҳасида фундаментал ва амалий тадқиқотлар ҳамда инновацион ишларни ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-3838-сон 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 ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

#### **Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>**

Флавоноидлар ва полисахарид препаратларининг аллергияга қарши ва иммунмодулловчи таъсирини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University (Япония), School of Pharmacy, Xinxiang Medical University (Хитой), Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Seville (Испания), Faculty of Pharmacy, Kindai University, Higashiosaka City, Osaka (Япония), Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo (Япония), Institute of Chemistry Physical of the Polish Academy of Sciences (Полша), Medical University of Bialystok (Полша), Витебск давлат тиббиёт университети (Беларуссия), Башқиристон давлат тиббиёт университети (Россия), Харьков фармацевтика университети (Украина), Ўсимлик моддалари кимёси институти ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда флавоноидлар ва полисахарид препаратларининг аллергияга қарши ва иммунмодулловчи таъсирини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: *Mentha piperita* ўсимлиги ажратмасининг гистаминга қарши таъсири аниқланган (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония); Лютеолин-7-0-рутинозид флавоноиди аллергия

<sup>4</sup>[www.jstage.jst.go.jp](http://www.jstage.jst.go.jp), [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), [www.personal.us.es](http://www.personal.us.es), [www.kindai.ac.jp](http://www.kindai.ac.jp), [www.m.u-tokyo.ac.jp](http://www.m.u-tokyo.ac.jp), [www.ichf.edu.pl](http://www.ichf.edu.pl), [www.umb.edu.pl/en](http://www.umb.edu.pl/en), [www.vsmu.by](http://www.vsmu.by), [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), [www.education.ua](http://www.education.ua), [www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz), [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)

ҳолатида IgE миқдорини камайтириши аниқланган (Department of Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University, Япония); қорақиз ўти фаол фракциялари яллиғланиш жараёни медиаторларига қарши таъсири аниқланган (Витебск давлат тиббиёт университети, Беларусь); худудий ўсимлик дамламаларининг яллиғланишга қарши ва антиоксидант хусусиятлари аниқланган (Волгоград давлат тиббиёт университети, Россия; Medical University of Warsaw, Faculty of Pharmacy, Department of Physical Chemistry, Польша); Panax ginseng ўсимлигининг экстракти лимфа ҳужайралари пролиферациясини жадаллаштирувчи таъсири аниқланган (Россия давлат тиббиёт университети, Россия); Gnaphalium uliginosum ўсимлигидан олинган фаол модда юқори сезувчанликнинг секинлашган тури реакциясини пасайтириши аниқланган (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддаларини аллергия ва иммунопатологик ҳолатларга таъсирини баҳолаш бўйича қатор, жумладан куйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: иммуотроп препаратларнинг иммунитет кўрсаткичлари ва асаб тизими рецепторларига таъсирини аниқлаш; уч бўлакли ва сербаргли қорақиз ўти дамламасини аллергияга (анафилаксияга) қарши таъсирини аниқлаш; биологик фаол моддаларнинг тажрибавий ҳайвонлар аъзолари, ҳужайра ва ҳужайра ичи даражасида таъсир механизмини аниқлаш; *Salvia miltiorrhiza* ўсимлиги экстрактининг аъзолар кўчириб ўтказишда иммуносупрессив таъсирини аниқлаш; *Abies nephrolepsis* – оқ қарағайдан олинган эфир мойининг туберкулез ривожланишига қарши таъсирини аниқлаш; *Ferula sinkiangensis* сувли экстрактининг эндокрин тизим фаолиятига таъсирини аниқлаш; худудий шароитда ўсадиган ўсимликлардан тайёрланган дори воситаларини амалиётга тадбиқ қилиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўсимликлар организмга турли йўналишда таъсир кўрсатувчи биологик фаол препаратлар манбаси сифатида тадқиқотчилар диққатини ўзига жалб қилиб келади. Бугунги кунда жаҳон бозоридаги фармацевтик препаратларининг 40%и дан ортиғини фитопрепаратлар ташкил этади, чунки охириги йилларда уларга эҳтиёж катта бўлмоқда (Rates S.M., 2001). Бутун жаҳонда хавфсиз, экологик тоза, ноҳўя таъсири йўқ ва қарамлик пайдо қилмайдиган табиий препаратларни яратишга эътибор кучаймоқда (Гарник Т. П., 2012). ЖССТ прогнозига қараганда, яқин 10 йил ичида фитопрепаратларининг улуши дори воситалари умумий ҳажмининг 60%дан ортиғига тўғри келиши кутилмоқда (ЖССТ, 2010). Ҳозирда мамлакатимизда табиий (ўсимликлар) хомашё асосидаги аллергияга қарши ва иммунмодуловчи препаратлар яратиш қизғин паллага кирди.

Кейинги ўн йилликдаги тадқиқотлар натижаси тиббиёт амалиётида келиб чиқиши табиий бўлган доривор ва даволаш-профилактика воситаларидан фойдаланишга талабни ортиши, доривор субстанцияларини топиш ва тиббиётга тадбиқ қилишда янги замонавий ва самарадор технологияларни қўллаш долзарблигини кўрсатди. Бу борада республика худудида ўсувчи турли хил доривор ўсимликлардан олинадиган аллергияга

қарши ва иммунмодулловчи препаратларини яратиш муҳим долзарблик касб этади.

Халқ табобатида қорақиз ўти ўсимлиги аллергияга ва яллиғланишга қарши таъсири учун дамлама шаклида азалдан қўлланиланади (Busse W.W. et al., 1984; Ingolfssdottir K. et al., 1994; Тутельян А.В., 2004). Тажриба шароитида уч бўлакли ва сербаргли қорақиз ўти дамламасини аллергияга (анафилаксияга) қарши ва иммунстимулловчи таъсири аниқланган. Уч бўлакли қорақиз ўти дамламасининг аллергияга қарши хусусияти хориж препарати кромогликат натрийдан қолишмаслиги намоён бўлган (Корожан Н.В., 2016). Илмий тадқиқотлар натижасидан маълумки, қорақиз ўти таркибидаги фаол моддаларининг хусусиятлари етарлича очиб берилмаган.

Адабиётлар маълумотида қараганда, ўсимлик полисахаридлари иммунотроп (Мельникова Т.И. ва ҳаммуаллифлари, 1999; Сычев И.А., 2008; Во R. et al., 2016), флаваноидлари эса аллергияга қарши (Itoh K. et al., 2009; Тапака Т., 2014; Корожан Н.В., 2016) таъсир кўрсатади. Айнан юқорида санаб ўтилган фармакологик хусусиятлари олимлар эътиборини ўзига қаратмоқда ва янги доривор ўсимлик препаратларини яратишга ундамоқда (Кузьмина А.А., 2000; Куркина А.В., 2012).

Таркибида флавоноидлар ва полисахаридлар мавжуд бўлган ўсимликлар мамлакатимиз ва бутун дунё давлатлари тиббиётида ҳам кенг қўламдаги ва оммабоп доривор ўсимликлар гуруҳини ташкил этади (Юлдашев М.П., 2001; Пулатова Т.П., 2005). Охирги йилларда ўсимликларнинг флавоноидлар ва полисахаридлари миқдори бўйича стандартизация қилишга ўтилмоқда (Корулькин Д.Ю. ва ҳаммуаллифлар, 2007; Куркина А.В., 2012). Ҳозиргача, уч бўлакли қорақиз ўтидан ажратиб олинган флавоноидлар ва полисахаридларнинг аллергияга қарши ва иммунмодулловчи хусусиятлари тўлиқ очиб берилмаган, шу билан бирга, ушбу моддалардан дори шакллари яратилмаган. Шундай қилиб, маҳаллий хомашёдан олинадиган флавоноидлар ва полисахаридлар асосида аллергияга қарши ва иммунмодулловчи хусусиятларга эга бўлган дори воситаларини яратиш муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-А12-Т047 «Маҳаллий шароитда ўсадиган қорақиз ўти экстракти ва таркибидаги биологик фаол моддаларининг аллергияга қарши ва иммунитетни тикловчи хусусиятларини аниқлаш ҳамда биологик фаол қўшимча шаклида тадбиқ этиш» (2009-2011 йй.), ФА-А11-Т056 «Маҳаллий хомашё асосида олинган флавоноидлар туркумига мансуб янги дори воситасининг аллергик касалликларни даволашдаги самарадорлигини аниқлаш» (2012-2014 йй.) ва ФА-А11-Т013 «Маҳаллий хом ашёдан олинган полисахаридлар асосидаги янги иммунмодулловчи препаратининг дори шаклини клиник олди тадқиқотларидан ўтказиш» (2015-2017 йй.) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий хомашёдан олинган флавоноидлар ва полисахаридлар препаратларининг аллергияга қарши ва иммунмодуллашчи таъсирини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

уч бўлакли қорақиз ўти флавоноидларининг аллергияга қарши таъсирини зиртек препарати билан қиёсий баҳолаш;

«Аллергодаф» препарати таблетка шаклининг аллергияга қарши ва захарлилик таъсирларини аниқлаш;

уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридларининг иммунотроп таъсирини иммунал препарати билан қиёсий баҳолаш;

тажрибада «Иммунокор» препаратининг антитело ҳосил қилувчи хужайраларга, гематологик кўрсаткичларга ва периферик қон антителолари титрига таъсирини аниқлаш;

«Иммунокор» препаратининг нейтрофиллар фагоцитар фаоллигига, қон яратувчи ўзак хужайралари пролиферацияси ва секинлашган типдаги юқорисезувчанлик реакциясига таъсирини баҳолаш;

«Иммунокор»нинг иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизим ҳолатига таъсирини аниқлаш;

«Иммунокор»нинг инсон патологик ҳолатлари *in vitro* тизимида хужайравий иммунитет кўрсаткичлари ва цитокинлар миқдорида таъсирини аниқлаш;

уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридлари ва «Иммунокор» таблеткасининг ўткир ва сурункали захарлилигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 538 та оқ жайдари сичқонлар, 80 та оқ зотсиз каламушлар, 50 та денгиз чўчкачалари, 27 та қуёнлар, 30 нафар сурункали обструктив ўпка касалликли (СОЎК) беморлар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида инсон ва ҳайвонларнинг периферик қони, ҳайвонлар тимуси, суяк кўмиги, қора талоғи, лимфа тугунлари иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда аллергологик, иммунологик, гематологик, биокимёвий, токсикологик ва статистик усулларида фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий хомашёдан олинган флавоноидлар ва полисахаридларнинг аллергия жараёнида  $H_1$ - гистамин рецепторларини ўраб олиши ва иммунитет кўрсаткичларини мутаносиб равишда меъёрлаштириши аниқланган;

«Аллергодаф» препаратининг аллергияда гистаминга қарши таъсири исботланган;

«Иммунокор» препаратининг антитело ҳосил қилувчи хужайралар фаоллигини кучайтириши аниқланган;

«Иммунокор»нинг қон яратувчи хужайралар пролиферациясини кучайтириши, фагоцитоз жараёнини фаоллаштириши ва секинлашган типдаги юқори сезувчанлик реакциясини сустлаштириши аниқланган;

«Иммунокор» препаратининг ўткир токсик гепатит ҳолатида иммунитет кўрсаткичлари ўзгаришларига иммунмодуловчи таъсири аниқланган;

«Иммунокор» препарати *in vitro* тестида СОЎКли беморларнинг иммунокомпетент хужайраларини фаоллаштириши ҳамда цитокинлар миқдорини меъёрлаштириши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

маҳаллий шароитда ўсадиган уч бўлакли қорақиз ўтининг флавоноидларидан аллергияга қарши «Аллергодаф» препаратини ишлаб чиқишга асос яратилган;

Фармакология кўмитасидан «Аллергодаф» препаратини аллергияга қарши дори восита сифатида клиник синовдан ўтказишга рухсат олинган;

уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридларидан иммунмодуловчи фаолликка эга бўлган «Иммунокор» препаратини ишлаб чиқишга асос яратилган;

маҳаллий хомашёдан олинган препаратларнинг *in vitro* тестида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунокомпетент хужайралари ва цитокинларга таъсирини баҳолаш усули яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ҳайвонлар ва беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий хомашёдан олинган флавоноидлар ва полисахаридлар препаратларининг аллергияга қарши ва иммунмодуловчи таъсирини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Флавоноидлар ва полисахаридлар препаратларининг таъсир механизми аллергик реакция даражасини ва қондаги гистамин миқдорини камайтириши, иммунологик реактивликни кучайтириши; лейкоцитлар сони, суяк кўмиги ва лимфа тугунлари хужайралари сонини кўпайтириши; тимус, талоқ ва лимфа тугунлари вазнини ошириши; нейтрофиллар фагоцитар фаоллигини кучайтириши, қон яратувчи ўзак хужайралари пролиферациясини кучайтириши ва секинлашган типдаги юқори сезувчанлик реакциясини сустлаштириши имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, флавоноидлар йиғиндиси асосида зиртекдан қолишмайдиган аллергияга қарши «Аллергодаф» ва полисахаридлар йиғиндиси асосида эса, иммунал препаратидан қолишмайдиган иммунмодуловчи «Иммунокор» янги дори воситалари ишлаб чиқилган. Олинган натижалар импорт ўрнини босувчи, рақобатбардош маҳаллий фармакологик воситалар, яъни юқори самарадор,

захарли бўлмаган, арзон аллергияга қарши ва иммунмодуловчи препаратлар яратиш муаммоларини ҳал этиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Маҳаллий хомашёдан олинган флавоноидлар ва полисахарид препаратларининг аллергияга қарши ва иммунмодуловчи таъсирини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Иммунитетни стимуловчи фаолликка эга бўлган дори воситасини олиш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (IAP 05482 05.09.2017 й.) ва Ўсимлик моддалари кимёси институтининг дори воситалари тажриба ишлаб чиқариш корхонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 5 декабрдаги 8н-з/43-сон маълумотномаси). Мазкур патент самарадорлиги жиҳатидан хориж аналогидан қолишмайдиган, импорт ўрнини босувчи, иммуностимуловчи фолликка эга ва мамлакатимиз бозорини маҳаллий хомашёсидан олинадиган зарарсиз арзон дори воситалари билан бойитишга имкон яратди;

«Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган «Иммунокор»нинг иммунмодуловчи восита сифатида қўллаш истиқболлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 1 майдаги 8н-р/100-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизими ҳолатини меъёрлаш учун хизмат қилган;

«Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган «Аллергодаф»нинг аллергияга қарши восита сифатида қўллаш истиқболлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Фармакология қўмитасининг 2014 йил 18 ноябрдаги 5-сонли баённомаси ва Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 1 майдаги 8н-р/101-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўз вақтида аллергияга қарши даволаш чора-тадбирларини амалга оширишга хизмат қилган;

маҳаллий хомашёдан олинадиган флавоноидлар ва полисахаридларнинг аллергияга қарши ва иммунмодуловчи хусусиятли, самарадорлиги жиҳатидан хориж аналогидан қолишмайдиган, импорт ўрнини босувчи дори воситаларини баҳолаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Ўсимлик моддалари кимёси институтининг дори воситалари тажриба ишлаб чиқариш корхонаси фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 5 декабрдаги 8н-з/43-сон маълумотномаси). Тадбиқ этилган натижалар маҳаллий хомашёдан олинган, иммунстимуловчи фаолликка эга бўлган ўсимлик дори воситаларини ишлаб чиқариш ҳаражатларини 20%га арзонлаштиришга, самарадорлигини эса, хориж аналогларидан 15-20%га юқори бўлишига ва ортиқча меҳнатни 3 марта қисқартиришга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 2 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 38 та илмий иш, улардан 1 та ихтирога патент, 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола, жумладан 16 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 6 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Флавоноидлар ва полисахаридлар: олиш манбалари, физик-кимёвий ва биологик ҳоссалари»** деб номланган биринчи боби 4 та кичик боблардан иборат бўлиб, унда адабиётлар шарҳи баён қилинган. Унда уч бўлакли қорақиз ўтига урғу берилган ҳолда, турли ўсимликлардан ажратиб олинган флавоноидлар ва полисахаридларнинг физик-кимёвий ва биологик хусусиятлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот объектлари тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти тавсифи, қўйилган муаммоларни ҳал қилишни таъминловчи усуллар ва методологик ёндашувлар келтирилган. Тадқиқотлар 2009 йилдан 2017 йилгача олиб борилди.

Тажрибалар 300-400 гр вазнли денгиз чўчкачалари, тана вазни 150-190 гр бўлган оқ зотсиз каламушлар, 18-22 гр бўлган оқ жайдари сичқонлар ва 1,5-2 кг вазнли «Шиншилла» зотидаги қуёнларда олиб борилди. Ҳайвонлар стандартли виварий рационда сақланди. Барча манипуляциялар экспериментал ва бошқа мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларнинг муҳофазаси бўйича қабул қилинган Европа конвенцияси асосида олиб борилди (Страсбург, 1986).

Препаратларнинг ҳайвонлардаги тери аллергия реакцияси ўлчамларига ва қондаги гистамин миқдорига таъсирини ўрганиш тадқиқотлари денгиз чўчкаларида олиб борилди. Тажрибанинг бошланишида барча денгиз чўчкалари А.Д. Адо (1963) усулида сенсibiliзация қилинди. 12 кундан сўнг ҳайвонларга ўрганилаётган препаратларни per os 7 кун давомида юборилди.

Кейин эса J. Liska (1964) классик усулида тери аллергик синамаси ўтказилди ва тери аллергик реакциясининг ҳажмлари ўлчанди. Тери аллергик реакцияси ўлчангандан сўнг ҳайвонлар хлороформ наркози остида декапитация қилинди ва гистамин миқдорини аниқлаш учун қони олинди. Гистамин миқдори Л.Я. Прошина (1981) усулида аниқланди. Ушбу усул ортофталенли альдегид билан гистамин конденсацияси флюоресценцияловчи маҳсулотларнинг ҳосил бўлишига асосланган. Флюорофорнинг гистамин билан ҳосил бўлиши ишқорли муҳитда содир бўлади. Муаллиф усулига биноан гистаминнинг аниқланиши қоннинг битта намунасида «Биан-130» флюориметрида олиб борилади.

Иммунологик тадқиқотларда қўй эритроцитларининг (ҚЭ) тимусга қарам антигенидан фойдаланилди. ҚЭ билан иммунизацияланган сичқонлар талоғидаги антитело ҳосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) сони N.K. Jerne ва A.A. Nordin (1963) бўйича талоқда бевосита локал гемолиз усулида аниқланди. Бундан ташқари, талоқдаги ядро сақловчи хужайралар (ТЯСХ) умумий сони ҳисобланди ва бундан келиб чиқиб, 1 млн. спленоцитга АХҚХ аниқланди. Иммунитетнинг марказий (тимус, суяк кўмиги) ва периферик (талоқ, лимфа тугунлар) аъзолари хужайраларининг умумий сони аниқланди. Бундан ташқари, иммунизацияланган ҳайвонлар периферик қонидаги ҚЭ га нисбатан антителолар титри ҳамда эритроцитлар ва лейкоцитлар сони аниқланди.

Иккиламчи иммунтанқислиги ҳолатини моделлаштириш.

1) Жисмоний толиқиш - жисмоний толиқтириш ҳолатини моделлаштириш учун ҳайвонлар сувда мажбуран суздирилди (Selye, 1960 усули бўйича «сузиш стресси» модели). Бунинг учун, сичқонлар 45 минут давомида сув тўлдирилган бакка жойлаштирилди. Ушбу шароитларда тадқиқ қилинаётган дори воситаларининг улар организмнинг иммун кўрсаткичларига таъсири ўрганилди.

2) Ўткир токсик гепатит (ЎТГ) сичқонларда гепатотроп захар - углерод тўрт хлор -  $CCl_4$  ёрдамида юзага келтирилди, у тери остига 3 кун мобайнида 20% ёғли эритмада 0,2 мл дан юборилди. Охири марта  $CCl_4$  юборилган куни сичқонлар ҚЭ билан иммунизация қилинди ва қорин пардаси ичига тадқиқ қилинаётган моддалар киритилди. 5 чи куни сичқонлар сўйилди ва иммунологик ҳамда гематологик кўрсаткичлари ўрганилди.

Нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ўрганиш (НФФ) Э.И. Хасин ва ҳаммуалифлари (2005) томонидан ёритилган усул бўйича олиб борилди.

Эндоген колониялар қуйидаги усулда аниқланди. Сичқонлар сублетал (6,5 Гр) дозада нурлантирилди ва 9-куни сўйилиб, талоқ юзасидаги колониялар сони ўрганилди (Till, McCulloch, 1963).

Препаратларнинг хужайравий иммун жавобига таъсирини баҳолаш учун секинлашган турдаги юқори сезувчанлик (СТЮС) реакциясидан фойдаланилди (Петров Р.В. ҳаммуаллиф., 1984). СТЮС реакциясини юзага келтириш учун сичқонларнинг қорин пардаси ичига  $5 \times 10^6$  ҚЭ антигенининг сенсibiliзация чақирадиган миқдори юборилди. Сенсibiliзациядан кейинги 5-куни сичқонларга антигеннинг  $1 \times 10^8$  рухсат этилган миқдори 0,05

мл физиологик эритмада орқа оёғи дўмбоқ соҳасига юборилди. Қиёслаш мақсадида қарама-қарши томондаги орқа оёғининг шу соҳасига ўша ҳажмда физиологик эритма юборилди. Маҳаллий яллиғланиш реакцияси антигеннинг рухсат этилган миқдори юборилгандан 24 соат ўтгач баҳоланди. Бунинг учун, сичқонлар сўйилиб, орқа оёқлари болдир-товон бўғимидан кесиб олинди ва торсион тарозида тортилди. Тажриба ва назорат оёқлари орасидаги вазн тафовути бўйича яллиғланиш реакцияси индекси ҳисобланди.

Инсон лимфоцитлари фенотипини юклама тестида *in vitro* ўрганиш. Тадқиқот учун сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) билан оғриган беморларнинг касаллиги хуруж даврида олинган веноз қонидан фойдаланилди. Ўрганилаётган воситаларнинг иммунокомпетент хужайраларга таъсирини моноклонол антителолардан фойдаланиб, розетка ҳосил қилиш реакциясида аниқланди. Беморларнинг лимфоцитлари «Иммунокор» ҳамда иммунал билан параллел равишда, 1 соат давомида +37°C ли термостатда инкубация қилинди. Назорат намунасига физиологик эритма қўшилди. Бир соатдан сўнг CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоцитлар), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперлар), CD8<sup>+</sup> (цитотоксик Т-лимфоцитлар), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоцитлар) ларни аниқлаш учун лимфоцитларга диагностика умум қўшилди ва кластерларнинг дифференциаллашишига тегишли бўлган моноклонол антителолардан фойдаланган ҳолда розетка ҳосил қилиш реакцияси ўтказилди.

Цитокинлар индукциясини ўрганиш учун СОЎК билан оғриган беморларда касалликнинг хуруж даврида периферик қони текширилди. Барча пробиркалар бир кундавомида +37°C ли термостатда инкубация қилинди. Бир кундан сўнг пробиркалар 15 дақиқа давомида 1500 айланма/дақиқа центрифугага қўйилди ва ажратиб олинган чўкма устки суюқлигидаги цитокинлар (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 ва ИФН-γ) иммунферментли таҳлил усулида ўрганилди.

Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ҳамда интерферонлар миқдори «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск, 2016) тижорат тест-тизимидан фойдаланиб, иммунферментли таҳлил усулида аниқланди. Ушбу тест-тизимни қўллашдаги сезувчанлик усули - 2-30 пг/мл. Ҳар бир катакдаги оптик зичликни ўлчаш 450 нм тўлқин узунлигидаги микропланшет учун автоматик фотометрдан фойдаланиб ўтказилди.

Токсикологик тадқиқотлар умумқабул қилинган усулларда олиб борилди.

Морфологик тадқиқот учун ўпка, жигар, буйрак, талоқ, ошқозон ости беши, қалқонсимон беши, тимус, буйрак усти беши, ошқозон, ингичка ва йўғон ичак бўлақлари олиниб, 10% ли нейтрал формалин эритмасида 48 соат давомида фиксацияланди, сўнг 2-4 соат давомида оқар сувда ювилгач, ошиб борувчи концентрациядаги спиртда ва хлороформда сувсизлантирилиб, мумли парафин билан тўлдирилди. Парафин блокларидан умумий морфология учун гематоксилин ва эозин билан бўялган, 5-8 мкм қалинлигидаги гистологик қесимлар тайёрланди.

Препаратнинг юрак биоэлектрик фаоллигига таъсирини ўрганиш этаминол натрий (50 мг/кг қорин парда ичига) билан наркоз қилинган, оқ зотсиз эркак каламушларда олиб борилди. ЭКГ 50 мм/сония тезликдаги иккинчи стандарт уланишда ЭЛКАР-6 кардиографида ёзиб олинди.

Аллергияга қарши ва иммунмодуловчи воситаларни манбаси сифатида мураккабгулдошлар Asteraceae (Compositae) оиласига мансуб уч бўлакли қорақиз ўти (*Bidens tripartitae* L.) олинди. Ундан флаваноидлар ва полисахаридлар йиғиндиси ажратиб олинди. Полисахаридлар йиғиндиси лаборатория ва яримсаноат шароитида олинди.

Флаваноидлар асосида аллергияга қарши «Аллергодаф» 400 мг таблетка шаклидаги препарати олинди. Битта таблетканинг таркиби: фаол модда - курук қорақиз ўти экстракти (флаваноидлар йиғиндиси) - 0,4 г (ВФМ 42 Ўз–). Қўшимча моддалар: (кальция стеарат ТУ 6-09-42-33-76 етарли миқдорда; картошка крахмали ГОСТ 7699-78, «олий» ёки «экстра» навли) 0,5 г миқдордаги таблетка олингунча қўшилди.

Полисахаридлар асосида иммунмодуловчи препарат «Иммунокор» 100 мг таблетка кўринишида ишлаб чиқилди. Битта таблетканинг таркиби: фаол модда - Иммунокор курук экстракти (уч бўлакли қорақиз ўтининг полисахаридлар йиғиндиси) - 100 мг, (ВФМ 42 Ўз –). Қўшимча моддалар: (кальция стеарат ТУ 6-09-42-33-76; картошка крахмали ГОСТ 7699-78, «олий» ёки «экстра» навли, лактоза ОзDSt 49-63-95) 0,4 г миқдордаги таблетка олингунча қўшилди.

Уч бўлакли қорақиз ўтидан флаваноидлар ва полисахаридларни ажратиб олиш ҳамда «Аллергодаф» ва «Иммунокор» таблетка шаклидаги препаратларини ишлаб чиқиш, ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг ходимлари (к.ф.н., е.и.х. Абдуллаев Н.Д., к.ф.д. Раҳманбердиева Р.К., т.ф.н. Халилов Р.М., ф.ф.н. Мадрахимов Ш.Н., к.и.х. Котенко Л.Д.) билан ҳамкорликда олиб борилди.

Референс-препаратлари сифатида аллергияга қарши хориж препарати Зиртек (ЮСБ Фаршим С.А. да ишлаб чиқилган, Швейцария) ва ўсимликдан олинган хориж иммунмодуловчи препарати Иммунал (Лек, Словения) олинди.

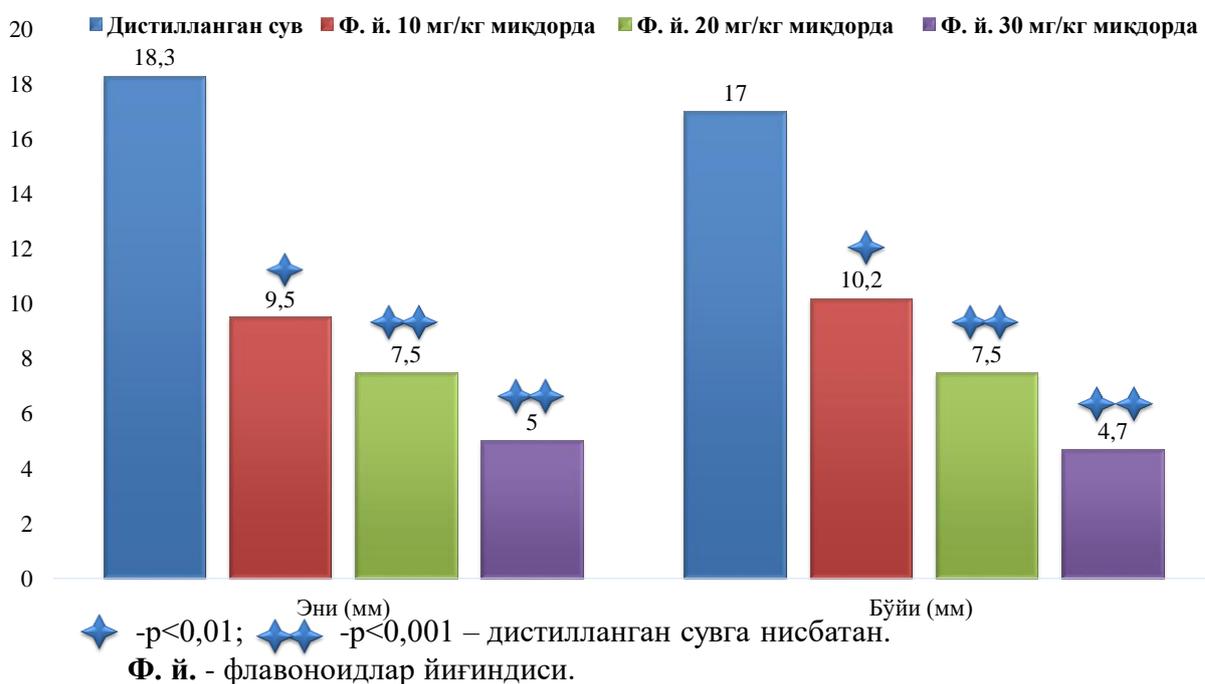
Тадқиқот натижалари «Excel» стандарт дастурлари пакети ёрдамида статистик жиҳатдан қайта ишланди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш мақсадида  $r$  корреляцияси коэффицентини қўллаб, шунингдек,  $t$  Стъудент ва Пирсон мезонлари ёрдамида унинг аҳамиятини текшириб корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган флаваноидлар ва «Аллергодаф» препаратининг аллергияга қарши таъсири» деб номланган учинчи бобида уч бўлакли қорақиз ўти флаваноидларининг экспериментал аллергиядаги тери аллергия реакцияси ўлчамларига таъсирини ҳар хил миқдорларда қиёслаб баҳоланди (1-расм).

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги денгиз чўчкачаларининг тери аллергия реакцияси ўлчамлари ўртача: энига  $18,3 \pm 1,12$  мм, бўйига  $17,0 \pm 1,13$  мм ни ташкил этди.

Тажриба гуруҳларидаги ҳайвонларда тери аллергия реакциясининг ўлчамлари уч бўлаккли қорақиз ўти флавоноидларини 10,0 мг/кг миқдорда рег ос юборилганда энига  $9,5 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,001$ ), бўйига эса  $10,2 \pm 1,19$  мм гача ( $p < 0,01$ ); 20 мг/кг миқдорда юборилганда – энига  $7,5 \pm 0,7$  мм ( $p < 0,001$ ), бўйига  $7,5 \pm 0,4$  мм гача ( $p < 0,001$ ); 30 мг/кг миқдорда юборилганда – энига  $5,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ) ва бўйига эса  $4,7 \pm 0,6$  мм гача ( $p < 0,001$ ) назорат гуруҳиникига нисбатан ишончли камайди.

Кўриниб турибдики, флавоноидлар турли (10, 20 ва 30 мг/кг) миқдорларда тери аллергия реакцияси ўлчамларини ишончли камайтирди. Айниқса, аллергияга қарши энг кўп самара флаваноидларнинг 30 мг/кг миқдорида намоён бўлди.



1-расм. Уч бўлаккли қорақиз ўти флавоноидларининг ҳар хил миқдорларда тери аллергия реакцияси ўлчамларига таъсири.

Флавоноидларни 30 мг/кг миқдорда юборилиб, аллергияга қарши фаоллиги хориж препарати зиртек билан солиштирилди. Натижалар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг тери алергик реакцияси ўлчамлари энига ўртача  $18,3 \pm 1,12$  мм, бўйига –  $17,0 \pm 1,13$  мм ни ташкил қилди (1-жадвал).

Тажриба гуруҳидаги, флавоноидлар юборилган ҳайвонларда тери алергик реакцияси ўлчамлари назорат гуруҳиникига нисбатан ишончли тарзда, энига  $5,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ) ва бўйига эса  $4,7 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,001$ ) гача камайди. Зиртек қабул қилган III гуруҳ ҳайвонларда ҳам тери алергик реакциялари ўлчамлари энига  $5,2 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ), бўйига  $4,8 \pm 0,4$  мм ( $p < 0,001$ ) гача камайди.

Таъриба натижаларидан келиб чиқиб, шуни айтиш керакки, уч бўлакли қорақиз ўтининг флавоноидлари назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан тери аллергик реакцияси ўлчамларини сезиларли тарзда камайтирди ва самарадорлиги билан таниқли аллергияга қарши препарат зиртекдан қолишмади.

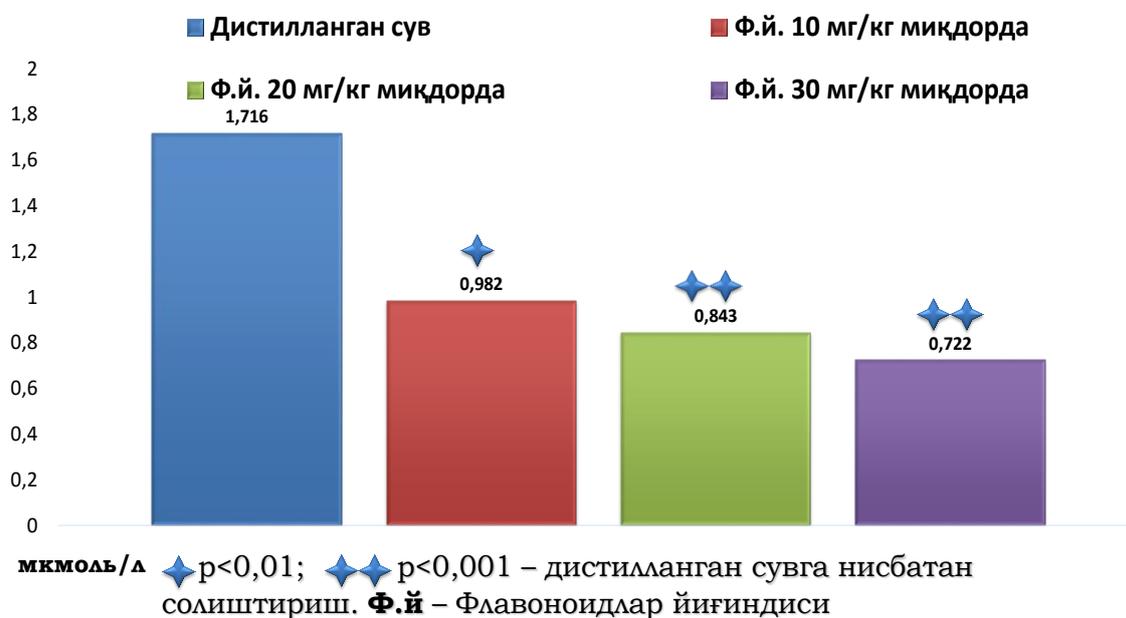
1-жадвал

Уч бўлакли қорақиз ўти флавоноидлари ва зиртек препаратининг денгиз чўчкачалари тери аллергик реакцияси ўлчамларига таъсири

Препаратлар	Тери аллергик реакциянинг ўлчамлари (мм)	
	энига (M±m)	бўйига (M±m)
Дистилланган сув	18,3±1,12	17,0±1,13
Флавоноидлар	5,0±0,5 (p<0,001)	4,7±0,6 (p>0,001)
Зиртек	5,2±0,5 (p<0,001)	4,8±0,4 (p<0,001)

Изоҳ: p<0,001 - дистилланган сувга нисбатан ишончлилик.

Экспериментал аллергияда уч бўлакли қорақиз ўти флавоноидларини турли миқдорларда гистаминга қарши таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқот олиб борилди (2-расм).



2-расм. Уч бўлакли қорақиз ўти флавоноидларининг ҳар хил миқдорларда денгиз чўчкачаларининг қонидаги гистамин миқдорига таъсири

Натижалар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг қонидаги гистамин миқдори  $1,716 \pm 0,149$  мкмоль/л ни ташкил қилди. Уч

бўлакли қорақиз ўтининг флавоноидларини 10 мг/кг миқдорида юборилганда, гистамин миқдори  $0,982 \pm 0,110$  мкмоль/л гача ( $p < 0,01$ ), 20 мг/кг юборилганда -  $0,843 \pm 0,091$  мкмоль/л гача ( $p < 0,001$ ), 30 мг/кг юборилганда -  $0,722 \pm 0,046$  мкмоль/л гача ( $p < 0,001$ ) назорат гуруҳиникига нисбатан камайди.

Флавоноидлар барча миқдорлари сенсibiliзацияланган денгиз чўчкачалари қонидаги гистамин миқдорини назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайтирди. Флавоноидлар миқдорининг ошиши билан денгиз чўчкачаларининг қон зардобидаги гистамин миқдорини камайишга мойиллиги кузатилди.

Флавоноидларнинг (30 мг/кг миқдорда) гистаминга қарши фаоллигини зиртек препарати билан солиштирилди (2-жадвал).

Кўриниб турганидек, уч бўлакли қорақиз ўти флавоноидлари, сенсibiliзацияланган денгиз чўчкачаларининг қонидаги гистамин миқдорини ишончли камайтирди ва самарадорлиги бўйича антигистамин препарати – зиртектан қолишмади.

2-жадвал

Флавоноидлар ва зиртектинг денгиз чўчкачаларининг қонидаги гистамин миқдorigа таъсири

Препаратлар	Гистамин (мкмоль/л)
Дистилланган сув (n=6)	$1,716 \pm 0,149$
Флавоноидлар (n=6)	$0,722 \pm 0,046$ ( $p < 0,001$ )
Зиртек (n=6)	$0,775 \pm 0,050$ ( $p < 0,001$ )

Изох:  $p < 0,001$  белгиси – назорат гуруҳига нисбатан ишончилилик

Шундай қилиб, уч бўлакли қорақиз ўтидан флавоноидлари, экспериментал аллергияда яққол аллергияга қарши ва антигистамин самарадорлик кўрсатади ва ўзининг самарадорлиги бўйича хориж синтетик препарати зиртектан қолишмайди.

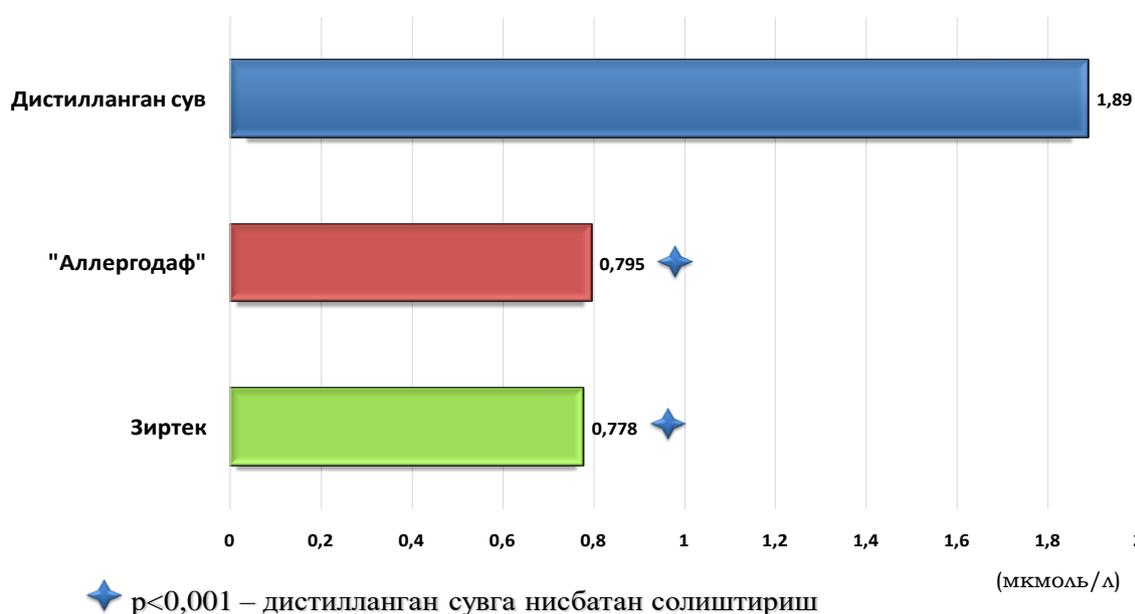
Ушбу субстанция (флавоноидлар) асосида «Аллергодаф» деб номланган дори воситасининг таблетка шаклини ишлаб чиқдик. «Аллергодаф» таблеткаси тажриба шароитида тери аллергия реакциясининг ўлчамларини ишончли камайтиради ва аллергияга қарши фаоллиги билан зиртек препаратидан қолишмайди (3-жадвал).

«Аллергодаф» таблеткаси сенсibiliзацияланган денгиз чўчкачалари қонидаги гистамин миқдорини ишончли камайтиради ва гистаминга қарши самарадорлиги билан зиртек препаратидан қолишмайди (3-расм).

«Аллергодаф» ва зиртек таблеткалари билан даволангандан кейинги денгиз чўчкачаларидаги тери аллергия реакциясининг ўлчамлари

Препаратлар	Тери аллергия реакциясининг ўлчамлари (мм)	
	энига (M±m)	бўйига (M±m)
Дистилланган сув (n=6)	19,0±0,6	17,8±0,8
«Аллергодаф» (n=6)	6,0±0,6 (p<0,001)	5,7±0,5 (p<0,001)
Зиртек (n=6)	5,8±0,6 (p<0,001)	5,5±0,6 (p<0,001)

Изоҳ: p<0,001 белгиси – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик



3-расм. «Аллергодаф» ва зиртек таблеткаларининг денгиз чўчкачалари қонидаги гистамин миқдорига таъсири

ЎЗР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институтининг фармакология ва токсикология бўлими ходимлари: т.ф.д., б.и.х. Джахангиров Ф.Н., т.ф.н., е.и.х. Режепов Ж., т.ф.н., кат.и.х. Зокирова Н.Б., к.и.х. Сохибова Н.Б. ва к.и.х. Азаматов А.А.лар билан ҳамкорликда «Аллергодаф» таблеткасининг ўткир ва сурункали заҳарлиликни аниқлаш бўйича тадқиқот ўтказилди. «Аллергодаф» таблеткасини оқ сичқонлар ва каламушларга оғиз орқали юбориб, ўткир заҳарлилик кўрсаткичларини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари, дори воситасининг IV ГОСТ 12-007-76 кам заҳарли моддалар гуруҳига тегишли эканлигини кўрсатди.

Морфологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Аллергодаф» таблеткасини қабул қилган тажриба ҳайвонларида дистрофик, некро- ва яллиғланишли ўзгаришлар ҳамда ички аъзолари тузилиши бўйича ўзгаришларда тажриба ва назорат гуруҳлари орасидаги ишончли фарқлар аниқланмади. Тўқималарни ўрганишда қайд этилган тузилиш хусусиятлари, ички аъзолар мўътадил функционал фаолиятини акс этади.

Макро- ва микроскопик тадқиқотлар асосида хулоса қилиш мумкинки, «Аллергодаф» таблеткасини узоқ вақт давомида етарли катта миқдорларда юборилганда экспериментал ҳайвонларнинг аъзо ва тўқималарида сезиларли патологик ўзгаришлар кузатилмади.

«Аллергодаф» препаратининг юрак биоэлектрик фаоллигига таъсири ўрганилди. Натижалар шуни кўрсатдики, воситани ошқозон ичига 25-50-100-200 мг/кг миқдорларда юборилганда ЭКГ кўрсаткичларида (R-R, P-Q, QRS, S-T, Q-T ва P,R,T тишлари амплитудаларида) сезиларли ўзгаришларни келтириб чиқармади. Вена ичига юбориш усулида воситанинг фақат 100 мг/кг миқдоридан бошлаб, дастлабки 15 минут давомида R тиши амплитудаси 20-30% га кўтарилди, P-Q, QRS, S-T, R-R интервалларига таъсири кузатилмади. Демак, восита юракнинг ўтказувчи тизими функциясига, юракнинг қисқариш частотасига жиддий таъсир кўрсатмайди ва миокард қисқарувчанлигини бироз оширади.

«Аллергодаф» таблеткасининг клиника олди тадқиқотларини ўрганиш (самарадорлиги ва хавфсизлиги) бўйича ҳужжатлар тўплами Фармакология кўмитасига тақдим этилиб, у ердан «Аллергодаф» таблеткасини аллергияга қарши дори воситаси сифатида клиник синовдан ўтказилишига рухсат олинди (5 – сонли баённома, 18.11.2014).

Диссертациянинг **«Уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридлари ва «Иммунокор» таблеткасининг интакт ҳайвонларда иммунмодуловчи таъсири»** деб номланган тўртинчи бобида тажрибада уч бўлакли қорақиз ўтидан лаборатория шароитида олинган полисахаридлари (1,8 мг/кг, 3,6 мг/кг, 7,2 мг/кг миқдорларда) ва иммунал препаратининг иммунмодуловчи фаоллигини қиёсий текшируви ўтказилди.

Полисахаридлар ҳар хил миқдорларда иммунизацияланган ҳайвонлар талоғидаги антитаналар ҳосил бўлишини назорат гуруҳига қараганда кучайтирди ва миқдорга боғлиқ иммунстимуловчи таъсир кўрсатди. Сичқонлар талоғидаги антитело ҳосил бўлиш жараёнида полисахаридларнинг 7,2 мг/кг миқдоридаги иммунстимуловчи таъсири иммунал препарати фаоллигидан юқори бўлди.

Уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридларини ва иммунални иммунологик кўрсаткичларига ҳамда лимфоид аъзоларига таъсири қиёслаб баҳоланди.

Полисахаридларнинг иммунотроп хусусиятини ўрганиш учун, ҚЭ билан иммунизацияланган сичқонлар талоғидаги АХҚХни миқдорий аниқлаш тариқасида гуморал иммун жавобга таъсири баҳоланди. Полисахаридларнинг лимфоид аъзолар вазнига ва ҳужайраларига таъсирини баҳолаш ҚЭ билан

иммунизация қилингандан кейинги 5-куни ўтказилди. Уч бўлакли қорақиз ўтининг полисахаридлари талоқ вазнини ошириб, параллел равишда АХҚХ ҳамда иммунизацияланган ҳайвонлар талоғидаги ядро сақловчи хужайралар сонини назорат гуруҳига нисбатан кўпайтирди. Иммунал таъсирида талоқнинг вазниназорат гуруҳига нисбатан ишончсиз ошди. Талоқдаги АХҚХ ва ядро сақловчи хужайралар сони иммунал таъсирида мос равишда 2,2 ва 2,0 баробар кўпайди. Полисахаридлар таъсирида тимус оғирлиги ишончли ошган бўлса, иммунал препарати таъсирида эса ишончли олмади. Тимус хужайраларининг сони иккала препарат таъсирида ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишончли ( $p < 0,001$ ) кўпайди.

Тадқиқот натижалари, ўрганилган воситаларнинг иммунмодулловчи фаоллигини, яъни уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридлар иммуналга нисбатан бирмунча кўпроқ иммунстимулловчи фаолликка эга эканлигини кўрсатди.

Уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридларини организмга турли йўллар билан юбориб, интакт сичқонлардаги иммунологик кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш бўйича тадқиқот олиб борилди. Полисахаридларни ошқозон ва қорин парда ичига юборилганда, иммунизацияланган ҳайвонлар талоғидаги антитана ишлаб чиқарилишини назорат гуруҳига нисбатан ишончли кучайтирди. Иммунал ҳам АХҚХ ва 1 млн. тадаги ТЯСХ сонини назорат гуруҳига нисбатан ишончли оширди. Қорақиз ўти полисахаридларининг иммунстимулловчи таъсири ошқозон ичига юборилганда бирмунча кўпроқ намоён бўлди.

Кейинги тақиқотимиз уч бўлакли қорақиз ўтидан полисахаридлар йиғиндисини ярим саноат шароитида ажратиб олинган намуналарининг гуморал иммунитетга таъсирини ўрганиш бўйича олиб борилди. Уч бўлакли қорақиз ўтидан ажратиб олинган полисахаридлари 5 та намунасининг иммунстимулловчи фаоллигини, ҚЭ - тимусга қарам антигенининг иммун жавобга таъсири бўйича ўргандик.

Олиш технологияси бўйича бешинчи намунасида субстанция чиқиши хомашё оғирлигига нисбатан 3,75% ташкил қилиб, қолган тўрталасидан устун бўлди. Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган полисахаридларининг ўрганилган 5 та намунаси ҳам ҚЭ га нисбатан бирламчи иммун жавобни кучайтирувчи таъсири намоён қилди. Ўзининг иммунстимулловчи фаоллиги билан 1, 2 ва 5-намуналар иммунал препаратидан устун бўлди. Энг юқори иммунстимулловчи фаоллик 5 чи намунада қайд этилди.

Полисахаридлар субстанциясининг 5-намунаси асосида шартли ном берилган «Иммунокор» таблеткаси шаклидаги препарат ишлаб чиқилди. «Иммунокор» таблеткаси ҳар хил (7,0; 14,0 ва 28,0 мг/кг) миқдорларда иммунизацияланган ҳайвонларнинг талоғида антитело ишлаб чиқарилишини ишончли равишда кучайтирди. «Иммунокор» таблеткаси 14 мг/кг миқдорда энг яққол иммунстимулловчи таъсир кўрсатиб, самарадорлиги жиҳатидан иммунал препаратидан устун бўлди.

Ўтказилган иммунологик тадқиқотлар, яъни иммунитет аъзоларидаги ҳужайралар сонини ва вазнини аниқлаш асосида қуйидагича хулоса қилинди: полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси ТЯСХ лар сонига таъсир қилмайди, интакт сичқонларнинг талоғидаги (мутлоқ кўрсаткичлари) АХҚХ ва худди шундай 1 млн. тадаги спленоцитлар (нисбий кўрсаткичи) сонини ишончли оширади; полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси сичқонлар қонидаги ҚЭ га нисбатан антителолар титрини 1,15-1,20 баробар ( $p < 0,05$ ) оширади; полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси интакт сичқонларнинг тимусидаги ҳужайралар умумий сонига таъсир қилмайди, ҳужайралар сонини суяк кўмигида (1,12-1,17 марта) ва лимфа тугунларида (1,14-1,20 марта) оширади; полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси интакт сичқонлар қонидаги эритроцитлар сонига таъсир қилмайди, лейкоцитлар сонини 1,18-1,23 марта ишончли оширади; полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси интакт сичқонларнинг тимуси (1,12-1,18 марта), талоғи (1,12-1,17 марта) ва лимфа тугунлари (1,22-1,23 марта) вазнини оширади.

Полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткасини қабул қилган ҳайвонларнинг иммун ва қон яратувчи тизимлари орасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликни аниқладик. 9 та кўрсаткичлар, улардан 7 таси иммунологик ва 2 таси гематологик кўрсаткичлар таҳлил қилинди: 1) талокда АХҚХ ҳужайралар сони (АХҚХ/тал.); 2) 1 млн. талоқ ҳужайраларидаги АХҚХ сони (АХҚХ/1млн); 3) талоқдаги ядро сақловчи ҳужайраларнинг умумий сони (ТЯСХ); 4) ҚЭ га нисбатан антитаналар титри (титрАТ); 5) тимус ҳужайралар сони (ТХ); 6) лимфа тугунлари ҳужайралар сони (ЛТХ); 7) суяк кўмиги ҳужайралари сони (СКХ); 8) эритроцитлар сони (эрит.); 9) лейкоцитлар сони (лейк.).

Корреляцион тадқиқотлар шуни кўрсатдики, интакт сичқонларда полисахаридлар 14,0 мг/кг миқдорида корреляцион ўзаро боғлиқлик умумий сонини оширади ва тимусни бошқа параметрлар билан ўзаро боғлиқлик сонини 3,5 баробар кўпайтиради; «Иммунокор» таблеткаси 14,0 мг/кг миқдорида корреляцион ўзаро боғлиқлик умумий сонини назоратга нисбатан сезиларли (10 тага ўзаро боғлиқлик) кўпайтиради ҳамда тимус, суяк кўмиги ва талоқнинг (8 имкониятдан 7 тасида ўзаро боғлиқлик) иммун ва қон яратувчи тизимининг бошқа кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини оширади.

Нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини (НФФ) баҳолаш шуни кўрсатдики, «Иммунокор» таблеткасининг 14 мг/кг миқдори ва қиёсий препарат - иммуналнинг 7,0 мг/кг миқдори фагоцитоз жараёнига кучайтирувчи таъсир қилади. Уларнинг таъсири натижасида сичқонлар қорин бўшлиғининг суюқлигида фагоцитловчи нейтрофилларнинг сони ошади. «Иммунокор» ўзининг фагоцитар фаоллиги бўйича иммуналдан қолишмайди.

Қон яратувчи ўзак ҳужайралар пролиферациясини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, «Иммунокор» таблеткасини 14,0 мг/кг миқдорда бир марта

юборилганда эндоген колония ҳосил бўлиш бирлиги (КХББ) пролиферациясини кучайтиради: микроколониялар сони  $19,5 \pm 0,6$ га тенг бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,44 марта ортиқ бўлди. Референс-препарат иммунал таъсирида талоқ юзасидаги КХББ сони 2,59 баробарга ( $20,7 \pm 0,7$ ) ошади. Олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, «Иммунокор» таблеткаси қон яратувчи ўзак хужайралари пролиферациясини кучайтиради ва фаоллиги бўйича хориж препарати иммуналдан қолишмайди.

Диссертациянинг «**Иккиламчи иммунтанқисликни уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридлари ва «Иммунокор» таблеткаси билан коррегирлаш**» деб номланган бешинчи бобида кўрсатиладики, уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган полисахаридлари тажрибавий иммунтанқислик ҳолатида (сузиш стрессида) бузилган иммунитетни маълум даражада тиклайди ва самарадорлиги билан иммунтанқислик ҳолатларини коррегирлашда қўлланиладиган иммунал препаратининг иммунстимулловчи фаоллигидан қолишмайди. Полисахаридлар сичқонлардаги иммунтанқислик ҳолатида (сузиш стрессида) талоқ вазнини оширади ҳамда талоқ тимус хужайралари сонини кўпайтиради. Тажрибавий иммунтанқислик ҳолатида, уч бўлакли қорақиз ўти полисахаридлари лимфоид аъзоларга (талоқ ва тимус) стимулловчи таъсир фаоллиги бўйича иммунал препаратидан устунлик қилади.

Тадқиқотимиз давомида полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткасининг иммунстимулловчи таъсири ўткир токсик гепатит (ЎТГ) да баҳоланди. Аниқландики, полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси ЎТГ да сичқонлар талоғидаги АХҚХ умумий сонини 1,28-1,55 марта оширади; жигар патологиясида сичқонлар қонидаги ҚЭ га бўлган антителолар титрини 1,23-1,45 баробаргача кўпайтиради; ЎТГ да иммун тизимининг марказий ва периферик аъзолари: тимус хужайралар сонини 1,14-1,34 мартага, суяк кўмиги - 1,23-1,29 мартага ва лимфатик тугунлари - 1,28-1,45 мартага оширади; сичқонлар периферик қонида эритроцитлар сонини 1,14-1,18 мартага, лейкоцитлар сонини эса 1,18-1,26 мартага ишончли оширади; тимус вазнини 1,17-1,32 мартага, талоқ вазнини 1,14-1,36 мартага, лимфатик тугунлар вазнини эса 1,14-1,43 мартага оширади.

Корреляцион ўзаро боғлиқлик таҳлили шуни кўрсатдики, ҳар бир ўрганилган перпарат ЎТГ ли сичқонлардаги иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликда маълум бир самарага эга бўлди.

«Иммунокор»ва иммунал таблеткалари секинлашган типдаги юқори сезувчанлик (СТЮС) реакциясининг ривожланишини сусайтиради, яллиғланиш олди цитокинларини ишлаб чиқувчи антигенспецифик Т-лимфоцитларни ҳосил бўлиш жараёнини секинлаштириши ҳисобига, маҳаллий яллиғланиш интенсивлигини бир хил даражада пасайтиради ва ўз

навбатида воситанинг антитело ҳосил бўлиш жараёнига иммунстимулловчи таъсири билан бирга иммунмодулловчи фаолликка эга эканлиги тушунилади.

«Иммунокор» таблеткасининг *in vitro* тизимида инсон иммунокомпетент ҳужайралари асосий популяциясига таъсирини аниқлаш бўйича тадқиқот олиб бордик. Тадқиқот учун иккиламчи иммунтанқислик ҳолати билан кечадиган сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) хуружи билан оғриган 30 нафар беморлар веноз қонидан фойдаланилди. «Иммунокор» таблеткаси СОЎК билан оғриган беморлар периферик қонидаги юклама тестида (*in vitro*) иммун тизимининг Т-ҳужайралари қаторига стимулловчи таъсир кўрсатиб, Т-лимфоцитлар умумий миқдорини ҳамда Т-лимфоцитлар субпопуляцияларини (CD4<sup>+</sup> ва CD8<sup>+</sup>) фаоллаштиради.

Цитокинлар маҳсулларига таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, «Иммунокор» таблеткаси *in vitro* тизимида СОЎК билан оғриган беморлар қонидаги ИЛ-2 маҳсулига таъсир қилмайди; «Иммунокор» таъсирида миқдори юқори бўлган ИЛ-4 ишончли камаяди ва назорат кўрсаткичларига яқинлашади; СОЎК билан оғриган беморларда миқдорлари юқори бўлган ИЛ-10 ва ИФН-γ «Иммунокор» таъсирида ишончли ўзгармайди.

Диссертациянинг **«Қорақиз ўтидан олинган полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткасининг ўткир ва сурункали захарлилигини аниқлаш»** деб номланган олтинчи бобида ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти фармакология ва токсикология бўлими ходимлари т.ф.н., е.и.х Режепов Ж., т.ф.н, кат.и.х. Зокирова Н.Б., к.и.х. Азаматов А.А. лар билан биргаликда токсикологик тадқиқот олиб борилди. Полисахаридларни ўткир захарлилигини баҳолашда сичқонларга 500-1000-2000-3000-4000-5000 мг/кг миқдорларда юборилди. Кузатиш давомида, восита юборилгандан сўнг ўлим қайд қилинмади. Қорақиз ўти полисахаридларининг ўткир захарлилигини баҳолаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ўрганилган восита (V-синф) захарсиз моддалар гуруҳига тегишли эканлиги аниқланди.

Ўтказилган тадқиқот натижалари кўрсатдики, қорақиз ўти полисахаридлари ва «Иммунокор» таблеткаси синалган концентрацияларда (1-5% ли эритма) тажрибадаги қуёнлар терисига ва кўз шиллиқ пардасига маҳаллий қўзғатувчи таъсир қилмайди.

Ўтказилган сурункали захарлилик тадқиқот натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, тажриба ҳайвонларига «Иммунокор» таблеткасини оғиз орқали узоқ муддат давомида 10-100-500 мг/кг миқдорларда юборилганда яхши қабул қилган. Тажриба ҳайвонларида дистрофик, некробиотик ва яллиғланиш ўзгаришлари ҳамда тажриба ҳамда назорат гуруҳларидаги ҳайвонларнинг ички аъзолари структурасида ишончли фарқлар аниқланмади. Тўқималарни ўрганилганда қайд этилган структуравий хусусиятлари ички аъзоларнинг мўътадил функционал фаоллигини намоён қилди.

Макро- ва микроскопик тадқиқот натижаларига асосланиб хулоса қилиш мумкинки, «Иммунокор» таблеткасини етарли катта миқдорларда узок вақт давомида юборилганда экспериментал ҳайвонларнинг аъзо ва тўқималарида сезиларли патологик ўзгаришлар кузатилмайди.

## ХУЛОСА

1. Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган флавоноидлар, сенсibiliзацияланган денгиз чўчкачаларидаги тери аллергик реакцияси ўлчамларини ва қондаги гистамин миқдорини камайтиради. Флавоноидларнинг антигистамин фаоллиги зиртектдан қолишмайди.

2. Флавоноидлар асосида ишлаб чиқилган «Аллергодаф» таблеткаси, денгиз чўчкачаларининг тери аллергик реакцияси ўлчамлари ва қонидаги гистамин миқдорини ишончли камайтиради. Фаоллиги бўйича зиртектдан қолишмайди. «Аллергодаф» каламушлар юрагининг биоэлектрик фаоллигига таъсир кўрсатмайди.

3. Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган полисахаридлар организмнинг иммунологик реактивлигини ошириб, иммунал фаоллигидан устунлик қилади. Полисахаридларни имунстимулловчи самарадорлиги қорин пардаси ичига нисбатан ошқозон ичига юборилганда яққол номоён бўлади.

4. Полисахаридлар асосида ишлаб чиқилган «Иммунокор» таблеткаси интакт сичқонларда иммунологик реактивлик, лейкоцитлар сони, суяк кўмиги ва лимфа тугунлари хужайралари сонини, шу билан бирга тимус, талоқ ва лимфа тугунлари вазнини ишончли оширади.

5. Полисахаридлар иммунологик ва гематологик кўрсаткичлари орасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлик умумий сонини кўпайтиради ҳамда 3,5 баробарга тимус ва бошқа кўрсаткичлар орасидаги ўзаро боғлиқлик сонини оширади. «Иммунокор» таблеткаси иммунологик ва гематологик кўрсаткичлари орасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлик умумий сонини 10 тага оширади, шунингдек тимус, суяк кўмиги ва талоқ билан имун ва қон яратувчи тизимининг бошқа кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқлик сонини ҳам кўпайтиради.

6. «Иммунокор» таблеткасининг қондаги нейтрофиллар фагоцитар фаоллигини кучайтириши, қон яратувчи ўзак хужайралари пролиферациясини 2,4 марта ошириши, секинлашган типдаги юқори сезувчанлик реакциясини сушлаштириши, маҳаллий яллиғланиш интенсивлигини пасайтириши билан иммуналдан устунлиги исботланди.

7. Полисахаридлар мажбурий жисмоний юклама натижасида сусайган иммунологик реактивликни кучайтиради, талоқнинг вазни ҳамда талоқ ва тимуснинг хужайралари сонини оширади.

8. Полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси ўткир токсик гепатитли сичқонлар талоғидаги антитело ҳосил қилувчи хужайралар умумий сонини 28-55% га оширади, имунитетнинг марказий (тимус, суяк кўмиги) ва

периферик (лимфа тугунлари) аъзолари хужайралари сони, қондаги эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтиради ҳамда тимус, талок ва лимфатик тугунлари вазнини орттиради.

9. «Иммунокор» таблеткаси *in vitro* тизимида сурункали обструктив ўпка касалликли беморлар Т-лимфоцитлари ( $CD3^+$ ) умумий сонини орттиради, уларнинг субпопуляцияларини ( $CD4^+$  ва  $CD8^+$ ) фаоллаштиради. Цитокинлар миқдорига турлича таъсир кўрсатади, ортган ИЛ-4 миқдорини назорат кўрсаткичларигача ишончли пасайтиради, ИЛ-10 ва ИФН- $\gamma$  миқдорларига камайтирувчи таъсир тенденцияси кузатилади, ИЛ-2 миқдорига эса таъсир кўрсатмайди.

10. Уч бўлакли қорақиз ўтидан олинган полисахаридлар ва «Иммунокор» таблеткаси таъсири жиҳатидан захарсиз моддалар гуруҳига тегишли эканлиги тасдиқланди. Макро- ва микроскопик морфологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ушбу восита ҳайвонларнинг аъзолари ва тўқималарида патологик ўзгаришлар чақирмади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И  
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**СУЯРОВ АКРАМ АМИРКУЛОВИЧ**

**ОЦЕНКА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ И  
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ФЛАВОНОИДОВ  
И ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МЕСТНОГО СЫРЬЯ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.DSc/Tib209.**

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Батирбеков Акрам Анварович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна**  
доктор медицинских наук

**Юлдашев Илхом Рузиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шахмурова Гульнара Абдуллаевна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Государственный научный центр Института иммунологии Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации (Россия)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №\_\_) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Т. У. Арипова**

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

**З. С. Камалов**

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

**А. А. Исмаилова**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы во всем мире наблюдается рост числа аллергических и иммунопатологических заболеваний. По данным ВОЗ «...аллергические заболевания в популяции развитых стран встречаются до 35%, а в экологических неблагоприятных регионах до 40-50%»<sup>1</sup>. Арсенал современных противоаллергических и иммуномодулирующих препаратов представлен, в основном, синтетическими лекарственными средствами. При этом, «...большое внимание уделяется к созданию безопасных, экологически чистых природных препаратов, не вызывающих побочных эффектов и тахифилаксии. В этом направлении требуется изучение фармакопейных новых растений, и извлечь от них биологически активные вещества, и на их основе разработать лекарственные средств. В последнее десятилетие число таких растений возросло с 11 до 30 видов»<sup>2</sup>.

В настоящее время особое внимание уделяется оценке влияния препаратов полученных на основе биологических активных веществ из местного сырья на аллергии и иммунопатологические процессы. При этом, определение влияния иммуностропных препаратов на показатели иммунитета и рецепторы нервной системы; противоаллергического (антианафилактического) действия настоев череды трехраздельной и череды олиственной; механизмов действия биологически активных веществ на органном, клеточном и внутриклеточном уровне у экспериментальных животных; иммуносупрессивного действия экстракта растения *Salvia miltiorrhiza* при пересадки органов; влияния эфирного масла полученного из пихты на предупреждение развития туберкулеза - *Abies nephrolepsis*; действия водного экстракта *Ferula sinkiangensis* на функции эндокринной системы и внедрение лекарственных средств в практику для лечения аллергии и коррекции иммунологической реактивности организма остается приоритетным направлением научных исследований.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной защите населения и совершенствованию медицинской помощи системы здравоохранения, в том числе разработка противоаллергических, иммуномодулирующих лекарственных средств на основе местного сырья и их внедрения в практику. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах обозначен пункт по «...дальнейшему развитию фармацевтической промышленности и улучшению обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, реализации мер по недопущению необоснованного роста цен на них»<sup>3</sup>. В связи с вышеизложенным, одной из

---

<sup>1</sup>World Health Organization website, 2010

<sup>2</sup>Куркина А.В. России, 2012.

<sup>3</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 07 февраля 2017 года №УП- 4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов Республики Узбекистан, 2017 год.

актуальных проблем перед специалистами этой отрасли, является получение противоаллергических и иммуномодулирующих активных веществ из местных лекарственных растений и разработка на их основе лекарственных препаратов для насыщения отечественного рынка лекарственными средствами.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан 16 сентября 2016 года №ПП-2595 «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности республики на 2016-2020 годы», от 11 мая 2018 года №ПП-3715 «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний» и от 5 июля 2018 года №ПП-3838 «О дополнительных мерах по развитию фундаментальных и прикладных исследований, а также инновационных работ в области иммунологии и геномики человека» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.** Научные исследования по изучению противоаллергических и иммуномодулирующих свойств флавоноидов и полисахаридов проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University (Япония), School of Pharmacy, Xinxiang Medical University (Китай), Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Seville (Испания), Faculty of Pharmacy, Kindai University, Higashiosaka City, Osaka (Япония), Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo (Япония), Institute of Chemistry Physical of the Polish Academy of Sciences (Польша), Medical University of Bialystok (Польша), Витебский государственный медицинский университет (Беларуссия), Башкирский государственный медицинский университет РФ (Россия), Харьковский фармацевтический университет (Украина), Институт химии растительных веществ и Институт иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

В мире по научным исследованиям, направленным на изучение противоаллергических и иммуномодулирующих действий флавоноидов и полисахаридов получены следующие научные результаты: определен антигистаминный эффект экстракта из растения *Mentha piperita* (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония); была выявлено, что флавоноид лютеолин-7-0-рутинозид уменьшает

---

<sup>4</sup>[www.jstage.jst.go.jp](http://www.jstage.jst.go.jp), [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), [www.personal.us.es](http://www.personal.us.es), [www.kindai.ac.jp](http://www.kindai.ac.jp), [www.m.u-tokyo.ac.jp](http://www.m.u-tokyo.ac.jp),  
[www.ichf.edu.pl](http://www.ichf.edu.pl), [www.umb.edu.pl/en](http://www.umb.edu.pl/en), [www.vsmu.by](http://www.vsmu.by), [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), [www.education.ua](http://www.education.ua), [www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz),  
[www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)

содержание IgE (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония); установлено действие активных фракций череды против медиаторов воспалительного процесса (Витебский государственный медицинский университет, Беларусь); были обнаружены противовоспалительные и антиоксидантные свойства настоев региональных растений (Волгоградский государственный медицинский университет, Россия; Medical University of Warsaw, Faculty of Pharmacy, Department of Physical Chemistry, Польша); выявлены стимулирующие действия экстракта растения *Panax ginseng* на пролиферацию лимфоидной клетки (Российский государственный медицинский университет, Россия); было выявлено, что активные вещества, полученные из растения *Gnaphalium uliginosum* замедляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Япония).

В настоящее время на мировом уровне, ведутся научно-исследовательские работы по оценке влияния биологически активных веществ полученных из растений на аллергические и иммунопатологические состояния, в частности, по следующим приоритетным направлениям: определение влияния иммуностропных препаратов на показатели иммунитета и рецепторы нервной системы; противоаллергического (антианафилактического) действия настоев череды трехраздельной и череды олиственной; механизмов действия биологически активных веществ на органном, клеточном и внутриклеточном уровне у экспериментальных животных; иммуносупрессивного действия экстракта растения *Salvia miltiorrhiza* при пересадки органов; влияния эфирного масла полученного из пихты на предупреждение развития туберкулеза - *Abies nephrolepsis*; действия водного экстракта *Ferula sinkiangensis* на функции эндокринной системы; внедрения в практику лекарственных средств полученных из растений, произрастающих в региональных условиях.

**Степень изученности проблемы.** Растения всегда привлекают пристальное внимание исследователей как источник получения биологически активных препаратов с различными векторами воздействия на организм. В настоящее время на мировом рынке больше 40% фармацевтических препаратов составляют фитопрепараты, так как на них растёт большой спрос (Rates S.M., 2001). Во всем мире растёт интерес к созданию безопасных, экологически чистых природных препаратов, не вызывающих побочных эффектов и тахифилаксии (Гарник Т. П., 2012). По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет доля фитопрепаратов будет равна 60 % от общего объёма всех препаратов (ВОЗ, 2010). В настоящее время в нашей республике создание противаллергических и иммуномодулирующих препаратов на основе природного (растительного) сырья приобретает важное значение.

Наблюдаемый в последние десятилетия повышенный интерес к использованию в медицинской практике лекарственных и лечебно-профилактических средств природного происхождения предопределяет актуальность поиска и внедрения в медицинскую практику новых

современных и эффективных технологий получения лекарственных субстанций. Приобретает особую актуальность разработка противоаллергических и иммуномодулирующих препаратов, полученных из различных лекарственных растений, произрастающих на территории республики.

В народной медицине трава череды, оказывающая антиаллергическое и противовоспалительное действие, издавна применяется в виде настоя (Busse W.W. et al., 1984; Ingolfsdottir K. et al., 1994; Тутельян А.В., 2004). В эксперименте выявлено противоаллергические (антианафилактические) и иммуностимулирующее действие настоев череды трехраздельной и череды олиственной. По своему противоаллергическому эффекту настой череды трехраздельной не уступал зарубежному препарату натрию кромогликат (Корожан Н.В., 2016). Результаты научных исследований показывают, что свойства активных веществ, входящих в состав череды недостаточно раскрыты.

По литературным данным, растительные полисахариды оказывают иммуностропное (Мельникова Т.И. и др., 1999; Сычев И.А., 2008; Во R. et al., 2016), а флавоноиды - противоаллергическое действие (Itoh K. et al., 2009; Такака Т., 2014; Корожан Н.В., 2016). Причем именно вышеперечисленные фармакологические эффекты в наибольшей степени привлекают ученых в области создания новых растительных лекарственных препаратов (Кузьмина А.А., 2000; Куркина А.В., 2012).

Растения, содержащие флавоноиды и полисахариды, составляют одну из наиболее обширных и популярных групп лекарственных растений как отечественной, так и мировой медицины (Юлдашев М.П., 2001; Пулатова Т.П., 2005). Тенденцией последних лет является переход к стандартизации растений по содержанию в них флавоноидов и полисахаридов (Корулькин Д.Ю. и соавт., 2007; Куркина А.В., 2012). До настоящего времени достаточно не изучены противоаллергические и иммуномодулирующие свойства флавоноидов и полисахаридов, выделенных из травы череды трехраздельной, и не разработаны лекарственные формы на основе данных веществ. Таким образом, разработка противоаллергических и иммуномодулирующих лекарственных средств на основе флавоноидов и полисахаридов, полученных из местного сырья, является актуальной проблемой и имеет важное значение в практическом плане.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института иммунологии и геномики человека: ФА-А12-Т047 «Исследование противоаллергического и иммуномодулирующего свойств экстракта и биологических активных компонентов череды и их применение в виде БАД» (2009-2011 гг.), ФА-А11-Т056 «Определение эффективности нового лекарственного средства, относящегося к группе флавоноидов, полученного из местного сырья при лечении аллергических заболеваний» (2012-2014 гг.) и ФА-А11-Т013

«Проведение доклинического исследования лекарственной формы полисахаридов, как новый иммуномодулирующий препарат, полученный из местного сырья» (2015-2017 гг.).

**Целью исследования** оценить противоаллергическое и иммуномодулирующее действие флавоноидных и полисахаридных препаратов, полученных из местного сырья.

**Задачи исследования:**

оценить противоаллергические действия флавоноидов череды трехраздельной, в сравнении с зиртеком;

определить противоаллергические и токсические действия препарата «Аллергодаф», в виде таблеток;

оценить иммуностропные действия полисахаридов череды трехраздельной, в сравнении с препаратом иммунал;

определить влияние препарата «Иммунокор» на антителообразующие клетки, гематологические показатели и титр антител периферической крови в эксперименте;

оценить эффект препарата «Иммунокор» на фагоцитарную активность нейтрофилов, пролиферацию кроветворных стволовых клеток и реакцию гиперчувствительности замедленного типа;

определить действие «Иммунокор» на состояние иммунной системы в процессе вторичного иммунодефицита;

выявить влияние «Иммунокор» в системе *in vitro* на показатели клеточного иммунитета и продукцию цитокинов у лиц с патологическим состоянием;

оценить острую и хроническую токсичность полисахаридов череды трехраздельной и таблеток «Иммунокор».

**Объектом исследования** явились 538 белых беспородных мышей, 80 белых беспородных крыс, 50 морских свинок, 27 кроликов, 30 больных с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ).

**Предметом исследования** служила периферическая кровь человека и животных, тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы животных для иммунологических и биохимических исследований.

**Методы исследования.** В исследованиях использованы аллергологические, иммунологические, гематологические, биохимические, токсикологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые выявлены нормализующие свойства показателей иммунитета, блокирующие  $H_1$ -гистаминовые рецепторы при аллергическом процессе флавоноидов и полисахаридов, полученных из местного сырья;

установлены антигистаминные свойства препарата «Аллергодаф» при аллергии;

выявлено повышение активности антителообразующих клеток препарата «Иммунокор»;

выявлено стимулирование «Иммунокор» пролиферации кроветворных стволовых клеток, активирование процесса фагоцитоза и подавление гиперчувствительности замедленного типа;

установлено иммуномодулирующее действие препарата «Иммунокор» на нарушенные показатели иммунитета при состоянии острого токсического гепатита;

выявлено активирование иммунокомпетентных клеток и нормализация содержания цитокинов препаратом «Иммунокор» у больных с ХОБЛ в тестах *in vitro*.

#### **Практические результаты исследования:**

заложена основа для создания препарата «Аллергодаф» из флавоноидов череды трехраздельной, произрастающей в местных условиях;

получено разрешение из Фармакологического комитета на проведение клинического испытания препарата «Аллергодаф» в качестве противоаллергического лекарственного средства;

заложена основа для создания препарата «Иммунокор» из полисахаридов череды трехраздельной обладающим иммуномодулирующим эффектом;

создан способ оценки влияния препаратов полученных из местного сырья на иммунокомпетентные клетки и цитокины в тесте *in vitro* при вторичных иммунодефицитных состояниях.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества животных и больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

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

Научная значимость результатов работы, заключается в том, что обосновано создание условий в республике для проведения дальнейших более глубоких исследований по определению противоаллергических и иммуномодулирующих действий флавоноидных и полисахаридных препаратов полученных из местного сырья. Механизм действия препаратов флавоноидов и полисахаридов, возможно, определяется снижением степени аллергических реакций и содержанием гистамина в крови, стимулируемым иммунологической реактивности; повышением числа лейкоцитов, количеством клеток костного мозга и лимфатических узлов; повышением веса тимуса, селезенки и лимфатических узлов; усиливается фагоцитарной активности нейтрофилов, пролиферацией кроветворных стволовых клеток и подавлением гиперчувствительности замедленного типа.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке новых лекарственных препаратов противоаллергического действия «Аллергодаф», на основе суммы флавоноидов, не уступающего зиртек, и иммуномодулирующего действия «Иммунокор», разработанного на основе суммы полисахаридов, ничем не уступающего от иммунал. Полученные результаты дают возможность решения проблем по созданию импортозамещающих, конкурентоспособных фармакологических средств местного производства, т.е. создание высокоэффективных, не токсичных, недорогих противоаллергических и иммуномодулирующих препаратов.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов по оценке противоаллергических и иммуномодулирующих действий флавоноидных и полисахаридных препаратов, полученных из местного сырья:

получен патент на изобретение Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «Способ получения лекарственного средства, обладающего иммуностимулирующей активностью» (IAP 05482 05.09.2017 г.) и внедрен в практику отдела опытного производства Института химии растительных веществ (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/43 от 5 декабря 2017 года). Этот патент даёт возможность насыщению отечественного фармакологического рынка недорогими нетоксичными лекарственными средствами, обладающими иммуностимулирующими активностями, полученных из местного сырья, которые не уступают по эффективности зарубежным аналогам и импортозамещающим препаратам;

утверждены методические рекомендации «Перспективы использования «Иммунокор», полученного из череды трехраздельной, в качестве иммуномодулирующего средства» (заклучение Министерства здравоохранения №8н-р/100 от 1 мая 2018 года). Данные методические рекомендации служили основой для коррекции состояния иммунной системы при вторичных иммунодефицитных процессах;

утверждены методические рекомендации «Перспективы использования «Аллергодаф», полученного из череды трехраздельной, в качестве противоаллергического средства» (протокол Фармакологического комитета №5 от 18 ноября 2014 года и заключение Министерства здравоохранения №8н-р/101 от 1 мая 2018 года). Данные методические рекомендации в свою очередь служили осуществлению мероприятий по противоаллергическому лечению;

обладающие противоаллергическими и иммуномодулирующими свойствами, флавоноидные и полисахаридные лекарственные средства, полученные из местного сырья, согласно полученным результатам по оценке импортозамещающих средств, не уступающие по эффективности зарубежным аналогам внедрены в систему здравоохранения в частности, в деятельность опытного производства лекарственных средств Института химии растительных веществ (заклучение Министерства здравоохранения №8н-з/43 от 5 декабря 2017 года). Внедренные результаты позволили снизить на 20% расходы производства лекарственного средства из местного сырья с иммуностимулирующей активностью, а его эффективность на 15-20% выше зарубежного аналога и сокращения избыточного труда в 3 раза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 2 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 1 патент на изобретение, 1 монография, 21 журнальных статей, в том числе 16 республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 179 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Флавоноиды и полисахариды: источники получения, физико-химические и биологические свойства»** диссертации изложен обзор литературы, состоящий из четырех подглав, в котором приводятся данные о физико-химических и биологических свойствах флавоноидов и полисахаридов, выделенных из различных растений с акцентом на череду трехраздельную.

Во второй главе **«Характеристика объекта исследования и использованные методы исследования»** диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследования проводились с 2009 по 2017 год.

Эксперименты проведены на морских свинках массой 300-400 г, на белых беспородных крысах массой тела 150-190 г, на белых беспородных мышах массой тела 18-22 г и на кроликах породы «Шиншилла» массой 1,5-2 кг. Животные содержались на стандартном рационе вивария. Все манипуляции с ними проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986).

Изучение влияния препаратов на размеры кожной аллергической реакции и на содержание гистамина в крови животных проводились на морских свинках. В начале эксперимента, все морские свинки были sensibilizированы по методу А.Д. Адо (1963). Через 12 дней животным вводили *per os* изучаемые препараты в течение 7 дней. Затем проводили кожную аллергическую пробу по классическому методу J. Liska (1964) и определяли размеры кожной реакции. После измерения размера кожной реакции, животных подвергали декапитации под хлороформным наркозом и брали кровь для определения уровня гистамина. Количество гистамина изучались по методу Л.Я. Прошина (1981). Метод основан на образовании флюоресцирующих продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом. Образование флюорофора с гистамином происходит в щелочной среде. Согласно методике автора определение гистамина проводится в одной пробе крови на флюориметре «Биан-130».

В иммунологических исследованиях использовали тимусзависимый антиген - эритроцита барана (ЭБ). Число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке иммунизированных ЭБ мышей, определяли прямым методом локального гемолиза в селезенке по Jerne N.R. и Nordin A.A. (1963). Помимо этого, подсчитывали общее число ядродержащих клеток селезенки (ЯСКС) и исходя из этого делали расчет АОК на 1 млн. спленоцитов. В центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунитета подсчитывали общее количество клеток. Кроме этого у иммунизированных животных в периферической крови определяли титр антител к ЭБ, количество эритроцитов и лейкоцитов.

Моделирование вторичных иммунодефицитных состояний.

1) Физическое утомление - для моделирования состояния физического утомления животных подвергли принудительному плаванию (модель «плавательного стресса» по методу Selye, 1960). Для этого мышей на 45 минут помещали в бак с водой. В этих условиях было проведено изучение исследуемых препаратов на иммунологические показатели их организма.

2) Острый токсический гепатит (ОТГ) вызывали у мышей с помощью гепатотропного яда – четырех хлористого углерода - ( $CCl_4$ ), который вводили подкожно в течение 3-х дней в 20% масляном растворе по 0,2 мл. В день последнего введения  $CCl_4$  мышей иммунизировали ЭБ и внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества. На 5-е сутки мышей забивали и изучали иммунологические и гематологические показатели.

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) проводили согласно методу описанного Э.И. Хасина с соавт. (2005).

Эндогенные колонии определяли следующим образом. Мышей облучали в сублетальной (6,5 Гр) дозе, после чего на 9 сутки их забивали и подсчитывали число колоний на поверхности селезенки (Till, McCulloch, 1963).

Для оценки влияния препарата на клеточный иммунный ответ использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Петров Р.В. с соавт., 1984). Для развития реакции ГЗТ мышей внутрибрюшинно иммунизировали сенсibilизирующей дозой антигена  $5 \times 10^6$  ЭБ. На 5 сутки после сенсibilизации мышам вводили разрешающую дозу антигена  $1 \times 10^8$  в 0,05 мл физиологического раствора в подушечку задней лапы. В качестве контроля в контрлатеральную лапу в том же объеме вводили физ. раствор. Местную воспалительную реакцию оценивали через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена. Для этого мышей забивали, отрезали обе лапки на уровне голеностопного сустава и взвешивали на торсионных весах. По разнице массы опытной и контрольной лап подсчитывали индекс реакции воспаления.

Изучение фенотипа лимфоцитов человека в нагрузочных тестах *in vitro*. Для исследований была использована венозная кровь, взятая у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) в стадии обострения. Изучение влияния исследуемых препаратов на иммунокомпетентные клетки проводили в реакции розеткообразования с использованием моноклональных антител. Лимфоциты больного инкубировали с «Иммунокор» и параллельно с иммуналом в течение 1 часа в

термостате при +37°C. В контрольные пробы добавляли физ. раствор. Через час к лимфоцитам добавляли диагностикумы для определения CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты) и проводили реакцию розеткообразования с использованием моноклональных антител к соответствующим кластерам дифференцировки.

Для изучения индукции цитокинов была исследована периферическая кровь больных ХОБЛ в стадии обострения. Все пробирки инкубировали 1 сутки в термостате при +37°C. Через сутки пробирки центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут и собирали надосадочную жидкость, которая была исследована методом ИФА на цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН-γ).

Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также интерферонов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск, 2016). Чувствительность метода при использовании данных тест-систем - 2-30 пг/мл. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм.

Токсикологические исследования проводили по общепринятым методикам.

Для морфологических исследований брали кусочки легкого, печени, почки, селезенки, поджелудочной железы, щитовидной железы, тимуса, надпочечников, желудка, тонкой и толстой кишки, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов, после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа; проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены для общей морфологии гематоксилином и эозином.

Изучение влияния препарата на биоэлектрическую активность сердца проводилось на белых беспородных крысах-самцах наркотизированных этаминалом натрия (50 мг/кг внутривенно). ЭКГ регистрировали, на кардиографе ЭЛКАР-6 во втором стандартном отведении при скорости 50 мм/сек.

Источником получения противоаллергических и иммуномодулирующих средств служила череда трехраздельная (*Bidens tripartitae* L.) - растение из семейства сложноцветных *Asteraceae* (*Compositae*). Из нее получены сумма флавоноидов и сумма полисахаридов. Сумму полисахаридов получали в лабораторных и полупромышленных условиях.

На основе флавоноидов получен противоаллергический препарат «Аллергодаф» по 400 мг в виде таблеток. Состав на одну таблетку: активное вещество - экстракт череды сухой (сумма флавоноидов) - 0,4 г (ВФС 42 Уз -). Вспомогательные вещества: (кальция стеарат ТУ 6-09-42-33-76 достаточное количество; крахмал картофельный ГОСТ 7699-78, сорт «высший» или «экстра») до получения таблетки массой 0,5 г.

На основе полисахаридов разработан иммуномодулирующий препарат «Иммунокор» по 100 мг в виде таблеток. Составна одну таблетку: активное

вещество - Иммунокор сухой экстракт (сумма полисахаридов из череды трехраздельной) - 100 мг, (ВФС 42 Уз –). Вспомогательные вещества: (кальция стеарат ТУ 6-09-42-33-76; крахмал картофельный ГОСТ 7699-78, сорт «высший» или «экстра», лактоза OzDst 49-63-95) до получения таблетки массой 0,4 г.

Выделение флавоноидов и полисахаридов из череды трехраздельной и разработки препаратов «Аллергодаф» и «Иммунокор» в виде таблеток проводилось совместно с сотрудниками Института химии растительных веществ АН РУз (к.х.н., в.н.с. Абдуллаев Н.Д., д.х.н. Рахманбердиева Р.К., к.т.н. Халилов Р.М., к.ф.н. Мадрахимов Ш.Н., с.н.с. Котенко Л.Д.).

Референс-препаратами служили зарубежный синтетический противоаллергический препарат Зиртек (производство ЮСБ Фаршим С.А., Швейцария) и зарубежный растительный иммуномодулирующий препарат Иммунал (Лек, Словения).

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи пакета стандартных программ - «Excel». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции  $r$  и проверкой его значимости с помощью критериев  $t$  Стьюдента и Пирсона.

В третьей главе «Противоаллергическое действие флавоноидов, полученных из череды трехраздельной, и препарата «Аллергодаф» диссертации проведена сравнительная оценка действия флавоноидов череды трехраздельной на размеры кожной аллергической реакции при экспериментальной аллергии в разных дозах (рис.1).

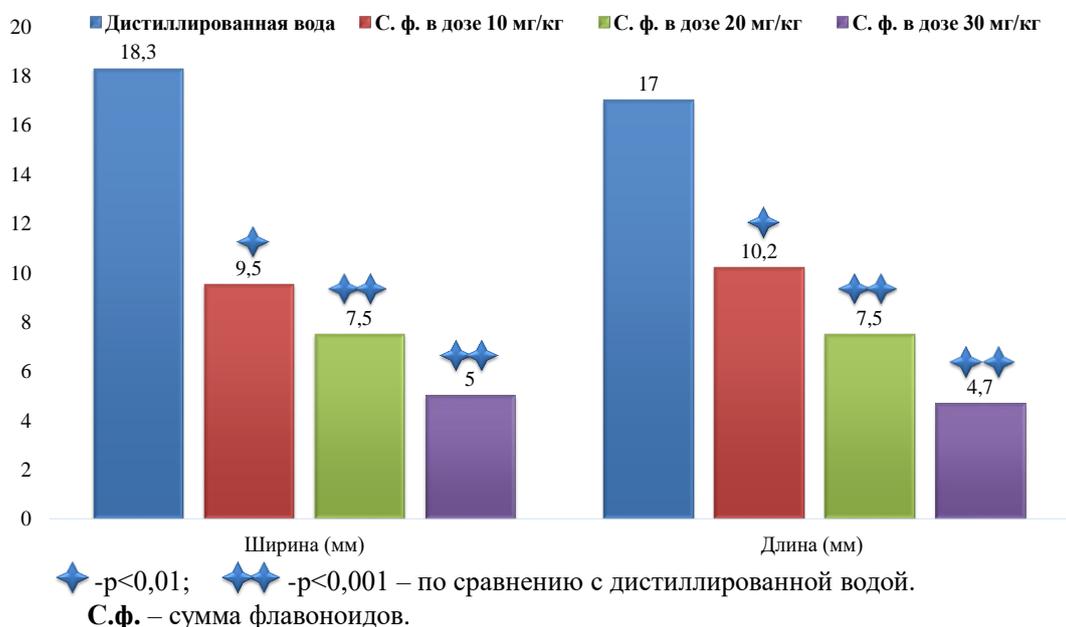


Рис.1. Размеры кожной аллергической реакции после лечения флавоноидами череды трехраздельной в разных дозах

Результаты исследования показали, что у морских свинок контрольной группы размеры кожной аллергической реакции в среднем составили: по ширине  $18,3 \pm 1,12$  мм, по длине  $17,0 \pm 1,13$  мм.

У животных опытной группы, которым вводили рег ос флавоноиды череды трехраздельной, в дозе 10,0 мг/кг размеры кожной аллергической реакции достоверно уменьшались до  $9,5 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,001$ ) в ширину и до  $10,2 \pm 1,19$  мм ( $p < 0,01$ ) в длину по сравнению с контрольной группой; при дозе 20 мг/кг -  $7,5 \pm 0,7$  мм ( $p < 0,001$ ) по ширине и  $7,5 \pm 0,4$  мм ( $p < 0,001$ ) по длине; при дозе 30 мг/кг -  $5,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ) по ширине и  $4,7 \pm 0,6$  - по длине ( $p < 0,001$ ).

Как видно, флавоноиды в разных (10, 20 и 30 мг/кг) дозах достоверно уменьшали размеры кожной аллергической реакции. Наиболее выраженным противоаллергическим эффектом обладает флавоноиды в дозе 30 мг/кг.

Антиаллергическую активность флавоноидов в дозе 30 мг/кг сравнивали с зарубежным препаратом зиртек. Результаты показали, что у животных контрольной группы размеры ширины кожной аллергической реакции в среднем составила  $18,3 \pm 1,12$  мм, длина  $17,0 \pm 1,13$  мм (табл. 1).

У животных опытной группы, которым вводили флавоноиды, размеры кожной аллергической реакции достоверно уменьшались до  $5,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ) в ширину и до  $4,7 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,001$ ) в длину по сравнению с контрольной группой. III группа животных, получавших зиртек, также достоверно уменьшались размеры кожной аллергической реакции до  $5,2 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ) в ширину,  $4,8 \pm 0,4$  мм ( $p < 0,001$ ) в длину.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что флавоноиды череды трехраздельной значительно уменьшали размеры кожной аллергической реакции по сравнению с показателями контроля и не уступали по эффективности известному противоаллергическому препарату - зиртек.

Таблица 1.

Влияние флавоноидов череды трехраздельной и зиртекана размеры кожной аллергической реакции у морских свинок

Препараты	Размеры кожной аллергической реакции (мм)	
	ширина (M±m)	длина (M±m)
Дистиллированная вода	$18,3 \pm 1,12$	$17,0 \pm 1,13$
Флавоноиды	$5,0 \pm 0,5$ ( $p < 0,001$ )	$4,7 \pm 0,6$ ( $p < 0,001$ )
Зиртек	$5,2 \pm 0,5$ ( $p < 0,001$ )	$4,8 \pm 0,4$ ( $p < 0,001$ )

Примечание:  $p < 0,001$  - достоверность по отношению к дистиллированной воде

Проведены исследования по изучению антигистаминного действия флавоноидов череды трехраздельной, в разных дозах при экспериментальной аллергии (рис. 2). Показано, что в контрольной группе животных количество гистамина в крови составило  $1,716 \pm 0,149$  мкмоль/л. При введении флавоноидов череды трехраздельной в дозе 10 мг/кг, содержание гистамина уменьшалось до  $0,982 \pm 0,110$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), в дозе 20 мг/кг - до  $0,843 \pm 0,091$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), в дозе 30 мг/кг - до  $0,722 \pm 0,046$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

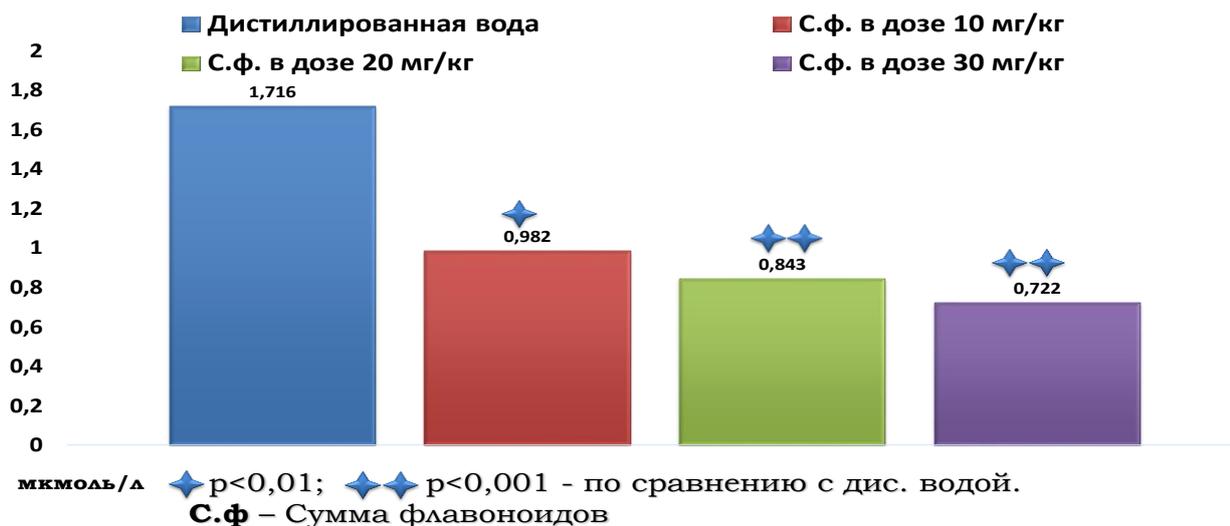


Рис.2. Влияние флавоноидов череды трехраздельной в разных дозах на содержание гистамина в крови у морских свинок

Во всех дозах флавоноиды достоверно уменьшали содержание гистамина в крови сенсibilизированных морских свинок по сравнению с контрольной группой. С повышением дозы флавоноидов наблюдается тенденция снижения количества гистамина в сыворотке крови морских свинок.

Антигистаминную активность флавоноидов (в дозе 30 мг/кг) сравнивали с препаратом зиртек (табл. 2).

Как видно, флавоноиды череды трехраздельной достоверно уменьшали количество гистамина в крови у сенсibilизированных морских свинок и не уступали по эффективности антигистаминному препарату зиртек.

Таким образом, флавоноиды череды трехраздельной, оказывают выраженную противоаллергическую и антигистаминную активность при экспериментальной аллергии и не уступают по своей эффективности зарубежному синтетическому препарату зиртек.

Таблица 2.

Влияние флавоноидов и зиртека на содержание гистамина в крови у морских свинок

Препараты	Гистамин (мкмоль/л)
Дистиллированная вода (n=6)	1,716±0,149
Флавоноиды (n=6)	0,722±0,046 (p<0,001)
Зиртек (n=6)	0,775±0,050 (p<0,001)

Примечание: значение p<0,001 по сравнению с контрольной группой

На основе этой субстанции (флавоноидов) нами разработан препарат под названием «Аллергодаф» с лекарственной формой в виде таблеток. Таблетки «Аллергодаф» достоверно уменьшают размеры кожной аллергической реакции в эксперименте и не уступают по противоаллергической активности препарату зиртек (табл. 3).

Таблица 3.

Размеры кожной аллергической реакции у морских свинок после лечения таблетками «Аллергодаф» и зиртеком

Препараты	Размеры кожной аллергической реакции (мм)	
	ширина (M±m)	длина (M±m)
Дистиллированная вода (n=6)	19,0±0,6	17,8±0,8
«Аллергодаф» (n=6)	6,0±0,6 (p<0,001)	5,7±0,5 (p<0,001)
Зиртек (n=6)	5,8±0,6 (p<0,001)	5,5±0,6 (p<0,001)

Примечание: значение p<0,001 - по сравнению с контрольной группой

Таблетки «Аллергодаф» достоверно снижают уровень гистамина в крови у сенсibilизированных морских свинок и не уступают по эффективности антигистаминному препарату зиртек (рис. 3).

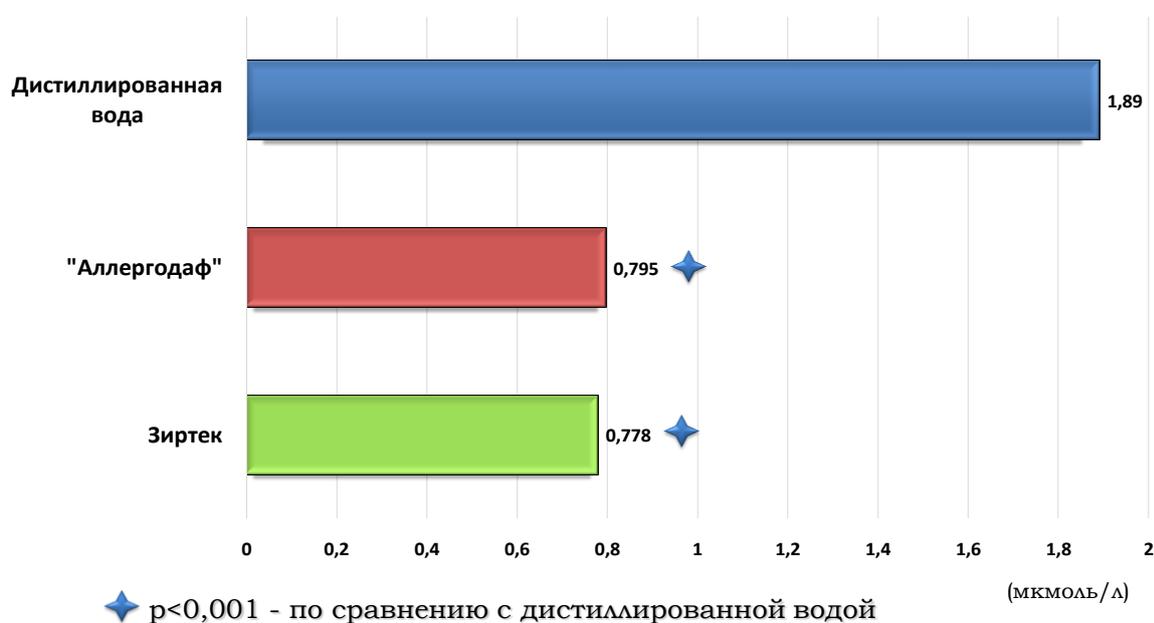


Рис.3. Влияние таблеток «Аллергодаф» и зиртека на содержание гистамина в крови у морских свинок

Нами совместно с сотрудниками отдела фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ АН РУз д.м.н., г.н.с. Джахангировым Ф.Н., к.м.н., в.н.с. Режеповым Ж., к.м.н., с.н.с. Зокировой Н.Б., м.н.с. Сохибовой Н.Б. и м.н.с. Азаматовым А.А. проводились исследования по определению острой и хронической токсичности таблеток «Аллергодаф». Результаты проведенных исследований по определению параметров острой токсичности таблеток «Аллергодаф» при пероральном применении белым мышам и крысам показали, что препарат относится к разряду малотоксичных веществ IV ГОСТ 12.007.76.

Морфологические исследования показали, что дистрофических, некро- и воспалительных изменений у опытных животных, получавших таблетки

«Аллергодаф», а также достоверных - в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами не обнаружено. Отмеченные структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов.

На основании макро- и микроскопического исследования можно сделать заключение о том, что длительное введение достаточно больших доз таблеток «Аллергодаф» не вызывает существенных патологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных.

Нами было изучено влияние препарата «Аллергодаф» на биоэлектрическую активность сердца. Результаты показали, что внутрижелудочное введение препарата в дозах 25-50-100-200 мг/кг не приводит к заметным изменениям ЭКГ показателей (R-R, P-Q, QRS, S-T, Q-T и амплитуды зубцов P,R,T). При внутривенном способе введения, препарат, начиная только с дозы 100 мг/кг, вызывает в течение первых 15 минут увеличение амплитуды зубца R на 20-30%, не влияя на интервалы P-Q, QRS, S-T, R-R. Следовательно, препарат не оказывает существенного влияния на функцию проводниковой системы сердца, частоту сердечных сокращений и незначительно увеличивает сократимость миокарда.

Пакет документов по доклиническому изучению (эффективность и безопасность) таблеток «Аллергодаф» представлен в Фармкомитет, откуда получено разрешение на проведение клинических испытаний таблеток «Аллергодаф» в качестве противоаллергического средства (Выписка из протокола №5 от 18.11.2014г).

**В четвертой главе «Иммуномодулирующее действие полисахаридов череды трехраздельной и таблеток «Иммунокор» у интактных животных» диссертации** проведено сравнительное исследование иммуностимулирующей активности полисахаридов (в дозе 1,8, 3,6 и 7,2 мг/кг), полученной в лабораторных условиях из череды трехраздельной и препарата иммунал в эксперименте.

Полисахариды в разных дозах стимулируют выработку антител в селезенке иммунизированных животных по сравнению с контрольной группой и обладают дозозависимым иммуностимулирующим эффектом. Иммуностимулирующая активность полисахаридов в дозе 7,2 мг/кг превышает активность препарата иммунал на процесс антителообразования в селезенке мышей.

Проведена сравнительная оценка влияния на иммунологические показатели и лимфоидные органы полисахаридов череды трехраздельной и иммунала в эксперименте.

Для изучения иммуотропного действия полисахаридов проводили оценку их влияния на гуморальный иммунный ответ путем количественного определения АОК в селезенках иммунизированных ЭБ мышей. Оценка влияния полисахаридов на массу и клеточность лимфоидных органов проводили на 5-й день после иммунизации ЭБ. Полисахариды череды трехраздельной увеличивают вес селезенки, и параллельно вызывала стимуляцию количества АОК и ядросодержащих клеток селезенки иммунизированных животных по сравнению с контрольной группой. Под влиянием иммунала масса селезенки увеличивалась недостоверно по

сравнению с контролем. Количество АОК и ядродержащих клеток селезенки под действием иммунала повышалось соответственно в 2,2 и 2,0 раза. Вес тимуса под влиянием полисахаридов достоверно увеличивался, а под влиянием препарата иммунала недостоверно. Количество клеток тимуса под действием обоих препаратов достоверно ( $p < 0,001$ ) повышалось по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследований свидетельствуют о наличии у изученных препаратов иммуномодулирующей активности, причем полисахариды череды трехраздельной обладают несколько более выраженной иммуностимулирующей активностью по сравнению с иммуналом.

Проведены исследования по определению влияния полисахаридов череды трехраздельной, на иммунологические показатели у нормальных мышей при различных путях введения средства в организм. Полисахариды, вводимые при внутрижелудочном и внутрибрюшинном способах введения, достоверно стимулируют выработку антител в селезенке иммунизированных животных по сравнению с контрольной группой. Иммунал также достоверно повышал количество АОК и на 1 млн. ЯСКС по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженным иммуностимулирующим эффектом обладают полисахариды череды, вводимые внутрижелудочно.

Далее нами проведены исследования по изучению влияния на гуморальный иммунитет образцов суммы полисахаридов череды трехраздельной, полученных в полупромышленных установках. Иммуностимулирующую активность 5 образцов субстанций суммы полисахаридов, полученных из череды трехраздельной, изучали по их влиянию на иммунный ответ к тимусзависимому антигену - ЭБ.

По технологии получения пятого образца выход субстанции составляет 3,75% от массы сырья и превосходит остальные четыре. Изученные все 5 образцов полисахаридов, полученные из череды трехраздельной, обладают способностью существенно повышать первичный иммунный ответ к ЭБ. По своей стимулирующей активности образцы 1, 2 и 5 превосходят препарат иммунал. Наиболее выраженный иммуностимулирующий эффект зарегистрирован у 5-го образца.

На основе образца 5 субстанции полисахаридов нами разработан препарат под условным названием «Иммунокор» с лекарственной формой в виде таблеток. Таблетки «Иммунокор» в разных (7,0 14,0 и 28,0 мг/кг) дозах достоверно стимулировали выработку антител в селезенке иммунизированных животных. Наиболее выраженным иммуностимулирующим действием обладают таблетки «Иммунокор» в дозе 14,0 мг/кг, которые по своей эффективности превосходят препарат иммунал.

На основании проведенных иммунологических исследований, а также определения численности клеток в органах иммунитета и их веса, сделано следующее заключение: полисахариды и таблетки «Иммунокор», не влияя на число ЯСКС, достоверно повышают число АОК как на всю селезенку (абсолютный показатель), так и на 1 млн. спленоцитов (относительный показатель) у интактных мышей; полисахариды и таблетки «Иммунокор» в 1,15-1,20 раза ( $p < 0,05$ ) повышают титр антител к ЭБ в крови мышей; полисахариды и таблетки «Иммунокор», не влияя на общее число клеток в

тимусе, повышают количество клеток в костном мозге (в 1,12-1,17 раза) и в лимфатических узлах (в 1,14-1,20 раза) у интактных мышей; полисахариды и таблетки «Иммунокор», не влияя на уровень эритроцитов, в 1,18-1,23 раза достоверно повышают число лейкоцитов в крови интактных мышей; полисахариды и таблетки «Иммунокор» повышают вес тимуса (в 1,12-1,18 раза), селезенки (в 1,12-1,17 раза) и лимфатических узлов (в 1,22-1,23 раза) у интактных мышей.

Нами определены корреляционные взаимосвязи между иммунной и кроветворной системами у животных, получавших полисахариды и «Иммунокор». Проанализированы 9 показателей, из которых 7 иммунологических и 2 - гематологических: 1) число АОК на селезенку (АОК/сел); 2) число АОК на 1 млн. клеток селезенки (АОК/1млн); 3) общее число ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС); 4) титр антител к ЭБ (титрАТ); 5) число клеток тимуса (КТ); 6) число клеток лимфатических узлов (КЛУ); 7) число клеток костного мозга (ККМ); 8) число эритроцитов (эрит.); 9) число лейкоцитов (лейк.).

Корреляционные исследования показали, что у интактных мышей полисахариды в дозе 14,0 мг/кг способствуют повышению общего числа корреляционных взаимосвязей и в 3,5 раза повышают число взаимосвязей тимуса с другими параметрами; таблетки «Иммунокор» в дозе 14,0 мг/кг по сравнению с контролем существенно (на 10 взаимосвязей) повышают общее число корреляционных взаимосвязей, а также число взаимосвязей тимуса, костного мозга и селезенки (по 7 взаимосвязей из 8-ми возможных) с другими показателями иммунной и кроветворной систем.

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) показала, что таблетки «Иммунокор» в дозе 14,0 мг/кг и препарат сравнения - иммунал в дозе 7,0 мг/кг обладают способностью усиливать процессы фагоцитоза. Под его воздействием повышается число фагоцитирующих нейтрофилов в жидкости брюшной полости мышей. «Иммунокор» по своей фагоцитарной активности не уступает иммуналу.

Изучение пролиферации кроветворных стволовых клеток показало, что однократное введение таблеток «Иммунокор» в дозе 14,0 мг/кг стимулирует пролиферацию эндогенных колониеобразующих единиц (КОЕ): число макроколоний равно  $19,5 \pm 0,6$ , что в 2,44 раза выше, чем в контроле. Под воздействием референс-препарата иммунал число КОЕ на поверхности селезенки повышается в 2,59 раза ( $20,7 \pm 0,7$ ). На основании полученных данных можно сделать заключение, что «Иммунокор» обладает способностью стимулировать пролиферацию кроветворных стволовых клеток и по активности он не уступает зарубежному препарату иммунал.

В пятой главе **«Коррекция вторичных иммунодефицитов полисахаридами череды трехраздельной и таблетками «Иммунокор»»** диссертации показано, что полисахариды череды трехраздельной в определенной степени, восстанавливают нарушения иммунитета при экспериментальных иммунодефицитных состояниях (плавательного стресса) и его иммуностимулирующая активность не уступает по эффективности препарату иммунал для коррекции иммунодефицитных состояний. Полисахариды увеличивают вес селезенки и стимулируют клеточность

селезенки, тимуса у мышей при иммунодефицитном состоянии (плавательный стресс). Стимулирующее действие полисахаридов череды трехраздельной на лимфоидные органы (селезенку и тимус) превосходит по активности препарат иммунал при экспериментальном иммунодефицитном состоянии.

Далее нами была проведена оценка иммуностимулирующего действия полисахаридов и таблеток «Иммунокор» при остром токсическом гепатите (ОТГ). Установлено, что полисахариды и таблетки «Иммунокор» в 1,28-1,55 раза повышают общее число АОК в селезенке мышей с ОТГ; в 1,23-1,45 раза повышают титр антител к ЭБ к крови мышей с патологией печени; повышают число клеток в центральных и периферических органах иммунитета при ОТГ: в тимусе в 1,14-1,34 раза, в костном мозге в 1,23-1,29 раза и в лимфатических узлах в 1,28-1,45 раза; достоверно повышают число эритроцитов в 1,14-1,18 раза, а число лейкоцитов - в 1,18-1,26 раза в периферической крови мышей; повышают вес тимуса в 1,17-1,32 раза, вес селезенки в 1,14-1,36 раза, вес лимфатических узлов в 1,14-1,43 раза.

Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что каждое изученное средство имеет определенный эффект на корреляционные взаимосвязи между иммунологическими и гематологическими показателями у мышей с ОТГ.

Установлено, что таблетки «Иммунокор» и иммунал замедляют развитие реакции ГЗТ (гиперчувствительности замедленного типа), в равной степени уменьшая интенсивность местной воспалительной реакции за счёт угнетения процесса образования антигенспецифических Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, что наряду с иммуностимулирующим действием препаратов на процессы антителообразования говорит об их иммуномодулирующей активности.

Нами проведены исследования по определению влияния таблеток «Иммунокор», на основные популяции иммунокомпетентных клеток человека в системе *in vitro*. Для исследований была использована венозная кровь, взятая у 30 больных с ХОБЛ в стадии обострения с вторичными иммунодефицитными состояниями. Таблетки «Иммунокор» оказывают стимулирующее влияние на Т-клеточное звено иммунной системы, активируя общий пул Т-лимфоцитов, а также субпопуляции ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ) Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ХОБЛ в нагрузочных тестах (*in vitro*).

Изучение эффекта на продукцию цитокинов, показало, что таблетки «Иммунокор» в системе *in vitro* не влияют на продукцию лимфоцитами ИЛ-2 крови больных ХОБЛ; под воздействием «Иммунокор» повышенный уровень ИЛ-4 достоверно снижается и приближается к контрольным показателям; у больных ХОБЛ повышенный уровень ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  в присутствии «Иммунокор» достоверно не изменяется.

В шестой главе «**Исследование острой и хронической токсичности полисахаридов череды и таблеток «Иммунокор»**» диссертации совместно с сотрудниками отдела фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ АН РУз к.м.н., в.н.с. Режеповым Ж., к.м.н., с.н.с. Зокировой Н.Б. и м.н.с. Азаматовым А.А., проводились токсикологические

исследования. Оценку острой токсичности проводили на мышах, которым полисахариды вводили в дозах 500-1000-2000-3000-4000-5000 мг/кг. Гибели в течение всего периода наблюдения после применения препарата не отмечалось. Результаты проведенных исследований по оценке острой токсичности полисахаридов череды показали, что изученное средство относится к разряду нетоксичных веществ (V-класс).

Результаты проведенных исследований показали, что полисахариды череды и таблетки «Иммунокор» в испытанных концентрациях (1-5% раствор) не оказывают местно-раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаз подопытных кроликов.

Анализ результатов проведенных исследований хронической токсичности показал, что длительное пероральное применение таблеток «Иммунокор» в дозах 10-100-500 мг/кг, хорошо переносится подопытными животными. Дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений у опытных животных, а также достоверных отличий в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами не обнаружено. Отмеченные структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов.

На основании макро- и микроскопического исследования можно сделать заключение о том, что длительное введение достаточно больших доз таблеток «Иммунокор» не вызывает существенных патологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Флавоноиды, полученные из череды трехраздельной, уменьшают размеры кожной аллергической реакции и содержание гистамина в крови у сенсibilизированных морских свинок. Антигистаминная активность флавоноидов не уступает зиртеку.

2. Таблетки «Аллергодаф» разработанные на основе флавоноидов, достоверно уменьшают размеры кожной аллергической реакции и снижают уровень гистамина в крови морских свинок. По активности они не уступают зиртек. «Аллергодаф» не оказывает влияние на биоэлектрическую активность сердца крыс.

3. Полисахариды, полученные из череды трехраздельной, повышают иммунологическую реактивность организма, превышая активность иммунала. Наиболее выраженным иммуностимулирующим эффектом обладают полисахариды, вводимые внутрижелудочно по сравнению с внутрибрюшинным.

4. Таблетки «Иммунокор» разработанные на основе полисахаридов достоверно повышают иммунологическую реактивность, число лейкоцитов, численность клеток в костном мозге и лимфатических узлах, а также вес тимуса, селезенки и лимфатических узлов у интактных мышей.

5. Полисахариды повышают общее число корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями и в 3,5 раза число взаимосвязей тимуса с другими параметрами. Таблетки «Иммунокор» на 10 взаимосвязей повышают общее число взаимосвязей между

иммунологическими и гематологическими показателями, а также число взаимосвязей тимуса, костного мозга и селезенки с другими показателями иммунной и кроветворной систем.

6. Таблетки «Иммунокор» усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов крови, в 2,4 раза повышают пролиферацию кроветворных стволовых клеток и замедляют развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, уменьшая интенсивность местной воспалительной реакции, доказало превосходство над иммуналом по своей активности.

7. При принудительной физической нагрузке полисахариды повышают угнетенную иммунологическую реактивность, увеличивает вес селезенки и повышает численность клеток в селезенке и тимусе.

8. При остром токсическом гепатите полисахариды и таблетки «Иммунокор» на 28-55% повышают общее число антителообразующих клеток в селезенке мышей, способствуют приросту клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета и приросту массы тимуса, селезенки и лимфатических узлов, повышают число эритроцитов и лейкоцитов в крови.

9. Таблетки «Иммунокор» в системе *in vitro* у больных с хроническими обструктивными болезнями легких повышают общий пул Т-лимфоцитов (CD3+), активируют субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+). Показано, различное влияние на уровень цитокинов, достоверно снижают повышенное содержание ИЛ-4 до контрольных значений, наблюдалась тенденция к снижению уровней ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , не влияя на продукцию ИЛ-2.

10. Установлено, что полисахариды, полученные из череды трехраздельной и таблетки «Иммунокор» по спектру действия, относятся к разряду нетоксичных веществ. Макро- и микроскопические морфологические исследования показали, что средство не вызывает патологических изменений в органах животных.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.30.08.2018.TIB.50.01 AWARDING OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND  
HUMAN GENOMICS**

---

**INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

**SUYAROV AKRAM AMIRKULOVICH**

**ASSESSMENT ANTIALLERGIC AND IMMUNOMODULANT  
PROPERTIES FLAVONOIDS AND POLYSACCHARIDES FROM  
LOCAL PRIMARY MATERIAL**

**14.00.36 - Allergy and immunology**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
OF MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2018**

**The subject of doctoral (DSc) dissertation is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2017.3.DSc/Tib209.**

Dissertation has been carried out in Institute of immunology and human genomics Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and information-educational portal "ZiyoNet" to address ([www.ziyo.net/uz](http://www.ziyo.net/uz))

**Scientific consultant:** **Batirbekov Akram Anvarovich**  
doctor of Medical science, professor

**Official opponent:** **Irsalieva Fatima Husnutdinovna**  
doctor of Medical science

**Yuldashev Ihom Ruzievich**  
doctor of Medical science, professor

**Shakhmurova Gul'nara Abdullaevna**  
doctor of Biological science, professor

**Lead organization:** **National Research Center Institute of immunology  
Federal Medical-Biological Agency of Russia  
(Russia)**

Protection will be held " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 at \_\_\_\_ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru))

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number \_\_\_\_ ) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 y.  
(Mailing report number \_\_\_\_ on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2018 y).

**T.U. Aripova**

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**Z.S. Kamalov**

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.A. Ismailova**

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

## INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** At the last years world wide world exist the growing of the number allergic and immunodepending diseases. The arsenal modern antiallergic facilities and immunomodulating are presented, basically, synthetic medicinal preparation. The plants, containing flavonoids and polysaccharides, form one of the most extensive and popular groups of the medicinal plants as domestic, so and world medicine. Given study is executed in accordance with priority directions of the development of the science and technologies of the republic of Uzbekistan.

**The aim of the research work** is to study the antiallergic and immunomodulant properties flavonoids and polysaccharides drugs making from local primary material.

**The tasks of the research work:** study the antiallergic characteristic of the flavonoids, chosen from *Bidens tripartite* comparison with zirtec;

study antiallergic and toxical characteristic tabletsform «Allergodaf» making on basis of flavonoids;

to estimate the immunotrope characteristic polysaccharides, chosen from *Bidens tripartite* comparison with immunal;

study the experiment drug of «Immunokor» on antibody productioncell, hematological parameters and title of antibody in peripheral blood;

research the effect drug of «Immunokor» on phagocytic activities neutrophils, proliferation blood-making stem cells, and reaction hypersensitivity delayed type;

study the effect «Immunokor» on state immun system in process secondary immunodeficit;

research the influence «Immunokor» in system «in vitro» on data cell immunity and production cytokines beside people with pathological process;

study acute and chronic toxicity of the polysaccharides of *Bidens tripartite* and tablets «Immunokor».

**The object of the research work** were experimental animals: 538 white nondescript mice, 80 white nondescript rats, 50 guinea pigs, 27 rabbits and 30 patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

**Scientific novelty of the research work** is as follows: the first time there were studied normalization properties parameters of immunity, blocking H<sub>1</sub>-histamine receptors in allergic process flavonoids and polysaccharides in local primary material; it was established antihistamine properties drugs «Allergodaf» in allergy; detected heighten activity antibody production cell drugs «Immunokor»; detected the stimulation «Immunokor» proliferation blood-makingstem cells were revealed, activation of the process phagocytosis and repression reaction hypersensitivity delayed type; it was established immunomodulate effect of the drugs «Immunokor» in disturbed parameters of immunity in condition acute toxic hepatitis secondary; detected activation immunocompetitive cells and normalization levels of cytokines with «Immunokor» at patients COPD in test «in vitro».

**Implementation of research results:** laid the foundation for creating drugs «Allergodaf» on base of the flavonoids from *Bidens tripartite* growing up in local

conditions; permission received from Pharmacological committee on conducting a clinical trial a drug «Allergodaf» as antiallergic of the medicinal substance; laid the foundation for creating drugs «Immunokor» from polysaccharides of *Bidens tripartitae* possessing immunomodulate activity; created evaluation method influences drugs received from local primary material on immunocompetent cells and cytokines in test «in vitro» in secondary immunodeficiency states.

### **The outline of thesis**

1. The flavonoids, received from *Bidens tripartitae* realistically reduce the sizes to skin allergic reaction and keeping histamine in blood of the guinea pigs. The antihistamine activity of the flavonoids not conceded the zirtec.
2. Tablets «Allergodaf» is designed on base of the flavonoids, realistically reduce the sizes to skin allergic reaction and reduce the level of histamine in blood of the guinea pigs. On activities they not concede the zirtec. «Allergodaf» does not influence on bioelectric activity heart rats.
3. The polysaccharides, received from *Bidens tripartitae* raises immunologic reactive of organism, exceeding activity immunal. The most expressing imminostimulate effect possesses the polysaccharides, using intrastomac in compared with intraperitoneal injection.
4. Tablets «Immunokor» is designed on base of the polysaccharides, realistically raise immunologic reactive, quantity leukocyte, the quantity cells of the bone marrow and lymphatic nodes, as well as weight thymus, spleen and lymphatic nodes of the intact mice.
5. The polysaccharides raises the total quantity correlate intercoupling between immunological and hematological indicators and in 3,5 times quantity of the intercoupling of thymus with the other parameter. Tablets «Immunokor» on 10 intercouplings raise the total number of the intercoupling, as well as quantity of the intercoupling of thymus, bone marrow and spleens with the other indicators immunologic and hematopoietic systems.
6. Tablets «Immunokor» intensify phagocytic activity of neutrophil, in 2,4 times raise proliferation hematopoietic stem cells and slow the development to reactions hypersensitivity decelerated type, reducing intensity to local inflammatory reaction and proved superiority to the immunal in its activity.
7. In forced physical load polysaccharides raises oppressed immunologic reactive, increases the weight a spleen and raises the quantity cells in spleen and thymus.
8. In acute toxic hepatitis polysaccharides and tablets «Immunokor» on 28-55% raise the total quantity antybodyproducing cells in spleen mice; promote the increase of the cells in central (thymus, bone marrow) and peripheral (the lymphatic nodes) organ of immunity and increase of the weight of thymus, spleen and lymphatic nodes; raise the quantity of erythrocytes and leukocyte in blood.
9. Tablets «Immunokor» in system in vitro in patients with chronic obstructive pulmonary diseases increase the general pool T-lymphocytes (CD3+), activate subpopulates (CD4+ and CD8+) T-lymphocytes. Show different influence on level cytokines, realistically reduce increased level IL-4 before control level, observe tendency decrease level IL-10 and IFN- $\gamma$ , unaffected on produce IL-2.

10. It was established that polysaccharides received from *Bidens tripartita* and tablets «Immunokor» by spectrum influence attribute category of nontoxic substances. Macro - and microscopic morphologic studies shown that drug does not cause pathological changes in the organs of animals.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Арипова Т.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Жапаров О.К., Суяров А.А., Абдуллаев Н.Дж., Рахманбердыева Р.К., Маликова М.Х. Способ получения лекарственного средства, обладающего иммуностимулирующей активностью. Патент на изобретение № IAP 05482 от 05.09.2017.

2. Суяров А.А., Жапаров О.К., Батырбеков А.А. Иммуномодулирующие свойства суммы полисахаридов из череды трехраздельной и таблеток «Иммунокор». - Монография. - Ташкент: «Fan va technologya». 2017. - 126 с.

3. Джапаров А.К., Суяров А.А., Алимова М.Т., Киреев В.В. Влияние полисахаридной фракции, выделенной из экстракта череды трехраздельной, на иммунологические показатели у нормальных мышей //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2013. - №3. - С. 43-45. (14.00.00; №3).

4. Суяров А.А., Алимова М.Т., Джапаров А.К., Киреев В.В. Оценка иммунотропной активности полисахаридной фракции, выделенной из экстракта череды трехраздельной //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2013. - С. 126-127. (14.00.00; №3).

5. Суяров А.А., Алимова М.Т., Киреев В.В., Джапарова Р.К. Сравнительная оценка иммуностимулирующего действия полисахаридной фракции, выделенной из экстракта череды трехраздельной, и иммунала в эксперименте //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - Москва. - 2013. - Т. 17. - №12. - С. 15-20. (14.00.00; №146).

6. Суяров А.А., Алимова М.Т. Влияние фракции полисахаридов, выделенных из экстракта череды трехраздельной и иммунала на состояние (массы и клеточность) тимуса в эксперименте //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2014. - Том 1. - №3. - С. 307-309. (14.00.00; №3).

7. Суяров А.А., Джапаров А.К., Алимова М.Т., Киреев В.В. Изучение действия на лимфоидные органы и иммунологические показатели суммы полисахаридов череды трехраздельной по сравнению с иммуналом в эксперименте //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - Москва. - 2015. - Т. 19. - №11. - С. 28-32. (14.00.00; №146).

8. Суяров А.А., Алимова М.Т., Джапаров А.К. Влияние на лимфоидные органы суммы полисахаридов череды трехраздельной при экспериментальном иммунодефицитном состоянии //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2015. - №4. -С.82-84. (14.00.00; №3).

9. Суяров А.А., Бегманов С.А., Джапаров А.К. Экспериментальное изучение противояллергического действия суммы флавоноидов, выделенных из экстракта

череды трехраздельной, и зиртека //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2015. - №4. - С.84-86. (14.00.00; №3).

10. Суяров А.А., Комарин А.С. Влияние фракции флавоноидов, выделенной из череды трехраздельной в разных дозах на содержание гистамина при экспериментальной аллергии //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2016. - №1. - С. 27-29. (14.00.00; №3).

11. Суяров А.А., Алимова М.Т., Халилов Р.М., Хажигаев Т.А. Влияние на гуморальный иммунитет образцов субстанций полисахаридов череды трехраздельной, полученных в полупромышленных установках //Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2016. - №2. - С. 116-120. (14.00.00; №2).

12. Суяров А.А., Алимова М.Т., Хатамов Х.М. Влияние таблеток «Иммунокор» на гуморальный иммунитет //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2016. - №3. - С. 26-28. (14.00.00; №3).

13. Suyarov A.A., Batirbekov A.A. Influence of the preparation "Immunokor" on antibodygenesis and organs of immunity in the mouse with liver pathology //European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. - 2017. - 4(3). - P. 151-154. (23) Scientific Journal IF 4.897.

14. Суяров А.А. Изучение влияния препарата Иммунокор на клеточный иммунный ответ //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2017. - №1. - С. 32-34. (14.00.00; №3).

15. Суяров А.А., Батырбеков А.А. Эффект препарата «Иммунокор» на антителообразование и органы иммунитета у мышей //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - Москва. - 2017. - Т. 21. - №3. - С. 12-16. (14.00.00; №146).

16. Suyarov A.A. Correction of Secondary Immunodeficiency by Acute Toxic Hepatitis to "Immunokor" Drug //European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. - 2017. - 4(4). - P. 229-232. (23) Scientific Journal IF 4.897.

17. Суяров А.А. Влияние таблеток «Аллергодаф» на показатели кожной аллергической реакции и содержания гистамина при экспериментальной аллергии //Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент. - 2017. - №1. - С. 82-85. (14.00.00; №17).

18. Суяров А.А. Сравнительная оценка противоаллергического и антигистаминного действия таблеток «Аллергодаф» и зиртека в эксперименте //Фармацевтический журнал. – Ташкент. - 2017. - №1. - С. 99-101. (14.00.00; №2).

19. Суяров А.А., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Исламов Б.И., Абдукаримов Н.С. Изучение влияния таблеток иммунокор на фенотип лимфоцитов в нагрузочных тестах (in vitro) //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2017. - №2. - С. 43-45. (14.00.00; №3).

20. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мадрахимов Ш.Р. Ўсимлик флавоноидларининг тиббиётда қўлланилиши ва алергик касалликларни даволашдаги аҳамияти //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2017. - №2. - В. 45-53. (14.00.00; №3).

21. Суяров А.А. Изучение действия таблеток «Иммунокор» на индукцию цитокинов //Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент. - 2017. - №2. - С. 78-80. (14.00.00; №17).

22. Suyarov A.A. The effect of the amount polysaccharides and "Immunokor", got from *Bidens tripartitae* on correlation relationship in immune system by acute toxic hepatitis // Proceedings of the III Tashkent international innovation forum (ТИФ-2017 from innovative ideas to innovative economy). – 2017. – Tashkent. – P. 303-309.

23. Суяров А.А. Изучение иммуно- и гемомодулирующих свойств препарата «Иммунокор» //Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. - 2017. - №2. - С. 129-131. (14.00.00; №7).

## **II бўлим (II часть; II part)**

24. Суяров А.А. Қорақиз ўтидан ажратиб олинган полисахаридлар фракциясининг тимус оғирлигига таъсирини экспериментда ўрганиш //Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы иммунологии, иммуногенетики и междисциплинарных проблем». - Ташкент. - 25 сентября 2013 г. Журнал теоретической и клинической медицины. - Спецвыпуск. - 2013. - С. 171-172.

25. Suyarov A.A., Djaparov A.K., Alimova M.T., Abdullaev N.D., Rahmanberdiyeva R.K. The influence fractions of polichaharides, chosen from extract *Bidens tripartitae*, on tissue of thymus to experiment //X Inter. sympos. On the Chemistry of Natural Compounds. - Nov. 21-23, 2013. -Tashkent-Bukhara. - P. 389.

26. Суяров А.А. Определение иммунотропной активности полисахаридной фракции, выделенной из экстракта череды трехраздельной в разных дозах //Тезисы VI съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» ноябрь 2013 г. - Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана. - 2013. - №4. - С. 257-258.

27. Суяров А.А. Уч бўлакли қорақиз ўтидан ажратиб олинган полисахаридлар фракцияси билан иммунодефицит ҳолатини коррекция қилиш //Тезисы VI съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» ноябрь 2013 г. - Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана. - 2013. - №4. - С. 258.

28. Суяров А.А. Маҳаллий хомашё асосида олинган полисахаридлар фракциясининг ҳар хил микдорда тимус вазнига таъсирини тажрибада ўрганиш //Мат. Международной научно-практической конференции «Иммунология-междисциплинарные проблемы» 24-26 апреля 2014 г. - Ташкент. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - Том 2. - №3. - С. 90.

29. Суяров А.А. Маҳаллий хом ашёдан олинган полисахаридлар фракциясининг тимус хужайраларига таъсирини ҳар хил микдорда ўрганиш //Материалы Международной научно-практической конференции «Иммунология - междисциплинарные проблемы» 24-26 апреля 2014 г. - Ташкент. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - Том 2. - №3. - С. 90-91.

30. Котенко Л.Д., Хажибаев Т.А., Суяров А.А., Халилов Р.М., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Стандартизация травы череды трехраздельной //Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. - 2015. - №1. -С. 20-23.

31. Суяров А.А., Алимова М.Т., Жапоров О.К. Сравнительная оценка иммуностимулирующего действия суммы полисахаридов, выделенных из

экстракта череды и иммунала при экспериментальном иммунодефицитном состоянии //Сборник материалов IV Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации» - 2015 г. - Ставрополь. - С. 15-19.

32. Суяров А.А., Жапоров О.К., Хатамов Х.М. Оценка противоаллергической эффективности суммы флавоноидов, выделенной из череды трехраздельной в разных дозах при экспериментальной кожной аллергии //Сборник материалов IV Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации» - 2015 г. - Ставрополь. С. 19-23.

33. Суяров А.А., Бегманов С.А., Комарин А.С. Влияние на содержание гистамина суммы флавоноидов, выделенной из череды трехраздельной //Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий». 18-19 сентябрь. 2015 г. - Ташкент. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - №4. - С. 263.

34. Суяров А.А., Батырбеков А.А. Оценка иммуностимулирующего действия суммы полисахаридов, выделенных из травы череды трехраздельной при остром токсическом гепатите //Материалы Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». - 2016. - Ташкент. - С. 442-443.

35. Суяров А.А., Залялиева М.В. Влияние препарата «Иммунокор» на фагоцитоз у интактных мышей //Доклады академии наук Республики Узбекистан. – Ташкент. - 2016. - №4. - С. 89-91.

36. Суяров А.А. Эффект суммы полисахаридов и таблеток «Иммунокор» на корреляционные взаимосвязи в иммунной системе в эксперименте // Доклады академии наук Республики Узбекистан. – Ташкент. - 2017. - №2. - С. 102-105.

37. Suyarov A.A., Japarov A.K., Begmanov S.A., Komarin A.S., Nigmatova L.M. Comparative estimation of the amount of flavonoids, chosen from *Bidens tripartitae* and *zirtec* on skin allergic reaction and contents of histamine by experiment //European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. 12<sup>th</sup> International scientific conference 02nd October 2016. - Vienna, - Austria. - P. 69-75.

38. Azamatov A. A., Rejepov J., Tursunkhodjaeva F. M., Suyarov A. A. Study of the toxicity of Immunocor preparation //12<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8, 2017. – Tashkent, Uzbekistan. – P. 63.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди. Ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 25.10.2018.  
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: №77

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида чоп этилди.