

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016.Тib.16.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА УНИВЕРСИТЕТИ

ШАХМУРОВА ГУЛЬНАРА АБДУЛЛАЕВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ШАРОИТДА ФИТОЭКДИСТЕРОИДЛАРНИ
МЕЪЁРИЙ ВА ТУРЛИ ПАТОЛОГИК ҲОЛАТЛАРДА
ИММУНОГЕНЕЗГА САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

**14.00.17 - Фармакология ва клиник фармакология
(биология фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Шахмурова Гульнара Абдуллаевна Экспериментал шароитда фитоекдистероидларни меъерий ва турли патологик ҳолатларда иммуногенезга самарадорлигини баҳолаш.....	5
Шахмурова Гульнара Абдуллаевна Оценка эффективности фитоекдистероидов на иммуногенез в норми и при различных патологических состояниях в эксперименте.....	27
Shakhmurova Gulnara Adullaevna Estimatio of efficiency of phytoecdysteroids on immunogenesis in norm and various pathologica conditions in experiment.....	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	72

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА УНИВЕРСИТЕТИ

ШАХМУРОВА ГУЛЬНАРА АБДУЛЛАЕВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ШАРОИТДА ФИТОЭКДИСТЕРОИДЛАРНИ
МЕЪЁРИЙ ВА ТУРЛИ ПАТОЛОГИК ҲОЛАТЛАРДА
ИММУНОГЕНЕЗГА САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

**14.00.17 - Фармакология ва клиник фармакология
(биология фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.5.В126 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат педагогика университетида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчилар:**

Батирбеков Акрам Анварович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сиров Владимир Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Залялиева Марьям Валиахмедовна
биология фанлари доктори, профессор

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аминов Салохитдин Джураевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи
ташкилот:**

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 14.07.2016.Тib16.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 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).

Докторлик диссертацияси билан Иммунология 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 2016 йил «____» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил _____ даги __ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З.С.Камалов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

А.А.Исмаилова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси т.ф.д.

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Кейинги йилларда жаҳонда ўсимликлар таркибидан доривор воситаларни ажратиб олиш ва улар асосида янги доривор бирикмалар олиш 50-60% ташкил қилади. Улар орасида иммунрағбатловчи хусусиятга эга воситаларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Фитоэкдистероидлар кўплаб касалликлар ва тобора ортиб бораётган спорт юкламалари натижасида иммун тизимидаги ўзгаришларларга ва иккиламчи иммун танқислиги ривожланишида қўлланганда юқори самарадорликни намоён қилади. Шу сабабли тиббий амалиётга иммунитет жараёнларни рағбатловчи воситаларни жорий қилишга кўплаб давлатларда жуда жиддий эътибор қаратилмоқда.

Республикаимиз мустақилликка эришгандан буён фармацевтика саноатини сифат жиҳатдан ривожлантириш йўналишида илмий тадқиқотларни юқори даражада ташкил этиш ва маҳаллий хомашёлар бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди. Бу борада иммункоррегирловчи хусусиятларига, организмдаги бошқа ўзгаришларига ҳам ижобий таъсир қобилятига эга бўлган дори воситалари яратилмоқда ва кенг қўлланилмоқда.

Бугунги кунда дунё амалиётида келиб чиқиши ва таъсир механизми турлича бўлган биологик фаол препаратларни синтез қилиш ва улар асосида иммунитет тизим хасталикларига қарши дори воситаларини яратиш долзарб ҳисобланади. Шу жиҳатдан илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналишларига мавжуд бўлган синтетик келиб чиқишга эга иммунмодуловчи препаратлар (левамизол, полиоксидоний), қора мол айрисимон (тимус) безидан (тактивин, тимоптин, вилозен) ва ҳайвонларнинг илик ҳужайраларидан олинадиган (миелопид) ва бошқа пептид табиатга эга препаратлардан ташқари, ўсимликлардан олинадиган, юқори иммунмодуловчи фаолликка ва организм учун кўп қиррали протектив таъсирга эга бўлган препаратларни синтези муаммолари ҳам киради. Фитоэкдистероидлар асосида иммун тизим ўзгаришлари, иккиламчи иммун танқислиги ва турли патологик ҳолатларни профилактика қилиш ва даволаш дори препаратларини яратиш, фармакологик хусусиятларини аниқлаш ҳамда уларнинг таъсир механизмларини аниқлаш кабилар мазкур тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595 «Фармацевтика саноатини ривожлантиришнинг 2016-2020 йилларга мўлжалланган дастури ҳақида» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ИТД-11 – «Маҳаллий табиий ва синтетик хом ашё асосида янги дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг юқори самарадор технологияларини яратиш» мавзуси асосида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Фитоэкдистероидларнинг нормада ва турли патологик ҳолатларда тажрибада иммуногенезга таъсирини баҳолашни аниқлашга бағишланган илмий тадқиқотлар дунёнинг турли илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Institute of Entomology Czech Academy of Sciences (Czech Republic), Sorbonne Universites-UPMC, IBPS-BIOSIPE (France), Universite Pierre et Marie Curie (France), Institute of pharmacognosy, faculty of pharmacy, University of Cerega (Hungary), Н.М.Эмануэль номидаги Биокимёвий физика институти (Россия), Ўсимлик моддалари кимёси институти ва Иммунология институти (Ўзбекистон) да амалга оширилмоқда.

Экспериментал шароитда фитоэкдистероидларни меъёрий ва турли патологик ҳолатларда иммуногенезга самарадорлигини баҳолашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: дунё бўйича 400 дан ортиқ турли ўсимлик манбаларидан ажратиб олинган препаратларнинг иммунотроп таъсир механизми аниқланган (University Of Hohenheim, Germany; Universite Pierre et Marie Curie, France; University of Exeter, UK; Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil; Facultad de Ciencias Biologicas y Pharmaceutical, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; Санкт-Петербург давлат кимё-фармацевтика академияси, Россия); фитоэкдистероидлар таъсирида сут эмизувчилар метаболизм жараёнлари механизмига таъсири аниқланган (University of Arizona, USA; Hiroshima University School of Medicine, Japan; Health Canada, Canada); инсон ва хайвонлар организмнинг ташқи муҳит стрессловчи омилларига нисбатан мослашув имкониятларининг ортишида, турли орган ва тўқималарда регенератор жараёнлар кучайишида иштироки исботланган (Physiologisch-Chemisches Institut, University of Marburg, German; Сибирское отделение РАМН, Россия); фитоэкдистероид препаратлари аллергия ҳолатларини олдини олиши аниқланган (Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, USA; Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Россия).

Бугунги кунда фитоэкдистероидларни турли патологик ҳолатларда иммуногенезга таъсир самарадорлигини баҳолаш бўйича жаҳон миқёсида қатор, жумладан қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: экдистероид-лиганд ва унинг рецепторининг «структура-фаоллик» боғламида ўзаро таъсирининг асосий ҳолатларини аниқлаш; биотест методлари ёрдамида фитоэкдистероидлар таъсирининг молекуляр механизмларини аниқлаш; фитоэкдистероидларнинг тирик тизимларда

юқори биологик фаолликни намоён қилишга қодир таркибларни кимёвий синтезлаш усулларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Фитоэқдистероидларни кенг миқёсдаги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, улар олий ҳайвонларнинг моддалар алмашув жараёнларига рағбатловчи/оптималлаштирувчи таъсирни намоён қилади (Dinan L., Lafont R., 2015). Маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган айрим фитоэқдистероидлар асосида ЎзР ФА ЎМКИ да препаратлар ҳамда умуммустаҳкамловчи таъсирга эга бўлган озик-овқатларга БФҚ: эқдистен, эқдистен плус, эксумид ва бошқалар яратилган (Сиров В.Н., 2015; Рамазанов Н.Ш., Бобаев Н.Д., Сиров В.Н. ва ҳаммуалл., 2016). Улар амалий ва спорт тиббиётида асосида катаболик жараёнлар ётадиган кўплаб касалликлар, толиқиш, ортиқча жисмоний юклама ва адаптогенез реакциялари бузилиш ҳолатларида муваффақиятли қўллаб келинмоқда.

Фитоэқдистероидларнинг организмдаги иммун жараёнларига таъсирини аниқлаш, равшандек кўринсада, улар намоён қиладиган биологик самаралардан келиб чиққан ҳолда, кўп жихатдан очиқ қолиб келмоқда. Бу йўналишдаги айрим схоластик кузатишлар (Кузмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля И.А. ва ҳаммуалл., 1990; Исламова Ж.И., 2005; Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Путиева Ж.М. ва ҳаммуалл., 2012) уларнинг иммунитетнинг гуморал ва ҳужайра бўғини, фагоцитоз кўрсаткичларига таъсири, фармацевтика бозорида мавжуд расмий препаратлар-иммунмодуляторлар билан қиёслаганда иммунрағбатловчи таъсирининг ифодаланганлиги ҳақида аниқ тасаввур ҳосил қилиш имконини беролмайди. Уларнинг тегишли таъсир механизми, иммунитетнинг марказий ва периферик органлари, гемопозга таъсири аниқланмаган, биоэқдистероидлардан (улар асосида яратилган препаратлар ва БФҚ) иккиламчи иммун танқислиги ҳолатида фойдаланиш имкониятлари ва мақсадга мувофиқлиги, ҳамда фармакокорригирловчи таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Фитоэқдистероидларнинг (индивидуал бирикмалар, фитоэқдистероид жамланган препаратлар) иммун тизимига таъсирини аниқлаш уларнинг организмга биологик таъсир спектрини кенгайтиришга ва амалий қсамарасини аниқлашга имкон беради. Буларнинг барчаси мазкур тадқиқотни долзарблиги ва заруратини белгилайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат педагогика университети илмий-тадқиқот ишлари режаси ҳамда Иммунология институтининг №149-06 «Меъерда ва иккиламчи иммун танқислик ҳолатларида маҳаллий табиий иммунмодул-ловчи воситаларнинг иммун тизимига таъсир механизмлари» (2006-2007 йй.) ва №95-08 «Тажрибадаги иккиламчи иммун танқисликда ўсимликлар асосидаги янги дори воситаларининг иммунмодулловчи таъсир механизми» (2008-2009 йй) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий хомашёдан ажратиб олинган фитоэқдистероидларни меъерда ва иккиламчи иммун танқисликда

иммунмодуловчи сифатида экспериментал баҳолаш, амалий фойдаланиш имкониятларини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий флорадан ажратиб олинган индивидуал бирикмалар ва таркибида фитостероидлар жамланган препаратларни антителогенез жараёнлари, иммунитетнинг марказий ва периферик органлари ҳолати, гематологик кўрсаткичлар, қон ҳосил қилувчи илдиз хужайралари пролиферациясига таъсирини қиёсий баҳолаш;

организмнинг иммун жавобининг фитостероидлар киритиш муддатига боғлиқлигини антиген юкламага нисбатан белгилаш, ҳайвонларни от ва қўй эритроцитлари билан изчил иммунизациялашда бу синф бирикмаларининг антиген рақобат феноменига таъсир қобилиятини аниқлаш;

жуда фаол индивидуал бирикмалар ва таркибида фитостероидлар жамланган препаратларнинг стресс ҳолати ва динамик иш бажарганда ҳайвон организмнинг иммун реактивлиги ва метаболик-функционал ҳолати билан ўзаро боғлиқ ўзгаришларига таъсирини аниқлаш;

жуда фаол индивидуал бирикмалар ва таркибида фитостероидлар жамланган препаратларни токсик гепатит, нурланиш касаллиги, анемия фонида ривожланаётган иккиламчи иммун танқислиги бўлган ҳайвонлар иммуногенезига ва функционал-биокимёвий параметрларига фармакокоррегирловчи таъсирини аниқлаш;

фитостероидларнинг иммун тизимининг меъёрда ва иккиламчи иммун танқислик ҳолатини акс эттирувчи барча ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича таъсирини Т-активин ва иммунал таъсири билан қиёсий тавсифлаш;

таркибида фитостероид бўлган препаратларнинг баъзи фармако-токсикологик тавсифини аниқлаш;

фитостероидлардан (улар асосида яратилган ва янги ишлаб чиқарилаётган препаратлар) тиббиёт амалиётида иммун танқислик ривожланишида иммунологик ва умумфармакологик тавсифида иммунрағбатловчи воситалар сифатида фойдаланишни асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида лаборатория ҳайвонлари: сичқонлар, каламушлар, хомяклар ва жўжалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сичқонлар тимуси, илиги, қора талоғи, лимфатик тугунлари ва периферик қони ишлатилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Иммунологик, гематологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор фитостероидлар иммунмодуловчи ва иммунрағбатловчи воситалар сифатида ҳамда уларнинг кимёвий структурасининг иммуотроп таъсири билан ўзаро алоқадорлиги аниқланган;

экистерон ва туркестерон, шунингдек, таркибида фитостероидлар жамланган *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* ва *Ajuga terkestanica* дан олинган препаратлар ҳайвонлар организмдаги иммун жараёнларни рағбатлаши аниқланган;

интакт ҳайвонларда стресс, узоқ муддат жисмоний ҳаракат, токсик гепатит, нур касаллиги ва анемияда ривожланадиган иккиламчи иммун танқислигида иммунитетнинг марказий ва периферик органларидаги ҳужайраларнинг умумий сони ортиши, эритро- ва лейкопоэзининг стимуляцияси аниқланган;

фитоэкдистероидлар иммунжавобда антигенлар рақобати феноменини бекор қилиши, қон ҳосил қилувчи илдиз ҳужайралар пролиферацияси стимуляция қилиши ва тимус ҳужайраларининг митоз фаолиятини кучайтириши аниқланган;

илк бор фитоэкдистероидларнинг патология олди ва патологик ҳолатлар функционал-метаболик кўрсаткичларига иммуотроп ва фармакокоррегирловчи таъсирининг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

фитоэкдистероидлар юқори оксил синтезловчи фаоллигини ҳисобига иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида ҳужайравий иммунитет ва фагоцитоз фаолиятини раҳбатлаши, биокимёвий ва физиологик жараёнларни бошқариши аниқланган;

фитоэкдистероидлар полифункционал восита сифатида жараёнларни раҳбатловчи, оксил-анаболик хусусиятли ва иммун тизимидаги иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларини коррегирловчилиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси:

фитоэкдистероидлар (индивидуал бирикмалар ва фитоэкдистероид жамланган препаратлар) иммунитет, эритро- ва лейкопоэз реакцияларини, айниқса иккиламчи иммун танқислиги ҳолатларида рағбатлаш учун муваффақиятли қўлланиши мумкинлиги, кимёвий тузилишининг иммуногенезга таъсирига боғлиқлиги, юқори даражадаги иммуотроп фаолликка эгаллиги, структурасининг модификациялаш орқали шу қатордаги янги бирикмалар олиш учун мақсадли ишлар олиб бориш имконини яратган;

фитоэкдистероидларнинг иммуотроп хоссаларини аниқлаш бўйича амалга оширилган туркум тадқиқотлар экдистен, экдистен плюс ва эксумиддан тиббиёт амалиётида иммун танқислиги ҳолатлари ривожланишида иммун коррекциялаш билан бирга организмнинг метаболик-функционал ҳолатини параллел равишда тиклаш мақсадида фойдаланиш истиқболларини очган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончилиги замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи иммунологик, гематологик, фармакологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари ҳамда тажриба ҳайвонларининг етарлича сони билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти фитоэкдистероидларнинг олий ҳайвонлар организмидаги биологик фаоллигининг янги, аввал деярли ўрганилмаган жиҳатлари биринчи марта кенг миқёсда тавсифлаб берилган. Кўрсатилдики, бу бирикмалар бирламчи антители ҳосил қилиш жараёнини рағбатлаган, иммунитетнинг марказий ва периферик органлари ҳужайралигини орттирган, қон ҳосил қилувчи илдиз ҳужайралар пролиферацияси, эритро- ва лейкопоэзни рағбатлаган. Индивидуал фитоэкдистероидлар экдистерон ва

туркестерон, шунингдек, *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* ва *Ajuga turkestanica* дан олинган таркибида экдистероид жамланган препаратларининг иммун рағбатловчи фаоллиги Т-активин ва иммуналдан устунлик қилиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти фитоэкдистероидларнинг замонавий жиҳатларини аниқлаш, турли этиологияли иккиламчи иммун танқислик ривожланишида қўллаш мақсадида юқори самарали иммункорригирловчи воситаларни ишлаб чиқиш йўл очади. Фитоэкдистероидлар асосида яратилган ҳамда умуммустаҳкамловчи ва адаптоген воситалар сифатида фойдаланилаётган препаратларни ва озиқ-овқатларга БФҚни (экдистен, экдистен плюс, эксумид) организмдаги иммун жараёнларни рағбатлаш учун муваффақиятли қўллашга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал шароитда фитоэкдистероидларни меъёрий ва турли патологик ҳолатларда иммуногенезга самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратларни антителогенез жараёнлари, иммунитет кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш юзасидан ишлаб чиқилган «Фитоэкдистероидлар иммунмодуловчи восита сифатида қўлланишининг истиқболлари» услубий қўлланма Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2009 йил 28 августдаги 83/36-сон маълумотномаси). Услубий қўлланма фитоэкдистероидлар янги хусусиятларини очиш ҳамда уларнинг патологик ҳолатларда функционал-метаболик кўрсаткичларга иммунотроп ва фармакокоррегирловчи таъсир механизмини аниқлаш имконини беради;

фитоэкдистероидларнинг энг самарали иммунрағбатловчи таъсири плазматик хужайраларнинг оксил синтезловчи фаолиятининг продуктив даврида намоён бўлиши ва иммунжавобда антигенлар рақобати феноменини бекор қилиши асосида антителолар сонини орттириши соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 1 ноябрдаги 8н-д/66-сон маълумотномаси). Илмий натижада иммун тизимида ўзгаришлар билан кечадиган беморларда ҳамда спортчиларнинг интенсив машқ ва мусобақа жараёнидаги ҳолатларини оптималлаштиришга, сурункали касалликлар ремиссия даврини узайтиришга ва дори-дармонга мухтожликни камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 18 та илмий-амалий анжуманларда, шу жумладан 8 та халқаро конференцияларда: ёш олимларнинг «Биология-XXI аср фани» (Пушино, 2006; 2007), «Фундаментал ва клиник аллергология ва иммунологиянинг долзарб масалалари» (Оренбург, 2006), «Инсон ва дори-дармон» XIII Россия миллий конгресси (Москва, 2006), VIII «Аллергология, иммунология ва иммунофармакологиянинг долзарб муаммолари» (Москва, 2006), «Соғлиқни сақлаш ривожланиш тамоиллари: усуллари, муаммолари, ютуқлари» (Новосибирск, 2012); «Ўсимлик моддалари кимёси ва фармакологияси» (Сыктывкар, 2014); XXI international scientific and practical conference

(London, 2016) va 10 ta respublika konferentsiyalarida: «Биология, экология ва тупроқшуносликнинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2006); «Физиология ва биофизиканинг замонавий муаммолари» (Тошкент, 2007), «Табиий бирикмаларнинг кимёсининг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2009); «Клиник иммунология, иммуногенетика – фанларора муаммолари» (Тошкент, 2010), «Ўзбекистонда биохилма-хиллик ва биотехнология ютуғи ва ривожланишининг келажаги» (Тошкент, 2010); «Замонавий физиология ва биофизиканинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2010); «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» (Тошкент, 2012); «Биоорганик кимёни ривожлантиришнинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2013); «Терапевтик касалликларда беморларни ташхислаш, даволаш ва реабилитациясида янги технологиялар» (Тошкент, 2015); «Аллергология, иммунология ва геном технологияларнинг замонавий муаммолари» (Тошкент, 2015) мавзуларидаги республика ва халқаро илмий-амалий конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 43 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 1 та монография ва 16 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 4 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулоса, амалий таклифлар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

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 устивор 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 қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Организмнинг иммун статуси ва уни турли ўзгаришларида фармакобошқарув тамойиллари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, унда иммунмодулловчи препаратлар келиб чиқиши турли: ҳайвонлар, ўсимликлар, синтетик, цитокин гуруҳларининг келиб чиқиши ва фармакологик фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилган. Аниқланган фитоэкдистероидларнинг биологик хусусиятлари ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «Тажриба хайвонлари ва тажриба тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида қўйилган вазибаларни ҳал қилишни таъминловчи методлар ва методологик ёндашувлар келтирилди, тадқиқотлар 2002 йилдан 2012 йилгача олиб борилди.

Тажриба-синовлар вазни 150-190 г. бўлган оқ жайдари эркек каламушлар, тана оғирлиги белых 18-22 г бўлган оқ жайдари сичқонлар, 60-80 г вазли хомяклар ва вазни 60-90 г бўлган 10 кунлик жўжаларда олиб борилди. Хар бир тажриба гуруҳлари 6-8 хайвонлардан ташкил топган. Барча тажрибаларда қўй эритроцитининг (ҚЭ) тимусга боғлиқ антигенидан фойдаланилди.

Тадқиқотда ЎзР ФА академик С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти гликозидлар кимё лабораторияси ходимлари томонидан ўсимлик хом ашёсидан ажратилган фитоэкидстероидлардан фойдаланилди. Индивидуал бтирикмалар α -экидзон, 2-дезоксид- α -экидзон, А. интегристерон, А. ва В. силенеозидлар, *Rhaponticum integrifolium* С. Wink; *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Pjin; *Silene praemixta* М. Pop; *Silene brahuica* Voiss; *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig дан ажратиб олинган экидстерон ва туркестерондан иборат бўлди.

Таркибида фитоэкидстероидлар жамланган препаратлар айнан шу ўсимликлардан ажратиб олинган, бироқ улар таркибида мазкур қаторнинг бир неча биологик фаол моддалари бир мунча кўпроқ. Н.З.Мамадалиева ва ҳаммуаллифлари томонидан (2003) *Silene viridiflora* дан таркибида: экидстерон, А, Д силенеозидлар, В полиподин ва бошқ.; З.Саатов (1993) томонидан *Silene brahuica* дан таркибида экидстерон, А, В, С, Д. Е силенеозидлар ва бошқ.; таркибида препарат бўлган ва таркибида фитоэкидстероидлар жамланган препарат олинган; Б.З.Усманов ва ҳаммуаллифлари томонидан (1975) *Ajuga turkestanica* дан таркибида фитоэкидстероид жамланган препарат олинган, унинг таркибида экидстерон, туркестерон, циастерон ва бошқ. аниқланган. Таркибида фитоэкидстероидлар жамланган бу препаратлар мос равишда шартли СЭП-1, СЭП-2 ва СЭП-3 деб номланган.

Барча тадқиқотларда фитоэкидстероидлар ва таркибида фитоэкидстероидлар жамланган препаратлар ҳайвонларга 5 мг/кг дозада ўрик ширасининг сувли эмульсия кўринишида (ёмон эрувчанлиги сабабли) per os атравматик зонд ёрдамида киритилди. Киритишнинг бошқа йўлидан фойдаланилган ҳолларда матн давомида материал баёни бориши бўйича кўрсатмалар берилди.

Фитоэкидстероидларнинг иммунотроп таъсирини аниқлашда референс-препаратлар сифатида маълум бўлган иммунрағбатловчи воситалар: Т-активин (Россия) ва Лек д.д. (Словения) фирмиси ишлаб чиқарган иммунал хизмат қилди, улар тестланаётган субстанциялар каби мос равишда 0,5 ва 50 мг/кг ҳисобидан киритилди.

ҚЭ билан иммунланган сичқон, каламуш ва хомяклар талоғида антители хосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) сони N.K.Jerne и A.A.Nordin (1963)

бўйича талокда локал гемолиз бевосита методи билан аниқланди. Бундан ташқари, талокдаги таркибида ядро бўлган хужайралар (ТЯБХ) умумий сони ҳисобланди ва бундан келиб чиқиб, 1 млн. спленоцитга АХҚХ ҳисоби $X = A/B$ формула бўйича аниқланди. Бунда А – бутун талокда АХҚХ миқдори, В - ТЯБХ сони (млн). Жўжалар қораталоғида АХҚХ сони И.А.Болотников ва Ю.В.Конопатов (1987) тавсифлаган методикага мувофиқ аниқланди.

Барча иммунланган ҳайвонлар ва жўжаларда талокда АХҚХ миқдорини аниқлаш билан бир пайтда марказий (тимус, илик) ва периферик (талок, брижеечные лимфатик тугунлар) органлардаги хужайраларнинг умумий сони аниқланди. Бундан ташқари, иммунланган ҳайвонлар ва жўжаларда периферик қондаги эритроцитлар ва лейкоцитлар сони ҳисобланди. Периферик қондаги антителалар титри гемагглютинация реакциясида аниқланди.

Тажриба ўтказилган ҳайвонлар тимусида апоптознинг ифодаланганлиги ва мимотик фаоллигини аниқлаш. Митотик индекс (МИ) бўлинадиган хужайралар/1000 нисбати сифатида аниқланди. Ҳар бир ҳолат учун тўқиманинг 20-25 участкасида МИ ҳисобланди, суммада 1 ҳайвонга 1000 хужайра саналиши лозим эди. Апоптоз хужайралар миқдори саналган хужайраларнинг умумий миқдорига нисбатан промиллда (%) ифодаланди.

Иккиламчи иммун танқислиги ҳолатини моделлаштириш.

1) Иммобилизация стресс - тажрибада жайдари оқ сичқонлардан фойдаланилди, улар чалқанча ётган ҳолатида 6 соат мобайнида иммобилизацияланди.

2) Жисмоний чарчаш - жисмоний чарчаш ҳолатини моделлаштириш учун ҳайвонлар сувда мажбуран суздирилди. Бундай шароитларда фитоэндистеронтларни улар организмнинг функционал-метаболик ва иммунобиологике кўрсаткичларига оид ўрганиш амалга оширилди.

3) Нур касаллиги – тадқиқот учун оқ жайдари сичқонлар олинди. Ҳайвонларни 5 Гр дозада бир марталик 5 Гр дозада тотал нурлантириш 1,2 Гр/мин қувватга эга Theratron γ -тиббийёт нурлантирувчида амалга оширилди. Нурлантириш вақти – 20 доқиқа., трубкадан сичқон танасигача масофа – 65 см, олиш манбаси -⁶⁰Со.

4) Ўткир токсик гепатит – тажрибаларнинг биринчи туркумида ўткир токсик гепатит (ЎТГ) сичқонларда гепатотроп захар – тўрт хлор углерод - CCl_4 ёрдамида юзага келтирилди, у тери остига 3 кун мобайнида 20% ёғли эритмада 0,2 мл дан юборилди. CCl_4 охириги марта юборилган куни сичқонларни ҚЭ билан иммунланди ва қоринга тадқиқ қилинаётган моддалар киритилди. 5-суткага келиб, сичқонлар сўйилди ва уларнинг аниқланаётган барча иммунологик ва гематологик кўрсаткичларга таъсири баҳоланди. Тажрибаларнинг иккинчи туркумида, фақат СЭП-1 ўрганилганда, тажрибалар 180-190 г вазнли каламушларда олиб борилди. Жигарни касаллантириш уларда ҳам CCl_4 билан амалга оширилди, бу ҳолатда у бир марта 50%-ли ёғли (пахта) эритма кўринишида зонд орқали ошқозонга 2,5 мл/кг ҳисобидан киритилди. СТЭБП -1 препаратини каламушларга 6 кун давомида (улар танланган токсикантни олишидан олдин 2 кун ва кейин 4

кун) оғиздан юборилди. СЭП-1 препаратининг иммуотроп хоссаларини баҳолаш учун каламушларда CCl_4 келтириб чиқарган ўткир гепатит шароитида уни юборилган куни ҳайвонларнинг бир қисми ҚЭ билан иммунланди. 5-кун уларда талокдаги АХҚХ сони, шунингдек, иммунитетнинг марказий ва периферик органларидаги хужайраларнинг умумий сони, қон сивороткасида эса геммагглютинловчи антителалар миқдори аниқланди.

5) Гемолитик анемия 3 кун мобайнида 30 мг/кг дозада чучук тузли фенилгидразинни қоринга юбориш билан келтириб чиқарилди. Гемолитик заҳар киритилган охириги куни ҳайвонлар бир марта ҚЭ билан иммунланди ва бу ҳолда ўрганилаётган субстанциялар қоринга юборилди. 5-суткада сичқонлар юқорида тавсифланган метод билан сўйилди ва бу шароитларда уларнинг иммунрағбатловчи таъсири ифодаланганлиги баҳоланди.

Иммунологик фойдаланиш ва фармако-биокимёвий усуллар билан бир қаторда. Бу ўрта иммунодефицит ривожланиши билан патологик ҳолатлар, айниқса, ҳақиқат эди. Бундай ҳолларда, тегишли усуллар ёрдамида, касаллик ривожланиши, балки ўрганиб фитозкдистероид очиб фармакологик самарадорлиги нафақат тасдиқлайди. Агар керак бўлса, қон зардобиди шундай қилиб, аланин фаолиятини аниқланади ва аспартатаминотрансферез (АлАТ ва АсАТ) (Reitman S., Frankel S., 1957), ишқорий фосфатаза (Bessey O. et al., 1946), умумий оксил (рефрактометр), умумий ва тўғридан-тўғри (Рубин И.В. ва бошқ., 1980). Мушак ва жигар тўқималарига тўғри гликоген мазмуни (Lo S, ва бошқ., 1970) сут ва пироват кислоталар (IC ва ICR) (Gutman I. et al., 1974; Friedeman F. et al., 1943). Охириги кутилган редокс тизими МК/ПВК (ОВП МК/ПВК) (Райскина М.Е. ва бошқ., 1970). Адениндинуслеотид мазмунини по Венкстерну Т.В. ва бошқ. (1975), электр заряд тизими Atkinson D. S. (1968), холестерин Abell L.L. et al. (1952), малондиальдегид -МДА Стальной И.Д. ва Гаришвили Т.Г. (1977). Буйрак усти безлари ичида холестерин ва аскарбиновая кислота мазмуни (Яичникова А.С., 1973) томонидан белгиланган эди. Сафро бевосита катетер умумий ўт ёли, 4 соат давомида жойлаштирилган орқали беҳушлик барбарисова остида каламуш (1% эритмаси, интраперитонеаллий, 1мл/100г) дан тўпланган эди. Сафро озод аниқланди билирубин концентрацик (Ролик Н. П. 1956), ўт кислоталари (Карбач Ж. И., 1961) ва холестерин (Дроговоз С. М., 1971)

Тадқиқот натижалари «Excel» стандарт дастурлари пакети ёрдамида IBM туридаги замонавий ҳисоблаш тизимларини қўллаган ҳолда статистик жиҳатдан қайта ишланди.

Диссертациянинг «**Турли хил интакт ҳайвонларда фитозкдистероидларнинг иммуотроп таъсирини аниқлаш**» деб номланган учинчи бобида индивидуал фитозкдистеродлар: α -экдизон, 2-дезоксид- α -экдизон, А интегристерон, А ва В силенеозидлар, экдистерон ва туркестерон ҳамда *Silene viridiflora* (СЭП-1), *Silene brahuica* (СЭП-2) ва *Ajuga turkestanica* дан (СЭП-3) олинган суммар таркибида фитозкдистероидлар бўлган препаратлар ўрганилди. Яна таъкидлаш керакки, суммар таркибида фитозкдистероидлар бўлган препаратлар ўтказилган тажрибаларда анча

батафсил ўрганилди, чунки уларни ўсимлик манбаларидан олиш ҳам технологик, ҳам иқтисодий жиҳатдан тобора мақсадга мувофиқ, бу эса мазкур препаратларни амалий соғлиқни сақлашга жорий қилиш истиқболлари ҳақида гап борганида, айниқса муҳим.

Олинган экспериментал материал таҳлили кўрсатадики, тадқиқ қилинган фитоэкдистероидлар: ҳам индивидуал, ҳам таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар сезиларли даражада иммунрағбатловчи таъсир намоён қилади. Тажрибани қўйишнинг танланган методикасига қўшилган ҳолда, фитоэкдистероидларнинг иммуногенезга эҳтимолий таъсирини ўрганаётиб, биз аввало, уларнинг таъсири остида бирламчи антитела ҳосил қилиш жараёнига мўлжал олдикки, у талокда IgM секрецияловчи АҲҚҲ (бутун органга бўлгани каби, 1 млн. спленоцитга ҳам) сонининг ҳайвонларни қўй эритроцити билан иммунлашга жавобан намоён бўлади.. Бундай жараён (тўғри, турлича даражада ифодаланганлик иблан) сичқонлар, каламушлар, хомяклар, шунингдек, жўжаларда ҳам аниқланди. Бироқ барибир таъсирнинг бу ифодаланганлиги нафақат ҳайвон тури, балки кўпроқ тадқиқ қилинган бирикмаларнинг кимёвий структурасига боғлиқ бўлди, зеро иммунрағбатловчи таъсирнинг аниқланган қонуниятлари барча жонли мавжудотлар учун амалда бир хил эди.

Эътиборлиси, тажрибага олинган фитоэкдистероидларнинг стероид ядросининг умумий стереокимёси сақлангани ҳолда уларнинг иммуотроп фаоллиги молекулада гидроксил гуруҳларнинг миқдори ва жойлашувига кўра дифференциацияланади. Шундай, экдистерон таъсирида иммунрағбатловчи таъсир анча самарали намоён бўлган бўлса, С-20 да ОН гуруҳдан маҳрум бўлган α -экдизонда у сезиларли даражада кам ифодаланган. Яна таъкидлаш зарурки, фитоэкдистероидларнинг иммуотроп таъсири намоён бўлиши учун 2,3-диол тизим катта аҳамиятга эга, агар С-2 (2-дезоксид- α -экдизон) да бирикмада гидроксил гуруҳ мавжуд бўлмаса, унинг фаоллиги α -экдизонникидан ҳам кучсизроқ намоён бўлди. А интегристероннинг иммунмодулловчи фаоллиги ҳам экдистеронникидан кучсизроқ бўлиб чиқди, унинг таркибида биринчисидан фарқли ўлароқ қўшимча 1β -гидроксил гуруҳ мавжуд. Кўринишидан, гидроксилнинг бу каби қўшилиши мазкур синф бирикмаларининг иммунрағбатловчи таъсир намоён қилиши учун функционал самарасиз саналади. А силениозид ва В силениозид, экдистероидларнинг гликозид ҳосилалари бўлиб, фаоллигига кўра экдистеронга бой берди. молекуласида 11-оксигуруҳнинг мавжудлиги эса бирикмага шу қаторлаги бирикмалар, жумладан экдистеронникига нисбатан кўпроқ ифодаланган фаоллик бахш этади. Бу ҳолатда гап туркестерон ҳақида боради, унинг мазкур вазиятдаги фаоллигини аниқ изоҳлаш қийин. Фақат бошқа кимёвий синф стероидлари билан ўхшашликка кўра тахмин қилиш мумкинки, 11-углерод атомни функционализациялаш бу каби бирикманинг фаоллик даражасига таъсир ўтказади. Фитоэкдистероидлар таъсирида антитела синтези кучайишини оксил макромолекулалари биосинтези кучайишининг хусусий ҳолати сифатида қаралса, бу ҳақда юқорида айтилганди, улар таъсирида аниқланган қонуниятлар тўлиқ тушунарли

бўлади, яъни ўхшаш самара (эффект) умуман организмга оксил-анаболик таъсирни ўрганишда кузатилганди (Сиров В.Н. ва ҳаммуалл., 2001).

Яна бир ҳолатни таъкидлаш керак, таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар, одатда, индивидуал бирикмаларга нисбатан фаолроқ таъсир кўрсатди. Бу, афтидан, бир неча бор кўрсатиб берилганидек, улар таркибига кирадиган индивидуал бирикмаларнинг потенцияловчи таъсири билан боғлиқ, улар орасида *Ajuga turkestanica* дан ажратилган таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар иммуотроп таъсирнинг ифодаланганлигига кўра ажралиб туриши, назаримизда, кўпроқ унинг таркибида иммунологик жиҳатдан энг фаол фитоэкдистероидлардан бири – туркестероннинг мавжудлиги билан боғлиқ. Фитоэкдистероидлар киритилганда организмнинг иммун тизими реактивлиги ўзгаришининг анчагина муҳим кўрсаткичи улар таъсирида иммунитетнинг ҳам марказий, ҳам периферик органлари хужайралигининг ишончли ортиши саналади. Қолаверса, фитоэкдистероидлар томонидан бу органларда пролифератив фаололикнинг рағбатланиши талоқда АХҚХ ҳосил бўлиши ва қонда антитела титри ошишига нисбатан таъсиридаги каби (структура-фаоллик) қонуниятлар билан тавсифланди.

Бунда α -эkdизон, 2-дезоксид- α -эkdизон, А интегростерон, А ва В силенеозидлар фаоллигига кўра маълум бўлган иммунрағбатловчи препаратлар Т-активин ва иммуналга бой берса-да, эkdистерон Т-активиндан бир неча бор устун бўлиб, амалда таъсирнинг ифодаланганлигига кўра иммуналдан фарқ қилмайди. Туркестерон бу ҳар икки препаратдан ҳам устун. Таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратларда янада кўпроқ ифодаланган иммунрағбатловчи таъсир қайд этилди. Булар: СЭП-1, СЭП-2 ва айниқса СЭП-3, одатда, Т-активин ва иммуналга қараганда, аввал тавсифланган ва кейинги тажрибаларда устунликка эга бўлди.

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, барча фитоэкдистероидлар ҳайвонларда эритропозни кучайтирди. Бу нуқтаи назардан, иммун рағбатловчи фаолликни аниқлашдаги каби, энг кўп самара эkdистерон, туркестерон ва таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратларда аниқланди. Максимал фаоллик СЭП-3 да кузатилди. Тадқиқ қилинаётган барча препаратларнинг эритропозтик фаоллиги Т-активинникидан ишончли ортиқ ва иммуналникидан ортиқ. Ўхшаш тафовутлар фитоэкдистероидларнинг тўлақонли иммун жавобни намоён қилиш учун аҳамияти кам бўлмаган глейкопоз тизимига таъсирини ўрганишда ҳам аниқланди. Бу ҳолатда индивидуал фитоэкдистероидлар орасида яна эkdистерон ва туркестерон ажралиб турди. Аввалгидек, СЭП-1, СЭП-2 ва СЭП-3 ифодаланган самарани намоён қилди. Чунончи, СЭП-3 таъсирида лейкопоз стимуляцияси Т-активин ва иммуналдан фойдаланилгандагидан анча кўп ифодаланган бўлди.

Қонда кўй эритроцитларига антитела титрларини аниқлашда маълум бўлдики, эkdистерон ва туркестерон томонидан антитела ҳосил қилишни рағбатлаш даражаси бошқа фитоэкдистероидлардаги мос самарадан анча юқори бўлди. суммар таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратлар

орасида СЭП-3 ажралиб турди. Унинг бу пландаги фаоллиги Т-активин ва иммуналникдан юқори экани аниқланди.

Фитоэкдистероидларнинг иммун жараённинг индуктив ва продуктив фазаларига таъсирини таҳлил қилишда энг кўп иммунрағбатловчи фаолликка эга бирикмалар: экдистерон, туркестерон ва СЭП-3 дан фойдаландик. Бу препаратларнинг сичқонларни ҚЭ билан иммунизациядан олдин киритиш антителаҳосил қилиш жараёнига сезиларли таъсир кўрсатмади. Ифодаланган иммунрағбатловчи самара иммунизация киритилган куни (индуктив фаза) намоён бўлди: талокда АХҚХ миқдори экдистерон ва туркестерон таъсирида 2 марта, СЭП-3 таъсирида эса 3 марта ортди. Препаратларни киритиш 2-, 3- ва 4-кун давом эттирилса (продуктив фазанинг бошланиши ва авжига чиқиши), иммунрағбатловчи самара анча кучайди. Иммунизация бошланишигача антителогенезга таъсир қила олмаслик ва антиген билан бир пайтда киритилганда ҳамда кейинги кунлардаги ифодаланган иммунрағбатловчи фаоллик, аввал кўрсатилгани (Сиров В.Н. ва бошқ., 2012), фитоэкдистероидларнинг оқсил синтезини фақат трансляция даражасида ва уларнинг генетик белгиланган (детерминацияланган) фонида стимуллаш қобилияти билан боғлиқ. Буни бошқа тадқиқотчиларнинг кейинги ишлари ҳам тасдиқлайди (Пунегова Н.В., 2009; Bathori M. et al., 2008; Gorelick-Feldman et al., 2008). Аниқланган антитела ҳосил қилиш самараси ҚЭ фитоэкдистероидларни бир марталик киритишга қараганда 1- ва 4- куни киритилганда кўпроқ кузатилди.

Навбатдаги босқич фитоэкдистероидларнинг антигенлар рақобатига таъсирини экдистерон, туркестерон ва *Ajuga turkestanica* дан олинган фитоэкдистероид суммаси (СЭП-3) дан фойдаланиб, талокдаги АХҚХ миқдorigа қараб аниқлашдан иборат бўлди. От эритроцитларини (ОЭ) венегга, 4 кун ўтиб эса ҚЭ юбориш ҚЭ га жавобнинг анча зўриқишига олиб келди, яъни антегенлар рақобати ҳисобига аниқ ингибирловчи самара кузатилди. ОЭ билан бир пайтда экдистерон, туркестерон ва СЭП-3 ни киритиш кўрсатдики, улар ҚЭ га жавобни анчагина оширади. Бу самара Т-активинникдан анча юқори ва иммунал фаоллиги билан қиёсланадиган даражада бўлди. Шундай қилиб, фитоэкдистероидлар антигенлар рақобати феноменини бекор қилиш қобилиятига эга. Бу маълумотлар, бевосита экспериментлар натижаларини тавсифлаганда таъкидланганидек, фитоэкдистероидлардан вакцинал препаратнинг барча компонентларига ифодаланган иммунитетни бир пайтда шакллантириш учун поливакциналар таркибига қирадиган бир неча антиген билан иммунизация ўтказилган ҳолатда фойдаланиш нуқтаи назаридан муҳим.

Фитоэкдистероидларнинг қон ҳосил қилувчи илдиз хужайралар пролиферациясига таъсирини ўрганиш тотал нурлантиришдан кейин экдистерон, туркестерон, СЭП-2 ва СЭП-3 ни киритиш, уларнинг таъсирини 9-куни талок юзасидаги эндоген колониялар сони бўйича баҳолаш йўли билан амалга оширилди. Барча фитоэкдистероидлар қон ҳосил қилувчи илдиз хужайралар пролиферациясини стимуллади: экдистерон ва

туркестерон улар миқдорини 2 ва 2,6 марта, СЭП-2 ва СЭП-3 мос равишда 3,0 ва 3,6 марта оширди, қачонки иммуналда бу кўрсаткич 2,5 мартага тенг.

Фитоэкдистероидларнинг тегишли экспериментларда олинган натижалар бўйича етарлича батафсил умумлаштирилган организмдаги нормал шароитларда иммун жараёнларга стимулловчи самараси аввалги, би синф бирикмалари (анча катта дозаларда) гуморалдан ташқари, Т-димфоцитларнинг функционал фаоллиги ошгидан далолат берувчи иммун жавобнинг ҳужайра бўғинининг ҳам фаоллашишига кўмаклаша олишини кўрсатиб берган, ишларимизга мурожаат қилинганда янада кўпроқ даражада ўз аксини топади. Фагоцитирловчи перитонеал макрофагларнинг маълум даражада ортиши, шунингдек, фагоцитар индекснинг ошиши ҳам биз томонимиздан таъкидланганки, бу фитоэкдистероидлар таъсирида фагоцитоз жараёнининг интенсификациясини кўрсатади. Мазкур ҳолат, бизнингча, фитоэкдистероидларнинг иммунрағбатловчи таъсир намоён қилишида муҳим роль ўйнайди, зеро уларнинг моноклеа фагоцитирловчи тизимнинг функционал ҳолатига фаоллаштирувчи таъсири организм учун бегона субстанцияларни таниб олиш, уларни элиминациялаш ёки бошқа иммун компетент органларга иммуноген шаклда тақдим қилишда катта аҳамият касб этади. Айтилганларни кўйидаги факт ҳам тасдиқлайди: иммунитетнинг марказий органи – тимусни ҳайвонларга экдистерон киритилгандан кейин гистоморфологик таҳлил қилганда унинг рузидент макрофагларнинг орган ўзига хос пуллари фаоллаштириш қобилияти анчагина яққол кўзга ташланади.

Диссертациянинг **«Фитоэкдистероидлар воситасида иккиламчи иммунтанқисликларни фармакокоррегирлаш»** деб номланган тўртинчи бобида фитоэкдистероидларнинг иккиламчи иммун танқислиги ва бошқа патологик ҳолатларда иммунологик реактивликка таъсири ўрганилди. Бунда, одатда, экдистерон, туркестерон ва СЭП-3 организмда иммуногенезга энг кўп ифодаланган таъсир кўрсатган препаратлар сифатида тадқиқ қилинди.

Чунончи, сичқонларни чалқанча ҳолатда 6 соат қайд қилиш билан келтириб чиқарилган имобилизацион стресс бу вазият учун анчагина характерли ўзгаришларга: тимус ва талоқ массасининг ишончли камайиши, буйракусти безлари массасининг ортиши, уларда аскорбин кислота ва холестерин миқдорининг ортиши, шунингдек, ошқозон шиллик қаватининг яраланишига олиб келди. Ҳайвонларни фиксациялашдан (қайд қилишдан) олдин киритилган индивидуал ва таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар тахминан бир хил даражадаги стресс-протектив таъсир намоён қилди, буйракусти ҳолатини нормаллаштирди, тимус ва талоқнинг инволюциясига тўсқинлик қилди ва қон оқадиған яралар сонини камайтирди.

Ҳайвонлар имобилизацияси талоқда АҲҚҲ сонининг уларни ҚЭ билан иммунизациялашда 5 марта қисқаришини келтириб чиқарди (1 млн. Спленоцитларга АҲҚҲ сони 3,5 марта камайди). Фитоэкдистероидлар бу кўрсаткичларни кескин ошириб юборди (камида 2,3-2,7 марта), максимал фаоллик СЭП-3 да кузатилди (3,8-2,8 марта).

Стресс тимус ва иликда ҳужайралар сонининг кескин камайишига олиб келди (мос равишда 1,69 ва 1,44 марта). Фитоэкдистероидлар уларнинг миқдорини мос равишда 1,44-1,67 ва 1,17-1,40 марта оширди, бироқ интакт ҳайвонлар даражасигача фақат СЭП-3 киритилганида олинган кўрсаткичларгина кўтарилди. Бу препарат нафақат Т-активин ва иммуналга бой бермади, балки улардан устунлигини кўрсатди ҳам.

Шу каби ўзгаришлар лимфатик тугунлар ва талокда ҳам кузатилди. ҳужайраларнинг максимал миқдори СЭП-3 таъсирида тикланди, бироқ унинг фаоллиги бу ҳолатда бошқа фитоэкдистероидларлар, шунингдек, Т-активин ва иммуналникидан ишончли фарқ қилмади.

Стресс натижасида кескин камайган периферик қондаги эритроцитлар сони экдистерон ва туркестерон таъсирида 1,2 марта, СЭП-3 таъсирида - 1,7 марта ошди. *Ajuga turkestanica* дан олинган суммар препарат таркибида фитоэкдистероидлар бўлган преапаратлар ичида стресс натижасида деярли 2 марта камайган лейкопозни стимуллаш бўйича ҳам етакчилик қилди, шунингдек, унинг фаоллиги Т-активин ва иммуналникидан юқори бўлди.

Равшанки, ўрганилган моддалар организмнинг иммун реакциялари реализациясини таъминлайдиган, иммункомпетент ҳужайраларнинг турли популяцияларининг кооператив, пролифератив ва миграцион хоссалари интенсивлигини оширади. Эҳтимол, моддалар эффекти иммун тизимининг цитокенлар каскадини стимуллаш орқали амалга ошади.

Фитоэкдистероидларнинг стресс туфайли келиб чиққан иккиламчи иммун танқислиги ҳолатида кузатиладиган иммунрағбатловчи таъсири, шунингдек, бу ҳолатда биз томондан аниқланган уларнинг аниқ адаптоген эффекти мажбурий жисмоний “меҳнат”га “жалб қилинган” (тўлиқ чарчаш гача сузган) ҳайвонларнинг умумий ҳолати баҳоланган экспериментларда ҳам ўз тасдиғини топди. Қиёслаш учун жисмоний функциялар стимулятори – бемитил препарати танланди. Фитоэкдистероид субстанциялар экспериментдан 1 соат олдин киритилганида экдистерон, туркестерон ва СЭП-3 сузиш давомийлигини мос равишда 38, 42 ва 48% га ошириши аниқланди, бемитилда бу кўрсаткич 34% га тенг. Кейинги вақтда эълон қилинган ишларимизда кўрсатилдики, фитоэкдистероидларнинг бу эффекти углевод-фосфор алмашув, миоцитларнинг оксидлаш-тиклаш потенциали ҳолатига оптималлаштирувчи таъсир ва миофибрилляр оқсиллар синтезининг фаоллашиши билан боғлиқ, яъни уларнинг адаптоген таъсири организмда кечадиган метаболик жараёнларга таъсири билан изоҳланади. Шу сабабли фитоэкдистероидларнинг организмни муҳитнинг номақбул шароитларига адаптация ҳисобига нақадат ишчанлик қобилятини ошириш, балки ҳаддан зиёд чарчатадиган мушак юуламаларидан кейин унинг тикланишини тезлаштиришга қодирлиги ажабланарли эмас: назорат ҳайвонларида у 48 соатдан сўнг тикланди, СЭП-3 бу муддатни 16 соатгача қисқартирди, бемитилнинг самраси анчагина кучсиз. Иммунал ҳам бу жиҳатдан у қадар аниқ таъсирга эга бўлмади. Ишчанлик қобилятини тиклаш билан параллел равишда фитоэкдистероидлар ҚЭ га иммун жавобни деярли интакт сичқонлардаги каби даражада стимуллади, энг фаоли СЭП-3 бўлди.

Бемитил ва иммунал бу жихатдан тадқиқ қилинган барча индивидуал фитоекдистероидларга, айниқса СЭП-3 га бой бреди. СЭП-3 тимуснинг жисмоний юкламадан кейин кескин пасайиб кетган хужайра таркиби тикланишига энг кўп ифодаланган таъсир кўрсатди.

Экдистерон ва туркестероннинг фаоллиги бир мунча паст, бироқ айна пайтда у бемитил ва иммунал фаоллигидан юқорироқ. Ўхшаш маълумотлар илик хужайраларини ҳисоблашда ҳам олинган.

Интенсив жисмоний юклама иммун тизимининг периферик органларидаги миқдорини камайтирди. Тажрибаларда тадқиқ қилинган фитоекдистероидлар лимфатик тугунларда хужайралар миқдорини бемитил ва иммунал даражасида ёки янада кўпроқ ифодаланган даражада оширди.

Узоқ муддатли жисмоний юклама эритроцитлар миқдорини 1,44 марта камайтирди. Экдистерон ва туркестерон улар сонини оширди, энг кўп фаоллик, бошқа ҳоллардаги каби, СЭП-3 да кузатилди. Бемитил ва иммуналнинг эритропозга таъсири кучсизроқ бўлди. Худди шундай қонуният фитоекдистероидларнинг жисмоний юклама фонида лейкопозга таъсирини ўрганишда ҳам кузатилди.

Узоқ муддатли сузиш ҚЭ билан иммунлашда антитела титрининг деярлои икки баробар қисқариши билан кечди. Экдистерон, туркестерон ва СЭП-3 иммун жавобнинг тикланишига энг кўп даражада кўмаклашди. Бемитил фаоллиги фитоекдистероидларникидан камроқ, иммунал индивидуал фитоекдистероидлар даражасида таъсир кучига эга бўлди.

Организмнинг барча функцияларига салбий таъсир этадиган ташқи муҳитнинг энг номақбул омилларидан бири радиоактив зарарланиш саналади. Бу ҳолда айниқса иммун тизими зарар кўради. Шу сабабли фитоекдистероидларнинг нормада ва стресс ҳолатларида анчагина ифодаланган, қолаверса организмнинг мослашиш имкониятларини ошириш билан кечган, иммунрағбатловчи таъсирини аниқлаб, уларнинг иммуотроп таъсирини (радиопротектор таъсир билан бирга) нурланишга чалинган ҳайвонларда ифодаланганлигини кўриб чиқишни мақсадга мувофиқ, деб топдик. Шу муносабат билан мазкур соҳада қўлланаётган замонавий препаратларга нисбатан талаблардан бирини ажратиб кўрсатишни истардик, бу талаб уларнинг организм ишчанлик қобилиятини ва жисмоний чидамлилигини пасайтирмасликдан иборат. Олинган ва юқорида тавсияланган маълумотларга қараганда, айнан шу талабга таркибида фитоекдистероидлар бўлган препаратлар жавоб бера олади.

Аниқландики, фитоекдистероидлар ҳайвонлар ҳаёти давомийлигини ишончли узайтириб, леталлик даражасини пасайтирди. Энг фаол препарат СЭП-3 бўлди. Иммунал фитоекдистероидларга бой берди. Тажриба гуруҳида яшаб қолган ҳайвонлар сони назорат гуруҳида яшаб қолган ҳайвонлар сонидан ишончли кўп бўлди. Кузатилаётган эффект фитоекдистероидларнинг адаптоген хоссалари каби, уларнинг эритро- ва лейкопозни стимуллаш қобилияти билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин.

Нурланиш келтириб чиқарган чуқур иммунтанқислигига қарамай, фитоекдистероидлар ҚЭ га иммун жавобни коррекциялади. Интакт

хайвонларда нурланиш талокда АХҚХ сонини 28,8 марта, 1 млн. спленоцитларга эса 4,75 марта камайтирди. Фитоэксдистероидларни киритиш иммун жавоб даражасини ишончли оширди: талокда АХҚХ миқдори 2,24-4,5 марта ошди, максимал аоллик, аввалгидек, СЭП-3 да намоён бўлди. Иммунрағбатлаш 1 млн спленоцитга АХҚХ миқдорини ҳисоблашда камроқ ифодаланди, бироқ ҳар икки мезон бўйича СЭП-3 фаоллиги иммуналникидан юқорироқ бўлди.

Нурланиш иммунитет органларида хужайралар сонини ишончли тарзда камайтирди, фитоэксдистероидлар уларнинг тимус ва иликдаги миқдорини самарали оширди. Янада кўпроқ ифодаланган ингибирловчи самарани нурланиш иммун тизимининг периферик органларида кўрсатди: талокда хужайралар миқдори 6 марта, периферик лимфотугунларда 3.2 марта камайди. Фитоэксдистероидлар талокда ва лимфотугунларда хужайралар сонини ишончли равишда оширди. Иммуналникидан юқорироқ бўлган, максимал фаоллик бу ҳолатда СЭП-3 да аниқланди. Фитоэксдистероидлар радиацион зарарланишда кескин пасайган эритро- ва лейкопозни ишончли оширди.

Фитоэксдистероидларнинг (препаратлар жамлангани) иммунрағбатловчи фаоллиги радиацион нурланиш шароитида уларнинг нарланган сичқонларда ҚЭ га интителалар титрини ошириш қобилиятида сезиларли намоён бўлди. Бу маълумотлар далолат берадики, фитоэксдистероидлар потенциал радиоҳимояловчи воситалар сифатида қизиқиш уйғотади.

Фикримизча, ўрганилаётган бирикмаларнинг жигарнинг экспериментал патологияси фонида иммун статуснинг бузилишини коррекциялаш имкониятларини аниқлаш ҳам катта аҳамият касб этди. Зеро Ўзбекистон гепататлар бўйича эндемик минтақалар сирасига киради, уларнинг комплекс терапиясида иммунрағбатловчи таъсирга эга воситалардан фойдаланиш бу тоифа беморларни даволашни оптималлаштириши мумкин, устига устак, иммун тизимининг жигарни регенерациялаш жараёнларидаги роли ҳозирда етарлича асосланган саналади. Тўртхлор углерод келтириб чиқарган ўткир токсик гепатити моделида талокда АХҚХ сони кескин камайиши аниқланди. Бу ҳолатда тадқиқ қилинган индивидуал фитоэксдистероидлар ҳам, суммар таркибида фитоэксдистероидлар бўлган препаратлар ҳам бу кўрсаткични сезиларли даражада: мос равишда 2,2-2,5 ва 3,0-3,85 марта оширди, қачонки иммунал бу кўрсаткични 3,4 марта оширади.

Фитоэксдистероидлар бошқа ҳолатлардаги каби гепататда ҳам тимус ва талокдаги кескин камайиб кетган хужайралар сонини оширди, эритропоз ва лейкопозни тиклади. Бу кўрсаткичлар бўйича СЭП-3 фаоллиги бошқа фитоэксдистероидларникидан юқори бўлди ва иммуналникича даражага етди.

Бунда тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг токсик гепатитли хайвонларда жигарнинг метоболик-функционал ҳолатига нормаллаштирувчи таъсири билан (*Silene viridiflora* дан олинган фитоэксдистероидлар жамлангани мисолида батафсил ўрганилди) уларнинг организмнинг иммун

статусини тиклаш қобилияти ўртасида аниқ корреляция кузатилди. Ишончли тарзда кўрсатиб берилдики, каламушларда CCl_4 юборилгандан сўнг иккиламчи иммун танқислиги ҳолатининг аломатлариривожланиши билан бир қаторда қон сивороткасида АлАТ, АсАТ, ШчФ фаоллиги, умумий оқсил камайиши, умумий ва бевосита битирубиннинг миқдори ортиши кузатилади. Углевод резерви сезиларли даражада камайиб, бевосита жигар тўқимасида липидларнинг пероксидланиш жараёнлари кескин ортди. Бунда сафро кислоталари, холестерин ва сафрода билирубиннинг миқдори камайиши қайд этилди. Тадқиқ қилинаётган таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратни киритиш таҳлил қилинаётган кўрсаткичларни ишончли яхшилади: жигар ферментлари фаоллиги, умумий ва бевосита билирубин концентрацияси пасайди, умумий оқсил миқдори ортди, сафро таркиби нормаллашди, яъни препарат тўртхлор углероднинг гепатотоксик таъсирини амалда баратараф қилди, бунда кенг қўлланиб келаётган гепатопротектор – легалондан қолишмади. Бунда иккиламчи иммун танқислиги жигар зарарланиши бўлган ҳайвонларда аниқ корреляция қайд этилди. нафақат антитела ҳосил қилиш, балки талокда ҳужайраларнинг пролифератив хусусиятларини стимуляциялаш кузатилди; шунингдек, тимус, илик ва лимфатик тугунларда ҳужайралар умумий миқдорининг ортиши қайд этилди. Иммунологик кўрсаткичлар тўлиқ тикланмади, бироқ ижообий ўзгаришлар ишончли характер касб этди. Таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратларнинг организмдаги иммун жараёнларга нормаллаштирувчи таъсири ҳақида айтилганларга кейинчалик уларни клиникада сурункали вирусли В гепатитни даволашда фойдаланилганда олинган маълумотлар қўшимча бўла олади. Бунда аниқланишича, бу ҳолатда бошқа ҳаммасидан ташқари, Т-лимфоцитлар ($CD3^+$), Т-хелперлар ($CD4^+$), цитотоксик Т-лимфоцитлар ($CD8^+$), табиий киллерлар ($CD16^+$) миқдори, шунингдек, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги ортиши кузатилган (Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Комарин А.С. ҳаммуалл., 2004). Буларнинг ҳаммаси фитоэкдистероидлар организмнинг гепатит шароитида бузилган иммун статусини самарали тиклаш ва айни пайтда гепатотобилеар тизимнинг ҳолатини акс эттирувчи клиник-биокимёвий кўрсаткичларни яхшилашга кодирлигидан далолат беради.

Яна бир жиддий минтақавий патология анемия ҳисобланади (Каримов Х.Я., 2010). Шу муносабат билан фитоэкдистероидларнинг нафақат анемия шароитида бузилган организмдаги иммун жараёнларни коррекциялаш, балки айни пайтда антианемик таъсир кўрсатиш қобилиятини аниқлаш мақсадга мувофиқ кўринди. Уларга фенилгидразин юборилганидан кейин сичқонларда анемик ҳолат моделидан фойдаланилди.

Бундан ташқари, тадқиқотда (Лазарева Г.А. ҳаммуалл., 2002) кўрсатилганки, ҳайвонларга фенилгидразин юбориш гуморал иммун жавобни ва секинлашган типдаги гиперсезувчанликни зўриқтиради. Шу сабабли фитоэкдистероидларни бу ҳолатда потенциал иммункооректорлар сифатида

текшириш нафақат уларда иммунрағбатловчи хоссаларнинг мавжудлигини характерлаш, балки бу брикмаларнинг иммун тизимига таъсирини чуқурроқ тушуниш имконини берган бўларди.

Аниқландлики, гемолитик анемия фонида сичқонлар талоғида АХҚХ миқдори 3,5 марта камайган. Фитоэкдистероидлар бу кўрсаткични 2,3-3,14 марта оширган, максимал фаоллик суммар таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратларда аниқланган.

Гемолитик анемия хужайралар сонининг тимус ва иликда ишончли камайиши ва талокда кўпайиши билан кечади. Фитоэкдистероидлар тимус ва иликда камайган хужайралар сонини кўпайтириб, талокда камайтирди, энг кўп фаоллик СЭП-3 да намоён бўлди. анемияси бўлган сичқонларнинг брыжеечных лимфатик тугунларида хужайралар сони камайди, СЭП-3 таъсирида у ишончли кўпайди, деярли назорат даражасига етди.

Бу моделда эритропозни стимуллаш қобилятига кўра фитоэкдистероидлар иммуналдан қолишмади ёки ундан устунликка эга бўлди. лейкопозга ҳам улар ўхшаш тарзда самара кўрсатди. Гемолитик анемия ҚЭ га гуморал жавобни ингибирлаш билан характерланди, фитоэкдистероидлар антителалар даражасини ишончли оширди. Фитоэкдистероидларнинг гемопозни, жумладан, радиацион зарарланиш ва ўткир токсик гепатитнинг номақбл фонида, стимуллаш қобилятини А.Н.Романовнинг (2005) ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг қон китиши билан мураккаблашган яраси билан касалланган беморларда гемопоз стимуляцияси тўғрисидаги маълумотлари ҳам тасдиқлайди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижалари кўрсатдики, ҳам индивидуал, ҳам таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар ифодаланган иммунрағбатловчи таъсир кўрсатади. Олинган маълумотларга қараганда, бу хужайралараро кооперация жараёнларининг тезлашиши, демак, хужайралар гетероген популяцияларини (1- ва 2- тип -Т-хелперлар), В-лимфоцитлар ва бошқа хужайраларни иммун жавобга жалб қиладиган, нафақат лимфопоз, балки эритропоз ва стресс, нурланиш, ўткир токсик гепатит ва анемия келтириб чиқарган иккиламчи иммун танқислигида лейкопозни кучайтирадиган цитокинларнинг бутун каскадининг кейинги синтези билан боғлиқ.

Олинган маълумотларни умумлаштириб хулосага келиш мумкинки, барча фитоэкдистероидлар (индивидуал бирикмалар ҳам, таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар ҳам) организмда иммун жараёнларининг анчагина самарали стимуляторлари саналади. Фитоэкдистероидларнинг референс-препаратлар Т-активин ва иммунал билан иммун ва гемокоррекцияга нисбатан мутлақо бир хил йўналишдаги таъсирида эътиборни тортдики, тадқиқ қилинаётган субстанцияларнинг айримлари (экдистерон, туркестерон ҳамда *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* ва айниқса *Ajuga turkestanica* дан олинган таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар) таъсир кучи ифодаланганлигига кўра улардан

қолишмади, ёки уларга нисбатан аниқ устунликка эга бўлдики, бу айниқса иккиламчи иммун танқислиги ҳолатини моделлаштиришда намоён бўлди. Умуман ёмон бўлмаган иммунрағбатловчи эффект ишимизда таркибида α -экдизон, 24(20)-дегидромакистерон, экдистерон, А. интегристерон ва бошқ. бўлган *Rhapontium intergifolium*дан олинган таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратда қайд қилинган. Бироқ унинг бошқа таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратларга нисбатан устунлиги йўқ экани ва бу ўсимликнинг табиатдаги захиралари кам эканини ҳисобга олган ҳолда мазкур тадқиқотда уни чуқур ўрганиш амалга оширилмади.

Диссертациянинг «Таркибида фитоэкдистероидлар жамлаган препаратларнинг фармако-токсикологик тавсифи» деб номланган бешинчи бобида фитоэкдистероидлар ва уларнинг жамланган препаратлари экспериментларимизда узоқ муддат киритилганда токсик хоссалар намоён қилмади (LD_{50} уларнинг кўпчилиги учун >7000 мг/кг), артериал қон босими ва нафас олишга салбий таъсир этмади, кичик қувватни оширувчи таъсир кўрсатди. Юқорида баён қилинганларнинг ҳаммаси таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратлардан янги, самарали иммунмодуловчи воситалар сифатида фойдаланиш истикболларини кашф этади. Шу сабабли мазкур тадқиқот доирасида олинган натижалар тиббиёт амалиётида маълум бўлиб улгурган таркибида фитоэкдистероидлар бўлган препаратлар ва биологик фаол қўшимчалардан турли кўрсаткичлар бўйича фойдаланишдаги каби улар асосида янги дори воситаларини ишлаб чиқишда ҳам ҳисобга олиниши лозим бўлади.

ХУЛОСА

1. Фитоэкдистероидлар (индивидуал бирикмалар ва таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар) сут эмизувчилар (сичқонлар, каламушлар, хомяклар) ва қушлар (жўжалар) организмида меъёрдаги каби, айниқса турли патологик ҳолатларда ифодаланган иммунрағбатловчи таъсирни намоён қилади. Улар таъсирида кўй эритроцитлари билан иммунлашга жавобан талокда АХҚХ сони ортишида намоён бўладиган бирламчи антитела ҳосил қилиш жараёни кучаяди, қонда антитела титри ортади, фагоцитоз фаоллашади, иммунитетнинг марказий ва периферик органлари ҳужайралилиги ортади, эритро- ва лейкопоз рағбатланади, сичқонлар қораталоғида қон ҳосил қилувчи илдиз ҳужайраларнинг пролифератив потенциали ортади.

2. Тадқиқ қилинган индивидуал фитоэкдистероидлар орасида иммурағбатловчи фаоллик: 2-дезоксид- α -экдизон $<$ α -экдизон $<$ А интегристерон $<$ А ва В силенеозидлар $<$ экдистерон $<$ туркестерон йўналишида ортиб борди. Энг кўп фаоллик *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* ва айниқса *Ajuga turkestanica*дан олинган таркибида фитоэкдистероидлар

жамланган препаратлар намоён қилди. Улардан энг фаоллари (экдистерон, туркестерон ва *Ajuga turkestanica* дан олинган таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препарат) ўзининг иммунрағбатловчи таъсирига кўра маълум бўлган иммуномдулловчи воситалар: Т-активин ва иммуналдан қолишмайди, хатто фаоллиги бўйича улардан устунлик ҳам қилади.

3. Фитоэкдистероидларнинг энг аниқ иммунрағбатловчи самараси улар продуктив фазанинг бошланиши ёки авжига чиққанида киритилганда, яъни плазматик хужайраларнинг энг кўп оксилсинтезловчи фаоллиги вазиятида қайд қилинди. Уларнинг таъсири нафақат АХҚХ сони ортиши ва антиген стимуляцияга жавобан оширилган антитела ҳосил қилиш ҳисобига, балки антитела ҳосил қилиш жараёнига заҳира “етилган” антителопродуцентларнинг жалб қилиниши ҳисобига ҳам қаралиши мумкин. Фитоэкдистероидларнинг аҳамиятли иммунотроп воситалар сифатида тавсифловчи таъсирининг яна бир томони ҳайвонларни от эритроцитлари ва кўй эритроцитлари билан мунтазам иммунизациялаганда антигенлар рақобати феноменини бекор қилиш қобилияти саналади.

4. Сичқонларга фитоэкдистероидлар киритилганидан кейин (экдистерон мисолида ўрганилди) ўтказилган иммунитет марказий органи тўқимасининг гистоморфологик таҳлили кўрсатдики, бу ҳолатда тимус хужайралари пролиферацияси сезиларли даражада ортиши кузатилади, бунда пролиферация индекси (апоптотик индекснинг митотик индексга нисбати) бу органда тимик эпителиоцитлар ва тимоцитларнинг юқори тезликда янгиланишини кўрсатади, унда микроциркуляцияни сақлаб қолади, резидент макрофагларнинг орган ўзига хос пуллари фаоллашишига олиб келади.

5. Ҳайвонлар организмига стрессор таъсир кўрсатилганда (ноқулай ҳолатда узоқ муддатли иммобилизация, ҳолдан тойгунча сузиш) фитоэкдистероидлар (уларнинг жамланган препаратлари) таъсирида нафақат кескин пасайган иммунитет ҳолатининг кўрсаткичлари тикланиши, балки унинг чарчаш ҳодисаларини енгиш, кечириладиган жисмоний юкламаларнинг ошиши, тикланиш жараёнларининг тезлашишига олиб келадиган унинг мослашиш имкониятларининг сезиларли даражада ошиши кузатилади, бунинг асосида организмда энергомахсулот гомеостазини қўллаб-қувватлашга қаратилган биокимёвий реакцияларнинг кечишини оптималлаштириш ётади.

6. CCl_4 -гепатит фонида ривожланаётган иккиламчи иммун танқислиги бўлган ҳайвонларга фитоэкдистероидларни киритиш организмнинг иммун статусини тиклашга аниқ тенденцияни намоён қилади, ифодаланган гепатитдан ҳимояловчи таъсир кўрсатади: гипопропротеинемия ҳолатини, гепатоцитлар ва холестазалар цитолизи синдромини бартараф қилади, пигмент алмашувини нормаллаштиради, жигарнинг гликогенсинтезловчи функциясини тиклайди, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларини

ингибирлайди, ўт секрецияси жараёнларини рағбатлайди, ўт секрецияси жараёнини ва унинг кимёвий таркибини яхшилади.

7. Фитоэкдистероидлар ҳайвонларнинг нурланиш касаллигида кескин чарчаган функционал кўрсаткичлари ва иммун статусини белгилайдиган миқдорий тавсифларини самарали тиклайди, уларнинг тотал нурланишдан кейинги яшовчанлигини ва ҳаёти давомийлигини оширади, эритро- ва лейкопоэзнинг нурланишдан кейинги тикланишини тезлаштиради, тимус, илик, талок ва лимфатик тугунлар хужайралари репопуляциясига кўмаклашади.

8. Фенилгидразин келтириб чиқарган, организмнинг иммунологик реактивлиги пасайиши билан кечадиган токсик анемия шароитида фитоэкдистероидлар иммунологик функциялар ўзгаришлари ифодаланганлигини сезиларли даражада камайтиради (талокда АХҚХ сонини ва қонда антитела титрини оширади, тимус, илик, талок ва лимфатик тугунларда хужайралар таркибини меъёрлаштиришга кўмаклашади), гемопоэзни стимуллади.

9. Фитоэкдистероидлар (таркибида фитоэкдистероидлар жамланган препаратлар), иммунфаол, устига устак организмга протектив таъсирга эга бўлган ва токсик таъсир намоён қилмайдиган воситалар сифатида истиқболли, фавқулодда самарали иммунмодуллашчи воситалар сифатида катта қизиқиш уйғотади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
14.07.2016.Tib.16.01 при ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ и
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ШАХМУРОВА ГУЛЬНАРА АБДУЛЛАЕВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ НА
ИММУНОГЕНЕЗ В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.00.36 - Аллергология и иммунология

**14.00.17 - Фармакология и клиническая фармакология
(биологические науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/В2014.5.В126

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном педагогическом университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net)

**Научный
консультанты:**

Батырбеков Акрам Анварович
доктор медицинских наук, профессор

Сыров Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Залялиева Марьям Валиахмедовна
доктор биологических наук, профессор

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Аминов Салохитдин Джураевич
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая
организация:**

Бухарский государственный медицинский институт

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Научного совета 14.07.2016.Тib.16.01 при Институте иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии (зарегистрирована за № 04) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я.Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(протокол рассылки № __ от _____ 2016 года).

Т.У. Арипова

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

З.С.Камалов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

А.А.Исмаилова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы во всем мире создание лекарственных средств на основе новых соединений, полученные из растений составляет 50-60%. Среди них особое внимание уделяется средствам, обладающим иммуностимулирующим действием. В практическом здравоохранении во многих странах мира лекарственным препаратам, стимулирующие иммунологические процессы уделяется самое серьёзное внимание. Фитоэкдистероиды, как иммунотропные средства, всё более широко применяются в клинической и спортивно-медицинской практике, поскольку многие болезни и спортивные нагрузки сопровождаются нарушениями иммунной системы и могут привести к развитию вторичных иммунодефицитных состояний.

В Республике со дня провозглашения независимости получены значимые результаты по развитию и совершенствованию фармакологической промышленности, проводятся широкомасштабные научно-исследовательские работы и мероприятия по пополнению рынка качественными лекарственными средствами из местного сырья. При этом предпочтение отдается таким средствам, которые помимо иммунотропных свойств, проявляют способность позитивно влиять на другие отклонения в состоянии здоровья.

В настоящее время во всем мире проводятся работы по синтезу биологически активных средств и на их основе создание лекарственных препаратов с различными механизмами действия, влияющие на заболевания иммунной системы, являющиеся одной из приоритетных направлений. Одной из актуальной проблем, наряду с широко известными иммуномодулирующими средствами синтетического происхождения (левамизол, полиоксидоний) препаратов пептидной природы, получаемых из вилочковой железы крупного рогатого скота (тактивин, тимоптин, вилозен), и из культуры клеток костного мозга животных (миелопид) и других, начали получать препараты (хотя пока и немногочисленные) растительного происхождения, обладающие, достаточно высокой иммуностимулирующей активностью и многогранным протективным воздействием на организм. На основе фитоэкдистероидов создание препаратов для профилактики и лечения изменений иммунной системы, вторичных иммунодефицитных и различных патологических состояний, определение фармакологических особенностей, а также изучение механизмов действия определяют актуальность и востребованность данной работы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы», 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», ППИ-11 «Разработка высокоэффективных технологий производства новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования, направленные на изучение оценки эффективности фитоэкдистероидов на иммуногенез в норме и при различных патологических состояниях в эксперименте проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе в Institute of Entomology Czech Academy of Sciences (Czech Republic), Sorbonne Universites-UPMC, IBPS-BIOSIPE (France), Universite Pierre et Marie Curie (France), Institute of pharmacognosy, faculty of pharmacy, University of Cerega (Hungary), институте биохимической химии имени Н.М.Эмануэль (Россия), Институте химии растительных веществ и Институте иммунологии (Узбекистан).

В мире по изучению оценки эффективности фитоэкдистероидов на иммуногенез в норме и при различных патологических состояниях в эксперименте получены следующие научные результаты, в том числе определены механизмы иммуотропного действия препаратов, выделенных из 400 различных растительных источников, используемых в различных странах (University Of Hohenheim, Germany; Universite Pierre et Marie Curie, France; University of Exeter, UK; Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil; Facultad de Ciencias Biologicas y Pharmaceutical, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; Санкт-Петербургская государственно химико-фармацевтический академия, Россия); определено способность фитоэкдистероидов оказывать регулирующее влияние на обменные процессы в организме животных (University of Arizona, USA; Hiroshima University School of Medicine, Japan); доказано возрастанием адаптационных возможностей организма к стрессирующим факторам внешней среды с расширение участия в регенеративных процессах в различных органах и тканях организм человека и животных (Physiologisch-Chemisches Institu; University of Marburg, German; Сибирь филиали РФАН, Россия); определено фитоэкдистероиды используют в профилактики лекарственной аллергии (Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, USA; Санкт-Петербург государственная химико-фармацевтическая Академияси, Россия).

В настоящее время на мировом уровне, по оценке эффективности фитоэкдистероидов на иммуногенез при различных патологических состояниях ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям, в том числе: определению ключевых моментов взаимодействия экдистероида-лиганда и его рецептора в связке «структура-активность»; выявлению молекулярных механизмов действия фитоэкдистероидов с использованием методов биотестирования; разработке методов определения оптимальной конфигурации и конформационного

состояния идеального соединения для химического синтеза составов, способных проявлять высокую биологическую активность в живых системах.

Степень изученности проблемы. Широкомасштабные изучения фитостероидов показали, что они проявляют стимулирующее/оптимизирующее действие на обменные процессы в организме животных (Dinan L., Lafont R., 2015). На основе некоторых фитостероидов, выделенных из местного растительного сырья, в ИХРВ АН РУз созданы препараты и БАД к пище общеукрепляющего типа действия: эрдистен, эрдистен плюс, эксумид и др. (Сыров В.Н., 2015; Рамазанов Н.Ш., Бобаев Н.Д., Сыров В.Н. и соавт., 2016). Они с успехом применяются в клинической и спортивной медицине при многих заболеваниях, в основе которых лежит преобладание катаболических процессов, при утомлении, физических перегрузках, срыве реакций адаптогенеза.

Работы по изучению влияния фитостероидов на иммунные процессы в организме, что кажется очевидным, исходя из проявляемых ими биологических эффектов, во многом оставался открытым. Отдельные схоластические наблюдения в этом плане (Кузмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля И.А. и соавт., 1990; Исламова Ж.И., 2005; Бобаев Н.Д., Алимова М.Т., Путиева Ж.М. и соавт., 2012) не давали четкого представления об их влиянии на состояние гуморального и клеточного иммунитета, показатели фагоцитоза, выраженность их иммуностимулирующего действия в сравнении с официальными препаратами-иммуномодуляторами, присутствующими на фармацевтическом рынке. Не изучен механизм их соответствующего действия, влияние на центральные и периферические органы иммунитета, гемопоэз, не была определена возможность и целесообразность использования фитостероидов (созданных на их основе препаратов и БАД) при вторичных иммунодефицитах ни с точки зрения улучшения собственно иммунного статуса, ни с точки зрения их фармакокорректирующего влияния в этих условиях самого первичного патологического процесса.

Изучение влияния фитостероидов (как индивидуальных соединений, так и суммарных стероидсодержащих препаратов) на иммунную систему позволило бы существенно дополнить спектр их известного биологического действия на организм, определить практическую ценность в рассматриваемом аспекте. Все это определило актуальность и востребованность данной работы.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного педагогического университета и в рамках грантов Института иммунологии №149-06 - «Механизмы действия на иммунную систему новых иммуномодулирующих средств местного природного происхождения в норме и при вторичных иммунодефицитных состояниях» (2006-2007 гг.) и №95-08 - «Механизм иммуномодулирующего действия

новых растительных лекарственных средств при вторичных иммунодефицитах в эксперименте» (2008-2009 гг.).

Целью исследования является экспериментальная оценка фитоэкдистероидов, выделенных из местного растительного сырья, в качестве иммуномодулирующих средств в норме и при вторичных иммунодефицитных состояниях, обоснование целесообразности их практического применения.

Задачи исследования:

изучить в сравнительном аспекте индивидуальные фитоэкдистероиды и суммарные экдистероидсодержащие препараты, выделенные из местной флоры, на процесс антителогенеза, состояние центральных и периферических органов иммунитета, гематологические показатели, пролиферацию кроветворных стволовых клеток;

определить выраженность иммунного ответа организма в зависимости от сроков введения фитоэкдистероидов по отношению к антигенной нагрузке, рассмотреть способность соединений этого класса влиять на феномен конкуренции антигенов при последовательной иммунизации животных эритроцитами лошади и эритроцитами барана;

исследовать влияние наиболее активных индивидуальных фитоэкдистероидов и суммарных экдистероидсодержащих препаратов на взаимосвязанные изменения иммунологической реактивности и метаболически-функционального состояния организма животных при стрессе и выполнении динамической работы;

исследовать действие наиболее активных индивидуальных фитоэкдистероидов и суммарных экдистероидсодержащих препаратов на иммуногенез животных с вторичными иммунодефицитами, развивающимися на фоне токсического гепатита, лучевой болезни, анемии, определить в этих условиях их возможное фармакокорректирующее действие на основные негативные сдвиги в функционально-биохимических параметрах, характеризующих эти патологические состояния;

охарактеризовать действие фитоэкдистероидов по всем исследуемым показателям, отражающим состояние иммунной системы в норме и при вторичных иммунодефицитах в сравнении с Т-активином и иммуналом;

изучить некоторые фармако-токсикологические характеристики фитоэкдистероидсодержащих препаратов;

определить с иммунологических и общепармакологических позиций целесообразность использования фитоэкдистероидов (уже созданных на их основе и вновь разрабатываемых препаратов) в качестве иммуностимулирующих средств в медицинской практике, при развитии иммунодефицитных состояний.

Объектом исследования являются лабораторные животные: мыши, крысы, хомяки и цыплята.

Предмет исследования тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, периферическая кровь и печень экспериментальных животных.

Методы исследования. В диссертации применены иммунологические,

гематологические, фармакологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обосновано, фитостероиды в качестве иммуномодулирующих и иммуностимулирующих средств, а также выявлена взаимосвязь химической структуры и иммуотропного действия;

определено, экистерон и туркестерон, а также в суммарных экистероид-содержащие препараты из *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* стимулируют иммунные процессы в организме животных;

выявлено, фитостероиды отменяют феномен конкуренции антигенов в иммунном ответе, стимулируют пролиферацию кроветворных стволовых клеток, стимулируют митотическую активность клеток тимуса;

установлено увеличение общего количества клеток в центральных и периферических органах иммунитета, стимуляция эритро- и лейкопоэза у интактных животных и при вторичных иммунодефицитах: иммобилизация, физическая нагрузка, токсический гепатит, лучевая болезнь и анемия;

впервые доказана взаимосвязь иммуотропного и фармакокорректирующего действия фитостероидов на функционально-метаболические показатели соответствующих пред- и патологических состояний;

установлено, фитостероиды обладают белоксинтезирующей активностью, стимулируют клеточный иммунитет и реакцию фагоцитоза, являются регуляторами биохимических и физиологических процессов, протекающих при вторичных иммунодефицитах;

обосновано, фитостероиды, обладают тонизирующими, белково-анаболическими свойствами, способны корригировать нарушения в иммунной системе при вторичных иммунодефицитах и являются полифункциональными средствами.

Практические результаты исследования:

фитостероиды (как индивидуальные, так и суммарные экистероидсодержащие препараты) могут быть с успехом использованы для стимуляции реакций иммунитета, эритро- и лейкопоэза особенно при различных вторичных иммунодефицитных состояниях, определение взаимосвязи химического строения и влияния на иммуногенез открывает возможность для проведения целенаправленных работ, связанных с модификацией их структуры с целью получения новых соединений этого ряда с более выраженной иммуотропной активностью;

выполненный цикл работ по изучению иммуотропных свойств фитостероидов открывает перспективу использования экистена, экистена плюс и эксумида в медицинской практике с целью иммунокоррекции при развитии иммунодефицитных состояний с параллельным восстановлением метаболически-функционального состояния всего организма.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обоснована достаточным числом лабораторных животных,

адекватными, современными иммунологическими, гематологическими, фармакологическими, биохимическими и статистическими методами исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов работы, заключается в том, что впервые в достаточно широком масштабе охарактеризована новая, ранее практически не изученная, сторона биологической активности фитоэкдистероидов в организме животных. Показано, что эти соединения выражено стимулируют процесс первичного антителообразования, увеличивают клеточность центральных и периферических органов иммунитета, стимулируют пролиферацию кроветворных стволовых клеток, стимулируют эритро- и лейкопоэз. Наиболее активные среди индивидуальных фитоэкдистероидов: экдистерон и туркестерон, а также суммарные экдистероидсодержащие препараты из *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* превосходят по иммуностимулирующей активности Т-активин и иммунал.

Практическая значимость исследования заключается в изучении современных аспектов фитоэкдистероидов, которые представляют значительный интерес для разработки на их основе высокоэффективных иммунокорректирующих средств с целью использования при развитии вторичных иммунодефицитов различной этиологии. Препараты и БАД к пище, уже созданные на основе фитоэкдистероидов (экдистен, экдистен плюс, эксумид) и применяемые в качестве общеукрепляющих и адаптогенных средств могут с успехом использоваться для стимуляции иммунных процессов в организме.

Внедрение результатов исследования. На основании оценки эффективности фитоэкдистероидов на иммуногенез в норме и при различных патологических состояниях в эксперименте получены:

по оценке влияния суммарно экдистероидсодержащих препаратов на процесс антителогенеза и на состояние показателей иммунитета разработано методические рекомендации «Перспективы использования фитоэкдистероидов в качестве иммуномодулирующих средств» утверждена Министерством здравоохранения (Заключение Министерства здравоохранения 83/36 от 28 августа 2009 года). В методической рекомендации открывается новые свойства фитоэкдистероидов, а также их иммуностропного и фармакокорректирующего действия на функционально-метаболические показатели патологических состояний;

по оценке иммуностимулирующего эффекта в продуктивной фазе белоксинтезирующей активности плазматических клеток и способность отменять феномен конкуренции антигенов в иммунном ответе, увеличивать количества антителопродуцентов внедрено в практическую деятельность здравоохранения (Заключение Министерства здравоохранения 8н-д/66 от 01 ноября 2016 года). Научный результат служит для оптимизации состояния больных сопровождающимися нарушениями иммунной системы, а также у спортсменов во время интенсивного тренировочного и соревновательных

процессов, удлинению периода ремиссии хронических заболеваний и снижению потребности в медикаментах.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации представлены и доложены на 18 научно-практической конференции, семинарах, в том числе 8 международных конгрессах, конференциях, в частности, школе-конференции молодых ученых «Биология-наука XXI века» (Пушино, 2006, 2007); V конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии» (Оренбург, 2006); XIII российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006); трудах VIII Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2006); «Тенденция развития здравоохранения: методики, проблемы, достижения» (Новосибирск, 2012); «Химия и фармакология растительных веществ» (Сыктывкар, 2014); XXI international scientific and practical conference (UK, London, 2016) и на 10 республиканских, в частности, «Актуальные проблемы биологии, экологии и почвоведения» (Ташкент, 2006); «Современные проблемы физиологии и биофизики» (Ташкент, 2007), «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009); «Клиническая иммунология, иммуногенетика - междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2010), «Достижения и перспективы развития в области биоразнообразий и биотехнологий в Узбекистане» (Ташкент, 2010); «Актуальные проблемы современной физиологии и биофизики» (Ташкент, 2010); «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2012); «Актуальные проблемы развития биоорганической химии» (Ташкент, 2013); «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных терапевтическими заболеваниями» (Ташкент, 2015); «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» (Ташкент, 2015);.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, из них 1 монография, 16 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 - в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 190 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 диссертации «**Иммунный статус организма и принципы его фармакорегуляции при различных нарушениях**» изложен обзор литературы, в котором приводятся данные о различных группах иммуномодулирующих препаратов, их происхождении: животные, растительные, синтетические, цитокиновые и их фармакологической активности. Представлены сведения об известных биологических свойствах фитоэкдистероидов.

Во второй главе диссертации «**Характеристика экспериментальных животных и экспериментальных методов исследования**» дана характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследования проводились с 2002 по 2012 год.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах самцах массой тела 150-190 г, белых беспородных мышах массой тела 18-22 г, хомяках массой 60-80 г и 10-ти дневных цыплятах массой тела 60-90 г. Каждая испытываемая группа составляла 6-10 животных. Во всех опытах использовали тимусзависимый антиген эритроцита барана (ЭБ), которые вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 2×10^8 клеток на мышь.

В работе исследовали фитоэкдистероиды, выделенные из растительного сырья сотрудниками лаборатории химии гликозидов Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз. Индивидуальные соединения были представлены α -экдизоном, 2-дезоксид- α -экдизоном, интегристероном А, силенеозидами А и В, экдистероном и туркестероном, выделенными из *Rhaponticum integrifolium* C. Winkl; *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Pjin; *Silene praemixta* M. Pop; *Silene brahuica* Boiss; *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig.

Суммарные экдистероидсодержащие препараты были выделены из этих же растений, но содержали несколько биологически активных веществ данного ряда. Мамадалиевой Н.З. и соавт. (2003) из *Silene viridiflora* был получен суммарный экдистероидсодержащий препарат, в состав которого входят: экдистерон, силенеозиды А, Д, полиподин В и др. З.Саатов (1993) получил суммарный экдистероидсодержащий препарат из *Silene brahuica*, в состав которого входят экдистерон, силенеозиды А, В, С, Д, Е и др. Б.З.Усмановым и соавт. (1975) получили суммарный экдистероидсодержащий препарат был выделен из *Ajuga turkestanica*, в составе которого выявлялись экдистерон, туркестерон, циастерон и др. Эти суммарные экдистероидсодержащие препараты нами были условно названы СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 соответственно.

Все исследованные фитоэкдистероиды и суммарные экдистероидсодержащие препараты вводили животным в дозе 5 мг/кг в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью (из-за плохой растворимости) атравматическим зондом per os. В тех случаях, когда использовался иной путь введения, дается указание по ходу изложения материала далее по тексту.

Референс-препаратами при определении иммуотропного действия фитоэкдистероидов служили известные иммуностимулирующие средства Т-активин (Россия) и иммунал фирмы производителя Лек д.д. (Словения), которые вводили так же, как и тестируемые субстанции из расчета 0,5 и 50 мг/кг соответственно. При физической нагрузке референс - препаратом служил бемитил, а при остром токсическом гепатите - гепатопротектор легалон.

Число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке иммунизированных ЭБ мышей, крыс и хомяков определяли прямым методом локального гемолиза по N.K.Jerne и A.A.Nordin (1963). Помимо этого, подсчитывали общее число ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС) и исходя из этого делали расчет АОК на 1 млн. спленоцитов по формуле: $X=A/B$, где А – количество АОК на всю селезенку, В – число ЯСКС в млн. Число АОК в селезенке цыплят определяли согласно методике, описанной И.А. Болотниковым и Ю.В. Конопатовым (1987).

У всех иммунизированных видов животных и цыплят одновременно с определением количества АОК в селезенке подсчитывали общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, брыжеечные лимфатические узлы) органах иммунитета. Кроме этого, у иммунизированных животных и цыплят подсчитывали количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови. Титр антител в периферической крови определяли в реакции гемагглютинации.

Определение митотической активности и выраженности апоптоза изучали в тимусе экспериментальных животных. Митотический индекс (МИ) определяли как соотношение делящихся клеток/1000. На каждый случай вычисляли митотический индекс в 20-25 участках ткани, в сумме должно было быть сосчитано 1000 клеток на 1 животное. Количество апоптозных клеток выражали в промилле (‰) по отношению к общему количеству подсчитанных клеток.

Моделирование вторичных иммунодефицитных состояний.

1) Иммобилизационный стресс - в опыте использовали беспородных белых мышей, которых подвергали иммобилизации в положении на спине в течение 6 часов. У животных определяли массу тимуса, селезенки, надпочечников. В надпочечниках определяли аскорбиновую кислоту, холестерин.

2) Физическое утомление - для моделирования состояния физического утомления животных подвергли принудительному плаванию. В этих условиях было проведено изучение фитоэкдистероидов на функционально-метаболические и иммунобиологические показатели их организма.

3) Лучевая болезнь - для исследования были взяты белые беспородные мыши. Однократное тотальное облучение животных в сублетальной дозе 5 Гр производили на γ -медицинском облучателе Theratron с мощностью 1,2 Гр/мин. Время облучения 20 мин, расстояние от трубки до поверхности тела мышей 65 см, источник получения - ^{60}Co .

4) Острый токсический гепатит - в первой серии экспериментов острый токсический гепатит (ОТГ) вызывали у мышей с помощью гепатотропного яда - четыреххлористого 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 вводили исследуемые вещества. На 5-е сутки мышей забивали и оценивали их влияние на иммунологические и гематологические показатели. Во второй серии экспериментов, где изучался только СЭП-1, опыты были выполнены на крысах массой 180-190 г. Поражение печени у них также осуществляли CCl_4 , который в данном случае вводили двухкратно в виде 50%-ного масляного (хлопкового) раствора через зонд в желудок из расчета 2,5 мл/кг. Препарат СЭП-1 вводили крысам в течение 6 дней (2 дня до и 4 после получения ими выбранного токсиканта) орально. Для оценки иммуностропных свойств препарата СЭП-1 у крыс в условиях острого гепатита, вызванного CCl_4 , часть животных в день его последнего введения иммунизировали ЭБ. На 5-й день у них определяли число АОК в селезенке, а также общее число клеток в центральных и периферических органах иммунитета, а в сыворотке крови определяли содержание гемагглютинирующих антител.

5) Гемолитическую анемию вызывали путем внутрибрюшинного введения солянокислого фенилгидразина в дозе 30 мг/кг в течение 3-х дней. В день последнего введения гемолитического яда животных однократно иммунизировали ЭБ и вводили исследуемые в данном случае субстанции. На 5-е сутки мышей забивали по выше описанным методам и определяли выраженность в этих условиях их иммуностимулирующего действия.

Помимо иммунологических в работе использовались и фармако-биохимические методы. Особенно это касалось патологических состояний с развитием вторичных иммунодефицитов. В этих случаях, пользуясь соответствующими методами, доказывалось не только развитие самой патологии, но и выявлялась фармакологическая эффективность действия исследуемых фитоэкдистероидов. Так в сыворотке крови при необходимости определяли активность аланин- и аспаратаминотрансферез (АлАТ и АсАТ) (Reitman S., Frankel S., 1957), щелочной фосфатазы (Bessey O. et al., 1946), общего белка (рефрактометрически), общего и прямого билирубина (Рубин И.В. с соавт., 1980). Непосредственно в тканях мышц и печени определяли содержание гликогена (Lo S. et al., 1970), молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) (Gutman I. et al., 1974; Friedeman F. et al., 1943). На основании последних рассчитывали окислительно-восстановительный потенциал системы МК/ПВК (ОВП МК/ПВК) (Райскина М.Е. с соавт., 1970). Содержание адениннуклеотидов определяли по Венкстерну Т.В. с соавт. (1957), энергетический заряд системы по Atkinson D.S. (1968), холестерина по Abell L.L. et al. (1952), малонового диальдегида - МДА по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. (1977). В надпочечниках определяли содержание холестерина и аскарбиновой кислоты (Яичникова А.С., 1973). Непосредственно в желчи собирали у крыс находящихся под барбитуровым наркозом (1%-ный раствор, внутрибрюшинно, 1мл/100г) через катетер,

вставленный в общий желчный проток, в течение 4 часов. В выделившейся желчи определяли концентрацию билирубина (Скакун Н.П., 1956), желчных кислот (Карбач Я.И., 1961) и холестерина (Дроговоз С.М., 1971).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ – «Excel», с помощью t-критерия Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Исследование иммуотропного действия фитостероидов на интактных животных разных видов»** были изучены индивидуальные фитостероиды: α -экдизон, 2-дезоксид- α -экдизон, интегристерон А, силенеозиды А и В, экдистерон и туркестерон, и суммарные экдистероидсодержащие препараты из *Silene viridiflora* (СЭП-1), из *Silene brahuica* (СЭП-2) и *Ajuga turkestanica* (СЭП-3). Суммарные экдистероидсодержащие препараты в проведенных экспериментах изучались довольно подробно потому, что их получение из растительных источников и технологически, и экономически более целесообразно, что особенно важно, если думать об открывающейся перспективе внедрения этих препаратов в практическое здравоохранение.

Анализ полученного экспериментального материала показывает, что исследованные нами фитостероиды, как индивидуальные, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты, проявляют заметное иммуностимулирующее действие. Согласно с выбранной методикой постановки опыта, мы, изучая возможное стимулирующее влияние фитостероидов на иммуногенез, прежде всего ориентировались на выраженность под их влиянием процесса первичного антителообразования, проявляющегося увеличением в селезенке числа антителообразующих клеток (как на весь орган, так и на 1 млн. спленоцитов), секретирующих IgM в ответ на иммунизацию животных эритроцитами барана. Этот процесс (в разной степени выраженности) был выявлен у мышей, крыс, хомяков, а также у цыплят. Однако всё-таки эта выраженность действия зависела не столько от вида животных, сколько от химической структуры самих исследованных соединений, поскольку выявленные закономерности иммуностимулирующего действия для всех животных были, в принципе, одинаковы.

Обращало на себя внимание, что при сохранении общей стереохимии стероидного ядра взятых в эксперимент фитостероидов, их иммуотропная активность в значительной степени дифференцировалась количеством и расположением гидроксильных групп в молекуле. Так, если под действием экдистерона иммуностимулирующее действие проявлялось достаточно эффективно, то у α -экдизона, лишённого ОН-группы при С-20, оно было выражено значительно слабее. Также необходимо отметить важное значение для проявления иммуотропного действия фитостероидов 2,3-диольной системы - если у соединения отсутствовала гидроксильная группа при С-2 (2-дезоксид- α -экдизон), то его активность проявлялась ещё слабее, чем у α -экдизона. Слабой по отношению к экдистерону оказалась иммуностимулирующая активность и у интегристерона А, который в отличие

от него содержит дополнительную 1 β -гидроксильную группу. По-видимому, такое присоединение гидроксила для проявления иммуностимулирующего действия соединениями данного класса является функционально неэффективным. Силениозид А и силениозид В, являющиеся гликозидными производными экистероидов, также уступали экистерону по активности. Наличие же 11-оксигруппы в молекуле придает соединению более выраженную активность, чем у всех других соединений этого ряда, включая и экистерон. Речь в данном случае идет о туркестероне, высокую активность которого однозначно объяснить сложно. Можно лишь по аналогии со стероидами других химических классов предположить, что функционализация 11-углеродного атома должна сказаться на уровне активности такого соединения. Если рассматривать усиление синтеза антител под действием фитоэкистероидов как частный случай усиления биосинтеза белковых макромолекул, то вполне понятными становятся выявленные закономерности в их действии, т.е. аналогичный эффект просматривался и при изучении белково-анаболического действия этих соединений на организм в целом (Сыров В.Н. и соавт., 2001).

Следует отметить также тот факт, что суммарные экистероидсодержащие препараты действовали, как правило, более эффективно, чем индивидуальные соединения. Это, по-видимому, связано с потенцирующим действием входящих в них индивидуальных соединений, а то, что среди них выделялся по выраженности иммуотропного действия суммарный экистероидсодержащий препарат, выделенный из *Ajuga turkestanica*, скорее всего, связано с наличием в его составе одного из самых иммунологически активных фитоэкистероидов - туркестерона. Весьма важным показателем изменения реактивности иммунной системы организма при введении фитоэкистероидов является достоверное увеличение под их влиянием клеточности как центральных, так и периферических органов иммунитета. Причем стимулирование пролиферативной активности фитоэкистероидами в этих органах характеризовалось теми же закономерностями их действия (структура-активность), что и в отношении образования АОК в селезенке и повышения титра антител в крови.

При этом если α -экизон, 2-дезоксид- α -экизон, интегристерон А, силенеозиды А и В уступали по активности известным иммуностимулирующим препаратам Т-активину и иммуналу, то экистерон несколько превосходил Т-активин и практически не отличался по выраженности действия от иммунала. Туркестерон превосходил оба этих препарата. Еще более выраженное иммуностимулирующее действие отмечено у суммарных экистероидсодержащих препаратов: СЭП-1, СЭП-2 и особенно СЭП-3, которые, и в уже описанных, и в последующих опытах, как правило, заметно превосходили Т-активин и иммунал.

Результаты исследования показали, что все фитоэкистероиды усиливали эритропоз у животных. В этом плане так же, как и при определении иммуностимулирующей активности, наибольший эффект был выявлен у экистерона, туркестерона и суммарных экистероидсодержащих

препаратов. Максимальная активность была обнаружена у СЭП-3. Эритропоэтическая активность всех исследуемых препаратов достоверно превышала Т-активин и превосходила иммунал. Сходные различия были обнаружены и при изучении влияния фитоэкдистероидов на систему лейкопоэза - не менее значимую систему для проявления полноценного иммунного ответа. В этом случае среди индивидуальных фитоэкдистероидов также выделялись экдистерон и туркестерон. Как и ранее, выраженный эффект проявляли СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3. Причем стимуляция лейкопоэза под действием СЭП-3 была значительно более выраженной, чем при использовании Т-активина и иммунала.

При определении в крови титров антител к эритроцитам барана установлено, что уровень стимулирования антителообразования экдистероном и туркестероном значительно превосходил соответствующий эффект других фитоэкдистероидов. Среди суммарных экдистероидсодержащих препаратов выделялся СЭП-3. Его активность в этом плане была выше, чем и у Т-активина, и у иммунала.

При анализе влияния фитоэкдистероидов на индуктивную и продуктивную фазы иммунного процесса мы использовали соединения с наибольшей иммуностимулирующей активностью: экдистерон, туркестерон и СЭП-3. Введение всех препаратов перед иммунизацией мышей ЭБ не значительно влияло на процесс антителообразования. Выраженный иммуностимулирующий эффект проявлялся при их введении в день иммунизации (индуктивная фаза): количество АОК в селезенке возрастало под влиянием экдистерона и туркестерона в 2 раза, а СЭП-3 - в 3 раза. Такую же, но несколько менее выраженную закономерность наблюдали и при подсчете ядросодержащих клеток и числа АОК на 1 млн. спленоцитов. Если препараты продолжали вводить на 2-, 3- и 4-й день (начало и разгар продуктивной фазы), иммуностимулирующий эффект значительно усиливался. Неспособность влиять на антителогенез до начала иммунизации и выраженная иммуностимулирующая активность при одновременном введении с антигеном и в последующие дни связана, как нами показано ранее (Сыров В.Н. и соавт., 2012) со способностью фитоэкдистероидов стимулировать синтез белка, только на трансляционном уровне и лишь на фоне его генетически детерминированной индукции, что было подтверждено позднее в работах других исследователей (Пунегова Н.В., 2009; Bathori M. et al., 2008; Gorelick-Feldman et al., 2008). Определенный эффект усиления антителообразования наблюдался и при введении ЭБ в первый и 4-й день по сравнению с однократным введением фитоэкдистероидов.

Следующим этапом было исследование влияния фитоэкдистероидов на конкуренцию антигенов в иммунном ответе с использованием экдистерона, туркестерона и суммы фитоэкдистероидов из *Ajuga turkestanica* (СЭП-3) по количеству АОК в селезенке. Внутривенное введение эритроцитов лошади (ЭЛ), а через 4 дня - ЭБ приводило к значительному угнетению ответа на ЭБ, т.е. наблюдается явный ингибирующий эффект за счет конкуренции антигенов. Одновременное введение с ЭЛ экдистерона, туркестерона и СЭП-

3 показало, что они существенно повышают ответ к ЭБ. Этот эффект превосходил Т-активин и был сравним с активностью иммунала. Таким образом, фитозкдистероиды способны отменять феномен конкуренции антигенов. Эти данные, важны с точки зрения возможности их применения в случае проведения иммунизации несколькими антигенами, входящими в состав поливакцин для одновременного формирования выраженного иммунитета ко всем компонентам вакцинального препарата.

Определение действия фитозкдистероидов на пролиферацию кроветворных стволовых клеток проводили после тотального облучения и введения экдистерона, туркестерона, СЭП-2 и СЭП-3 с оценкой их воздействия на 9-й день по числу эндогенных колоний на поверхности селезенки. Все фитозкдистероиды стимулировали пролиферацию кроветворных стволовых клеток: экдистерон и туркестерон превышали их количество в контроле в 2,0 и 2,6 раза, СЭП-2 и СЭП-3 - соответственно в 3,0 и 3,6 раза, в то время как иммунал - в 2,5 раза.

Стимулирующее влияние фитозкдистероидов на иммунные процессы в организме еще в большей степени может найти свое отражение, если обратиться к нашей ранней работе, показавшей, что помимо гуморального, соединения этого класса (в значительно больших дозах) могут способствовать активации и клеточного звена иммунного ответа, свидетельствующего о повышении функциональной активности Т-лимфоцитов. Отмечено нами было и определенное увеличение количества фагоцитирующих перитонеальных макрофагов, а также повышение фагоцитарного индекса, что указывает на интенсификацию под действием фитозкдистероидов процесса фагоцитоза. Это обстоятельство, по-видимому, играет немаловажную роль в проявлении фитозкдистероидами иммуностимулирующего действия, так как их активирующее влияние на функциональное состояние клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы имеет большое значение в распознавании чужеродных для организма субстанций, их элиминации или представления в иммуногенной форме другим иммунокомпетентным клеткам. Подтверждением сказанному может быть и тот факт, что при гистоморфологическом анализе центрального органа иммунитета - тимуса, после введения животным экдистерона, довольно отчетливо выявлялась его способность активировать органоспецифические пулы резидентных макрофагов.

В четвертой главе диссертации **«Фармакокоррекция фитозкдистероидами вторичных иммунодефицитов»** изучен эффект фитозкдистероидов на иммунологическую реактивность при вторичных иммунодефицитах и других патологических состояниях. При этом, как правило, изучались экдистерон, туркестерон и СЭП-3, как показавшие наиболее выраженное влияние на иммуногенез в организме.

Так, в частности, иммобилизационный стресс, вызываемый 6-часовой фиксацией мышей на спине, приводил к довольно характерным для такой ситуации изменениям: достоверному уменьшению массы тимуса и селезенки и увеличению массы надпочечников со снижением в них содержания

аскорбиновой кислоты и холестерина, а также изъязвлению слизистой желудка. Индивидуальные и суммарные экидистероидсодержащие препараты, вводимые перед фиксацией животных, примерно в равной степени проявляли стресс-протективное действие, препятствуя инволюции тимуса и селезенки, нормализуя состояние надпочечников и снижая число кровоточащих изъязвлений.

Иммобилизация животных вызывала 5-кратное снижение количества АОК в селезенке при иммунизации их ЭБ (число АОК на 1 млн. спленоцитов снижалось в 3,5 раза). Фитоэкидистероиды резко повышали эти показатели (не менее чем в 2,3-2,7 раза), максимальная активность определялась у СЭП-3 (3,8-2,8 раза).

Стресс приводил к резкому снижению числа клеток в тимусе и костном мозге (соответственно в 1,69 и 1,44 раза). Фитоэкидистероиды повышали их количество соответственно в 1,44-1,67 и 1,17-1,40 раза, но до уровня интактных животных поднимались лишь показатели, полученные при введении СЭП-3. Этот препарат не только не уступал Т-активину и иммуналу, но и превосходил их.

Аналогичные изменения были получены в лимфатических узлах и селезенке. Максимально количество клеток восстанавливалось под влиянием СЭП-3, однако его активность в этом случае достоверно не отличалась от и других фитоэкидистероидов, а также Т-активина и иммунала.

Резко сниженное число эритроцитов в периферической крови в результате стресса под влиянием экидестерона и туркестерона повышалось в 1,2 раза, под влиянием СЭП-3 - в 1,7 раза. Суммарный препарат из *Ajuga turkestanica* лидировал среди экидистероидсодержащих препаратов и по способности стимулировать лейкопоз, снижающийся под действием стресса почти в 2 раза, и также превышал активность Т-активина и иммунала.

Очевидно, изученные вещества повышают интенсивность кооперативных, пролиферативных и миграционных свойств разных популяций иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих реализацию иммунных реакций организма. Возможно, эффект веществ реализуется через стимуляцию каскада цитокинов иммунной системы.

Иммуностимулирующее действие фитоэкидистероидов, наблюдаемое при вторичном иммунодефицитном состоянии, вызванном стрессом, а также их четкий адаптогенный эффект, выявленный нами в этом случае, нашли свое подтверждение и в экспериментах, где оценивалось общее состояние животных, подвергаемых принудительной физической «работе» (плавание до полного утомления). Препаратом сравнения был выбран бемитил - стимулятор физических функций (Машковский М.Д., 2008). Выявлено было, что при введении фитоэкидистероидных субстанций за 1 час до начала эксперимента экидестерон, туркестерон и СЭП-3 увеличивали продолжительность плавания соответственно на 38, 42 и 48%, в то время как бемитил - на 34%. В некоторых наших публикациях последнего времени показано, что этот эффект фитоэкидистероидов связан с оптимизирующим влиянием на углеводно-фосфорный обмен, состояние окислительно-

восстановительного потенциала миоцитов и активацией синтеза миофибриллярных белков, т.е. их адаптогенное действие объясняется воздействием на протекающие в организме метаболические процессы. Поэтому неудивительно, что фитостероиды способны за счет адаптации организма к неблагоприятным условиям среды не только стимулировать работоспособность, но и ускорять ее восстановление после истощающих мышечных нагрузок: у контрольных животных она восстанавливалась через 48 часов, СЭП-3 сокращал этот период до 16 часов, эффект бемитила был значительно слабее. Не очень четко в этом плане действовал и иммунал. Параллельно с восстановлением работоспособности фитостероиды стимулировали иммунный ответ на ЭБ почти до уровня интактных мышей, наиболее активным был СЭП-3. Бемитил и иммунал уступали и в этом аспекте всем исследованным индивидуальным фитостероидам, а уж тем более СЭП-3. Последний оказывал и наиболее выраженный эффект на восстановление клеточного состава тимуса, резко сниженного после физической нагрузки.

Активность экистерона и туркестерона была несколько ниже, но, в то же время, она превышала активность бемитила и иммунала. Аналогичные данные были получены при подсчете клеток костного мозга.

Интенсивная физическая нагрузка уменьшала количество клеток в периферических органах иммунной системы. Исследованные в этих опытах фитостероиды повышали количество клеток в лимфатических узлах на уровне бемитила и иммунала или даже в более выраженной степени.

Длительная физическая нагрузка уменьшала количество эритроцитов в 1,44 раза. Экистерон и туркестерон увеличивали их число, наибольшая активность, как и в других случаях, отмечалась у СЭП-3. Влияние бемитила и иммунала на эритропоз было слабее. Такая же закономерность прослеживалась и при изучении влияния фитостероидов на лейкопоз на фоне физической нагрузки.

Длительное плавание сопровождалось почти двукратным снижением титра антител при иммунизации ЭБ. Экистерон, туркестерон и СЭП-3 в большей степени способствовали восстановлению иммунного ответа. Активность бемитила уступала фитостероидам, иммунал действовал на уровне индивидуальных фитостероидов.

Одним из крайне неблагоприятных факторов внешней среды, оказывающих негативное воздействие на все функции организма, является радиоактивное поражение. Особенно в этом случае страдает иммунная система. Поэтому, выявив довольно выраженное иммуностимулирующее действие фитостероидов и в норме, и в условиях стресса, где их эффект сопровождался к тому же повышением адаптационных возможностей организма, мы посчитали целесообразным рассмотреть выраженность иммуностимулирующего действия этих соединений (в сочетании с радиопротекторным) у животных, подвергнутых облучению. В этой связи хотелось бы также выделить одно из требований, предъявляемых к современным препаратам, используемым в этой области, которое состоит в

том, чтобы они не снижали работоспособность и физическую выносливость организма. Именно этому требованию, судя по полученным и описанным выше данным, как раз и отвечают экдистероидсодержащие препараты.

Нами установлено, что фитоэкдистероиды достоверно увеличивали продолжительность жизни животных и снижали летальность. Наиболее активным препаратом был СЭП-3. Иммунал уступал фитоэкдистероидам. Масса выживших животных в опытной группе достоверно превышала массу выживших в контрольной группе. Наблюдаемый эффект может быть связан как с адаптогенными свойствами фитоэкдистероидов, так и с их способностью стимулировать эритро- и лейкопоэз.

Несмотря на глубокий иммунодефицит, вызванный облучением, фитоэкдистероиды корригировали иммунный ответ на ЭБ. У интактных животных облучение снижало количество АОК в селезенке в 28,8 раз, а на 1 млн. спленоцитов - в 4,75. Введение фитоэкдистероидов достоверно повышало уровень иммунного ответа: количество АОК на селезенку увеличивалось в 2,24-4,5 раз, максимальную активность проявлял, как и ранее, СЭП-3. Иммуностимуляция была менее выражена при подсчете АОК на 1 млн. спленоцитов, но по обоим критериям активность СЭП-3 была выше, чем у иммунала.

Облучение достоверно снижало количество клеток в органах иммунитета, фитоэкдистероиды эффективно повышали их число в тимусе и костном мозге. Еще более выраженный ингибирующий эффект облучение оказывало на периферические органы иммунной системы: в селезенке число клеток уменьшалось в 6 раз, в периферических лимфоузлах - в 3,2 раза. Фитоэкдистероиды достоверно повышали число клеток и в селезенке, и в лимфоузлах. Максимальная активность, превосходящая иммунал, и в этом случае определялась у СЭП-3. Фитоэкдистероиды достоверно усиливали эритро- и лейкопоэз, резко сниженный при радиационном поражении.

Иммуностимулирующая активность фитоэкдистероидов (их суммарных препаратов) в условиях радиационного облучения заметно проявлялась в их способности повышать титр антител к ЭБ у облученных мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что фитоэкдистероиды представляют интерес в качестве потенциальных радиозащитных средств.

На наш взгляд также большое внимание имело определение возможности исследуемых соединений корректировать нарушения иммунного статуса на фоне вызываемой экспериментальной патологии печени, поскольку Узбекистан относится к регионам, эндемичным по гепатитам и использование в их комплексной терапии средств, обладающих иммуностимулирующим действием, может оптимизировать лечение этой категории больных, тем более, что роль иммунной системы в процессах регенерации печени в настоящее время является достаточно обоснованной. На модели острого токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом, было установлено резкое снижение числа АОК в селезенке. Исследованные в этом случае как индивидуальные фитоэкдистероиды, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты существенно повышали этот

показатель: соответственно в 2,2-2,5 и 3,0-3,85 раза, в то время как иммунал повышал этот показатель в 3,4 раза.

Фитоэкдистероиды при гепатите, так же, как и в других случаях, повышали резко сниженное количество клеток в тимусе и костном мозге, восстанавливали эритропоэз и лейкопоэз. По этим показателям активность СЭП-3 превосходила другие фитоэкдистероиды и была выше или на уровне иммунала.

При этом прослеживалась четкая корреляция между нормализующим влиянием исследуемых соединений (более подробно рассмотрено на примере суммы экдистероидов из *Silene viridiflora*) на метаболически-функциональное состояние печени у животных с токсическим гепатитом и их способностью восстанавливать иммунный статус организма. Было убедительно показано, что у крыс после введения CCl_4 наряду с развитием признаков вторичного иммунодефицитного состояния, наблюдается также повышение в сыворотке крови активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, снижение общего белка, повышение содержания общего и прямого билирубина. Значительно снижался углеводный резерв, и резко повышались процессы перекисного окисления липидов непосредственно в ткани печени. При этом отмечено снижение содержания желчных кислот, холестерина и билирубина в желчи. Введение исследуемого экдистероидсодержащего препарата достоверно улучшало анализируемые показатели: снижалась активность печеночных ферментов, концентрация общего и прямого билирубина, повышалось содержание общего белка, нормализовывался состав желчи, т.е. препарат практически снимал гепатотоксическое воздействие четыреххлористого углерода, не уступая широко применяемому гепатопротектору - легалону. При этом отмечалась четкая корреляция у животных с поражением печени вторичного иммунодефицита. Наблюдалась не только стимуляция антителообразования, но и пролиферативных свойств клеток в селезенке; отмечалось также достоверное повышение общего количества клеток в тимусе, костном мозге и лимфатических узлах. Иммунологические показатели восстанавливались не полностью, но позитивные сдвиги носили достоверный характер. Дополнительным к уже сказанному о нормализующем действии экдистероидсодержащих препаратов на иммунные процессы в организме могут служить и данные, полученные впоследствии в клинике при их использовании для лечения хронического вирусного гепатита В, когда было установлено, что в этом случае, помимо всего прочего, наблюдается увеличение количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), естественных киллеров ($CD16^+$), а также фагоцитарной активности нейтрофилов (Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Комарин А.С. и др., 2004). Всё это убедительно свидетельствует о том, что фитоэкдистероиды способны эффективно восстанавливать нарушенный иммунный статус организма при гепатите и одновременно улучшать клинико-биохимические показатели, отражающие состояние гепатотобилеарной системы.

Другой серьезной краевой патологией является анемия (Каримов Х.Я., 2010). В этой связи также представлялось целесообразным более четко определить способность фитоэкдистероидов не только корректировать нарушения иммунных процессов в организме при анемии, но и одновременно оказывать антианемическое действие.

Кроме того, в работе Лазаревой Г.А. и соавт., (2002) показано, что введение животным фенилгидразина угнетает развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительность замедленного типа. Поэтому проверка в этом случае фитоэкдистероидов как потенциальных иммунокорректоров позволила бы не только охарактеризовать наличие у них иммуностимулирующих свойств, но и глубже понять механизм действия этих соединений на иммунную систему.

Установлено, что на фоне гемолитической анемии количество АОК в селезенке мышей снижалось в 3,5 раза. Фитоэкдистероиды повышали этот показатель в 2,3-3,14 раза, максимальная активность определялась у суммарных экдистероидсодержащих препаратов.

Гемолитическая анемия сопровождается достоверным снижением количества клеток в тимусе и костном мозге и повышением в селезенке. Фитоэкдистероиды повышали сниженное количество клеток в тимусе и костном мозге и снижали в селезенке, наибольшая активность проявлялась у СЭП-3. В брыжеечных лимфатических узлах мышей с анемией число клеток снижалось, под действием СЭП-3 оно достоверно повышалось, почти достигая контрольного уровня.

По способности стимулировать эритропоэз на этой модели все фитоэкдистероиды не уступали иммуналу или превосходили его. Аналогичный эффект они оказывали на лейкопоэз. Гемолитическая анемия характеризовалась ингибированием гуморального ответа на ЭБ, фитоэкдистероиды достоверно повышали уровень антител. Способность фитоэкдистероидов стимулировать гемопоэз, в том числе и на неблагоприятном фоне радиационного поражения и острого токсического гепатита, подтверждают данные А.Н. Романова (2005) о стимуляции гемопоэза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что как индивидуальные, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты оказывают выраженное иммуностимулирующее действие. Судя по полученным данным, это связано с усилением процессов межклеточной кооперации, а значит и последующим синтезом целого каскада цитокинов, вовлекающих гетерогенные популяции клеток (Т-хелперы 1-го и 2-го типов), В-лимфоциты и другие клетки в иммунный ответ, усиливая не только лимфопоэз, но эритропоэз и лейкопоэз при вторичных иммунодефицитах, вызванных стрессом, облучением, острым токсическим гепатитом и анемией.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что фитоэкдистероиды (как индивидуальные соединения, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты) являются довольно эффективными стимуляторами иммунных

процессов в организме. При абсолютно однонаправленном действии в отношении иммуно- и гемокоррекции фитоэкдистероидов с референс-препаратами Т-активином и иммуналом обращало на себя внимание, что некоторые из исследуемых субстанций (экдистерон, туркестерон и суммарные экдистероидсодержащие препараты из *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* и особенно *Ajuga turkestanica*) либо не уступали, либо имели явное преимущество перед ними по выраженности действия, что особенно четко проявлялось при моделировании вторичных иммунодефицитных состояний. В принципе неплохой иммуностимулирующий эффект отмечен нами ранее; у суммарного экдистероидного препарата, выделенного из *Rhapontium intergifolium*, содержащего в своем составе α -экдизон, 24(20)-дегидромакистерон, экдистерон, итегристерон А. и др. Но, учитывая отсутствие у него преимуществ перед другими суммарными экдистероидсодержащими препаратами и относительно небольшие запасы этого растения в природе, в настоящем исследовании его глубокое изучение не проводилось.

В пятой главе диссертации «**Фармако-токсикологическая характеристика фитоэкдистероидсодержащих препаратов**» показано, что индивидуальные и фитоэкдистероиды и их суммарные препараты в экспериментах не проявляли токсических свойств при длительном введении (LD_{50} для большинства из них >7000 мг/кг), не оказывали негативного влияния на артериальное давление и дыхание, оказывали небольшое тонизирующее действие. Все сказанное открывает перспективу использования препаратов, содержащих фитоэкдистероиды, в качестве новых, эффективных иммуномодулирующих средств. Поэтому полученные в ходе данной работы результаты должны учитываться как при использовании в медицинской практике уже известных экдистероидсодержащих препаратов и биологически активных добавок по различным показаниям, так и при разработке новых лекарственных средств на их основе

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фитоэкдистероиды (индивидуальные соединения и суммарные экдистероидсодержащие препараты) проявляют в организме млекопитающих (мыши, крысы, хомяки) и птиц (цыплята) как в норме, так и особенно при различных патологических состояниях, выраженное иммуностимулирующее действие. Под их влиянием усиливается процесс первичного антителообразования, проявляющийся увеличением в селезенке числа АОК в ответ на иммунизацию эритроцитами барана, повышается титр антител в крови, активизируется фагоцитоз, возрастает клеточность центральных и периферических органов иммунитета, стимулируется эритро- и лейкопоэз, повышается пролиферативный потенциал кроветворных стволовых клеток в селезенке мышей.

2. Среди исследованных индивидуальных фитоэкдистероидов иммуностимулирующая активность возрастала в направлении: 2-дезоксид- α -

экдизон < α-экдизон < интегристерон А < силенеозиды А и В < экдистерон < туркестерон. Наибольшую активность проявляли суммарные экдистероидсодержащие препараты, выделенные из *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* и особенно *Ajuga turkestanica*. Наиболее активные из них (экдистерон, туркестерон и суммарный экдистероидсодержащий препарат из *Ajuga turkestanica*) по выраженности своего иммуностимулирующего действия не уступали известным иммуномодулирующим средствам: Т-активину и иммуналу, либо даже превосходили их по активности.

3. Наиболее четкий иммуностимулирующий эффект фитоэкдистероидов отмечается при их введении в начале и разгаре продуктивной фазы, т.е. в момент наибольшей белоксинтезирующей активности плазматических клеток. Их действие может рассматриваться не только за счет увеличения числа АОК и повышенной выработки антител в ответ на антигенную стимуляцию, но и за счет включения в процесс антителообразования резервных «зрелых» антителопродуцентов. Еще одной стороной действия фитоэкдистероидов, характеризующих их в качестве значимых иммуотропных средств, является способность отменять феномен конкуренции антигенов при последовательной иммунизации животных эритроцитами лошади и эритроцитами барана.

4. Проведенный гистоморфологический анализ ткани центрального органа иммунитета у мышей после введения им фитоэкдистероидов (рассмотрено на примере экдистерона) показал, что в этом случае наблюдается значительное увеличение пролиферации клеток тимуса, при этом индекс пролиферации (отношение апоптотического индекса к митотическому) показывает высокую скорость обновления тимических эпителиоцитов и тимоцитов в этом органе, сохраняет в нем микроциркуляцию, вызывает активацию органоспецифических пулов резидентных макрофагов.

5. При стрессорном воздействии на организм животных (длительная иммобилизация в неудобной позе, плавание до предела) под действием фитоэкдистероидов (их суммарных препаратов) отмечается не только восстановление резко сниженных показателей состояния иммунитета, но и заметное повышение его адаптационных возможностей, приводящее к купированию явлений утомления, повышению переносимых физических нагрузок, ускорению процессов восстановления, в основе чего лежит оптимизация протекания биохимических реакций в организме, направленных на поддержание гомеостаза энергопродукции.

6. Введение фитоэкдистероидов животным с вторичным иммунодефицитом, развивающимся на фоне ССІ₄-гепатита проявляет явную тенденцию к восстановлению иммунного статуса организма, оказывает выраженное гепатозащитное действие: устраняет явления гипопропротеинемии, синдром цитолиза гепатоцитов и холестаза, нормализует пигментный обмен, восстанавливает гликогенсинтезирующую функцию печени, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, улучшает процесс секреции желчи и ее химический состав.

7. Фитоэкдистероиды достаточно эффективно восстанавливают резко угнетенные при лучевой болезни животных функциональные показатели и количественные характеристики, определяющие их иммунный статус, увеличивают выживаемость и продолжительность жизни после тотального облучения, ускоряют постлучевое восстановление эритро- и лейкопоэза, способствуют репопуляции клеток тимуса, костного мозга, селезенки и лимфатических узлов.

8. Фитоэкдистероиды в условиях токсической анемии, вызванной фенилгидразином, сопровождающейся снижением иммунологической реактивности организма, заметно уменьшают выраженность изменений иммунологических функций (повышают число АОК в селезенке и титр антител в крови, способствуют нормализации содержания клеток в тимусе, костном мозге, селезенке и лимфатических узлах), стимулируют гемопоэз.

9. Фитоэкдистероиды (суммарные экдистероидсодержащие препараты), как иммуноактивные средства, обладающие к тому же протективным эффектом на организм и не проявляющие токсических эффектов, представляют значительный интерес в качестве перспективных, чрезвычайно эффективных иммуномодулирующих средств.

**NON-RECURRENT SCIENTIFIC COUNCIL at SCIENTIFIC COUNCIL
14.07.2016.Tib.16.01 at INSTITUTE of IMMUNOLOGY and TASHKENT
MEDICAL ACADEMY on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR
of SCIENCES**

TASHKENT STATE PEDAGOGICAL UNIVERSITY

SHAKHMUROVA GULNARA ADULLAEVNA

**ESTIMATION OF EFFICIENCY OF PHYTOECDYSTEROIDS ON
IMMUNOGENESIS IN NORM AND VARIOUS PATHOLOGICAL
CONDITIONS IN EXPERIMENT**

**14.00.36 – Allergy and immunology
14.00.17 – Pharmacology and clinical pharmacology
(biological sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/B2014.5.B126

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent State pedagogical university.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address (www.immunology.uz) and an information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziynet.uz)

Scientific consultants:	Batirbekov Akram Anvarovich Doctor of Medical Science, professor
	Sirov Vladimir Nikolaevich Doctor of Medical Science, professor
Official opponents:	Zalyaliyeva Mariam Valiakhmedovna Doctor of Biological Science, professor
	Nuraliyev Nekkadam Abdullayevich Doctor of Medical Science, professor
	Aminov Salokhitdin Jurayevich Doctor of Medical Science, docent
Leading organization:	Bukhara State Medical Institute

Defense will take place «__» _____ 2016 at _____ at the meeting of Scientific council number 14.07.2016.Tib.16.01. at the Institute Immunology and Tashkent medical academy (address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology № 04, it is possible to review it in IRC (74, acad. Ya. Gulomov street, Tashkent, Uzbekistan, 100060. Phone/fax: +99871 233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2016
(mailing report № _____ on _____ 2016)

T.U. Aripova
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

Z.S. Kamalov
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD professor

A.A. Ismailova
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. In the recent years, all over the world the creating of drugs based on a new compounds derived from plants is 50-60%. Among them it emphasizes preparations having immunostimulating effect. In medical practice in many countries is given the most serious attention to medicines that stimulate the immunological processes. Phytoecdysteroids as immunotropic preparations are more and more widely used in the clinical and sports-medical practice, since many diseases and athletic exercises are accompanied by disorders of the immune system and can lead to the development of secondary immunodeficiency states.

In the Republic since the Declaration of independence received significant results in the improvement and development of the pharmaceutical industry, conducted extensive research work and activities on replenishment of the market with quality medicines from local raw materials. Preference is given to such preparations, which in addition to the immunocorrective properties, demonstrate the ability to positively influence other deviations in health status.

Currently around the world is held the work on the synthesis of biologically active agents and, based on the creation of drugs with different mechanisms of action, affecting the immune system diseases that are one of the priority areas. One of the urgent problems, along with well-known immunomodulatory preparations of synthetic origin (levamisole, polyoxidonium) drugs natural peptide derived from the thymus (taktivin, timoptin, vilozen), cattle (thymus), and from the culture of bone marrow cells of animals (myelopid) and others, began to herbal preparations having sufficiently high immunostimulatory activity and multifaceted protective effects on the body. On the basis of phytoecdysteroids create drugs for prevention and treatment changes the immune system, secondary immunodeficiency and various pathological conditions, determination of pharmacological characteristics, as well as the study of the mechanisms of action determine the urgency and relevance of this work.

This research work corresponds to the implementation in the execution of the tasks set out in the Decrees of the President of Uzbekistan "On measures to further deepen the reform of the health system" PP-1652 dated November 28, 2011 and the PP-2595 on September 16, 2016 "On the program for the further development of measures the pharmaceutical industry in the years 2016-2020 ", as well as other regulatory - legal documents adopted in this area.

Conformity of the research to priority directions of development of science and technologies of the Republic. This research work has been carried out in accordance with the prioritic tendency to the development of science and technology VI. "Medicine and pharmacology", IPP-11 «The development of highly efficient technologies for the production of new medicines based on local natural and synthetic raw materials».

Review of foreign scientific researches on the topic of the dissertation. Research aimed at determining the immunostimulatory properties of phytoecdysteroids, began appearing after the establishment of their activating

effect on protein biosynthesis in the organism of animals on the expressed stimulation of regenerative processes in many leading centers and institutions of higher education in the world, including Institute of Entomology Czech Academy of Sciences (Czech Republic), Sorbonne Universites-UPMC, IBPS-BIOSIPE (France), Universite Pierre et Marie Curie (France), Institute of pharmacognosy, faculty of pharmacy, University of Cerega (Hungary), Institute of Biochemical physics.N. M.Emanuel Academy of Sciences (Russia), Institute of chemistry of plant substances (Tashkent) and Institute of immunology (Uzbekistan).

The following scientific results, including identified mechanisms immunotropic action of drugs extracted from 400 different plant sources, used in different countries (University Of Hohenheim, Germany in an experiment to studies evaluating phytoecdysteroids efficiency immunogenesis in normal and various pathological conditions obtained; Universite Pierre et Marie Curie, France; University of Exeter, UK; Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil; Facultad de Ciencias Biologicas y pharmaceutical, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; St. Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy, Russia); it was determined the ability phytoecdysteroids have a regulating effect on metabolic processes in animals (University of Arizona, USA; Hiroshima University School of Medicine, Japan); it was proved by increasing of the adaptive capacity of the organism to stressful environmental factors to increase participation in the regenerative processes in various organs and tissues of the human body and animals (Physiologisch-Chemisches Institute; University of Marburg, German; Siberia branch of RFAN, Russia); it was defined phytoecdysteroids used in the prevention of drug allergy (Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, USA; St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Akademiyasi, Russia).

Currently, at the global level, the direction of action of phytoecdysteroids has attracted increasing attention. Research has been initiated to assess the effectiveness of the action of phytoecdysteroids on the immunogenesis in areas such as identifying key interactions ecdysteroid-ligand and its receptor in conjunction "structure-activity"; by identifying their molecular mechanisms of action of phytoecdysteroids using the methods of biotesting; great attention is paid to development of methods for the determination of the optimal configuration, and conformation state of the "ideal" connections for the chemical synthesis of compounds able to exhibit a high biological activity in living systems.

The extent of the problem studied. A large-scale study of phytoecdysteroids showed that they exhibit a stimulating/ optimizing effect on metabolic processes in the organism of higher animals (Dinan L., Lafont R., 2015). On the basis of some phytoecdysteroids isolated from local plant raw materials IHRV Academy of Sciences of Uzbekistan created drugs and food Supplement tonic action type: ecdisten, ecdysten plus, exhumed etc. (Syrov V. N., 2015; Ramazanov N. Sh., Bobaev N. D., Syrov V. N. et al. 2016). They are used successfully in clinical and sports medicine for many diseases, which are based on the predominance of catabolic processes, fatigue, physical overload, breakdown the reactions of adaptogenes.

Work on the study of the effect of phytoecdysteroids on the immune processes in the body that seems obvious on the basis of their biological effects is largely left open. Individual scholastic observations in this regard (Kuzmitsky B.B., Golubeva M. B., Konoplya A. I. et al. 1990; Islamov, I. J., 2005; Bobaev N. D., Alimova M. T., Patieva J. M. et al. 2012) did not give a clear idea about their impact on the state of humoral and cellular immunity, phagocytosis indices, the severity of their immune-stimulating actions in comparison with the official preparations immunomodulators present in the pharmaceutical market. Not studied the mechanism of their respective action, the impact on the Central and peripheral organs of immunity, hematopoiesis, has not been determined the possibility and expediency of use of phytoecdysteroids (based on them drugs and dietary supplements) with secondary immunodeficiencies, neither from the point of view of improving the actual immune status, nor with regard to their farmakoterapiya effects in these conditions, the primary pathological process.

The study of phytoecdysteroids influence (both individual compounds, and cumulative ecdysteroid containing drugs) on immune system would allow essential adding to the scope of their known biological effect on an organism to define practical value in the considered aspect. All this, has formed the basis for carrying out of the present work.

Connection of the theme of the dissertation with the scientific-research works of higher educational institutions. The dissertation work was carried out as the constituent part of the theme of the department of zoology and anatomy of the faculty of natural sciences of Tashkent State pedagogical university named after Nizami and within the framework of grants of the Institute of immunology of AcSc of RUz “The effect mechanisms of a new immunomodulatory drugs of local natural origin on immune system in norm and in a secondary immunodeficiency conditions (No 149-06) (2006-2007), “The mechanism of immunomodulatory effects of new vegetative medical products at secondary immunodeficiencies in experiment” (No 95-08) (2008-2009).

The aim of the research work an experimental estimation of phytoecdysteroids, extracted from local vegetative raw materials, as an immunomodulatory drug in norm and at secondary immunodeficiency conditions, ground for possibility and reasonability of their practical use.

The tasks of research work:

to study in a comparative perspective individual phytoecdysteroids and total ecdysteroidogenesis drugs, allocated from the local flora on the process of antibody production, as the Central and peripheral immunity organs, hematological parameters, proliferation of hematopoietic stem cells;

to determine the severity of the immune response of the organism depending on the timing of the introduction of phytoecdysteroids in relation to antigenic load, to consider the ability of the compounds of this class influence the phenomenon of competition of antigens for sequential immunization of animals by the erythrocytes of horse and sheep red blood cells;

to investigate the effect of the most active individual phytoecdysteroids and total ecdysteroidogenesis drugs to related changes in immunological reactivity and

metabolic and functional state of animal organism under stress and performing a dynamic operation;

to investigate the effect of the most active individual phytoecdysteroids and total ecdysteroidogenesis drugs on immunogenesis in animals with secondary immunodeficiencies, developing on the background of toxic hepatitis, radiation sickness, anemia, to determine in these conditions, their possible farmakoterapiya effect on the basic negative changes in functional and biochemical parameters that characterize the pathological condition;

to characterize the effect of phytoecdysteroids on all studied parameters, reflecting the state of the immune system in norm and in secondary immunodeficiencies in comparison with T-activin and immunolog;

to explore some pharmaco-toxicological characteristics phytoecdysteroids drugs;

to determine the immunological and the general biological positions the feasibility of using phytoecdysteroids (already established on their basis, and newly developed drugs) as immunostimulate preparations in medical practice, the development of immunodeficiencies.

The object of the study laboratory animals: mice, rats, hamsters, chickens.

The subject of the research work objects of research are thymus, bone marrow, spleen, lymph nodes and liver of experimented animals.

Methods of research work. Immunological, haematological, pharmacological, biochemical and statistical research methods have been applied in the dissertation.

The scientific novelty of the dissertational research is as follows:

it was for the first time substantiated phytoecdysteroids can be used as immuno-modulating and immunostimulatory agents, and also found the relationship of chemical structure and immunotropic action;

it was determined ecdysterone and turkesteron, as well as in total ecdysteroid-containing preparations from *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* and *Ajuga turkestanica* stimulate the immune processes in the organism of animals;

it was revealed the phytoecdysteroids cancel the phenomenon of competition of antigens in the immune response, stimulate proliferation of hematopoietic stem cells, stimulates mitotic activity of thymus cells;

it was determined the increase in the total number of cells in Central and peripheral organs of immunity, stimulation of erythro - and leucopoiesis in intact animals and in secondary immunodeficiencies: immobilization, physical stress, toxic hepatitis, radiation sickness and anemia;

we proved the relationship immunotropic and pharmacare-gerousia action of phytoecdysteroids on the functional-metabolic indices of the respective pre - and pathological conditions for the first time;

it was found the phytoecdysteroids have belokrinitsa activity, stimulate cellular immunity and the reaction of phagocytosis, are the regulators of biochemical and physiological processes occurring during secondary immunodeficiencies;

it was substantiated that the phytoecdysteroids, which are stimulants, protein-anabolic properties, are capable of correcting irregularities in the immune system with secondary immunodeficiencies and they are multifunctional preparations.

Practical results of the work:

phytoecdysteroids (both individual and cumulative ecdysteroid containing drugs) can be used successfully for stimulation of immunity reactions, erythropoiesis and leukopoiesis, especially at various secondary immunodeficiency conditions. Detection of interconnection of chemical structure and influence on immunogenesis gives possibility for carrying out dedicated works, connected with modification of their structure for the purpose of obtaining new compounds of this range with more expressed immunotropic activity;

the fulfilled scope of works on studying immunotropic properties of phytoecdysteroids prospects ecdystene use, ecdystene plus and exsuded in medical practice with the purpose of immune correction at development of immunodeficiency conditions with parallel restoration of a metabolic-functional condition of the entire organism.

The reliability of the results proved a sufficient number of laboratory animals, adequate immunological, hematologic, pharmacological, biochemical and statistical methods of the researches.

The scientific and practical significance of the research results. Scientific significance of the research results is the fact that the study, for the first time, on a sufficiently broad scale, a new side of biological activity of phytoecdysteroids in organism of animals is characterized, that was not studied earlier. It has been shown that these compounds stimulate process of antibody formation expressively, increase cellularity of central and peripheral immune organs, stimulate proliferation of hematopoietic stem cells, stimulate erythropoiesis and leukopoiesis. Most active of individual phytoecdysteroids: ecdysterone and turkesterone, as well as cumulative ecdysteroid containing drugs from *Silene viridiflorra*, *Silene brahuica* and *Ajuga turkestanica* exceed on immunostimulatory activity of T-activin and immunal.

The practical significance of the research lies in establishing that the phytoecdysteroids, are of considerable interest for the development on their basis of highly effective immunocorrecting preparations to use in development of the secondary immunodeficiency of various etiologies. Drugs and BAS food that have already been created on the basis of phytoecdysteroids (ecdysten, ecdisten plus, exhumed) and used as a tonic and adaptogenic preparations can be used to stimulate the immune processes in the body.

Implementation of the results of research. On the base of the evaluation of phytoecdysteroids' efficiency on the immunogenesis in normal and various pathological conditions in the experiment were obtained:

to assess the impact of drugs on total ecdysteroid process of antibody and on the state of immunity indices developed guidelines "Prospects of the usage of phytoecdysteroids as immunomodulative preparations" approved by the Ministry of Health (Ministry of Health Conclusion 83/36 of 28 August 2009). The methodical recommendations offer new features of phytoecdysteroids, as well as

their immunotropic and pharm-corresponding effect on the functional and metabolic indicators of pathological states;

to assess the immunostimulatory effect in the productive phase of the protein synthesis activity of the plasma cells, and the ability to cancel the competition phenomenon antigens in the immune response, increasing the number of antibody producers implemented in practical public health activities (Ministry of Health Conclusion 8N-d / 66 from November 1, 2016). Scientific results is to optimize the condition of patients accompanied by disturbances of the immune system, as well as in athletes during intense training and competition process, lengthening the period of remission of chronic diseases and to the reduction in need of medication.

Approbation of the researched results. The results were presented at 18 scientific conferences, including 8 international conferences at the conferences, in particular, “Biology is the science of XXI century” (Pushchino, 2006, 2007); “Actual questions of fundamental and clinical allergology and immunology” (Orenburg, 2006); at the XIII Russian national congress “The Person and medical drug” (Moscow, 2006); at the VIII Congress “Modern problems of allergology, immunology and immune pharmacology”(Moscow, 2006); "The trend of development of public health: methods, problems, achievements" (Novosibirsk, 2012); "Chemistry and pharmacology of plant substances" (Syktyvkar, 2014); XXI international scientific and practical conference (UK, London, 2016) and 10 national conferences: “Actual problems of biology, ecology and soil science” (Tashkent, 2006); “Modern problems of physiology and biophysics” (Tashkent, 2007); «Actual problems of chemistry of natural compounds» (Tashkent, 2009); “Clinical immunology, immunogenetics-interdisciplinary problems” (Tashkent, 2010); “Achievements and perspectives of development in field of biodiversities and biotechnologies” (Tashkent, 2010); “Actual problems of modern physiology and biophysics” (Tashkent, 2010); Integration of education, science and production in pharmacy” (Tashkent, 2012); “Actual problems of development of bioorganic chemistry” (Tashkent, 2013); “New technologies in diagnostics, treatment and rehabilitation sick of therapeutic diseases” (Tashkent, 2015); “Modern problems of allergology, immunology and genome technologies” (Tashkent, 2015).

Publication of the researched results. On the theme of dissertation are published 43 publications, including 1 monography, 16 articles in journals, peer-reviewed by HAC of the Republic of Uzbekistan, including 4 - in foreign scientific journals.

Structure and the volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, of the own research findings, references and appendices. The size of the research is 190 pages.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

In the introduction justified that he urgency and relevance of the theme of the dissertation, formulated the goal and objectives, as well as a subject of study, shows which research priority areas of science and the Republic of Uzbekistan technologies presented scientific novelty and practical results of the research

revealed the theoretical and practical significance of the results, are given information on the implementation of research results into production, according to published works and detail the structure.

In the first chapter **“The immune status of organism and its principles of pharmacoregulation at various malfunctions”**, information on various groups of immunomodulatory drugs, their origin: animal, vegetative, synthetic, cytokine and their pharmacological activity have been given. It presents information on known biological properties phytoecdysteroids.

In the second chapter **“Characteristics of experimental animals and experimental methods of research”** the characteristic of research object, methods and methodological approaches providing task decision have been presented. Researches had been conducted from 2002 to 2012.

Experiments have been conducted on white outbred rats males with body weight of 150-190 g, white outbred mice with body weight of 18-22 g, hamsters with body weight of 60-80 g and 10 days of age chickens with body weight of 60-90 g. Each test group consisted of 6-10 animals. In all experiments thimic-dependent antigens of ram erythrocyte (RE) have been used. It was administered once intraperitoneally at a dose of 2×10^8 cells per mouse.

Phytoecdysteroids, extracted from vegetative raw materials by employees of the laboratory of chemistry of glycoside at the Institute of chemistry of vegetative substances named after academician S. Yu. Yunusov of the Academy of Sciences of the RUz have been used in the work. Individual compounds have been presented by α -ecdysone, 2-desoxy- α -ecdysone, A integristerone, A and B sylesoids ecdysterone and turkesterone, extracted from *Rhaponticum integrifolium* C. Wink.; *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Ilyin; *Silene praemixta* M. Pop.; *Silene brahuica* Boiss.; *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig.

Cumulative ecdysteroid containing drugs have been extracted from the same plants, but contained slightly biologically active substances of the given range. Cumulative ecdysteroid containing drug were received from *Silene viridifloraby* Mamadaliyeva N.Z. et al., (2003), there were ecdysterone, A and D sylesoids, polypodene and others in the structure. Saatov Z. (1993) received cumulative ecdysteroid containing drug from *Silene brahuica* there were ecdysterone, A, B, C, D, E sylesoids and others in the structure. Usmanov B.Z. et al., (1975) received cumulative ecdysteroid containing drug that was extracted from *Ajuga turkestanica*, there were ecdysterone, turkesterone, cyasterone and others in the structure. We have conditionally named these cumulative ecdysteroid containing drugs as SEP-1, SEP-2 and SEP-3 respectively.

In all the researches, phytoecdysteroids and cumulative ecdysteroid containing drugs were injected in animals in dose of 5 mg/kg in the form of aqueous emulsion with apricot gum (because of bad solubility) with atraumatic probe peros. The instructions on the course of material statement were given according to the text further, when another way of introduction was used.

Referens-drugs in defining immunotropic effects of phytoecdysteroids served as certain immunostimulative drugs of T-activin and immunal of Lek d.d. manufacturer (Slovenia), which were injected as well as tested substances with

calculation of 0,5 and 50 mg/kg respectively. During exercise the reference drug served bemitil, and in acute toxic hepatitis –hepatoprotector legalon.

Number of antibody-forming cells (AFC) in spleen of mice, rats and hamsters immunized with RE were defined by direct method of local haemolysis in spleen according to Jerne and Nordin (1963). Besides, general number of nuclear cells of spleen (NCS) were counted up and proceeding from this, calculation of AFC on 1 million splenocytes under the formula: $X = A/B$ where A is the quantity of AFC on the whole spleen, B is a number of NCS in millions. The number of AFC in chickens' spleen were defined according to technique described by Bolotnikov I.A. and Konopatov J.V. (1987).

Cumulative number of cells in central (thymus, bone marrow) and peripheral (spleen, mesenteric lymph nodes) were counted up in all immunized kinds of animals and chickens simultaneously with the definition of quantity of AFC in spleen. Besides, quantity of erythrocytes and leukocytes in peripheral blood in immunized animals and chickens counted up. Titre of antibodies in peripheral blood was defined in hemagglutination reaction.

Detection of mitotic activity and apoptosis evidence in thymus of experimental animals. Mitotic index (MI) was defined as ratio of sharing cells per(/)1000. For each case, mitotic index in 20-25 tissue divisions was calculated, in the sum of 1000 cells on 1 animal. Number of apoptosis cells was expressed in per mille (‰) in relation to total number of counted cells.

Modelling of secondary immunodeficiency conditions.

1) Immobilizing stress - outbred white mice were used in the experiment, they were subjected to immobilization in position on their back within 6 hours. Animals have determined the mass of the thymus, spleen and adrenal glands. In adrenal glands was determined by ascorbic acid, cholesterol.

2) Physical tiredness –the animals were subjected to compulsory swimming for modelling of physical tiredness condition. In these conditions, study of phytoendosterons on functional-metabolic and immune-biological indicators of their organism has been conducted.

3) Radiation sickness - white outbred mice were taken for the research. One-time total irradiation of animals in the sublethal dose of 5 gr. was made on γ -medical irradiator Theratron with power of 1,2 gr/m. irradiation period of 20 minutes, distance from tube to surface of mice bodies was 65 cm, receiving source - ^{60}Co .

4) Sharp toxic hepatitis – in the first series of experiments, sharp toxic hepatitis (STH) was caused in mice with the help hepatotropic poison - four-chloride carbon - CCl_4 which was injected hypodermically within 3 days in form of 20 % of oil solution with 0,2ml. On the day of last injection of CCl_4 , mice were immunized with RE and the investigated substances were injected intra-abdominally. On the fifth day, the mice were killed and estimated for their influence on all constantly defined immunological and hematologic indicators. In the second series of experiments, only SEP-1 was studied, the experiments have been carried out on rats with weight of 180-190 gr. Liver injury in rats were also caused by CCl_4 injected one time in this case in the form of 50 % oil (cotton)

solutions through probe into stomach with calculation of 2,5 ml/kg. Drug SEP-1 was injected in rats within 6 days orally (2 days before and 4 days after reception of toxic agent chosen by them). For estimation of immunotropic properties of drug SEP-1 in rats in conditions of sharp hepatitis caused by CCl₄, a part of animals on the day of this injection was immunized with RE. On the fifth day, the number of AFC in spleen, as well as general number of cells in the central and peripheral bodies of immunity were defined in them and the content of antihemagglutination antibodies was defined in blood serum.

5) Hemolytic anemia was caused by intra-abdominal injections of muriatic phenylhydrazine in dose of 30 mg/kg within 3 days. On the day of last injection of hemolytic poison in animals immunized with RE for one time unitary and investigated substances were injected intra-abdominally in this case. On the fifth day, mice were killed on the above-mentioned methods and expressiveness of immunostimulatory effects in these conditions was defined.

Past immunological work when necessary was used and pharmacobiochemical methods. This was especially true of pathological conditions with the development of secondary immunodeficits. In these cases, using appropriate methods, proves not only the development of the pathology but also revealed pharmacological effectiveness of the studied phytoecdysteroids. So in blood serum, if necessary, determined the activity of alanine - and aspartataminotransferase (AlAT and AsAT) (Reitman S., Frankel S., 1957), alkaline phosphatase (Bessey O. et al., 1946), total protein (refractometrically), total and direct bilirubin (Rubin I. V. et al., 1980). Directly in the tissues of muscle and liver was determined by the content of glycogen (Lo s, et al., 1970), lactic and pyruvic acids (IC and PVA) (I. Gutman et al., 1974; F. Friedeman et al., 1943). Based on the last expected redox potential of the system MK/PVK (ORP MK/PVA) (Riskin M. E. et al., 1970). The contents of adenindinucleotide was determined by Wenkstern T. V. et al. (1957), the power charge system according to Atkinson D. S. (1968), cholesterol by Abell L. L. et al. (1952), malondialdehyde - MDA by Steel, I. D. and Garishvili T. G. (1977). In adrenal glands was determined by the content of cholesterol and askarbinovaya acid (Ovarian, A. S., 1973). Directly in the bile was collected from rats under anesthesia barbarisova (1% solution, intraperitoneally, 1ml/100g) through the catheter inserted into the common bile duct, in the course of 4 hours. Released in the bile was determined the concentration of bilirubin (Roller N.P. 1956), bile acids (Karbach J. I., 1961) and cholesterol (Drogovoz S. M., 1971).

Statistic processing of obtained data was conducted with the use of modern calculating systems of IBM type with the help of standard software package "Microsoft Excel".

In the third chapter "**Research of immunotropic effects of phytoecdysteroids on intact animals of different kinds**" individual phytoecdysteroids have been studied: α -ecdysone, 2-desoxy- α -ecdysone, A integristerone, A and B syleneosids, ecdysterone and turkesterone, and cumulative ecdysteroid containing drugs from *Sileneviridiflora* (SEP-1), from *Silene brahuica* (SEP-2) and *Ajuga turkestanica* (SEP-3). Cumulative ecdysteroid containing drugs

in the conducted experiments were studied in details, because their obtaining from vegetative sources both technologically and economically was more practical and this fact is especially important if we think of prospects of introduction of these drugs in practical public health services.

Analysis of the obtained experimental material shows that the investigated us phytoecdysteroids, both individual and total ecdysteroidogenesis drugs displayed a marked immunostimulating action. Consistent with the selected methodology of production experience, we studied the possible stimulatory effect of pitekantrop on immunogenesis, primarily focused on the severity under their influence the process of primary antibody productions, manifested by an increase in the number of spleen antibody-forming cells (like the whole on and 1 million splenocytes) secreting IgM in response to immunization of animals with sheep erythrocytes. This process (in varying degrees of severity) have been identified in mice, rats, hamsters, and chickens. However, still this manifestation of the action depended not so much on species how much of the chemical structures of the compounds studied, because the regularities of the immunostimulating actions of all living beings were, in principle, the same.

Attention was mostly paid to the fact that at preservation of general stereochemistry of steroid nucleus chosen phytoecdysteroids for the experiment, their immunotropic activity was substantially differentiated by quantity and arrangement of hydroxyl groups in molecule. So, if immunostimulative effect was shown effectively enough under ecdysterone effect, in its turn, in α -ecdysone, deprived from ON-group at C-20 was expressed in a more poor way. It is also necessary to note the significance of development of immunotropic effects of phytoecdysteroids of 2,3-diol systems, and if there is not hydroxyl group at C-2 (2-desoxi- α -ecdysone), its activity was expressed even more poorly than in α -ecdysone. Immunostimulative activity in A ingesterone that contains additional 1 β -hydroxyl group appeared to be weak in relation to ecdysterone. Apparently, such combination of hydroxyl for manifestations of immunostimulatory effects by compounds of the given class is functionally inefficient. A sylenioside and B sylenioside that are glycoside derivatives of ecdysteroids, also conceded ecdysterone on their activity. Presence of 11-oxygroup in molecule gives more expressed activity to compound than in all other compounds of this range, including ecdysterone. We speak about turkesterone with high activity that is difficult to explain in this case. Only on analogy with steroids of other chemical classes it is possible to assume that functionality of 11-carbon atom should affect level of activity of such compound. If we consider strengthening of antibodies synthesis under the influence of phytoecdysteroids as special case of strengthening biosynthesis of albuminous macromolecules that was mentioned above, revealed regularities in their effect, become apparent, i.e. the analogous effect was considered and in the study of their albumen-anabolic effect on organism as a whole (Syrov V. N. et al., 2001).

It is also necessary to notice the fact that cumulative ecdysteroid containing drugs acted, as a rule, more effectively than individual compounds. Apparently, as it has been shown previously, it is connected with potentiating effect of individual

compounds, and it is most likely to be connected with the presence of one of most immunologically active phytoecdysteroids - turkesterone (it was also different with more expressed ability to stimulate albumen biosynthesis in organism) with manifestations in structure of immunotropic effects of cumulative ecdysteroid containing drug extracted from *Ajuga turkestanica*. Quite important indicator of change of organism immune system reactivity of in phytoecdysteroids injection is the reliable increase under their influence of cellularity in both central and peripheral bodies of immunity. Stimulation of proliferative activity by phytoecdysteroids in these bodies was characterized by the same regularities of their effects (structure-activity), as concerning AFC formation in spleen and increases titre of antibodies in blood.

Thus, if α -ecdysone, 2-desoxy- α -ecdysone, A integristerone and A and B syleneosides conceded on activity to known immunostimulatory drugs, such as T-activin and immunal, ecdysterone outperformed T-activin a little and practically did not differ on manifestations of effect from immunal. Turkesterone outperformed both drugs. Even more expressed immunostimulative effect has been noted in cumulative ecdysteroid containing drugs: SEP-1, SEP-2 and especially SEP-3 which, as a rule, as it was described in the subsequent experiments considerably outperformed both T-activin and immunal.

Results of the research have shown all phytoecdysteroids strengthened erythrocytogenesis in animals. Results of the research have shown that in definition of immunostimulatory activity, the greatest effect has been revealed in ecdysterone, turkesterone and cumulative ecdysteroid containing drugs, in this respect too. The maximum activity has been found out in SEP-3. Erythropoietic activity of all investigated drugs reliably exceeded T-activin and outperformed immunal. Similar distinctions have been found out and in study of influence of phytoecdysteroids on leukopoiesis system that is not less significant system for manifestation of high-grade immune response. In this case, ecdysterone and turkesterone were extracted from individual phytoecdysteroids as well. As it was mentioned earlier, pronounced effect showed SEP-1, SEP-2 and SEP-3. Besides, leukopoiesis stimulation under influence of SEP-3 was considerably more pronounced than with the use of T-activin and immunal.

In definition of antibodies titre in blood to ram erythrocyte, it is established that stimulation level of antibodies formation by ecdysterone and turkesterone considerably outperformed corresponding effect of other phytoecdysteroids. SEP-3 stood out among cumulative ecdysteroid containing drugs. Its activity, in this respect, was higher than that of both T-activin and immunal.

We used compounds with greater immunostimulatory activity: ecdysterone, turkesterone and SEP-3 in the analysis of phytoecdysteroids influence on inductive and productive phases of immune process. Introduction of all drugs before immunization of mice with RE did not considerably influence the process of antibody formation. Marked immunostimulative effect was observed in their introduction on day of immunization (inductive phase): quantity of AFC increased in spleen under the influence of ecdysterone and turkesterone by 2 times and SEP-3 was 3 times more. Regularity was observed in the same way, but a little less

expressed and in calculation of nucleus containing cells and number of AFC on 1 million splenocytes. If drugs were continually introduced on 2, 3 and 4 day (beginning and high point of productive phase), immunostimulative effect was considerably amplified. Inability to influence on antibody response before the beginning of immunization and marked immunostimulative activity at simultaneous introduction with antigene is connected, as it was shown earlier (Syrov V. N. et al., 2012), with the ability of phytoecdysteroids to stimulate protein synthesis, only at transmitting level and only against their genetically determined induction that has been confirmed later in works of other researchers (Punegova N.V., 2009; Bathori M. et al., 2008; Gorelick-Feldman et al., 2008). The certain effect of strengthening antibody formation was observed in introduction of RE on first and fourth day in comparison with one-time introduction of phytoecdysteroids.

Influence research phytoecdysteroids on the competition of antigens with use of ecdysterone, turkesterone and a sum of phytoecdysteroids from *Ajuga turkestanica* (SEP-3) on AFC quantity in spleen was the following stage. Intravenous introduction of horse erythrocyte (HE) and in 4 days of RE led to considerable oppression of response to RE, i.e. obvious abscopal effect at the expense of antigenesis competition has been observed. Simultaneous introduction of ecdysterone, turkesterone and SEP-3 together with HE has shown that they essentially raise the response to RE. This effect outperformed T-activin and was comparable with the immunal activity. Thus, phytoecdysteroids are capable to cancel phenomenon of antigens competition. These data, as we marked in description of direct results of experiments are important from the point of view of possibility of their application in case of carrying out of immunization by several antigens being a part of polyvaccines for simultaneous formation of expressed immunity to all components of vaccinal drug.

Determination of phytoecdysteroids effect on proliferation of haematopoietic stem cells was conducted after cumulative irradiation by introduction of ecdysterone, turkesterone, SEP-2 and SEP-3 with the estimation of their influence on 9th day on the number of endogenous colonies on spleen surface. All phytoecdysteroids stimulated proliferation of haematopoietic stem cells: ecdysterone and turkesterone exceeded their quantity by 2 and 2,6 times, SEP-2 and SEP-3 by 3,0 and 3,6 times respectively, while immunal by 2,5 times.

The stimulatory effect of phytoecdysteroids on the immune processes in the body to an even greater extent can be reflected, when considered in combination with the obtained data showed that in addition to humoral compounds in this class (in much larger doses) may contribute to the activation and the cellular component of the immune response, confirming the increase of functional activity of T-lymphocytes. We have also noticed the increase of number of phagocytic peritoneal macrophages, as well as increase of index that specifies phagocytosis process intensification under effect of phytoecdysteroids. Apparently, this circumstance plays an important role in manifestation of immunostimulatory effects by phytoecdysteroids as their activating influence on functional condition of cells of mononuclear phagocytized systems is of great importance in recognition

of alien substances for organism, their elimination or representation in immunogenic form to other immunocompetent cells. As the acknowledgement to the above-mentioned, there is the fact that in histomorphologic analysis of immunity central organ - thymus, after introduction of ecdysterone in animal, its ability has been revealed to activate organ-specific pools of resident macrophages.

In the fourth chapter **“Pharmacorrection of secondary immunodeficiencies with phytoecdysteroids”** phytoecdysteroids studied the effect on the immune reactivity observed in secondary immunodeficiencies, which arose in a number of pathological conditions. Thus, as a rule, ecdysterone, turkesterone and SEP-3, as proven to have most expressed influence on immunogenesis in organism, have been studied.

Thus, in particular, immobilization stress caused a 6-hour fixation of the mice on the back, led to some characteristic of such a situation changes: a significant decrease in the weight of thymus and spleen and increase in weight of the adrenal glands with a reduction in their content of ascorbic acid and cholesterol, as well as ulceration of the gastric mucosa. Individual and total ecdysteroidogenesis the drugs administered before fixation the animals, about equally showed stress-protective action, preventing involution of the thymus and spleen, normalizing the condition of adrenal glands and reducing the number of bleeding ulcerations in the stomach.

Immobilization of animals caused 5-fold decrease in quantity of AFC in spleen at their immunization of their RE (number of AFC on 1 million splenocytes decreased by 3,5 times). Phytoecdysteroids sharply raised these indicators (not less than by 2,3-2,7 times), the maximum activity was defined in SEP-3 (3,8-2,8 times).

The stress led to sharp decrease in number of cells in thymus and bone marrow (accordingly by 1,69 and 1,44 times). Phytoecdysteroids raised their quantity respectively by 1,44-1,67 and 1,17-1,40 times, but the indicators obtained in introduction of SEP-3 rose only to the level of intact animals. This drug did not only concede T-activin and immunal, but also outperformed them.

Similar changes have been obtained in lymph nodes and spleen. The maximum quantity of cells was restored under the influence of SEP-3, however its activity in this case, did not differ reliably from other phytoecdysteroids and T-activin and immunal as well.

Sharply lowered number erythrocytes in peripheral blood, as a result of stress under influence of ecdysterone and turkesterone was raised by 1,2 times, under the influence of SEP-3 by 1,7 times. The cumulative drug from *Ajuga turkestanica* was leading among ecdysteroid containing drugs and on the ability to stimulate leukopoiesis, decreasing under influence of stress almost by 2 times and exceeded activity of T-activin and immunal as well.

It is obvious that studied substances raise intensity of co-operative, proliferative and migratory properties of different populations of immunocompetent cells providing realization of immune reactions of organism. Probably, the effect of substances is realized through cascade stimulation cytokines of immune system.

The immunostimulative effect of phytoecdysteroids, observed at secondary immunodeficiency condition caused by stress, as well as their accurate

adaptogenic effect revealed in this case, has found the evidence in experiments where the general condition of animals subjected to compulsory physical "work" (swimming to full exhaustion) was estimated. As comparison bemytele drug has been chosen, a stimulator of physical functions (Mashkovsky M. D., 2008). It has been revealed that ecdysterone, turkesterone and SEP-3 increased duration of swimming accordingly by 38, 42 and 48 %, while bemytele by 34% in introduction of phytoecdysteroid substances for 1 hour before the beginning of experiment. In the experimental part of the work and some of our last publications (Syrov V. N. et al., 2008) it is shown that this effect of phytoecdysteroids is connected with optimising influence on carbohydrate-phosphoric exchange, condition of oxidation-regenerative potential of myocytes and activation of myofibrillar proteins synthesis, i.e. their adaptogenic effect is explained by the influence on metabolic processes in organism. Therefore, no wonder that phytoecdysteroids are capable at the expense of adaptation of organism to adverse conditions of environment, not only to stimulate working capacity, but also to accelerate its restoration after exhausting muscular loadings: at control animals it was restored in 48 hours, SEP-3 reduced this period up to 16 hours, the effect of bemytele was much weaker. Immunal was not so efficient in this matter. In parallel with working capacity restoration, phytoecdysteroids stimulated the immune response to RE almost to the level of intact mice, the most active was SEP-3. Bemytele and immunal conceded to all investigated individual phytoecdysteroid in this aspect and especially it was done by SEP-3. The latter made most marked effect on restoration of thymus cellular structure, sharply lowered after physical activity.

The activity of ecdysterone and turkesterone was a little bit lower, but, at the same time, it exceeded activity of bemytele and immunal. Similar data have been obtained at calculation of bone marrow cells.

Intensive physical activity reduced quantity of cells in peripheral organs of immune system. Investigated in these experiences phytoecdysteroids raised quantity of cells in lymph nodes at the level of bemytele and immunal or even to a more expressed degree.

Long physical activity reduced quantity of erythrocytes by 1,44 times. Ecdysterone and turkesterone raised their number, the greatest activity was increased, as in other cases, it was marked in SEP-3. The influence of bemytele and immunal on erythropoiesis was weaker. The same regularity was observed in study of phytoecdysteroids influence on leukopoiesis against the background of physical activity.

Long swimming was accompanied by almost double decrease of antibodies titre in RE immunization. Ecdysterone, turkesterone and SEP-3 promoted restoration of the immune response in a greater degree. The activity of bemytele conceded phytoecdysteroids, immunal acted at the level of individual phytoecdysteroids.

One of the extremely adverse factors of environment that make negative influence on all functions of organism is radioactive poisoning. In this case, the immune system suffers greatly. Therefore, having revealed marked immunostimulative effect of phytoecdysteroids both in norm and in conditions of

stress when their effect was accompanied by the increase of adaptable organism possibilities, we have considered it practical to study their manifestations of immunotropic effects in animals subjected to irradiation (in combination with antiradiation one). Thereupon, it would be desirable to single out one of the requirements put forth to modern drugs, used in this area that consists in the fact that they did not reduce working capacity and physical endurance of organism. Taking into account the data obtained and described above, ecdysteroid containing drugs meet this requirement. The white mice irradiated with sublethal dose of 5 gr have been used in our experiments, in the course of study of the influence of phytoecdysteroids on radiation sickness flow.

It has been established that phytoecdysteroids reliably increased life expectancy of animals and reduced lethality. The most active drug was SEP-3. Immunal conceded phytoecdysteroids. Weight of the survived animals in experimented group reliably exceeded weight of those which were in the control group. The observable effect can be connected both with adaptogenic properties of phytoecdysteroids and with their ability to stimulate erythropoiesis and leukopoiesis.

Despite deep immunodeficiency caused by irradiation, phytoecdysteroids corrected immune response to RE. In intact animals, the irradiation reduced quantity of AFC in spleen by 28,8 times and by 4,75 on 1 million splenocytes. Introduction of phytoecdysteroids reliably raised level of the immune response: quantity of AFC increased in spleen by 2,24-4,5 times, the maximum activity was observed in SEP-3. Immunostimulation has been expressed less at calculation of AFC on 1 million splenocytes, but by both criteria activity SEP-3 was higher than that of immunal.

Irradiation reliably reduced quantity of cells in immunity organs, phytoecdysteroids effectively raised their number in thymus and bone marrow. Even more expressed abscopal effect of irradiation influenced on peripheral bodies of immune system: in spleen the number of cells decreased by 6 times, in peripheral lymph nodes by 3.2 times. Phytoecdysteroids reliably raised number of cells in both spleen and lymph nodes. The maximum activity exceeded immunal and in this case it was defined in SEP-3. Phytoecdysteroids reliably strengthened erythropoiesis and leukopoiesis, sharply lowered in radiation damage.

Immunostimulative activity of phytoecdysteroids (their cumulative drugs) in the conditions of irradiation was considerably shown in their ability to raise titre of antibodies to RE in the irradiated mice. Thus, phytoecdysteroids are of interest as potential radio protective drugs.

In our opinion, great attention of possibility of the investigated compounds to correct malfunctions of the immune status against caused experimental pathology of liver was considered as Uzbekistan belongs to regions, endemic on hepatitis and their use in complex therapy of drugs possessing immunostimulatory effect can optimise treatment of this category of patients as the role of immune system in processes of regeneration of liver is now well-grounded. In the model of sharp toxic hepatitis caused by four-chloride carbon, sharp decrease in number of AFC in spleen has been observed. Both individual phytoecdysteroids and cumulative

ecdysteroid containing drugs, investigated in this case considerably raised this indicator: by 2,2-2,5 and 3,0-3,85 times respectively, while immunal raised this indicator by 3,4 times.

Phytoecdysteroids at hepatitis, as well as in other cases, raised sharply lowered number of cells in thymus and bone marrow, restored erythrocytogenesis and leukopoiesis. According to these indicators, the activity of SEP-3 outperformed other phytoecdysteroids and was higher or at the same level of immunal.

Accurate correlation between normalizing influence of the investigated compounds (ecdysteroids from *Silene viridiflora* have been considered in details by way of the example) on metabolic-functional condition of liver in animals with toxic hepatitis and their ability to restore the immune status of organism has been observed. It has been definitely shown that after introduction CCl_4 in rats, along with the development of signs of secondary immunodeficient conditions, increase of activity AlAT, AsAT, APh in blood serum, decrease in general albumen, increase of the content of general and direct bilirubin have also been observed. The carbohydrate reserve considerably decreased and processes of peroxidation of lipid directly in liver tissue sharply raised. Thus, decrease in the content of bile acids, cholesterol and bilirubin in bile has been noted. Introduction of the investigated ecdysteroid containing drug reliably improved the analyzed indicators: activity of hepatic ferments, concentration of general and direct bilirubin decreased, the content of general albumen raised and bile composition was normalized, i.e. the drug practically removed hepatotoxic influence of four-chloride carbon, not conceding widely applied hepatoprotectors - legalone. Thus, accurate correlation in animals with liver damage of secondary immunodeficiency was marked. Not only stimulation of antibody formation was observed, but also proliferative properties of cells in spleen; reliable increase of cumulative of cells in thymus, bone marrow and lymph nodes was also marked. Immunological indicators were not completely restored, but positive changes had reliable character. In addition to the abovementioned fact about normalizing effect ecdysteroid containing drugs on immune processes in organism can serve and the data obtained subsequently in clinic in their use for treatment of chronic virus hepatitis B, when it was established that in this case, the increase in quantity of T-lymphocytes (CD3^+), T-helpers (CD4^+), cytotoxic T-lymphocytes (CD8^+), natural killers (CD16^+) and also phagocytic activity of neutrophils (Syrov V. N., Khushbaktova Z. A., Komarin A. S., 2004) was observed. All this convincingly testifies that phytoecdysteroids are capable to restore effectively the affected immune status of organism at hepatitis and simultaneously to improve clinic-biochemical indicators reflecting condition of hepatobiliary systems.

Another serious regional pathology is anemia. In this connection, it was also represented to be practical to define ability of phytoecdysteroids not only to correct malfunctions of immune processes in organism at anemia more accurately, but simultaneously render antianemic effect as well. We have used model of anaemic condition in mice, after introduction of phenylhydrazine.

Besides, it is shown in the work by (Lazareva G. A et al., 2002) that introduction of phenylhydrazine in animal oppresses development of humoral

immune response and hypersensitivity of slowed type. Therefore, in this case, checking phytoecdysteroids as potential immunocorrectors would allow not only to characterize presence of immunostimulatory properties in them, but also to understand the mechanism of effect of these compounds on immune system more deeply.

It is established that against the background of haemolytic anemia, quantity of AFC in spleen of mice decreased by 3,5 times. Phytoecdysteroids raised this indicator by 2,3-3,14 times, the maximum activity was defined in cumulative ecdysteroid containing drugs.

The haemolytic anemia is accompanied by reliable decrease in quantity of cells in thymus and bone marrow and increase in spleen. Phytoecdysteroids raised the lowered quantity of cells in thymus and bone marrow and reduced in spleen, the greatest activity was shown in SEP-3. In mesenteric lymph nodes of mice with anemia, number of cells decreased and it reliably rose under the influence of SEP-3, almost reaching the test objective level.

According to the ability to stimulate erythropoiesis on this model, all phytoecdysteroids did not concede or outperformed immunal. They rendered similar effect on leukopoiesis. The haemolytic anemia was characterized by inhibition of humoral response to RE, phytoecdysteroids reliably raised level of antibodies. The ability of phytoecdysteroids to stimulate hemopoiesis including adverse background of radiating damage and sharp toxic hepatitis, Romanov A.N., (2005) about stimulation hemopoiesis in sick people with stomach ulcer and duodenal gut complicated by bleeding.

Thus, results of the conducted researches show that both individual and cumulative ecdysteroid containing drugs render marked immunostimulative effect. On the basis of the findings, it is connected with strengthening of processes of intercellular cooperation and the subsequent synthesis of the whole cascade of cytokines, involving heterogeneous population of cells (T-helpers of 1st and 2nd types), B-lymphocytes and other cells in the immune response, strengthening not only lymphopoiesis, but erythropoiesis and leukopoiesis at the secondary immunodeficiencies caused by stress, irradiation, sharp toxic hepatitis and anemia.

Summarizing the obtained data, it is possible to conclude that phytoecdysteroids (both individual compounds and cumulative ecdysteroid containing drugs) are quite effective stimulators of immune processes in organism. At absolutely unidirectional effect in the relation to immuno- and haemocorrections of phytoecdysteroids with referens-drugs T-actin and immunal thrust forward some of the investigated substances (ecdysterone, turkesterone and cumulative ecdysteroid containing drugs from *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* and especially *Ajuga turkestanica*) either did not concede or had an evident edge on manifestations of the effect that was especially accurately shown at modelling of secondary immunodeficiency conditions. In principle, a good immunostimulating effect was observed by us and the total ecdysteroids drug isolated from *Rhapontium intergifolium*, containing α -ecdysone, 24 (20)-degidromakisteron, ecdysterone, A ingesterone, etc. in the structure. But, considering the absence of advantages before other cumulative ecdysteroid containing drugs and rather small

stocks of this plant in the nature, deep study of this was not conducted in the present research.

In the fifth chapter "**Pharmaco-toxicological characteristics of phytoecdysteroidogenesis drugs**" shows that individual and phytoecdysteroids and their total used in our experiments did not show toxic properties prolonged administration (LD_{50} for the majority of them > 7000 mg/kg), did not put negative influence on arterial pressure and breath and had small tonic effect. All the above mentioned gives prospect of use of the drugs containing phytoecdysteroids, as new, effective immunomodulatory drugs. Therefore, the results obtained, in the course of work, should be considered in both application of already known ecdysteroid containing drugs in medical practice and biologically active additives under various indications and in the development of new medical products on their basis.

CONCLUSION

1. Phytoecdysteroids (individual compounds and cumulative ecdysteroid containing drugs) show in organism of mammals (mouse, rat, hamsters) and birds (chickens) as in norm, and especially in various pathological conditions, marked immunostimulative effect. Under their influence, the process of primary antibody formation, shown by increase of number of AFC in spleen in response to immunization by ram erythrocyte is amplified, raises titre of antibodies in blood, phagocytosis is activated, cellularity of the central and peripheral bodies of immunity is increased, erythropoiesis and leukopoiesis is stimulated, proliferative potential of haematopoietic stem cells in spleen of mice is raised.

2. Among investigated individual phytoecdysteroids immunostimulative activity increased in the direction: 2-desoxi- α -ecdysone $<$ α -ecdysone $<$ A integristerone $<$ A and B syleneosides $<$ ecdysterone $<$ turkesterone. The greatest activity was shown by cumulative ecdysteroid containing drugs extracted from *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* and especially *Ajuga turkestanica*. Most active of them (ecdysterone, turkesterone and cumulative ecdysteroid containing drug from *Ajuga turkestanica*) on manifestations of the immunostimulatory effect did not concede known immunomodulatory drugs: T-activin and immunal, or even outperformed them in their activity.

3. The most accurate immunostimulative effect of phytoecdysteroids is marked at their introduction at the beginning and in the height of productive phase, i.e. at the moment of greatest protein synthesis activity of plasmatic cells. Their effect can be considered not only at the expense of increase in number of AFC and raised development of antibodies in response to antigene stimulation, but also at the expense of inclusion in the process of antibody formation of reserve "mature" antibody producers. One more side of phytoecdysteroids effect, characterising them as significant immunotropic drugs is the ability to cancel phenomenon of antigenes competition at consecutive immunization of animals by horse and ram erythrocytes.

4. Conducted histomorphological analysis of immunity central body tissue in mice after introduction of phytoecdysteroids in them (it is considered on the example of ecdysterone a) has shown that substantial growth in proliferation of thymus cells in this case has been observed, thus the proliferation index (the relation apoptotic index to mitotic) shows high speed of updating of thymic epithelial cells and thymocytes in this body, keeps microcirculation in it, causes activation of organ-specific pools of resident macrophages.

5. In stress influence on organism of animals (long immobilization in inconvenient pose, swimming down to the limit) under the effect of phytoecdysteroids (their cumulative drugs) not only restoration of sharply lowered indicators of immunity condition, but also considerable increase of its adaptable possibilities is marked, that leads to reduction in exhaustion, increase of transferable physical activities, acceleration of processes of restoration underlie optimisation of biochemical reactions course in organism, directed on homeostasis content of energy production.

6. Introduction of phytoecdysteroids in animals with the secondary immunodeficiency that develops against the background of CCl₄-hepatitis, shows the obvious tendency to restoration of the immune status of organism, renders expressed hepatoprotective action: eliminates phenomena of hypoproteinemia, syndrome cytolysishepatocytes and cholestasis, normalizes pigmentary exchange, restores glycogen synthesis liver function, inhibits processes peroxidation of lipids, improves process of secretion of bile and its chemical compound.

7. Phytoecdysteroids quite effectively restore sharply oppressed at radiation sickness of animals functional indicators and quantitative characteristics defining the immune status of animals, increase their survival rate and life expectancy after cumulative irradiation, accelerate postbeam restoration erythropoiesis and leukopoiesis, promote repopulation of thymus cells, bone marrow, spleen and lymph nodes.

8. Phytoecdysteroids in the conditions of toxic anemia caused by phenylhydrazine, accompanied by decrease in immunological reactivity of organism, considerably reduce manifestations of changes of immunological functions (raise number of AFC in spleen and titre of antibodies in blood, promote normalization of the content of cells in thymus, bone marrow, spleen and lymph nodes), stimulate hemopoiesis.

9. Phytoecdysteroids (cumulative ecdysteroid containing drugs) as immunoactive drugs possessing protective effect on organism and not showing toxic effects, represent considerable interest as perspective, considerably effective immunomodulatory drugs.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Шахмурова Г.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. Иммунобиологические свойства фитоэкдистероидов. Монография. –Т.: «Fan va texnologiya». 2016. 176 с.
2. Шахмурова Г.А., Джахангирова М.А., Батырбеков А.А., Сыров В.В. К оценке адаптогенного и иммуностропного действия суммы фитоэкдистероидов из *Silene viridiflora* // Доклады Академии Наук РУз. 2004. - №5. - С.55-58. (03.00.00; №6).
3. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидных препаратов на иммуногенез при лучевой болезни // Узбекский биологический журнал. - 2005.- №1. - С.3-5. (03.00.00; №5).
4. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидных веществ на иммунную и кроветворную системы мышей // Доклады Академии Наук РУз. 2005. - №5. - С.64-66. (03.00.00; №6).
5. Шахмурова Г.А. Коррекция иммунодефицита при гемолитической анемии с помощью фитоэкдистероидов // Узбекский биологический журнал. 2006. -№3.- С.9-12. (03.00.00; №5).
6. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидов на иммунологическую реактивность у разных видов животных // Вестник Каракалпакского отделения АН РУз. - 2006. -№4. - С.36-37. (03.00.00; №10).
7. Шахмурова Г.А. О радиозащитных свойствах фитоэкдистероидов и циклоартановых гликозидов // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. – Нукус. - 2008. - №1. - С.31-33. (03.00.00; №10).
8. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Влияние фитоэкдистероидов и бемитила на функциональные, метаболические и иммунобиологические показатели работоспособности в эксперименте // Журнал Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2008. - Том 71. - №5.- С.40-43.(15.00.00; №10).
9. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидов на иммунный ответ при стрессе в эксперименте Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. – Нукус, 2009. - №3. - С.65-67. (03.00.00; №10).
10. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Сравнительная оценка влияния экдистена и кавергала на процесс адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии // Узбекский биологический журнал. - 2009.- №3.- С.11-14. (03.00.00; №5).
11. Шахмурова Г.А., Царук А.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. К оценке иммуностропного действия циклоартанового

гликозида аскендозиды D // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2009. - №5. - С.15-18. (03.00.00; №4).

12. Shakhmurova G.A., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. Immunomodulating and antistress activity of ecdysterone and turkesterone under immobilization-induced stress conditions in mice // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2010. Т. 44. - № 1. - С. 7-9. (№11.Springer. IF - 0.461).

13. Шахмурова Г.А., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. К оценке гепатопротекторного и иммунокорректирующего действия суммы фитостероидов из *Silene viridiflora* у экспериментальных животных, пораженных тетрахлорметаном // Узбекский биологический журнал. 2010. - № 5. – С.5-8. (03.00.00; №5).

14. Шахмурова Г.А., Мамадалиева Н.З., Жанибеков А.А., Сыров В.Н. Влияние суммарного экдистероидного препарата из *Silene viridiflora* на индуктивную и продуктивную фазу иммунного ответа // Доклады Академии Наук РУз. - 2011. - №3. – С.92-94. (03.00.00; №6).

15. Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. Влияние суммарного экдистероидсодержащего препарата из *Rhaponticum integrifolium* на некоторые иммунологические и гематологические показатели у экспериментальных животных // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. – Нукус, 2012. - №2. - С.48-49. (03.00.00; №10).

16. Shakhmurova G.A., Mamadalieva N.Z., Zhanibekov A.A., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Effect of total ecdysteroid preparation from *Silene viridiflora* on the immune state of experimental animals under normal and secondary immunodeficiency conditions //Pharmaceutical Chemistry Journal. 2012. Т. 46. - № 4. С. 222-224. (№11.Springer. IF - 0.461).

17. Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка иммуностимулирующего действия суммарных экдистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* // Иммунология. Журнал. Москва, 2013. - Том 34, №1. - С.24-27. (14.00.00; №54).

II бўлим (II часть; II part)

18. Шахмурова Г.А. Влияние некоторых фитостероидных веществ на иммуногенез // Биология - наука XXI века. 10-я Пушкинская школа-конференция молодых ученых. 17-21 апреля 2006 года. Сборник тезисов.- Пушино. 2006 - С.175-176.

19. Сыров В.Н., Царук А.В., Хушбактова З.А. Шахмурова Г.А. Фитостероиды, витастероиды и циклоартановые гликозиды – перспективные классы природных веществ для разработки на их основе медикаментозных средств // XIII российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). 3-7 апреля 2006г. Москва. 2006. –С.593.

20. Шахмурова Г.А. Коррекция иммунологических и гематологических показателей при лучевой болезни с помощью

фитоэкидстероидных веществ // V конференция иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии» (материалы конференции). 30 октября – 1 ноября 2006 г. Оренбург, 2006. - С.133.

21. Шахмурова Г.А., Кушакова Д.А. Иммуномодулирующая активность циклоартанового гликозида (Аскендозид Д) на иммуногенез разных видов животных // Актуальные проблемы биологии, экологии и почвоведения. Республиканская научно-практическая конференция. Сборник тезисов докладов. 17-18 ноября 2006 г. Ташкент, 2006. - С.167-168.

22. Сыров В.Н., Осипова С.О., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А., Исламова Ж.И. Экспериментально-клиническая оценка иммуномодулирующих свойств экидстена // Труды VIII Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (27-29 июня 2007 г., Москва). Российский аллергологический журнал. – 2007. - №3.- Приложение 1. - С. 413.

23. Шахмурова Г.А. Влияние некоторых фенольных соединений на метаболическую функцию печени в эксперименте // Современные проблемы физиологии и биофизики. Материалы республиканской научной конференции (24-25 октября 2007). Ташкент, 2007. С.157-158.

24. Шахмурова Г.А. Коррекция вторичных иммунодефицитов фенольными соединениями в эксперименте // Современные проблемы физиологии и биофизики. Материалы республиканской научной конференции (24-25 октября 2007). Ташкент, 2007.- С.159-160.

25. Шахмурова Г.А. Некоторые аспекты фитоэкидстероидов на иммуногенез // Биология - наука XXI века. 11-я Пущинская школа-конференция молодых ученых. 29 октября -2 ноября 2007 года. Сборник тезисов.- Пущино, 2007 - С.291.

26. Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Сыров В.Н. Влияние фитоэкидстероидов на систему глутатиона в печени крыс при острой гипоксии // Практическая фитотерапия. Журнал. –Москва, 2008 - №3.- С.5-8.

27. Шахмурова Г.А., Царук А.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Захидова Л.Т., Исаев М.И. Некоторые аспекты иммуномодулирующего действия аскендозид Д в норме и при различных иммунодефицитных состояниях // Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 18-19 марта 2009 г. Ташкент, 2009. - С.173.

28. Сыров В.Н., Чермных Н.С., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Результаты исследования радиопротекторных свойств экидстена в сравнении с метандростенолом // Актуальные проблемы химии природных соединений. Сборник тезисов. 18-19 марта 2009 г. Ташкент, 2009.- С.334.

29. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Хушбактова З.А., Царук А.В., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф., Осипова С.О. Возможности фармакокоррекции экидстероид-содержащими препаратами патологических изменений организма в неблагоприятных экологических условиях // Вестник «Тинбо». Материалы III республиканского научно-практического семинара

«Достижения и перспективы развития в области биоразнообразий и биотехнологий в Узбекистане». Т.2010. -№2. - С.77-83.

30. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидных соединений на иммуногенез при вторичных иммунодефицитных состояниях // Актуальные проблемы современной физиологии и биофизики. Материалы республиканской научной конференции посвященной 75-летию академика Ташмухамедова Б.А. (27-28 январь 2010). Т.2010. - С.183-184.

31. Шахмурова Г.А. Влияние веществ на индуктивную и продуктивную фазу иммунного ответа // Сборник научных трудов. Научно-практическая конференция «Клиническая иммунология, иммуногенетика – междисциплинарные проблемы» с международным участием, посвященная 25-летию института иммунологии АН Руз (11-12 октября 2010 г). Т.2010. - С.134.

32. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидов на конкуренцию антигенов в иммунном ответе // Биологические науки Казахстана. – Казахстан,- 2010. - №4. – С.66-69.

33. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р., Осипова С.И. Сравнительное изучение регулирующего влияния экдистероидов и ретаболила на белоксинтезирующие процессы в организме высших животных // Теоретическая и прикладная экология. Общественно-научный журнал. –Россия, 2012. - №1. - С.13-17.

34. Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Влияние экдистена на изменение гистоморфологической структуры тимуса у мышей линии BAL/c материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». Т. 2012. - С.525-527.

35. Шахмурова Г.А., Сыров В.Н. Некоторые аспекты иммуностимулирующего действия аюстона в организме экспериментальных животных // Тенденция развития здравоохранения: методики, проблемы, достижения: сборник материалов I Международной научно-практической конференции. - Новосибирск. Издательство НГТУ. - 2012. –С.92-95.

36. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф.Р., Исмаилова Г.И., Хушбактова З.А. Фитоэкдистероиды как перспективный класс природных соединений с иммуностимулирующим действием // Актуальные проблемы развития биоорганической химии. Сборник тезисов международной научной конференции. 15-16 ноября 2013 г. - Ташкент, 2013. - С.85.

37. Шахмурова Г.А., Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Изменение гистоморфологической структуры тимуса у мышей линии BALB/c при воздействии экдистеном // "Tinbo" Axborotnomasi. - 2013.- №1.- С.184-188.

38. Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидов на процесс образования антителообразующие клетки в селезенке в ответ на антигенное воздействие у цыплят // Журнал ТДПУ. Илмий ахборотлари. - 2014. -№1. - С.84-87.

39. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Шахмурова Г.А. Эгамова Ф.Р., Сагдуллаев Ш.Ш. К фармакологии эксумида - экидистероидсодержащего препарата из живучки туркестанской // Химия и фармакология растительных веществ. Всероссийская научная конференция. 4-6 июня 2014 г. Сыктывкар. 2014.- С.195-197.

40. Shakhmurova G.A. The influence of phytoecdisteroids to immune genesis in the different species of animals and birds // European Journal of Biomedical and Life Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Austria, Vienna. - 2015. - №2- P. 75-79.

41. Шахмурова Г.А. Эффект фитозекдистероидов на корреляционные взаимосвязи в иммунной системе при вторичных иммунодефицитах // Республиканская научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных терапевтическими заболеваниями». Терапевтический вестник Узбекистана. Научно-практический журнал. 2015. - №3. - С.161-162.

42. Шахмурова Г.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. . Эффект фитозекдистероидов на иммуногенез у разных видов животных и птиц // Материалы международной научно-практической конференции. Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий. 18-19 сентября 2015 г. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - №4. - С.272-273.

43. Shakhmurova G.A, Sirov V.N, Batirbekov A.A. Phytoecdysteroids as promising immune stimulating agent /European Research: Innovation in Science, Education and Technology. XXI international scientific and practical conference // European research № 10 (21). United Kingdom, London, 28-29 October 2016. – P.88-90.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди

Босишга руҳсат этилди: 21.11.2016
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табағи 4.5 нашр босма табағи 4.5. Тиражи 100.
Буюртма: № 35
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

