

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC 27.06.2017 FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УСМАНОВА ЗАКИРА УСМАНОВНА

ЕРНОКИ (*HELIANTHUS TUBEROSUS L.*) ВА САЧРАТҚИ
(*CICHORIUM INTIBUS L.*) АСОСИДА ОЛИНГАН БИОЛОГИК ФАОЛ
МОДДАЛАР ЙИГИНДИСИНИНГ ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.17 –Фармакология ва клиник фармакология

БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Усманова Закира Усмановна

Ерноки (*Helianthus Tuberosus L.*) ва сачратқи (*Cichorium intibus L.*) асосида
олинган биологик фаол моддалар йиғиндисининг фармако-токсикологик
хусусиятлари.....5

Усманова Закира Усмановна

Фармако - токсикологические свойства суммы биологически активных
веществ, выделенных из Топинамбура (*Helianthus Tuberosus L.*) и Цикория
обыкновенного(*Cichorium intibus L.*).....19

Usmanova Zakira Usmanovna

Pharmako-toxicological properties of biological active substances sum
obtained from artichoke (*Helianthus Tuberosus L.*) and
(*Cichorium intibus L.*).....35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works38

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC 27.06.2017 FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УСМАНОВА ЗАКИРА УСМАНОВНА

ЕРНОКИ (*HELIANTHUS TUBEROSUS L.*) ВА САЧРАТҚИ
(*CICHORIUM INTIBUS L.*) АСОСИДА ОЛИНГАН БИОЛОГИК ФЛОЛ
МОДДАЛАР ЙИГИНДИСИНИНГ ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.17 –Фармакология ва клиник фармакология

БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Махкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/B233 рақам билан
руйхатга олинган

Диссертацияси Тошкент Фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-
саҳифасида (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyo.net/uz)
жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Файзисва Зиёда Тураевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Алласва Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, доцент
Якубова Лутфия Каримджановна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:


Тошкент педиатрия тиббиёт институти


Диссертация химояси Тошкент Фармацевтика институти хузуридаги DSc 27.06.2017
Ҳаг.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «30» 01 соат 13:00 даги мажлисида
булиб ўтди. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871)
256-37-38 факс: (99871) 256-45-04); e-mail: pharmi@pharmi.uz).


Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш
мумкин (№ 17 рақам билан руйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Миробод
тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38

Диссертация автореферати 2020 йил «16» 01 куни тарқатилди.
(2020 йил «16» 01 даги 15 рақамли реестр баённомаси).




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


Ё.С.Кarieва
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш илмий котиби, фарм. фанлари
доктори, профессор


Б.Ш.Шoisлов
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зурурати Ҳозирги кунда бутун дунё соғлиқни сақлаш тизимида қандли диабет билан касалланиш глобал тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади. Халқаро диабетик Федерация маълумотларига кўра 2025 йилга бориб қандли диабет билан оғриган беморлар сони 380 миллиондан ортади, улардан 90% эса 2 типдаги қандли диабет билан оғриган беморларни ташкил этади¹. Қандли диабетнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти касалликнинг кўп сонли оғир асоратлари, юқори даражадаги ногиронлик ва ўлим сони билан аниқланади. Ушбу патологияни олдини олиш ва даволаш мақсадида маҳаллий ўсимликлар асосида олинган дори препаратларининг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда қандли диабет ва унинг асоратларини даволаш учун метаболоик жараёнларга турлича таъсир этувчи дори воситаларининг фармако-токсикологик изланишларини амалга ошириш, уларнинг таъсир механизмларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимлик хомашёсидан олинган дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларнинг гипогликемик фаоллигини баҳолаш, препаратларнинг клиникагача бўлган фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш, ўткир захарлигини аниқлаш тақозо этмоқда.

Республикамизда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқилган дори воситалар ва БФҚларнинг ассортиментини кенгайтириш, биологик самарадорлигини ва безарарлигини исботлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»² бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, маҳаллий фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилаётган экспортбоп дори воситалар ва БФҚнинг ассортиментини кенгайтириш, уларнинг фармакотерапевтик таъсирини ўрганиш, токсик эмаслигини исботлаш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-

¹ Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси туғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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 йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилиш даражаси. Маҳаллий топинамбур ва сачратки асосидаги гипогликемик дори воситаларини кимёвий таркиби ўрганиш, стандартлаш, уларни фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш, ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш соҳасида етакчи маҳаллий олимлар С.Н.Аминов, Н.К.Олимов, Х.У.Алиев, М.У.Усуббаев ва б.нинг илмий-тадқиқот ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунёда ва МДХ давлатларида юқоридаги ўсимликлардан субстанцияларни олиш, қандли диабетни комплекс даволаш учун ўсимликлар асосида дори воситалари ишлаб чиқиш, уларни фармакологик хусусиятларини излаш ва ўрганиш бўйича С.У.Луи, А.Г.Ванг, Ж.В.Янги А.А.Спасов, В.И.Петров, Е.А.Краснов, Т.В.Якимова ва б. томонидан олиб борилаётган тадқиқотлар қизиқиш уйғотади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти «Физиологик фаол моддалар ва биологик фаол қўшимчаларнинг фармако-токсикологиясини ўрганиш» ҳамда А-10-059 «Маҳаллий хом ашё асосидаги перорал антидиабетик дори воситаларини яратиш технологияси ва стандартизацияси» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади диагличон препаратининг фармако-токсикологик таъсифини, шунингдек сачратки асосида олинган биологик фаол қўшимчасининг гипогликемик таъсирини ва ўткир захарлилигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

диагличон препаратини гипогликемик самарасини экспериментал гипергликемиянинг турли моделларида ўрганиш;

диагличон препаратининг гипогликемик таъсир механизмини аниқлаш;

диагличон препаратининг клиникагача бўлган фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш;

диагличон препаратининг сурункали захарлилигини ўрганиш;

диагличон препаратини организмнинг асосий аъзо ва тизимлари фаолиятига таъсирини ўрганиш;

сачратки асосида олинган БФҚнинг ўткир захарлилиги ва биологик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўсимликлардан олинган янги препарат диагличон ва сачраткидан тайёрланган БФҚ танланган.

Тадқиқотнинг предмети диагликон препарати ва сачратқи асосида тайёрланган БФҚнинг гипогликемик таъсирини турли хил экспериментал моделларда ўрганиш, диагликон препаратининг токсикологик хусусиятларини, организмнинг турли аъзо ва тизимларига таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда фармакологик, биокимёвий, токсикологик, патоморфологик, иммунологик, гематологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

илк экспериментал гипергликемиянинг турли моделларида диагликон препаратининг сезиларли гипогликемик таъсирга эга эканлиги исботланган;

илк бор диагликон препаратининг гипогликемик таъсир механизми мақсадга мувофиқ аниқланган;

диагликон препаратининг клиникагача бўлган токсикологик хусусиятлари аниқланган;

илк бор диагликон препаратини тажриба ҳайвонларининг асосий аъзо ва тизимлари фаолиятида ноҳуя патоморфологик ўзгаришлари йўқлиги исботланган;

Cichorium intubus L. асосида БФҚ яратилган ва унинг гипогликемик таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

диагликон препарати экспериментал гипергликемиянинг турли моделларида сезиларли гипогликемик таъсир намён қилиши исботланган;

диагликон препарати кам захарлилиги, узоқ вақт давомида юборилганда тажриба ҳайвонлари томонидан яхши ўзлаштирилиши, тананинг гематологик, биокимёвий кўрсаткичларини ва тўқималарнинг гистологик тузилишини ўзгаришларига олиб келмаслиги аниқланган;

диагликон препарати тажриба ҳайвонларининг асосий ички орган ва тизимларининг фаолиятини сезиларли ўзгартирмаслиги аниқланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси улар етарли миқдордаги лаборатория ҳайвонларида мос фармакологик, физиологик, токсикологик, гистологик усуллардан фойдаланилганлиги, олинган натижаларни статистик қайта ишланганлиги билан белгиланади.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти терапевтик самарадорлиги бўйича синтетик дори воситаларидан қолишмайдиган ва иктисодий самарадорлиги юқори бўлган ўсимликлардан олинган гипогликемик дори воситалари ишлаб чиқилганлиги, дори воситаларининг ҳар томонлама фармако-токсикологик тадқиқотлари ўтказилганлиги ҳамда фаоллиги юқорилиги, безарарлиги тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган дори воситаларининг юқори самарадорлиги исботланиб, тиббиёт амалиётида қўллаш учун жорий

этилганлиги билан изоҳланади. Бу эса ушбу фармакотерапевтик таъсирли дори воситаларининг хориждан келтирилишини камайишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ерноки (*Helianthus tuberosus* L.) ва сачратқи (*Cichorium intibus* L.) асосида олинган биологик фаол моддалар йиғиндисининг фармако-токсикологик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Оддий сачратқи ўсимлигидан курук экстрактини олиш усули учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05980, 20.09.2019й.). Натижада хориждан импорт қилинадиган диабетга қарши дори препаратларни ўрнини босадиган дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган;

«ANTIDIABET» йиғмаси асосида тайёрланган капсула шаклидаги БФҚга техник шартлар «Ўзстандарт» агентлиги томонидан (Ts 26140431-001:2019) ва технологик йуриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 26140431-001:2019).Натижада диабет касаллигининг олдини олиш ва даволаш учун биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган.

«Метаболик синдромини коррекциялашда дори воситаларни тажриба шароитида ўрганиш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 21 февралдаги 8н-р/24-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма метаболик тизимни коррекциялаш ва ривожланадиган касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг анробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31та илмий иш чоп этилган, шулардан 1та ихтиро патенти олинган ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва ахамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз

ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби адабиётлар шарҳи «Қандли диабетнинг фармакотерапиясида ўсимликлардан олинган дори воситаларининг ўрни» деб номланади. Бобда иккинчи типдаги қандли диабетни юзага келиш сабаблари ва мазкур касалликни даволашда қўлланиладиган дори воситалари ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Шунингдек, қандли диабетнинг фитотерапиясида ўсимликлардан тайёрланган дори воситалари кенг қўлланилади, уларга кам захарлилик, кумулятив хусусиятларнинг ва салбий ноҳўя таъсирларнинг мавжуд эмаслиги хосдир.

Фитопрепаратларни кўп асрлик қўллаш тажрибаси уларнинг айниқса қандли диабетнинг 2 типини даволашда юқори самарадорлигини кўрсатди. Шунини ҳисобга олган ҳолда сўнгги йилларда доривор ўсимликларни фармакологиясини ўрганишга катта аҳамият қаратилмоқда. Адабиётлар таҳлилида ўсимлик табиатли янги гипогликемик дори воситаларига таалуқли бўлган маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотларда қўлланилган материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материалларининг умумий тавсифи келтирилган, тадқиқот усуллари тўлиқ баён этилган. Тадқиқотлар ўтказишда оғирлиги 18-22 г бўлган оқ сичқонлардан, оғирлиги 150-210 г бўлган оқ қаламушлардан, оғирлиги 2,1-3,0 кг бўлган қуёнлардан, оғирлиги 350-410 грамм бўлган денгиз чўчкаларидан, фойдаланилди. Тажрибалар икки йўналишда олиб борилди: 1) гипергликемиянинг турли моделларида диагликоннинг гипогликемик таъсирини қиёсий баҳолаш; 2) диагликонни фармако-токсикологик тавсифини ўрганиш.

Ўткир гипергликемия моделини О.В.Ремизова ва Т.Л.Қураева китобида баён этилган усул бўйича чақирилди [Моделирование сахарного диабета в эксперименте.2003].Овқатни тадқиқ қилинаётган моддани сўрилишига таъсирини олдини олиш мақсадида ҳайвонларга тажриба ўтказилишидан 4-6 соат олдин овқат берилиши тўхтатилди. Бундан узоқроқ давом этадиган оч қолиш мумкин эмас, сабаби бундай ҳолатда дори воситасининг гипогликемик самараси сустроқ намоён бўлади.

Қаламушларда экспериментал гипергликемияни қорин пардасига бир марта 4,5 г/кг дозада глюкозани гипертоник эритмасини юбориш йўли билан чақирилди. Глюкозани юборишдан 30 дақиқа олдин текширилувчи модданинг 10% ли сувли эритмасини зонд ёрдамида оғиз орқали юборилди. 30,60,90 ва 120 дақиқадан сўнг қондаги глюкоза даражасини «Нихол» фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган реактивлар жамланмаси ёрдамида ферментатив усул билан аниқланди.

Тажрибаларнинг алоҳида сериясида диагликонни адреналинли гипергликемиянинг кечишига кўрсатадиган таъсири В.Г.Баранова ва

бошқалар томонидан қайд этилган усул билан ўрганилди [Методические рекомендации.2006. Тажрибалар тана оғирлиги 170-190 грамм бўлган 30 дона каламушларда ўтказилди. Бунинг учун тажриба гуруҳ хайвонларига оғиз орқали диагличонни 100 мг/кг дозасидан юборилди. Назорат гуруҳ хайвонлари эса шунга мос ҳажмдаги физиологик эритма қабул қилдилар. 30 дақиқадан сўнг 50 мг/кг дозада адреналин юборилди ва ферментатив усул билан динамикада қанд даражаси аниқланди. Тажриба ўтказилишидан олдин юқорида келтирилган усул бўйича каламушлар 8 соат давомида оч колдирилди.

Аллоксан диабет модели О.В.Ремизова ва Т.Л.Кураева томонидан қайд этилган усул бўйича юзага келтирилди [Моделирование сахарного диабета в эксперименте.2003]. Тадқиқотлар учун оғирлиги 160-175 грамм бўлган, жинсий этилган лаборатория оқ каламушларидан фойдаланилди. Бир марта вена ичига юбориш усулида аллоксаннинг диabetоген дозаси 150 мг/кг ни ташкил этди. Тулик ишонч ҳосил қилиш учун қон таркибидаги глюкоза миқдорини ферментатив усул билан аниқланди. Аллоксанга нисбатан хайвонларнинг сезувчанлиги турли даражада бўлиши мумкин, шу сабабли, хайвонларда аллоксанли диabetнинг енгил ва ўртача оғирликдаги кечишини аниқладик.

Сўнгра хайвонлар икки гуруҳга бўлинди: диabetнинг енгил кечиш ҳолатидаги хайвонлар ва ўртача оғирлик шаклидаги хайвонлар. Биринчи гуруҳга гипергликемия даражаси 11,5-13,5 ммоль/л бўлган хайвонлар киритилган бўлса, иккинчи гуруҳга гипергликемияси 20,0-23,0 ммоль/л бўлган хайвонлар киритилди. Хайвонларни диагличон ва глюкозани 100 мг/кг дан юбориш йўли билан даволанди. Назорат гуруҳ хайвонлари эса шунга мос ҳажмда бўлган физиологик эритма қабул қилдилар. Ўрганилаётган модда 20 сутка давомида 5% эритма кўринишида оғиз орқали юборилди. 10 ва 20-кунни қон таркибидаги қанд миқдори аниқланди.

Назорат гуруҳ хайвонлари эса шунга мос ҳажмда бўлган физиологик эритма қабул қилдилар. Ўрганилаётган модда 20 сутка давомида 5% эритма кўринишида оғиз орқали юборилди. 10 ва 20-кунни қон таркибидаги қанд миқдори аниқланди.

Оксихинолинли диabet модели. “Янги фармакологик моддаларни экспериментал (клиникагача) ўрганиш бўйича қўлланма”да [Фисенко В.П.2000] баён қилинган усулга мос ҳолда оксихинолинли диabetни кўёнларда 5-фенилазо-8-оксихинолинни 20-40 мг/кг дозада вена ичига юбориш орқали юзага келтирилди. Оксихинолин ҳосилаларига сезгирликни ошириш мақсадида хайвонларга тажриба бошланишидан икки кун олдиндан овқат берилмади. Хар икки жинсдаги, оғирлиги 2,3-2,9 кг бўлган, 24 дона кўёнларда юзага оксихинолин билан диabet чақирилди. Буни тасдиқлаш учун 2 кундан сўнг кўёнларнинг қулок венасидан қон олинди ва ундаги глюкоза даражаси аниқланди. Хайвонларни диагличонни 50 ва 100 мг/кг дозаси, глюкозанинг 100 мг/кг дозасининг 10% эритмасини оғиз орқали юбориш

усули билан даволанди. Тажриба 30 кун давомида олиб борилди; 15 ва 30-кунларида динамикада гликемия даражаси кузатилди.

Кейинги тажрибаларда диагличоннинг баъзи гипогликемик таъсир механизмлари ўрганилди. Қондаги С-пептид даражасига диагличоннинг таъсири тана оғирлиги 170-190 грамм бўлган 24 дона оқ каламушларда аллоксанли диабет шароитида ўрганилди. Тажриба остидаги ҳайвонларни диагличонни 50 мг/кг, глукейрнинг 100 мг/кг дозаси билан 2 ҳафта давомида оғиз оркали юбориш билан даволанди. Назорат ҳайвонлари шунга мос бўлган ҳажмда физиологик эритма қабул қилдилар. Тажрибанинг 7 ва 14-кунда қон таркибидаги С-пептид даражаси аниқланди.

Жигардаги гликоген миқдорида диагличоннинг таъсирини тана оғирлиги 170-180 грамм бўлган 42 дона оқ каламушларда ўрганилди. Тажрибадаги гуруҳ ҳайвонларига 3 сутка давомида 50 ва 100 мг/кг дозада оғиз оркали диагличон юборилди. Назорат гуруҳи ҳайвонлари эса мос ҳолда физиологик эритма қабул қилдилар. Тажриба сўнггида антрон реактиви ёрдамида жигар ва мушаклардаги гликоген миқдори аниқланди [Юнусходжаев А.Н.2000].]

Кейинги тажрибалар диагличоннинг гексокиназа ва фосфорилаза ферментлари фаоллигига таъсирини ўрганишга бағишлангандир. Тажрибалар тана оғирлиги 170-190 грамм бўлган 24 дона оқ каламушларда аллоксанли диабет шароитида ўтказилди. Тажриба гуруҳ ҳайвонларига икки ҳафта давомида диагличонни 50 мг/кг ва 100 мг/кг дозаси юборилди. Ҳайвонларнинг назорат гуруҳи мос ҳолдаги физиологик эритма қабул қилдилар. Аллоксанни юборишдан олдин ва кейин биоматериалдаги ферментлар фаоллиги аниқланди. Гексокиназа фаоллигини аниқлаш учун глюкозанинг якуний миқдори (назорат синамаси) ва гексокиназа реакциясидан кейинги намуналарда қолган глюкоза миқдори (тажриба синамаси) ўлчанди ҳамда назорат ва тажриба синамалари ўртасидаги фарқ бўйича гексакиназа фаоллиги ҳисоблаб чиқилди. Тажрибанинг кейинги серияларида диагличоннинг умумий фармако-токсикологик хусусиятлари ўрганилди. Олинган барча маълумотлар Стъюдент t-критериясидан фойдаланган ҳолда вариацион статистика усули ёрдамида STATISTICA version 6. StatSoft, inc. (2001) дастурида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «Экспериментал изланишларнинг натижалари» деб номланган учинчи бобида олиб борилган тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси тақдим этилган. Бизлар томонимиздан ўткир алиментар гипергликемия моделида диагличоннинг фаоллигини глукейр ва глипил каби гипогликемик дори воситалари билан таққосланди. Натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Қиёсий тажриба натижалари кўрсатдики, алиментар гипергликемия фонида 50 мг/кг дозадаги глипилни, 50 мг/кг дозадаги диагличонни ва 100 мг/кг дозадаги глукейрни юборилгандан сўнг юқори самара 60-дақиқада кузатилади. 60-дақиқадан бошлаб қондаги қанд даражаси назорат гуруҳига нисбатан мос ҳолда қуйидагича пасаяди 29,3%; 42,7% ва 37% (1 жадвал).

Бундан келиб чиқадики, диагликон якқол гипогликемик самарага эга ва у фаоллиги бўйича қиёсланган дори воситаларидан қолишмайди.

1 – жадвал

Эксперименталь гипергликемияда диагликон, глюкоз ва глипилнинг қондаги қанд миқдорига таъсири (ммоль/л). n=6

Дори воситаси	Миқдори, мг/кг	Дори юборгандан кейинги вақт (интакт хайвонларда 4,65±0,3 ммоль/л)		
		30 дақиқа	60 дақиқа	120 дақиқа
Физиологик эритма	1 мл	8,5±0,3* (82)	8,9±0,45* (91)	6,6±0,25** (42)
Глипил	50 мг/кг	6,7±0,2 ^{^^} (44)	6,3±0,32 ^{^^} (35,5)	5,5±0,4 ^{^^*} (18,3)
Диагликон	50 мг/кг	5,8±0,2 ^{^^*} (24,7)	5,1±0,3 ^{^^*} (12)	4,9±0,2 ^{^^*} (5,3)
Глукоз	100 мг/кг	6,1±0,25 ^{^^*} (31,1)	5,6±0,4 ^{^^*} (20,4)	5,3±0,2 ^{^^*} (13,9)

Изох: * - $P < 0,05$, назорат гуруҳига нисбатан математик аниқлик даражаси

* - I гуруҳ интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ** - худди шу, 30-дақиқада олинган натижаларга нисбатан; *** - 30-дақиқада олинган натижаларга нисбатан; ^ худди шу, физ. эритма юборилган II гуруҳда олинган натижаларга нисбатан ($p < 0,05$); ^^ - худди шу, III гуруҳда «Глипил» юборилган олинган натижаларга нисбатан ($p < 0,05$); ^^* - худди шу III гуруҳда «Диагликон» юборилган олинган натижаларга нисбатан ($p < 0,05$).

Сўнгра аллаксон диабет қақирланган тажриба хайвонлари қондаги қанд даражасига диагликоннинг таъсири ўрганилди ва унинг фаоллигини глипил ва глюкоз билан таққосланди. Тадқиқотлар тана оғирлиги 180-200 грамм бўлган 72 дона оқ қаламушларда олиб борилди. Диабетни аллаксонни 150 мг/кг дозада тери остига бир марта юбориш билан юзага келтирилди. Хайвонларни диагликон ва глипилни 50 мг/кг дозада юбориш ва глюкозни 100 мг/кг дозада юбориш йўли билан даволанди. Назорат хайвонлари 1 мл дан физиологик эритма қабул қилдилар. Дори воситалари 20 сутка давомида оғиз орқали юборилди. Тажрибанинг 10 ва 20-кунларида қондаги қанд миқдори аниқланди. Тажриба натижалари 2 жадвалда келтирилган.

Тажриба натижаларидан аниқландики, қандли диабетнинг енгил шаклида диагликон қондаги қанд миқдорини 20 кундан сўнг дастлабки натижаларга нисбатан 35,5% га ва назоратга нисбатан 17,6% га қамайтиради, глипил эса мос ҳолда 37,4% ва 23,7% га, глюкоз эса 41,5% ва 30,6% га, касалликнинг ўртача оғирлик шаклида эса диагликон 38,9% ва 18,3%га, глипил эса 33,9% ва 22,7%, глюкоз эса 37,7% ва 23,2% га қамайтиради.

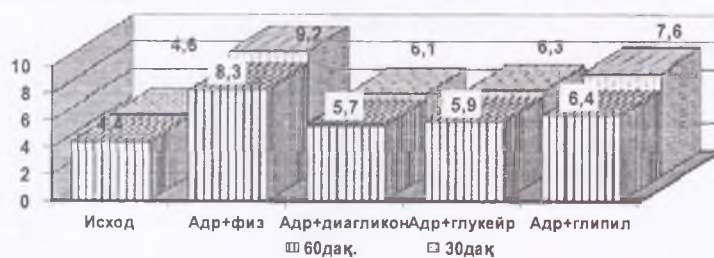
Бундан келиб чиқадики, диагликон дори воситаси аллаксанли диабетда якқол самарали гипогликемик таъсирга эга бўлиб, у шу хусусияти бўйича глипил ва глюкоздан қолишмайди.

Аллоксанли диабетда диагликон, глипил ва глюкокейринг қондаги канд микдорига таъсири, ммоль/л

Препарат	Дастлабки қондаги канд микдори	Аллоксан юборилгач қондаги канд микдори	Препарат юборилган кунлар			
			10-кун		20-кун	
Енгил кечим						
Физ.эр. 1 мл	4,8±0,2	12,4±0,7*	11,5±1,1*	100%	10,8±1,1*	100%
Диагликон, 50 мг/кг	4,8±0,2	13,8±1,3*	10,6±1,6	76,8 92,2	8,9±0,9 ***	64,5 82,4
Глипил, 50 мг/кг	4,8±0,2	13,1±1,5*	11,2±0,8*	85,5 97,4	8,2±0,7 ****	62,6 76,3
Глукейр 100 мг/кг	4,8±0,2	12,6±0,9*	10,4±1,2*	82,9 90,9	7,5±0,6 ***	58,5 69,4
Ўртача оғирликдаги кечим						
Физ.эр. 1мл	5,1±0,4	23,3±1,4*	21,9±1,3*	100%	18,1±1,2 ***	100%
Диагликон, 50 мг/кг	5,1±0,4	24,2±1,8*	20,3±0,7*	83,8 92,6	14,8±0,8 ****	61,1 81,7
Глипил, 50 мг/кг	5,1±0,4	23,9±0,9*	20,7±1,0**	86,6 94,5	15,8±1,3 ****	66,1 87,3
Глукейр, 100 мг/кг	5,1±0,4	22,3±1,2	19,8±1,9 ^x	88,8 90,4	13,9±1,5 ****	62,3 76,8

Шух. Сурат-дастлабки натижаларга нисбатан %, махражда назоратга нисбатан %, аниклик даражаси $P < 0,05$ * - *интакт ҳайвонларда олинган натижаларга нисбатан* ($p < 0,05$); ** - *аллоксан юборилгандан сўнг олинган натижаларга нисбатан*; *** - *аллоксан юборилгандан сўнг 10-кунда олинган натижаларга нисбатан*; ^ - *худди шу II гуруҳда физ.эр. юборилгач олинган натижаларга нисбатан* ($p < 0,05$); ^^ - *худди шу III гуруҳда "Диагликон" юборилгач олинган натижаларга нисбатан*; ^^ - *худди шу III гуруҳда "Глипил" юборилгач олинган натижаларга нисбатан* ($p < 0,05$)

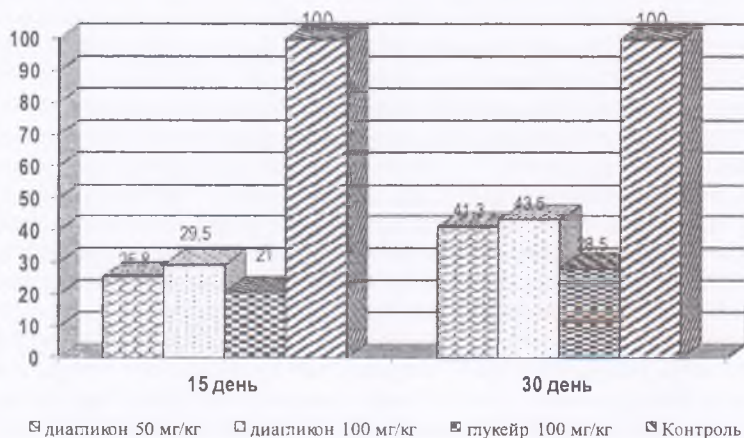
Гипергликемиянинг ривожланиш механизmlаридан бири бўлган стресс ва адреналинни кўп микдорда қонга ажралиб чиқишини ҳисобга олсак, адреналинли гипергликемия моделида ўсимлик препаратларининг гипогликемик хусусиятини ўрганиш қатта кизиқиш уйғотади. Дори воситаларини адреналинни юборишдан 30 дақиқа олдин киритилди. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 50 мг/кг дозада юборилган диагликон қон таркибидаги глюкозани ишонarli даражада пасайтиради. Адреналин киритилгандан сўнг 30 дақиқа ўтгач глюкоза микдори $9,2 \pm 0,21$ ммоль/л дан $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л га, 60 дақиқа ўтгач, $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л дан $5,7$ ммоль/л гача пасайди, яъни дори воситасининг самарадорлиги мос ҳолда 33,7% ва 34,4% ни ташкил этди. 100 мг/кг дозадаги глюкокейр қабул қилган ҳайвонларнинг қонидаги глюкоза даражаси 30 ва 60- дақиқада $6,3 \pm 0,4$ ва $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л га пасайди, (самара 31,5% ва 29,0%ни ташкил этди). 50 мг/кг дозада глипилни киритилгандан сўнг қондаги глюкоза даражаси 30 ва 60 - дақиқада $7,6 \pm 0,3$ ва $6,4 \pm 0,5$ ммоль/л га пасайди (самара 17,4% ва 22,9%) (1- расм).



1 расм. Адреналинли гипергликемияда дори воситалари таъсири остида хайвонлар қонидаги глюкоза миқдорини ўзгариши

Бундан келиб чиқадики, диагликон ва глукейр адреналин билан чақирилган гипергликемияни самарали даражада пасайтиради. Глипил препаратининг самараси сустрок эканлиги аниқланди.

Оксихинолин диабети фонида препаратларнинг биологик фаоллигини ўрганиш куйидаги натижаларни берди: назорат гуруҳидаги гликемия даражаси тадқиқотнинг 15 ва 30- кунларида $13,2 \pm 0,6$ ва $11,4 \pm 0,7$ ммоль/л ни ташкил этди. Диагликонни 50 мг/кг дозада киритилгандан 15 ва 30 кун ўтиб қондаги глюкоза даражаси назоратга нисбатан 25,8% ва 41,3% га камайди, яъни $9,8 \pm 0,2$ ва $6,7 \pm 0,5$ ммоль/л ($P \leq 0,05$) ни ташкил этди. 100 мг/кг дозадаги препарат худди шу муддатларда гликемияни назоратга нисбатан мос ҳолда 29,5% ва 43,5% га камайтирди. Глукейр эса 100 мг/кг дозада гликемияни назоратга нисбатан 21,0% ва 28,5% га камайтирди (№2 расм).

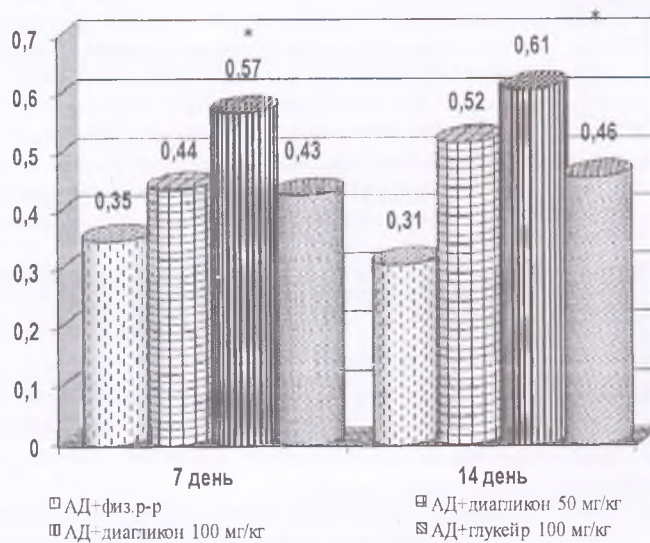


2 расм. Диабетнинг оксихинолин моделида диагликон ва глукейрни гипогликемик таъсири

Шундай қилиб, диагликон диабетнинг рух етишмайдиган шакллари кечишига ижобий таъсир кўрсатади ва бу хусусият бўйича глукейр препаратидан сезиларли даражада устунликка эгадир.

Препаратларнинг таъсир механизмини баъзи томонларини аниқлаштириш мақсадида қон зардобидаги С-пептид даражаси, жигардаги гликоген миқдори, ҳайвонлар жигари ва мушакларидаги фосфорилаза ва гексакиназа ферментларининг фаоллиги ўрганилди.

Маълумки, С-пептид β -хужайралар томонидан инсулинга эквивалент миқдорда ишлаб чиқилади. Олиб борилган тадқиқотлар, аллоксанли диабетга учраган каламушларнинг меъда ости безидаги β -хужайраларида некротик ривожланиши натижасида С-пептид секрециясини сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Назорат гуруҳида С-пептид даражаси аллоксон юборилганини 7 ва 14-кундан сўнг $0,35 \pm 0,06$ пг/мл ва $0,31 \pm 0,03$ пг/мл ни ташкил этди. 7 ва 14 кун давомида диагликонни 50 мг/кг дозада юбориш С-пептид секрециясини $0,44 \pm 0,05$ пг/мл ва $0,52 \pm 0,07$ пг/мл га ортишига олиб келди (препарат самарадорлиги 25,7% ва 67,7%). Препарат дозасини 100 мг/кг дозага оширилиши С-пептид миқдорини 7 ва 14- кунларга келиб мос холда $0,57 \pm 0,08$ пг/мл ва $0,61 \pm 0,05$ пг/млга кўпайишига олиб келди (самарадорлик 62,8% ва 96,7%). Глукейр юборилган гуруҳда С-пептид даражаси 7 ва 14 кунларда мос холда $0,43 \pm 0,06$ пг/мл ва $0,46 \pm 0,04$ пг/мл ни ташкил этди (самарадорлик 22,8% ва 48,3%) (№3 расм).



3-расм. Диагликон ва глукейрни С-пептид миқдорига таъсири.

Изох: *- назоратга нисбатан аниқлик даражаси (* - $P < 0,05$)

Демак, диагликоннинг гипогликемик таъсири β -хужайралар секретор фаоллигини ошиши билан боглик, глукейрда эса бу хусусият сустроқ намоён бўлади.

Шунингдек бизлар томонимиздан тажриба хайвонлари жигари ва мушакларида гликоген миқдори ўрганилди. Аллоксанли диабет фониди ўрганилган тўқималарда гликогеннинг захираси сезиларли даражада камаяди. Ўрганилган гипогликемик препаратлар ўрганилган тўқималарда гликоген миқдорини сезиларли даражада ортишига олиб келди (3- жадвал). 50 мг/кг дозадаги диагликон 7 кундан сўнг жигар ва мушакларда гликоген миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 61% ва 35%га оширди. 100 мг/кг дозада эса диагликоннинг самараси 82% ва 46,8% ни ташкил этди. Глукейр киритилгандан сўнг эса жигар ва мушаклардаги гликоген миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 48,2% ва 25,6% га ошди.

3 жадвал

Аллоксанли диабетда диагликоннинг жигар ва мушаклардаги гликоген миқдорига таъсири

Препаратлар	Қондаги глюкоза миқдори, ммоль/л	Гликоген миқдори, мг/г тўқима	
		жигарда	Мушакларда
Интакт	4,58±0,30	38,50±1,60	19,05±1,45
Аллоксанли диабет+физ.р-р	17,3±1,15 [^]	20,34±1,19 [^]	12,60±1,08 [^]
Аллоксанли диабет + диагликон:			
50 мг/кг	13,10±0,83 ^{^,^^}	32,83±2,11 ^{^^}	17,01±1,20 ^{^^}
100 мг/кг	11,24±1,07 ^{^,^^}	37,02±1,13 ^{^^}	18,50±1,82
Аллоксанли диабет + глукейр:			
100 мг/кг	12,40±0,63 ^{^,^^}	30,14±1,16 ^{^,^^,^^,^^}	15,83±1,50

Изох: [^] - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^{^^} - худди шу, назоратга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^{^^^} - худди шу, диагликон юборилган гуруҳда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$).

Бундан келиб чиқадики, диагликон жигар ва мушаклардаги гликоген миқдорини сезиларли даражада тикланишига олиб келади. Мазкур йўналишда диагликон препарати глукейрга нисбатан юқори самарали ҳисобланади.

Кейинги олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аллоксанли диабетга учраган қаламушларнинг мушакларидаги фосфорилазининг фаоллиги сезиларли даражада ортади. Бу диабет учун хос бўлган тажриба хайвонлари тўқималаридаги гликогенолизнинг фаоллашишидан дарак беради. Гликогенолизнинг қучайиши ўз навбатида гипергликемия

ривожланишига олиб келади.

Тажриба натижалари 50 мг/кг дозада диагликон қабул қилинганда 30 ва 60 дақиқада инкубацияда фосфорилаза фаоллиги 28% ва 30,4% га камайишини кўрсатди. 100 мг/кг дозада диагликон фосфорилаза ферменти фаоллигини 32,8% ва 34,3% га камайтирди (4-жадвал).

4 жадвал

Диагликоннинг мушак фосфорилазаси фаоллигига таъсири

Препаратлар	Фосфорилаза фаоллиги инкубациядан сўнг (ХБ)	
	30 мин	60 мин
Интакт	15,85±1,20	24,50±1,65*,^
Аллоксанли диабет + физ. эр	25,43±1,42^	38,95±2,15*,^
Аллоксанли диабет + диагликон 50 мг/кг	18,40±1,30^^	27,10±1,32*^^
Аллоксанли диабет + диагликон 100 мг/кг	17,10±1,25^^,^^	25,60±1,40*,^^

Изох: ^ - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^^ - худди шу, назоратга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^^^ - худди шу, диагликон юборилган гуруҳда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$).

Бундан келиб чиқадики, диагликон аллоксан диабетли каламушларнинг мушакларида фосфорилазани кескин фаоллашишини олдини олади. Олинган натижаларга кўра шуни тахмин қилиш мумкинки, диагликон таъсирида юзага келган аллоксан диабетли каламушларнинг жигар ва мушакларида гликоген даражасининг ортиши фосфорилаза фаоллигини пасайиши натижасида гликогенни парчаланишини секинлашиши билан боғлиқдир.

Глюкоза алмашинувини бошқарувчи ферментлардан бири бўлиб гексокиназа ҳисобланади. Шу сабабли тажрибаларда диагликонни гексокиназа фаоллигига таъсири ўрганилди. Натижалар 5-жадвалда келтирилган.

5 жадвал

Диагликоннинг мушак ва жигардаги гексокиназа фаоллигига таъсири

Препаратлар	Фермент фаоллиги (ХБ)	
	Жигар глюкокиназаси	Мушак гексокиназаси
Интакт	128,10±4,50	118,95±3,25
Аллоксанли диабет + физ. эр.	105,80±2,70^	98,70±4,10^
Аллоксанли диабет + диагликон 50 мг/кг	140,55±3,45^^	156,30±2,30*^^
Аллоксанли диабет + диагликон 100 мг/кг	147,69±6,20^,^^	161,10±3,68^,^^

Изох: ^ - интакт хайвонларда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^^ - худди шу, назоратга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$); ^^^ - худди шу, диагликон юборилган гуруҳда олинган натижаларга нисбатан аниқлик даражаси ($p < 0,05$).

Тажриба натижаларидан кўринадики, диагликон жигардаги глюкокиназани, айниқса мушаклардаги гексакиназани сезиларли даражада фаоллаштиради. Демак, диагликонни гипогликемик таъсир механизми асосида глюкозанинг метаболик фаол шакллари хосил бўлишини тезлаштириши ётади, бу эса тўқималар томонидан глюкозани ўзлаштирилиши яхшилашга олиб келиши билдиради.

Кейинги серия тажрибаларда диагликонни токсикологик хусусиятлари ўрганилди. Натижада диагликон ўрганилган дозаларда (50 ва 100 мг/кг) ўткир ва сурункали захарланишга олиб келмаслиги, кумулятив, аллергик, тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга эмаслиги аниқланди.

Алохида серия тажрибаларда диагликонни 50 ва 100 мг/кг дозаларда юрак фаолиятига, артериал босим ва нафасга, бўйракнинг айирув фаолиятига, марказий асаб тизимига таъсири ўрганиб чиқилди. Тажриба натижалари ушбу ўрганилган аъзоларнинг фаолиятини диагликон препарати сезиларли ўзгартирмаслигини кўрсатди.

Кейинги тажрибаларда ўткир алиментар ва аллоксанли гипергликемия моделларида лаборатория ҳайвонлари қонидаги қанд даражасига оддий сачратки (*Cichorium intubus L.*) асосида олинган БФҚнинг таъсири ўрганилди. Натижада оддий сачраткидан тайёрланган БФҚ ўткир алиментар гипергликемияда сезиларли гипогликемик таъсирга эга эканлиги аниқланди. Шунингдек, оддий сачратки асосида олинган БФҚ тажриба ҳайвонларига бир марта юборилганда кам захарли эканлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Диагликоннинг самарадорлиги турли экспериментал гипергликемия моделларида тасдиқланди (ўткир алиментар, аллоксан, адреналин, оксихинолин).

2. Диагликоннинг гипогликемик таъсири инсулин секрециясини, гликогенни тўпланишини ортиши, шунингдек гликогенолизни секинлаштириши билан изоҳланади.

3. Диагликон кам захарли дори воситаси бўлиб, узоқ вақт қабул қилинганда тажриба ҳайвонлари томонидан яхши ўзлаштирилиши, гематологик, биокимёвий кўрсаткичларни ўзгартирмаслиги ва тўқималарда патоморфологик ўзгаришлар чақирмаслигини намоён қилган. Шунингдек, диагликон эмбриотоксик ва тератоген таъсирга эга эмаслигини кўрсатади.

4. Диагликон тажриба ҳайвонларининг асосий аъзо ва тизимларининг фаолиятига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги юзага келади.

5. Оддий сачратки асосида олинган БФҚ бир марта юборилганда кам захарли препарат эканлиги, гипергликемиянинг тажриба моделида сезиларли гипогликемик таъсирни намоён қилади.

6. Диагликон препарати ва сачратки асосида олинган БФҚнинг гипогликемик таъсирга эгаллиги, безарарлигини ҳисобга олиб, қандли диабетнинг 2 -типини олдини олиш ва даволашда қўллаш тавсия этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSC 27.06.2017 FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

УСМАНОВА ЗАКИРА УСМАНОВНА

**ФАРМАКО - ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУММЫ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЕННЫХ
ИЗ ТОПИНАМБУРА (HELIANTHUS TUBEROSUS L.) И
ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (CICHORIUM INTIBUS L.)**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.4.PhD/B233

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научные руководители:	Файзиёва Зиёда Тураевна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Аллаева Мунира Журакуловна доктор биологических наук, доцент Якубова Лутфия Каримджановна кандидат медицинских наук, доцент
Ведущая организация	Ташкентский Педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « 30 » 01 2020 года в 13⁰⁰ часов на заседании Разового Научного Совета DSc 27.06.2017 Фаг.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте. (Адрес: 100015, г.Ташкент, Мирободский район, ул.Айбек 45. Тел.: (99871) 256-37-38 факс: (99871) 256-45-04); e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер № 17). Адрес: 100105, г. Ташкент, Мирободский район, ул.Айбек 45. Тел.: (99871) 256-37-38

Автореферат разослан « 16 » 01 2020 года.
(Регистр протокола рассылки № 15 от « 16 » 01 2020 года).



И.И.Алимджанов
Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Ё.С.Кarieва
Учёный секретарь Разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Б.Ш.Шoisлов
Председатель Научного семинара разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в системе здравоохранения всего мира заболеваемость сахарным диабетом является одной из глобальных медицинских и социальных проблем. По данным Международной диабетической федерации, число больных сахарным диабетом к 2025 году увеличится до 380 млн, из которых 90 % приходится на больных сахарным диабетом 2-типа.¹ Медико-социальная значимость сахарного диабета определяется многочисленными тяжелыми осложнениями заболевания, высокой инвалидизацией и смертностью. Изучение фармако-токсикологических свойств лекарственных препаратов, полученных на основе местного растительного сырья играет важную роль при профилактике и лечении данной патологии.

В мире ведутся научные исследования по изучению фармако-токсикологических свойств и определению механизма действия лекарственных веществ, влияющих на метаболические процессы для лечения сахарного диабета и его осложнений. В этом отношении считается актуальным, проведение научных исследований по изучению гипогликемической активности, создание доклинической фармако-токсикологической характеристики лекарственных средств и БАДов, полученных на основе из местного растительного сырья.

Республике большое внимание уделяется расширению ассортимента лекарственных средств и БАДов на основе местного растительного сырья, изучению их биологической эффективности и безвредности, собраны научные результаты в этом направлении. В четвертой главе «Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 г.» установлены задачи «по развитию фармацевтической отрасли, обеспечению населения и медико-профилактических учреждений экономичными, эффективными, качественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями».² В связи с этим важно расширить ассортимент экспортных лекарств и биологически активных веществ, выпускаемых местными фармацевтическими компаниями, изучить их фармакотерапевтические эффекты и доказать их нетоксичность.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан, постановлении ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по регулированию производства и импорта лекарственных средств и предметов медицинского назначения» и ПП -3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых

¹ Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6

² «Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года “ О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан”».

документах, принятых в этой сфере.

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

Степень изученности проблемы. Анализ литературных данных показал, что исследованиями в области разработки и внедрения в медицинскую практику гипогликемических лекарственных средств на основе местного топинамбура и цикория занимались ведущие отечественные ученые. Профессор С.Н. Аминов, Н.К. Олимов и др. Они исследовали химический состав и стандартизацию, Х.У.Алиев и его ученики изучали фармако-токсикологические свойства, М.У.Усуббаев и др. разработали технологию препаратов на основе топинамбура. В результате были разработаны фармакопейные статьи и другие нормативные документы на клубни топинамбура и субстанцию Гликоиннувит.

В мире и странах СНГ проводятся исследования, направленные на получение субстанций и разработку лекарственных форм на основе лекарственных растений, поиском и изучением их фармакологических свойств занимались С.У. Lui, А. G. Wang, J. B. Yang, А. А. Спасов, В. И. Петров, Е. А. Краснов, Т. В. Якимова и др.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института (номер государственной регистрации 01970005204) и по контракту А-10-059 «Создание технологии пероральных антидиабетических препаратов на основе местного сырья и стандартизация».

Целью исследования является определение фармако-токсикологических свойств препарата диагликон, а также гипогликемического действия и острой токсичности БАД из цикория.

Задачи исследования:

изучить гипогликемические свойства препарата диагликон на различных моделях экспериментальной гипергликемии;

выяснить механизмы гипогликемического действия препарата диагликон;

изучить доклиническую фармако-токсикологическую характеристику препарата диагликон;

изучить хроническую токсичность препарата диагликон;

изучить влияние препарата диагликон на функций основных органов и систем организма животных;

изучить острую токсичность и биологическую активность БАД из цикория.

Объектом исследования служили новый растительный препарат – диагликон и БАД из цикория.

Предметом исследования явилось изучение гипогликемического

действия диагликона на различных экспериментальных моделях, для определения механизма действия препарата. Определили токсикологическую характеристику диагликона, влияние препарата на функции основных органов и систем. Кроме того изучалось гипогликемическое действие БАД из цикория.

Методы исследования. При исследовании применяли фармакологические, биохимические, токсикологические, патоморфологические, иммунологические, гематологические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано на различных моделях гипергликемии, что диагликон обладает эффективным гипогликемическим действием;

впервые целенаправленно определены механизмы гипогликемического действия препарата диагликон;

определены доклинические токсикологические свойства препарата диагликон;

впервые доказано отсутствие патоморфологических изменений в изученных органах у препарата диагликон и их функции экспериментальных животных.

создана БАД на основе *Cichorium intubus* L. и определено ее гипогликемическое действие.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

выявлено, что препарат диагликон проявляет отчетливое гипогликемическое действие на различных моделях экспериментальной гипергликемии;

установлено, что препарат диагликон является малотоксичным, при длительном введении хорошо переносятся подопытными животными и не вызывает существенного изменения гематологических, биохимических показателей и гистоструктуры тканей организма;

результатами доказано, что диагликон существенно не изменяет функции основных внутренних органов и систем экспериментальных животных.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением на достаточном количестве лабораторных животных, с использованием соответствующих фармакологических, физиологических, токсикологических методов со статистической обработкой полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что разработаны гипогликемические лекарственные средства растительного происхождения, не уступающие синтетическим препаратам по терапевтической эффективности и превосходящие их по экономической эффективности. Проведены всесторонние фармако-токсикологические исследования разработанных препаратов, которые подтвердили их специфическую активность и безопасность.

Практическая значимость исследования заключается в рекомендации по внедрению разработанных препаратов в медицинскую практику. Тем

самым обеспечивается импортозамещение лекарственных средств, относящихся к данной фармакотерапевтической группе.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при изучении фармако-токсикологических свойств комплекса биологически активных веществ, полученного на основе топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) и цикория (*Cichorium intybus* L.):

получен патент на изобретение РУз IAP05980 от 20.09.2019г. «Способ получения сухого экстракта цикория обыкновенного, обладающего антидиабетической активностью». В результате появилась возможность производства и импортозамещения противодиабетического препарата;

на БАД «ANTIDIABET» в форме капсул утверждены агентством «Узстандарт» стандарт предприятия (Tsh 26140431-001:2019) и Технологическая инструкция (ТИ 26140431-001:2019), утверждённая Республиканским центром государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В результате была получена возможность производства биологически активной добавки лечебно-профилактического действия;

утверждены методические рекомендации «Экспериментальное изучение лекарственных средств для коррекции метаболического синдрома» (заключение 8 н-р/24 Министерства здравоохранения от 21 февраля 2017 года). Данные методические рекомендации предоставили возможность усовершенствования системы коррекции метаболической системы и ранней диагностики, а также лечения развивающихся заболеваний.

Апробация научных результатов. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, получен 1 патент на изобретение. Опубликовано 6 статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, экспериментальной части, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, излагается научная повизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования,

сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Лекарственные средства, используемые в фармакотерапии сахарного диабета» дана информация о причинах возникновения сахарного диабета 2 типа и о лекарственных средствах, применяемых при лечении этого заболевания.

Многолетний опыт применения фитопрепаратов показал их эффективность, в основном для лечения сахарного диабета 2 типа. С учетом этого, в последние годы уделяется большое внимание изучению фармакологии лекарственных растений. В литературном обзоре приведены данные о новых гипогликемических препаратах растительного происхождения.

Во второй главе «Материалы и методы применяемые в исследованиях» дана общая характеристика экспериментального материала, описаны методы исследования. Опыты проводили на белых мышах массой 18-22 г, крысах массой 150-210 г, кроликах массой 2,1-3,0 кг, морских свинках 350-410 гр.. Эксперименты проведены в 2-х направлениях: 1) изучение фармако-токсикологической характеристики диагликона, сравнительная оценка гипогликемического действия препарата на различных моделях гипергликемии и выяснение механизмов их действия; 2) изучение гипогликемического действия и острой токсичности БАД из цикория.

Модель острой гипергликемии вызывали по методике, описанной в книге О. В. Ремизова и Т. Л. Курасва [Моделирование сахарного диабета в эксперименте.2003]. Для того чтобы исключить влияние пищи на всасывание исследуемого вещества, прекращали кормление животных за 4-6 час до опыта. Более продолжительное голодание нежелательно в связи с тем, что в этом случае снижается выраженность сахароснижающего эффекта препарата.

Экспериментальную гипергликемию у крыс вызывали однократным внутрибрюшинным введением гипертонического раствора глюкозы в дозе 4,5 г/кг. За 30 минут до введения глюкозы вводили исследуемое вещество с помощью зонда перорально в виде 10% водного раствора. Через 30, 60, 90 и 120 минут определяли уровень глюкозы в крови ферментативным методом с помощью набора реактивов, выпускаемого фирмой «Нихол». Определение глюкозы проводили в сыворотке крови ферментативным методом.

В отдельных сериях опытов изучено влияние диагликона на течение адреналиновой гипергликемии по методике, описанной в книге В. Г. Баранова и др. [Методические рекомендации.2006.]. Опыты проводили на 30 крысах массой 170-190 г. Для этого животным опытной группы вводили перорально диагликон по 100 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в соответствующем объеме. Через 30 минут вводили адреналин в дозе 50 мкг/кг и определяли уровень сахара в динамике ферментативным методом. Перед опытом по методике крысы голодали в течение 8 часов.

Модель аллоксанового диабета воспроизводили по методике, описанной в книге О. В. Ремизова и Т. Л. Курасва [Моделирование сахарного диабета в

эксперименте.2003]. Для исследований были использованы половозрелые лабораторные крысы с весом 160-175 г. При условии однократного внутривенного введения диабетогенная доза аллоксана составила 150 мг/кг. Для полного убеждения определяли уровень сахара в крови ферментативным методом. Чувствительность животных к аллоксану может быть различной по степени, исходя из чего мы зафиксировали аллоксановый диабет с легким и среднетяжелым течением.

Далее животных разделили на 2 группы: животные с легким течением диабета и средне-тяжелой формой. В первую группу включили животных с гипергликемией 11,5-13,5 ммоль/л, а во вторую группу с гипергликемией 20,0-23,0 ммоль/л. Животных лечили путем введения диагликона и глукейра по 100 мг/кг. Контрольные животные получали соответствующий объем физиологического раствора. Изучаемые вещества вводили в течение 20 суток орально в виде 5% водного раствора. На 10 и 20 дни определяли уровень сахара в крови.

Модель оксигинолинового диабета. Согласно методике, описанной в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [Фисенко В.П.2000], оксигинолиновый диабет воспроизводили на кроликах путем внутривенного введения 5-фенилазо-8-оксигинолина в дозе 20-40 мг/кг. Для повышения чувствительности к производным оксигинолина животных перед опытом не кормили 2 дня.

На модели оксигинолинового диабета изучали гипогликемическое действие диагликона. Диабет воспроизводили по методике [Фисенко В.П.2000] на 24 кроликах обоего пола, весом 2,3-2,9 кг. Для подтверждения диабета через 2 дня брали кровь из ушной вены и определяли уровень глюкозы. Животных лечили путем орального введения диагликона по 50 и 100 мг/кг, глукейра по 100 мг/кг в виде 10% водного раствора. Эксперимент продолжали в течение 30 дней; на 15 и 30 дни наблюдали уровень гликемии в динамике.

В следующих экспериментах были изучены некоторые механизмы гипогликемического действия диагликона. Влияние диагликона на уровень С-пептида в крови изучали на 24 крысах массой 170-190 г в условиях аллоксанового диабета. Подопытных животных лечили пероральным введением диагликон по 50 мг/кг, глукейра по 100 мг/кг в течение 2-х недель. Контрольные животные получали физиологический раствор в соответствующем объеме. На 7-й и 14-й дни опыта определяли уровень С-пептида в крови.

Влияние диагликона на содержание гликогена в печени изучали на 42 крысах массой 170-180 г. на вышеуказанной модели аллоксанового диабета. Животным опытной группы вводили диагликон перорально по 50 и 100 мг/кг, в течение 3 суток. Контрольная группа получали физиологический раствор в соответствующем объеме. В конце опыта определяли содержание гликогена в печени и мышцах с помощью антронового реактива.

Следующие опыты были посвящены изучению влияния диагликона на

активность ферментов гексокиназы и фосфоорилазы. Опыты проводили на 24 крысах массой 170-190 г. в условиях аллоксанового диабета. Животным опытной группы диагликон вводили по 50 мг/кг и 100 мг/кг в течение двух недель. Контрольная группа животных получала физиологический раствор в соответствующем объеме. До введения аллоксана и в конце опыта определяли активность ферментов в биоматериале. Для определения активности гексокиназы измеряли исходное количество глюкозы (контрольные пробы) и количество глюкозы, оставшееся в пробах после гексокиназной реакции (опытные пробы) и по разности между контрольными и опытными пробами вычисляют активность гексокиназы.

В следующих сериях опытов были изучены фармако-токсикологические свойства диагликона.

Для обработки полученного материала проводили с использованием t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA version 6. StatSoft, Inc. (2001).

В третьей главе диссертации «Результаты собственных исследований» представлены результаты исследования фармако-токсикологических свойств диагликона.

Нами изучена активность диагликона на модели острой алиментарной гипергликемии, сравнительно с другими сахароснижающими препаратами-глукейром и глипиллом. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1.

Влияние диагликона, глукейра и глипила на уровень глюкозы в крови при экспериментальной гипергликемии (ммоль/л). n=6

Препарат	Дозы мг/кг	Время после введения (у интактных животных 4, 65±0,3 ммоль/л)		
		30 мин.	60 мин.	120 мин.
Физ.р-р	1мл	8,5±0,3* (82)	8,9±0,45* (91)	6,6±0,25*** (42)
Глипил	50 мг/кг	6,7±0,2^* (44)	6,3±0,32*^ (35,5)	5,5±0,4**^ (18,3)
Диагликон	50 мг/кг	5,8±0,2*^^ (24,7)	5,1±0,3^,^^ (12)	4,9±0,2**^^ (5,3)
Глукейр	100 мг/кг	6,1±0,25*^^ (31,1)	5,6±0,4** (20,4)	5,3±0,2** (13,9)

Примечание: * - достоверность различия (p<0,05) при сравнении результатов с исходными данными, полученными у интактных животных в I группе; ** - то же по сравнению с результатом через 30 мин; *** - то же по сравнению с результатом через 60 мин; ^ - то же (p<0,05) при сравнении результатов с данными, полученными во II группе после введения физ. р-ра; ^^ - то же (p<0,05) при сравнении результатов с данными, полученными в III группе после введения препарата «Глипил». ^^ - то же (p<0,05) при сравнении результатов с данными, полученными в III группе после введения препарата «Диагликон»

Результаты сравнительных опытов показали, что после введения глипила в дозе 50 мг/кг, диагликона 50 мг/кг и глукейра в дозе 100 мг/кг на фоне гипергликемии более достоверный эффект наблюдается на 60-ой минуте. Уровень сахара в крови 60-ый минуте снижается соответственно на 29,3%; 42,7% и 37% по отношению к контролю (табл. 1).

Следовательно, диагликон обладает выраженным гипогликемическим эффектом и по активности не уступает препаратам сравнения.

Далее изучали влияние диагликона на уровень сахара в крови лабораторных животных при «аллоксановом диабете» и сопоставили его активность с глипилом и глукейром. Исследования проводили на 72 крысы массой 180-200 г, обоего пола. Диабет воспроизводили однократным подкожным введением аллоксана в дозе 150 мг/кг [Баранова В.Г. и др. 1983]. Животных лечили путем введения диагликона и глипила по 50 мг/кг, глукейра по 100 мг/кг. Контрольные животные получили 1 мл физ. р-р. Препараты вводили в течении 20 суток оральным путем. На 10 и 20 днях определяли уровень сахара в крови. Результаты опытов приведены в табл. №2

Таблица

Влияние диагликона, глипила и глукейра на содержание сахара в крови при аллоксановом диабете, ммоль/л

Группы	Исходные данные	Глюкоза в крови после введения аллоксана, n=6	День после введения препарата			
			10-й		20-й	
			abc, n=6	%	abc, n=6	%
Легкое течение						
Физ.р-р. 1мл	4,8±0,2	12,4±0,7*	11,5±1,1*	100%	10,8±1,1*	100%
Диагликон, 50 мг/кг		13,8±1,3*	10,6±1,6*	76,8 92,2	8,9±0,9**	64,5 82,4
Глипил, 50 мг/кг		13,1±1,5*	11,2±0,8*	85,5 97,4	8,2±0,7***	62,6 76,3
Глукейр, 100 мг/кг		12,6±0,9*	10,4±1,2*	82,9 90,9	7,5±0,6**	58,5 69,4
Средне тяжелая форма						
Физ.р-р. 1мл	5,1±0,4	23,3±1,4*	21,9±1,3*	100%	18,1±1,2**	100%
Диагликон, 50 мг/кг		24,2±1,8*	20,3±0,7*	83,8 92,6	14,8±0,8***	61,1 81,7
Глипил, 50 мг/кг		23,9±0,9*	20,7±1,0**	86,6 94,5	15,8±1,3***	66,1 87,3
Глукейр, 100 мг/кг		22,3±1,2*	19,8±1,9*	88,8 90,4	13,9±1,5***	62,3 76,8

Примечание. В числителе процент по отношению к исходному, а в знаменателе к параллельному контрольному значению: * - достоверность различия (p < 0,05) при сравнении результатов с исходными данными, полученными у intactных животных в I группе; ** - то же по сравнению с результатом после введения аллоксана; *** - то же по сравнению с результатами после введения аллоксана на 10-й день; ^ - то же (p < 0,05) при сравнении результатов с данными, полученными во II группе после введения физ. р-ра; ^^ - то же (p < 0,05) при сравнении результатов с данными, полученными в III группе после введения препарата «Диагликон»; ^^ - то же (p < 0,05) при сравнении результатов с данными, полученными в III группе после введения препарата «Глипил». Достоверность P < 0,05

Результатами опытов выявлено, что при легкой форме диабета диагликон снижает уровень сахара в крови через 20 дней на 35,5% по отношению к исходным данным и 17,6% по отношению к параллельному

контрольному значению, глипил соответственно на 37,4% и 23,7%, глюкейр на 41,5% и 30,6%, а при среднее тяжелой форме диагликон на 38,9% и 18,3%, глипил на 33,9% и 22,7%, глюкейр на 37,7% и 23,2%.

Следовательно, препарат диагликон обладает выраженным гипогликемическим действием при экспериментальном аллоксановом диабете и в этом отношении не уступает глипили и глюкейру.

Учитывая, что одним из механизмов развития гипергликемии является стресс и усиленный выброс адреналина, представляло интерес исследование гипогликемических свойств растительных препаратов на модели адреналиновой гипергликемии. Препараты вводили за 30 мин до введения адреналина. Проведенные исследования показали, что введение диагликона в дозе 50 мг/кг приводит к достоверному снижению уровня глюкозы в крови с $9,2 \pm 0,21$ ммоль/л до $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л через 30 мин после введения адреналина с $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л до $5,7$ ммоль/л – через 60 мин, т.е. эффект препарата равняется соответственно на 33,7% и 34,4%. Введение глюкейра в дозе 100 мг/кг уровень глюкозы в крови составил $6,3 \pm 0,4$ и $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л через 30 и 60 мин после воспроизведения модели (эффект 31,5% и 29,0%). При введении глипила в дозе 50 мг/кг уровень глюкозы в крови через 30 и 60 минут составила $7,6 \pm 0,3$ и $6,4 \pm 0,5$ ммоль/л (эффект 17,4% и 22,9%) (рис. 1).

ммоль/л



Примечание: * - различия относительно данных интактной группы значимы (* - $P < 0,05$)

Рис. 1. Изменение содержания глюкозы в крови у животных под влиянием препаратов при адреналиновой гипергликемии

Следовательно, диагликон и глюкейр эффективно снижает гипергликемию, вызванную адреналином. При этом глипил проявляет незначительный эффект. Таким образом, диагликон и глюкейр эффективно снижает гипергликемию, вызванную адреналином. При этом глипил

проявляет незначительный эффект.

При изучении биологической активности препаратов на фоне оксихинолинового диабета были получены следующие результаты: уровень гликемии в контрольной группе на 15-й и 30-й дни исследования составил соответственно $13,2 \pm 0,6$ и $11,4 \pm 0,7$ ммоль/л. При введении диагликона в дозе 50 мг/кг уровень глюкозы в крови через 15 и 30 дней снизился на 25,8% и на 41,3% ($9,8 \pm 0,2$ и $6,7 \pm 0,5$ ммоль/л) ($P < 0,05$). Препарат в дозе 100 мг/кг при таких же сроках снижал гликемию соответственно на 29,5% и на 43,5%. Глюкейр в дозе 100 мг/кг на снижал гликемию на 21,0% и на 28,5% (рис. 2).

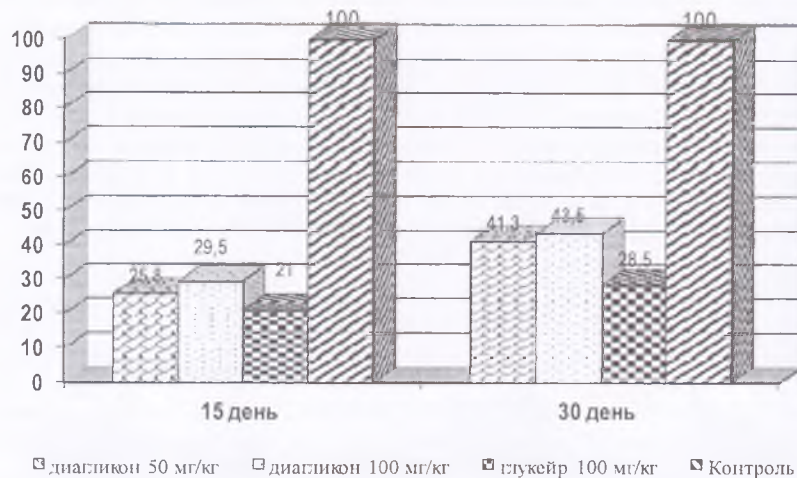


Рис. 2. Гипогликемическое действие диагликона и глукейра при оксихинолиновой модели диабета

Таким образом, диагликон оказывает положительное влияние на течение цинкдефицитных форм диабета и в этом отношении значительно превосходит препарат глукейр.

Для выяснения некоторых сторон механизма действия было исследована уровень С-пептида в сыворотке крови, содержание гликогена в печени и активность ферментов гексокиназы и фосфорилазы в печени и мышцах животных. Проведенные в этом плане исследования показали заметное снижение секреции С-пептида поджелудочной железой крыс с аллоксановым диабетом из-за развившегося некроза β -клеток. В контрольной группе уровень С-пептида через 7 и 14 дней введения аллоксана составила $0,35 \pm 0,06$ нг/мл и $0,31 \pm 0,03$ нг/мл. Применение диагликона в дозе 50 мг/кг в течение 7 и 14 дней привело к повышению секреции С-пептида с $0,44 \pm 0,05$ нг/мл и $0,52 \pm 0,07$ нг/мл (эффективность препарата 25,7% и 67,7%. При повышении

дозы препарата на 100 мг/кг уровень С-пептида составила в 7 и 14 днях соответственно $0,57 \pm 0,08$ пг/мл и $0,61 \pm 0,05$ пг/мл (эффективность 62,8% и 96,7%). При введении глукейра уровень С-пептида составила через 7 и 14 дней соответственно $0,43 \pm 0,06$ пг/мл и $0,46 \pm 0,04$ пг/мл (эффективность 22,8% и 48,3% (рис. 3).

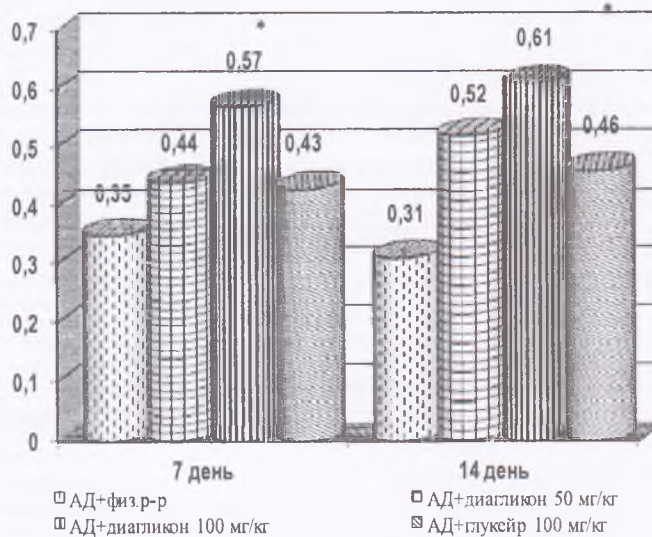


Рис. 3. Динамика изменения уровня С-пептида в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом под влиянием диагликона и глукейра.

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$)

Следовательно, изучаемый новый препарат диагликон в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг заметно увеличивает секрецию С-пептида β -клетками поджелудочной железы. Препарат глукейр слабо влияет на секреторную функцию инсулиноцитов.

Также нами изучена содержание гликогена в печени и мышцах экспериментальных животных. На фоне аллоксанового диабета запасы гликогена в изучаемых тканях заметно снижаются. Изучаемые гипогликемические препараты существенно повышали содержание гликогена в изучаемых тканях (табл 3). Диагликон в дозе 50 мг/кг через 7 дней повышал содержание гликогена в печени и мышцах на 61% и на 35% по сравнению с контролем. В дозе 100 мг/кг эффект диагликона составила 82% и 46,8%. При введении глукейра содержание гликогена в печени и мышцах увеличивалось на 48,2% и 25,6% соответственно по сравнению с контролем.

Влияние диагликона на содержание гликогена в печени и мышцах при аллоксановом диабете

Препараты	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Содержание гликогена, мг/г ткани	
		В печени	В мышцах
Интактная	4,58±0,30	38,50±1,60	19,05±1,45
Аллоксановый диабет+ физ.р-р	17,3±1,15 [^]	20,34±1,19 [^]	12,60±1,08 [^]
Аллоксановый диабет + диагликон 50 мг/кг	13,10±0,83 ^{^,^^}	32,83±2,11 ^{^^}	17,01±1,20 ^{^^}
Аллоксановый диабет + диагликон 100 мг/кг	11,24±1,07 ^{^,^^}	37,02±1,13 ^{^^}	18,50±1,82
Аллоксановый диабет + глукейр 100 мг/кг	12,40±0,63 ^{^,^^}	30,14±1,16 ^{^^,^^,^^,^^}	15,83±1,50

Примечание. [^] - достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными у интактных животных; ^{^^} - то же ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными в группе с аллоксановым диабетом и леченных физ. раствором; ^{^^^} - то же ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными в группе с аллоксановым диабетом и леченных диагликоном.

Следовательно, диагликон значительно восстанавливает содержание гликогена в печени и мышцах. В этом направлении он оказался более эффективным, чем сравнительный препарат глукейр.

Следующие исследования показали, что активность фосфорилазы мышц у крыс с аллоксановым диабетом значительно возрастает. Это свидетельствует об активизации гликогенолиза в тканях экспериментальных животных, характерной для диабета, обуславливая развитие гипергликемии. Диагликон в дозе 50 мг/кг снижает активность фосфорилазы на при инкубации 30 и 60 минут на 28% и 30,4%. При введении препарата по 100 мг/кг эффективность составила 32,8% и 34,3% (табл 4).

Таблица 4.

Активность фосфорилазы мышц экспериментальных животных при введении диагликона

Препараты	Активность фосфорилазы (МЕ) после инкубации	
	30 мин	60 мин
Интактная	15,85±1,20	24,50±1,65 ^{*,^}
Аллоксановый диабет + физ.р-р	25,43±1,42 [^]	38,95±2,15 ^{*,^}
Аллоксановый диабет + диагликон 50 мг/кг	18,40±1,30 ^{^^}	27,10±1,32 ^{*,^^}
Аллоксановый диабет + диагликон 100 мг/кг	17,10±1,25 ^{^^,^^}	25,60±1,40 ^{*,^^}

Примечание. ^{*} - достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов уровней глюкозы в крови; [^] - то же ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными у интактных животных; ^{^^} - то же ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными в группе с аллоксановым диабетом и леченных физ. раствором; ^{^^^} - то же ($p < 0,05$) при сравнении результатов с данными, полученными в группе с аллоксановым диабетом и леченных диагликоном.

Следовательно, диагликон снижает резкую активизацию фосфоорилазы мышц крыс с аллоксановым диабетом. По результатам можно предположить, что повышение уровня гликогена в печени и мышцах крыс с аллоксановым диабетом под воздействием диагликона связано с замедлением распада гликогена вследствие снижения активности фосфоорилазы.

Одним из регуляторных ферментов обмена глюкозы является гексокиназа. Исследования показали, что у крыс с аллоксановым диабетом активность ферментов в печени и в мышцах заметно снижается, что свидетельствует о замедлении метаболизма глюкозы в тканях. Диагликон в дозе 50 мг/кг активизирует глюкокиназу в печени и гексокиназу в мышцах в 32,8% и на 58,3% по сравнению с контролем. При введении по 100 мг/кг препарат повышал активность ферментов в тканях печени и мышц на 39,6% и на 63,2% по сравнению с контрольной группой (табл 5).

Таблица 5

Активность гексокиназы печени и мышц экспериментальных животных при введении диагликона

Препараты	Активность (МЕ)	
	глюкокиназы печени	Гексокиназы мышц
Интактная	128,10±4,50	118,95±3,25
Аллоксановый диабет + физ.р-р	105,80±2,70 [^]	98,70±4,10 [^]
Аллоксановый диабет + диагликон 50 мг/кг	140,55±3,45 ^{^^}	156,30±2,30 ^{*^^}
Аллоксановый диабет + диагликон 100 мг/кг	147,69±6,20 ^{^^}	161,10±3,68 ^{^^}

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05)

Следовательно, диагликон заметно активизирует глюкокиназу печени и, особенно, гексокиназу мышц. На основании полученных данных можно сказать, что в механизме гипогликемического действия лежит также ускоренное образование метаболически активной формы глюкозы, что приводит к усилению метаболизма глюкозы тканями.

В следующих сериях экспериментов была изучена токсикологические свойства диагликона. Результаты показали, что диагликон в изученных дозах (50 и 100 мг/кг) не приводит к острому и хроническому отравлению, не обладает кумулятивными, аллергическими, тератогенными и эмбриотоксическими свойствами. В отдельных сериях опытов, была изучена влияние диагликона на артериальное давление, дыхание, на функцию сердца, почек, ЦНС.

В экспериментах была изучена влияние БАД из цикория обыкновенного (*Cichorium intubus* L.) на уровень сахара в крови лабораторных животных на модели острой алиментарной гипергликемии. Установлено, что БАД цикория обыкновенного (*Cichorium intubus* L.) обладает заметным гипогликемическим эффектом при острой алиментарной гипергликемии.

Также выявлена, что БАД цикория является малотоксичным при однократном введении.

ВЫВОДЫ:

1. Эффективность диагликона подтверждена на различных моделях экспериментальной гипергликемии (острой алиментарной, аллоксановой, адреналиновой, оксихинолиновой).

2. Установлена, что в основе гипогликемического действия диагликона лежит усиление секреции инсулина, депонирование гликогена, а также замедление гликогенолиза

3. Диагликон являясь малотоксичным препаратом, при длительном введении хорошо переносится подопытными животными и не вызывает существенного изменения гематологических, биохимических показателей, а также патоморфологических изменений в тканях. Показано, что диагликон также не обладает эмбриотоксическими и тератогенными действиями.

4. Диагликон не оказывает заметного влияния на функции основных органов и систем экспериментальных животных.

5. БАД Цикория обыкновенного является малотоксичным при однократном введении, обладает заметным гипогликемическим действием при экспериментальной модели гипергликемии.

6. Диагликон и БАД на основе цикория, учитывая эффективность их гипогликемического действия и безвредность, предлагаются для применения в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа.

**ONE-OFF ADVICE TO THE SCIENTIFIC COUNCIL
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL
INSTITUTE ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

USMANOVA ZAKIRA USMANOVNA

**PHARMAKO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF BIOLOGICAL
ACTIVE SUBSTANCES SUM OBTAINED FROM ARTICHOKE
(HELIANTHUS TUBEROSUS L.) AND (CICHORIUM INTIBUS L.)**

14.00.17 - pharmacology and clinic pharmacology

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

Tashkent-2020

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.4.PhD/B233.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical Institute

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and education portal (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Fayzieva Ziyoda Turaevna**
doctor of medical science, assistant professor

Official opponents: **Allaeva Munira Jurakulovna**
doctor of biological science, assistant professor

Yakubova Lutfiya Karimjanovna
candidate of medical science, assistant professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

Defense will take place "30" 01 2020 1300 at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017. Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38; Fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.

The dissertation has been registered at the Information-resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 17). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on « 16 » 01 2020.
(protocol at the register No 15 dated « 16 » 01 2020).



I.I. Alimdjanov
Chairman of a one-time Scientific Council on award of scientific degrees, D.M.Sc., professor

E.S. Karieva
Scientific secretary of Scientific Council of the one-time on award of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

B.Sh. Shoislomov
Chairman of a one-time scientific seminar at Scientific Council on award of scientific degrees D.M.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to determine the pharmacotoxicological properties of the medicinal preparation Diaglicon, and also hypoglycemic action and acute toxicity of the biologically active additive (BAA) obtained from Chicory.

The object of the research is new plant preparation Diaglicon and biologically active additive (BAA) obtained from Chicory.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, there has been proved on the various models of hyperglycemia that the preparation Diaglicon has the effective hypoglycemic effect;

for the first time, there have been purposively determined the mechanisms of the hypoglycemic action of the preparation Diaglicon ;

there have been determined the pre-clinical toxicological properties of the preparation Diaglicon;

for the first time, there has been determined the absence of the pathomorphological changes in the studied organs of the experimental animals during using the preparation Diaglicon and there have been studied its functions;

there have been created the biologically active additives (BAA) on the base of the plant *Cichorium intubus L.* and substantiated its hypoglycemic effect.

Implementation of the research results.

There have been received the invention patent of the Republic of Uzbekistan № IAP05980 on the 20th of September, 2019 “Method of obtaining dry extract of *Cichorium intubus L.*, which has anti-diabetic effect”. As a result, there has been presented an opportunity to produce this medicinal preparation and make import-substituting anti-diabetic medicinal substance.

the biologically active additive (BAA) “ANTIDIABET” in the form of capsules is confirmed by the Agency “Uzstandart”. The standard of the enterprise is Tsh 26140431-001:2019, technological instruction is TI 26140431-001:2019, confirmed by the Republican Centre of the State Sanitary-Epidemiological Control of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan. As a result, there has been presented an opportunity to produce the biologically active additive (BAA) with the therapeutic-prophylactic action.

there have been confirmed the methodical recommendations “Experimental studying medicinal substances for correcting metabolic syndrome” (conclusion 8 Н-р/24 of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, the 21st of February, 2017).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation work consists of the Introduction, Literature Review, Description of the material and research methods, Experimental part, Conclusions, Inferences, List of used Literature and Appendices. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I част I part)

1. Усманова З.У., Алиев Х.У. Сачратки ўсимлигининг экстрактини қон ивиш тизимига таъсири //Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2007.-№2.-с.79-81.
2. Усманова З.У., Алиев Х.У. Сачратки ўсимлиги ва унинг қурут экстрактини пешоб ажралишига таъсири // Инфекция,иммунитет ва фармакология. –Тошкент, 2012.-№6.-с.93-97.
3. Усманова З.У., У.М.Жалилов.,Н.С.Файзуллаева. Оптимизация технологии сухого экстракта из корней цикория обыкновенного //Фармацевтика журнали. Тошкент, 2015.-№1.-с. 85-89.
4. Усманова З.У., Файзиева З.Т. The study of diabeni glikoinuvit and stevil-50 on various models of experimental hyperglycemia // Cambridge Journal of Education and Science.»Cambridge University Press». 2016.№1(15), January-June.-118-124.
5. Файзиева З.Т., Усманова З.У. Влияние Диабенита, Стевила-50 и Гликоинувита на биохимические процессы, протекающие в организме экспериментальных животных //Фармацевтический журнал. Ташкент-2018.-№1, с88-92.
6. Усманова З.У.,Хасанова Ш.А., Алиев Х.У. Оддий сачратки ва бўймадаров ўсимликларини диурезга таъсири //Кимё ва фармация-.1995. № 4, 5. -с 50.
7. Патент на изобретение РУз IAP05980 от 20.09.2019 г. /Способ получения сухого экстракта цикория обыкновенного, обладающего антидиабетической активностью/ Жалилов У.М,Усманова З.У.,Файзиева З.Т.,Туляганов Р.Т.,Файзуллаева Н.,Камбаров Х.Д.

II бўлим (II част II part)

8. Усманова З.У., Алиев Х.У. Сачратки ўсимлигининг фармакологиясини ўрганиш. //«Андижон тиббиёт институтининг 50 йиллигига бағишланган Республика илмий – анжумани»-Андижон,2006.-С. 376 – 378.
9. Усманова З.У., Абдуазимова Ф.,Бекбосинова А.,Алиев Х.У. К Фармакологии сухого экстракта корней цикория. // Международной научно-практической конференции «Фармация Казахстана: интеграция науки,образования и производства».- Чимкент, 2009.-С.376-379.
10. Усманова З.У., Ходжаева М.А. К стандартизации травы цикория обыкновенного, произрастающего в Узбекистане // Онтустік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясының хабаршысы.-Чимкент,2015.-№4(73). Том V. –С.3-8.
11. Усманова З.У., Файзиева З.Т. Влияние Диагликона на гемопозитивные биохимические показатели и гистоструктуру внутренних органов при

- длительном введении. // Журнал теоретической и клинической медицины.-Тошкент, 2017.-№1.-С. 37-40.
12. Усманова З.У., Файзиева З.Т.,Туйчиев С.Р.Влияние Диагликона на уровень глюкозы в крови при различных экспериментальных моделях гипергликемии //Материалы Международной научно-практической конференции посвященной памяти проф.Р.Дильбарханова» «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений». Алматы.2018. -С.281-286.
 - 13 Жалилов Ў.М., Файзуллаева., З.У.Усманова З.У. Ибн Сино асарларида келтирилган оддий сачратки ўсимлигидан гипогликемик таъсирга эга дори препаратлари технологиясига доир масалалар. //Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар” II илмий-амалий анжумани. Тошкент.2019. –С.18-21.
 - 14.Усманова З.У.,Алиев Х.У. Ибн Сино ишлатган сачратки ўсимлигини биологик активлиги.//Научно-практический международный журнал АВИЦЕННА.Ташкент,2005.-№3-4.-С.14-18.
 15. Усманова З.У.,Алиев Х.У. Сачратки ўсимлигининг юрак кон томир тизимига ва пешоб ажралишига таъсири //Профессор Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Табий хом ашёлари асосида дори воситаларининг олиниши,тахлили ва қўлланишидаги ютуқлар» мавзусидаги Республика илмий – амалий анжумани материаллари. Т. 2006.-С.233.
 - 16.Усманова З.У., Юлчиева М.Т. Маданийлаштирилган сачратки ўсимлигининг анатомик тузилиши //Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.2007.-С.203.
 - 17.Усманова З.У. Изучение биологической активности лекарственного растения цикория // Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент. 2007.-С.302.
 18. Усманова З.У. Ибн Сино қўллаган сачратки ўсимлигининг курук экстрактини яллиғланишга қарши таъсири //Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент.2007.-С.302.
 19. Усманова З.У.,БекбосиноваА. Сачратки ўсимлигининг курук экстрактини таблеткасини сурункали захарлилиги //Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент.2009.-С.349
 20. Усманова З.У., Алиев Х.У. Изучение общее действие и токсичность сухого экстракта цикория // «Тиббиётнинг долзарб муоммолари» XVII-илмий амалий-анжумани материаллари.-Урганч. 2010. –С.65.
 - 21.УсмановаЗ.У.,Ходжаева М.А. Сачратки ўсимлиги илдизининг курук экстрактини экспериментал гипергликемияга таъсири // Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и

- производства в фармации».-Ташкент.-2011.-С.418-419.
- 22.Ходжасва М.А.,Парпиева С.С. Усманова З.У. Ёнгок мева пушлогли кайнатмасини антимикроб таъсирини ўрганишга доир. Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.2011.-С.423-424.
23. Сайдалиева Ф.А.,Алиев Х.У.,Зайнутдинов А. Усманова З.У. Куштарча дамламасининг иситмага карши таъсирини ўрганиш // Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.2012.-С.490-492.
- 24.УсмановаЗ.У. Изучение противовоспалительного действие лекарственного растения Цикорий обыкновенный.// Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных. «Актуальные вопросы медицинской науки», Посвященная 85-летию профессора Е.Н.Дормидонтова. г.Ярославль.24-26 апреля 2013г.-С.22-23.
25. Усманова З.У., Алиев Х.У. Сачратки ўсимлиги дамламасини маркази асаб тизимига таъсири // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.-2014.-С.315-316.
- 26.Шильцова Н.В., Усманова З.У., Юсупова Д.А. К изучению фармакологических свойств растительного сбора, обладающего диуретической активностью // Материалы научно-практической конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.2014.- С.316-317.
- 27.Жалилов У.М., Усманова З.У.,Файзуллаева Н.С. Разработка технологии и изучение гипогликемической активности сухого экстракта из корней цикория обыкновенного // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.-Ташкент.- 2015.-С.112.
28. Усманова З.У., Файзиева З.Т. Изучение острой токсичности диалгикона Материалы XXX Всеукраинский научно-практической конференции с участием международных специалистов.-Харков. 2016.-С.200.
29. Усманова З.У. Файзиева З.Т. Якубова Л.К. Гипогликемическая активность и острая токсичность сухих экстрактов Цикория обыкновенного (*Cichorium intubus L.*) // «Материалы I международной научно-практической конференции».- Том 1.часть 2.- Харьков, 2017.- С.329.
30. Усманова З.У. Изучение нефропротекторного действия сухого экстракта Цикория обыкновенного. // Международный симпозиум «Актуальные проблемы химии,биологии и технологии природных соединений» Ташкент.- 2017.-С.406.
31. Усманова З.У. Файзиева З.Т. Сачратки курук экстрактини Аллоксанди диабет кечимига таъсири. // Международный симпозиум «Актуальные проблемы химии,биологии и технологии природных соединений» Ташкент.-2017. – С.408.

Автореферат «Фармацевтика» журнали таҳририягида таҳрирдан ўтказилди
ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 16.01.2020 й. Бичими 60x84^{1/16}.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табоғи 2,75.
Адади 100 нусха. Буюртма № 20.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
“Тошкент кимё-технология институти” босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.