

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

СУЛТАНОВА РАЪНО ХАКИМОВНА

РУХ ВА ВИСМУТНИНГ ЯНГИ КООРДИНАЦИОН
ПРЕПАРАТЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИЯСИ

14.00.17. – Фармакология ва клиник фармакология

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

УДК: 615.015.26

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Султанова Раъно Хакимовна Рух ва висмутнинг янги координацион препаратларини фармакологияси.....	3
Султанова Раъно Хакимовна Фармакология новых координационных препаратов цинка и висмута.....	21
Sultanova Rano Khakimovna Pharmacology of new coordinational preparations of zinc and bismuth.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of publications.....	43

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

СУЛТАНОВА РАЪНО ХАКИМОВНА

РУХ ВА ВИСМУТНИНГ ЯНГИ КООРДИНАЦИОН
ПРЕПАРАТЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИЯСИ

14.00.17. – Фармакология ва клиник фармакология

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Far55 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: Туляганов Рустам Турсунович
биология фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, доцент

Эргашева Мукарам Журабасвна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот: Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг « 14 » март 2020 йил соат 13:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (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 (1 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2020 йил « 2 » март кuni тарқатилди.
(2020 йил « 2 » март даги 1 рақамли реестр баённомаси).



А.Ф. Дусматов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раис ўринбосари, ф.ф.д., доцент

Ё.С. Қариева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, ф.ф.д., профессор

Б.Ш. Шонсломов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан келтирилган эпидемиологик кўрсаткичларга кўра меъда яра касаллиги дунёнинг тахминан 10-15% аҳолисида учрайди. Гастроэнтерология фармакотерапиясида эришилган ютуқларга қарамасдан, меъда яра касаллиги энг кенг тарқалган меъда ичак касалликларидан бири бўлиб, бемор ҳаётига хавф солувчи асоратларни ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Шунинг учун маҳаллий ҳам ашёлардан фойдаланилган ҳолда меъда ярасини даволаш учун қўлланиладиган препаратларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда меъда яраларини юқори самарали комплекс даволаш ҳамда олдини олиш борасида координацион бирикмалардан фойдаланишга тегишли кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада висмут ва цинк асосидаги координацион бирикмаларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, турли экспериментал яраларда ҳамда яллиғланиш жараёнларига таъсирини ўрганиш, безарарлиги белгилаш, ушбу дори воситаларининг ассортиментини кенгайтиришни тақозо этмоқда.

Республикамызда координацион бирикмаларнинг яратилиши натижасида аҳолини безарар ва арзон препаратлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида мувофиқ «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, яллиғланиш ва меъда яра касалликларини даволаш учун янги, юқори самарадорликка эга, хавфсиз ва арзон дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлари тўғрисида»ги қарори, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур соҳага 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

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Координацион бирикмаларни яратиш асосида меъда яраси ва яллиғланишни бартараф этувчи дори воситаларни яратиш ва мазкур дори воситаларни тиббиёт амалиётига татбиқ этиш бўйича республикамизда М.А.Азизов, Х.Х.Хақимов, Х.У.Алиев, А.А.Шабилалов, А.Б.Акбаров, А.Ф.Дусматов, Р.Т.Туляганов, Г.Э.Болтабоева, Р.А.Хусановаларнинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда.

Бу борада амалга оширилатган илмий изланишлар доирасида, меъда яра касаллиги ва яллиғланиш жараёнларига таъсир этувчи координацион бирикмаларни ўрганиш муҳим аҳамиятга эгадир. МДХ ва дунё миқёсида меъда ярасига қарши таъсирга эга дори воситаларни яратиш, уларни фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш бўйича Е.Е.Зацепин, С.Ю.Серебров, С.В.Оковитый, А.В.Стефанов, Р.У.Хабриев, А.В.Якубов, В.М.Подобед, L.Laine, G.Singh, C.Hawkey, A.C.Ford томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятга моликдир.

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, рух ва висмут асосида яратилган координацион бирикмаларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш ва янги дори воситаларни амалиётга жорий қилиш зарурияти юзага келмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Физиологик фаол моддалар ва биологик фаол қўшимчаларнинг фармако-токсикологиясини ўрганиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади рухнинг пиридоксин (пирацин - RG) ва висмутни гистидин (вигитрил) билан ҳосил қилган координацион бирикмаларининг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

вигитрилни формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланишда даволаш динамикасини ўрганиш;

экспериментал ҳайвонларда индометацин, маргимуш-кофеин, нейроген, гистамин ва этанол билан чақирилган гастропатияда вигитрилни қўллаш самарадорлигини аниқлаш;

вигитрил препаратини аналгетик фаоллигини, спазмолитик ва меъда-ичакнинг мотор-эвакуатор функциясига таъсирини баҳолаш;

пирацин - RGни формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланиш жараёнларига таъсирини ўрганиш;

пирацин-RGни холестерин, триглицерид ва β-липопротеидларнинг қондаги миқдорини экспериментал аллоксанли диабет ҳолатида таъсирини ўрганиш;

пирацин - RG ва вигитрилнинг безарарлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида пирацин - RG ва вигитрил препаратлари ҳамда лаборатория ҳайвонлари: оқ сичқон, оқ каламуш, денгиз чўчкаси, қуён ва мушуклар қўлланилган.

Тадқиқотнинг предмети пирацин - RG ва вигитрил координацион бирикмаларининг фармакологик таъсирини лаборатория ҳайвонларида турли патологик - яллиғланиш, меъда яра моделларида аниқлаш ҳамда пирацин - RG ва вигитрил препаратларининг безарарлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида фармако-токсикологик, биокимёвий, иммунологик, гистоморфологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор координацион бирикма вигитрилнинг яллиғланишга қарши фаоллиги мавжудлигини аниқланган ҳамда формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланишда диклофенак билан солиштирилганда самарали таъсирга эга эканлиги исботланган;

илк бор индометацин, маргимуш-кофеин, нейроген, этанол ва гистаминли гастропатияда вигитрил препаратини меъда шиллик қаватининг регенерация жараёнларини стимуляция қилишдаги самарадорлиги, тиббиёт амалиётида қўлланиладиган Де-нол препаратидан кам эмаслиги асосланган;

илк бор вигитрилнинг гастропротекторлик таъсири билан бирга оғриқ қолдирувчи, спазмолитик ва мотор-эвакуатор таъсирга эгаллиги аниқланган;

пирацин-RGнинг формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланишга қарши таъсир қилиши аниқланган;

пирацин - RGнинг холестерин, триглицерид ва β-липопротеидларни қондаги миқдорининг экспериментал аллоксанли диабетда гипополидемик таъсири аниқланган;

пирацин - RG зарарсизлиги ҳамда вигитрилнинг ўткир ва сурункали захарсизлиги, кумулятив, маҳаллий-қитиқловчи, аллергик хусусиятга эга эмаслиги, марказий ва вегетатив иннервацияга, шунингдек, ички органлар патоморфологиясига салбий таъсир этмаслиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

меъда шиллик қавати эрозив яра жароҳатини турли тажриба моделларида вигитрил препаратининг тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган Де-нол дори воситасидан кам бўлмаган гастропротекторлик хусусияти экспериментал асосланган;

пирацин - RG препаратининг гипополидемик хоссасига қўра қандли диабетнинг II-типида холестерин, триглицеридлар ва β-липопротеидлар кўрсаткичини пасайтирилганлиги исботланган;

пирацин - RG препаратининг яллиғланишга қарши фаоллиги меъда яра касалликларида қўлланиладиган дори воситалари билан бирга қўллаш истиқболи аниқланган;

вигитрил ва пирацин-RGнинг зарарсизлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот маълумотлари

лаборатория ҳайвонларининг етарли миқдордалиги, адекват фармакологик, токсикологик, биокимёвий ва иммунологик усулларни қўлланилганлиги, олинган натижалар статистик таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яллиғланиш ва меъда яраси натижасида юзага келган гастропатияда фармакологик самарадорлиги бўйича хорижий аналоглардан кам бўлмаган, иқтисодий жиҳатдан улардан устун бўлган пирацин - RG ва вигитрил координацион бирикмаларини фармакологик фаоллигини ва безарарлигини аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ушбу дори воситаларининг юқори самардорлиги исботланиб, тиббиёт амалиётда қўллаш учун жорий этилганлиги билан изоҳланади; бу эса яллиғланишга қарши ва яра битказувчи фармакотерапевтик таъсирли дори воситаларининг хориждан келтирилишини камайишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Рух ва висмутнинг янги координацион препаратлари фармакологияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Висмут (III)ни янги дори шаклининг ярага қарши фаоллигини экспериментал ўрганиш» илмий-услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 23 декабрдаги 8н-р/285-сон маълумотномаси). Натижада, меъда яра касаллигини ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш имконини берган;

вигитрил препарати учун ўтказилган клиник олди ҳисоботи «Дори воситаларини стандартлаш Илмий Маркази» томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада, меъда шиллик қаватининг яллиғланиш ва меъданинг турли кўринишидаги жароҳатларини даволаш имконини берган;

пирацин-RG 0,25% инъекцияси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан рўйхатдан ўтказилган (гувоҳнома, №00764/04/16). Натижада, мазкур препаратнинг рўйхатдан ўтказилиши гипополидемик самараси туфайли қандли диабетнинг II-типида комплекс қўллаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 13 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация иши бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та илмий мақола, 2 та хорижий мақола, 1 та илмий методик тавсиянома, 1 та монография чоп этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг биринчи боби иккита бўлимдан иборат: «**Меъда яра касаллигини даволашда қўлланиладиган дори воситалар**» ва «**Рух ва висмутнинг физиологик активлиги**» деб номланган бўлиб, меъда яра касаллиги, келиб чиқиш сабаблари ва уларнинг фармакотерапияси келтирилган. Рух сақловчи микроэлементлар ва висмут препаратларининг маҳаллий ва хорижий адабиётларининг таҳлили берилган бўлиб, жумладан висмут ва рух микроэлементларини меъда яраси ҳамда яллиғланишдаги тугган ўрнига оид адабиётлар таҳлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотда фойдаланилган материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида қўлланилган бирикмаларнинг умумий тавсифи ва фармакологик текшириш усуллари келтирилган.

Ўрганилаётган препаратларнинг умумий фармакологик баҳоланиши оқ сичқонлар, оқ каламушлар, денгиз чўчкаси, қуён ва мушуклардаги тажрибаларда ўтказилди.

Ўткир асептик яллиғланишни флогоген моддаларни (1% ли формалин ва 0,1% ли гистамин) оқ каламушларнинг оёқ аппоневрози остига бир маротаба 0,1-0,2 мл юбориш орқали Р.У.Хабриев (2005) таҳрири остида ёзилган «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»да келтирилган усуллар орқали ўрганилди.

Вигитрил препарати Де-нол (Astellas Pharma Europe B.V. (Нидерландия)) билан солиштирма тартибда меъда шиллик қаватида нейрогуморал-стресс ҳолатида келиб чиқадиган, меъда ярасига қарши таъсири оқ сичқонларда Л.А.Ефимов (2008) усулида, меъда шиллик қаватини деструктив ўзгаришларини давомийлигига ҳамда регенерация жараёнига таъсири К.А.Мещерская ва бошқалар (1968) усули орқали оқ каламушларга 8 кун давомида кунига 1 маҳал овқатланишдан олдин 15 мг/кг маргимуш ангидриди (As₂O₃) ва кофеин аралашмасининг 25 мг/кг дозада оғиз орқали юбориш орқали ўрганилди. Меъда ярасини индометацинли модели оқ сичқонни оғзи орқали 1 марта 60 мг/кг дозада юбориш орқали юзага келтирилди (С.Г.Крылов ва ҳаммуалиф., 2007). Тажрибани гистаминли модели эса оқ каламушларга 1 марта қорин бўшлиғига 6 мг/кг дозадаги 0,1% эритма кўринишида гистамин юбориш орқали келтириб чиқарилди (С.Г.Крылова ва ҳаммуалиф., 2007). Этанолли моделни (С.Г.Крылова ва ҳаммуалиф., 2007) усулида оқ каламушларга 95% ли этанолни бир марта

0,25 мл/кг массага юбориш орқали амалга оширилди.

Препаратнинг меъда ичак тизимининг мотор-эвакуатор вазифасига таъсирини оқ сичқонларда ва оқ каламушларда А.В.Стефанов (2002) таҳрири остида ёзилган «Доклинические исследования лекарственных средств» да келтирилган усул орқали ўрганилди.

Вигитрилнинг оғрикга сезувчанлигини ўрганиш оқ каламушларда А.К.Сангайло (1962) услубида лаборатория хайвони думига механик таъсир эттириш орқали ўрганилди.

Препаратни силлиқ мушакларга бўлган таъсири ингичка ичакда «in situ» тажрибада Р.Блаттнер (1984) усулида олиб борилди.

Препаратни организмдаги капиллярларни мустақкамлигига таъсири оқ сичқонларда К.И.Манакованинг (1954) ўзгартирилган усули асосида ўрганилди.

Пирацин – RG нинг гипополидемик хусусияти оқ каламушларда экспериментал аллоксанли диабетда ўрганилди. Ўткир аллоксанли диабет моделини А.В.Стефанов (2002) усули орқали келтириб чиқарилди. Тажрибада 16 соат давомида оч қолган лаборатория хайвонларни корин бўшлиғига 200 мг/кг дозада аллоксан юборилди, сўнгра препаратларнинг таъсири биокимёвий анализаторда Нума Lyzez Primus (С.В.Лелевич,2013), қондаги холестерин, триглицеридлар ва β - липопротеидларни миқдори ўрганилди.

Организмни иммунологик ҳолатига вигитрилнинг таъсири оқ сичқонларда Jerne ва Nordin (1963) усулида аниқланди.

Лаборатория хайвонлари мушуклар ва оқ каламушларда артериал босим ҳамда ЭКГ кўрсаткичлари ЭКСПЧ-1 электрокардиографида уретан билан 1 г/кг дозада наркоз чақириш орқали аниқланди.

Вигитрилнинг марказий нерв тизимига таъсири сичқонларга хлоралгидрат (300 мг/кг) ва гексенални (70 мг/кг) юбориш орқали ўрганилди (Т.А.Воронин, ва бошқалар. 2000).

Вигитрилнинг қонни ивиш жараёнига таъсири тажрибаларда тромбозластограф (анализатор гемостаза ТЕГ 5000, Haemoscope Corporation (США))да ўрганилди.

Пирацин - RG ва вигитрилнинг безарарлиги, уларнинг ўткир захарлиги, кумулятив таъсири ва сурункали захарлилигини ўрганиш орқали аниқланди. Тажрибалар Р.У.Хабриев(2005), «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» аниқланди.

Вигитрил препаратининг маҳаллий қитикловчи таъсири П.Михайлов (1985) усули орқали, аллергия хусусияти А.Д.Адо (1978) усулида ўрганилди.

Шунингдек, ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг «Фармакологик воситаларни клиникагача бўлган безарарлигини текшириб кўриш кўрсатмалари»га (2000) мос ҳолатда биокимёвий периферик қон таҳлили (Биохимический анализатор PRIME 30) ва ички аъзолар ҳамда

тўқималарнинг гистоморфологияси асосида сурункали захарлилиги аниқланди.

Олинган маълумотларни Windows Excel-2010 программасида Фишер-Стюдентнинг t-критериясини қўллаб вариацион статистик стандарт усуллар билан ишланди. Ўртача кийматлар $M \pm m$ (ўртача хатолик) кўринишида белгиланди. Ишончликни баҳолаш учун кузатув гуруҳидаги натижаларнинг фарқи Фишер мезони (мутлоқ кўрсаткичлар)дан фойдаланилди. $P < 0.05$ бўлганда натижалар ишончли диб ҳисобланди.

Диссертациянинг «Пирацин-RG ва вигитрилнинг специфик активлиги» деб номланган учинчи бобида изланиш натижалари келтирилган.

Вигитрилнинг яллиғланишга қарши таъсирини формалинли моделда ўрганиш, формалин юборишдан олдин ва формалин юборилгач 6 соатдан кейин, ҳамда 24 соат ўтиб, сувли плитизмометр ёрдамида онкометрик усулда каламушларнинг оёқ ҳажми ўлчанди. Олинган тажрибалардан кўриниб турибдики, назорат гуруҳидаги ўртача яллиғланишда лаборатория хайвонларининг оёқ ҳажми бошланғич кўрсаткичга нисбатан 100% (1,6 мл) ташкил этади. Формалинли яллиғланишда вигитрилни 10 мг/кг дозада юбориш натижасида яллиғланиш фаоллиги тегишли равишда 64 %га, вигитрилни 25 мг/кг дозада берилиши 62%га ва солиштирма тартибда олинган диклофенак (Radiks, ЧНПП Узбекистан) препарати юборилганда 69 % га бартараф этганлиги намойён бўлди. Юқоридаги натижаларга кўра формалинли яллиғланишда вигитрил 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозаларда, тиббиёт амалиётида қўлланиб келинаётган диклофенак каби самарадориликни кўриш мумкин (Жадвал 1).

1-жадвал
Вигитрилнинг формалин билан чақирилган яллиғланишга қарши таъсири ($M \pm m, n=6$)

Т/Р	Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг дозалари	Хайвонларининг ўртача оёқ ҳажми мл да.		Назоратга нисбатан каламушларнинг ўртача оёқ ҳажми млда		Яллиғланишга қарши таъсири, %да
		формалин юборишдан олдин (бошланғич)	формалин юборилгач 6 соатдан кейин	Мл	%	
1	Назорат, физ.эритма	0,80±0,01	1,6±0,12	0,8±0,057	100	-
2	Вигитрил, 10 мг/кг	0,84±0,03*	1,13±0,22*	0,29±0,054*	36	64
3	Вигитрил, 25 мг/кг	0,83±0,04*	1,25±0,12*	0,31±0,039*	37	62
4	Диклофенак 15 мг/кг	0,82±0,03*	1,3±0,32*	0,28±0,02*	31	69

Эслатма *- Назорат хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0.05$

Кейинги тажрибада флогоген китикловчи гистамин модели қўлланилди. Бунида назорат гуруҳидаги яллиғланиш лаборатория ҳайвонларнинг ўртача оёқ ҳажми бошлангич кўрсаткичга нисбатан 100 % (1,5 мл)ни ташкил этади. Гистаминли моделда вигитрил препарати 10 мг/кг дозада 56 %га ва 25 мг/кг дозада 60 %га, солиштирма тартибда олинган диклофенак препарати 66 % кўрсаткичга эга бўлди. Юқориги натижаларга кўра, гистаминли моделда вигитрилнинг 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозаларда сезиларли даражада яллиғланиш фаоллигини ошганлигини кўриш мумкин. Олинган натижа кўрсаткичлари 2-жадвалда тасвирлангандек статистик ишончли даражада назорат гуруҳига нисбатан фарқ қилишини кўриш мумкин. Ушбу моделда ҳам ўрганилган дозалар нисбатан бир бирига яқин бўлиб, тиббиёт амалиётида ишлатилиб келинаётган диклофенак препаратидан статистик фарқ қилмайди (Жадвал 2).

2-жадвал

Вигитрилнинг гистаминли яллиғланишга қарши таъсири (M±m, n=6)

T/P	Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг дозалари	Ҳайвонларнинг ўртача оёқ ҳажми мл да.		Назоратга нисбатан каламушларнинг ўртача оёқ ҳажми		Яллиғланишга қарши таъсири, %ларда
		Гистамин юборишдан олдин (бошлангич)	Гистамин юборилгач 1 соатдан кейин	Мл	%	
1	Назорат, физ. эритма	0,71±0,01	1,5±0,10	0,76±0,06	100	-
2	Вигитрил, 10 мг/кг	0,69±0,02*	1,18±0,12 *	0,34±0,03*	44	56
3	Вигитрил, 25 мг/кг	0,72±0,03*	1,15±0,08*	0,30±0,05*	40	60
4	Диклофенак 15 мг/кг	0,72±0,03*	0,98±0,05*	0,26±0,04*	34	66

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0,05$

Тадқиқотларимиз давомида вигитрил препаратининг меъда ярасига қарши таъсири ўрганилди. Ўрганилаётган препаратнинг меъда ярасини камайтириш ёки йўқотиш тажрибалари оқ сичқонлар ҳамда оқ каламушларнинг меъда шиллик қаватидаги деструкциялар сонининг камайишига қараб хулоса қилинди. Дастлабки тажрибалар стресс натижасида нейроген тартибда оқ сичқонлар ошқозонида яра ҳосил бўлиши ва уни вигитрил препарати билан даволашга қаратилди. Олинган натижаларга кўра вигитрил 10 мг/кг ва 25 мг/кгга (қунига 1 мартта) профилактика сифатида 5 кун давомида оғиз орқали юборилганда ярага қарши фаоллиги (ЯҚФ) 3,95 ва 12,25 га тенг эканлиги аниқланди. Солиштирма тартибда олинган Де-нол препарати 25 мг/кг дозада экспериментал яра деструкцияларининг битиш фаоллиги 6,62 ташкил этди. Вигитрил препарати 25 мг/кг дозада ЯҚФ фаоллиги бўйича Де-нол препаратидан юқори эканлиги аниқланди (Жадвал 3).

Нейроген моделда меъда шиллик қаватидаги яраларга вигитрилнинг таъсири (M±m, n=8)

T/P	Препарат ва доза, мг/кг	Яраси бор ҳайвонлар сони, %да	Яралар сони			Ўртача яралар сони M±m	ПИ	ЯҚФ
			йирик	чизикли	нуқталли			
1	Стресс+ физ.эритма	70	1,22±0.47	0.75±0.66	1.75±0.31	3.52±0.74	2.45	-
2	Стресс+ Вигитрил 10 мг/кг	50	0	0.51±0.29*	0.75±0.33*	1.25±0.37*	0.62	3.95
3	Стресс+ Вигитрил 25 мг/кг	40	0	0	0.54±0.44*	0.53±0.43*	0.24	12.25
4	Стресс+ Де-нол 10 мг/кг	50	0	0.25±0.33*	0.50±0.66*	0.75±0.66*	0.37	6.62

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0,05$

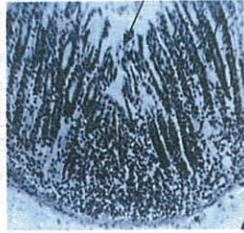
Маргимуш-кофеин чақирган меъда ярасига вигитрилнинг таъсирини ўрганишда назорат гуруҳида эрозия ўчоқлари ва кенг ярали қисмлари, шиллик қават некрози ва қон талашлар кузатилди. Тажрибада оқ каламушларнинг меъда ярасини вигитрил ва Де-нол билан даволаниш жараёнида маргимуш-кофеинга нисбатан интоксикация жараёнлари пасайди (4-жадвал). Бу лаборатория ҳайвонларида бошқа каламушларга нисбатан меъда яраси ва эрозиялар сони ва майдони камроқ ифодаланганини кўриш мумкин (расм №1). Хар бир лаборатория ҳайвонга нисбатан меъда яраси ва эрозиялар миқдорий жиҳатдан камайганлиги ва умумий меъда яраси майдонини назоратга нисбатан камайганлигини кўриш мумкин. Агар назорат гуруҳда Паулс индекси 17,6 га тенг бўлса, вигитрил ва Де-нолдаги микдор 4,22 ва 3,18 ни ташкил этганини кўриш мумкин. Ўрганилаётган препаратларнинг меъда ярасига қарши таъсири 5,3 ва 4,2ни ташкил этди. Демак, ўрганилаётган вигитрилни олган гуруҳдаги меъда ярасини битказувчи натижалар Де-нол препарати олган гуруҳ кўрсаткичларидан деярли фарқланмайди.

4-жадвал

Каламушлардаги маргимуш-кофеин билан чақирилган меъда шиллик қаватидаги яраларга вигитрилни таъсири (M±m; n=8)

T/P	Препарат ва доза, мг/кг	Яраси бор ҳайвонлар сони, %да	Яралар сони			Ўртача яралар сони M±m	ПИ	ЯҚФ
			йирик	чизикли	нуқталли			
1	маргимуш -кофеин+ физ. эритма	100	5.6±0.79	7.5±0.5	4.5±0.44	17.6±1.09	17.6	-
2	маргимуш-кофеин+ вигитрил 25 мг/кг	62	1.5±0.46*	2.1±0.63*	5.1±0.45*	8.5±0.56*	3.18	5.31
3	маргимуш-кофеин+ Де-нол 25 мг/кг	50	2.0±0.79*	2.9±0.53*	3.5±0.54	8.4±0.53*	4.22	4.19

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0,05$



Меъда яраси



Вигитрил билан даволанган яра

1-расм. Каламушлардаги маргимуш-кофеин билан чакирилган меъда шиллик каватидаги яраларга вигитрилни таъсири

Индометацин билан чакирилган меъда яраси моделида вигитрилнинг фармакологик фаоллиги ўрганилди. Вигитрил 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозаларда юборилганда оқ каламушларнинг меъда шиллик каватидаги меъда яраларининг умумий миқдорини камайтирди. Айниқса, препарат 25 мг/кг дозада юборилганда антиульцироген таъсири яққол намоён этганини кўришимиз мумкин бўлди. Бу дозада препаратни меъда ярасига қарши таъсири 2,26 даража фаоллигига эга бўлди. Де-нолдаги бу кўрсаткич 1,58 ни ташкил этди, яъни вигитрилга нисбатан камроқ фаолликни намоён этди (5-жадвал).

5-жадвал

Индометацин билан чакирилган меъда шиллик каватидаги яраларга вигитрилнинг таъсири ($M \pm m, n=8$)

Т/Р	Препарат ва доза, мг/кг	Яраси бор ҳайвонлар сони, %да	Яралар сони			Ўртача яралар сони $M \pm m$	ПИ	ЯҚФ
			йирик	чизикли	нуктали			
1	Индометацин + физ.эритма	100	9.52±0.74	0.75±0.33	15,2±1.48	31.2±1.86	31.25	-
2	Индометацин + Вигитрил 10 мг/кг	90	6.25±0.35*	4.22±0.52*	12,3±1.78*	22.75±1.91*	20.47	1.52
3	Индометацин + Вигитрил 25 мг/кг	80	5.53±0.46*	2.75±0.23*	9,4±0.88*	17.25±1.91*	13.8	2.26
4	Индометацин + Де-нол 25 мг/кг	90	6.54±0.55*	5.25±0.47*	10,2±1.35*	22.0±1.57*	19.8	1.58

Эслатма * - Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0.05$

Гастродуоденал комплексга гистаминни зарарловчи таъсири, аденилатциклаза тизимга фаол таъсири ва H^+ ионларининг ҳужайралар мембранасидан ўтишини ошириш хусусиятига эга бўлишига қаратилган. Олиб борилган тажрибалар шуни кўрсатдики, вигитрил препаратини 25 мг/кг дозада юборилганда унинг меъда ярасига қарши таъсирга эга эканлиги кўрилди. Ушбу дозада вигитрил нуктасимон ва чизиксимоон тартибдаги яра ўзгаришларни миқдорини пасайтирди, ҳамда катта яраларнинг

ривожланишини тўхтатди. Вигитрил препарати 25 мг/кг дозада яраларни ва ўртача меъда шиллик қаватининг майдонини камайтириш фаоллиги солиштирма тартибда олинган Де-нол препаратига нисбатан 1,7 марта юқори эканлиги аниқланди (6-жадвал).

6-жадвал

Гистамин билан чакирилган меъда шиллик каватидаги яраларга вигитрилнинг таъсири ($M \pm m, n=8$)

Т/Р	Препарат ва доза, мг/кг	Яраси бор ҳайвонлар сони, %да	Яралар сони			Ўртача яралар сони $M \pm m$	ПИ	ЯҚФ
			йирик	чизикли	нуктали			
1	Гистамин + физ.эритма	100	1,1±0.75	2.25±0.82	7.5±1.26	10.75±1.31	10.75	-
2	Гистамин+ Вигитрил 25мг/кг	83	0	0.25±0.16*	2.0±0.66*	2.25±0.55*	1.87	5.75
3	Гистамин + Де-нол 25 мг/кг	80	0.5±0.61*	1.25±0.16*	2.25±0.55*	4.0±0.74*	3.2	3.35

Эслатма * - Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0.05$

Вигитрилни меъда ярасига қарши таъсири оқ каламушларда этанол билан чакирилган меъданинг деструктив жароҳатланиши кечимида ўрганилган тажриба натижалари шуни кўрсатдики, вигитрил ўрганилган 25 мг/кг дозада, солиштирма гуруҳдаги Де-нол ҳам 25 мг/кг дозада юборилганда, яралар сонини, назорат гуруҳига нисбатан 50% га камайганлигини кўриш мумкин. Йирик ва чизикли яраларнинг сони вигитрил олган лаборатория ҳайвонларида назорат гуруҳига нисбатан 3-4 марта, Де-нол олган гуруҳда эса 2,5 марта камайганлигини кўриш мумкин. 7-жадвалдан кўриниб турибдики, вигитрил ўрганилган дозада барча турдаги этанолли жароҳатлар шаклларини ва миқдорини камайтиришига сабабчи бўлди. ЯҚФ эса вигитрилда 4,3 Де-нолда 3,7 тенглиги маълум бўлди. Бу эса, вигитрил препаратининг Де-нол каби назоратга гуруҳига нисбатан аниқлик даражасига эгаллигини кўрсатди. Бу препаратларнинг ярага қарши фаоллиги меъда шиллик қаватини ҳимояловчи тўсиғига боғлиқ эканлиги аниқланди. (7-жадвалда).

7-жадвал

Этанолли моделда ҳайвонлар меъда шиллик каватидаги яраларга вигитрилнинг таъсири ($M \pm m, n=8$)

Т/Р	Препарат ва доза, мг/кг	Яраси бор ҳайвонлар сони, %да	Яралар сони			Ўртача яралар сони $M \pm m$	ПИ	ЯҚФ
			йирик	чизикли	нуктали			
1	95% ли этанол+физ.эритма	100	5.3±0.36	6.7±0.83	3.0±0.4	15.0±1.72	15.0	-
2	Этанол+ вигитрил 25 мг/кг	50	1.7±0.17*	1.3±0.13*	4.0±0.71*	7.0±0.71*	3.5	4.3
3	Этанол+ Де-нол 25 мг/кг	50	2.0±0.51*	2.5±0.32*	3.5±0.56*	8.0±0.75*	4.0	3.7

Эслатма * - Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0.05$

Вигитрилни оғриқни сезувчанликка таъсирини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, назорат гуруҳдаги ҳайвонларда ўзгариш кузатилмади. Вигитрилни 25 мг/кг дозада юбориш таъсирида 45 минутдан сўнг оғриқни сезувчанликка таъсири назоратга нисбатан 33 % ошганлигини кўрсатди. Де-нол препаратини 25 мг/кг дозада юборилганда эса, назоратга нисбатан 33,5% ошганлиги ва бу жараён 2,5 соат давом этганини кўриш мумкин.

2-расмдан кўриниб турибдики, ўрганилаётган вигитрил препарати назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада оғриқни қолдирувчи таъсирга эга. Оғриқ қолдирувчи таъсири бўйича вигитрил препарати солиштирма тартибда олинган Де-нол препаратидан қолишмаслиги аниқланди.



2-расм. Вигитрилни оғриқни сезувчанликка таъсирини ўрганиш натижалари

Вигитрилнинг мотор-эвакуатор тизимига таъсирини ўрганиш жараёнида оқ сичқонларнинг ингичка ичагидаги озуқа назоратга нисбатан 8 см кўпроқ қолганлигини кўрсатди. Бунда вигитрил 25 мг/кг дозада ичак перистальтикасини стимуллаб, фаоллаштирилган кўмирнинг ҳаракатини 42,3% га оширди. Шу билан бирга тажрибалар оқ каламушларда ҳам ўрганилганда, вигитрил ўрганилаётган дозада юборилгандан 45 минут кейин ингичка ичакдаги фаоллашган кўмир ҳаракатини назоратга нисбатан 37,5 % га оширганлиги кузатилди.

Вигитрилнинг капиллярлар ўтказувчанлик тизимига таъсирини ўрганишда препаратнинг меъда ярасига бўлган таъсир механизми, баъзи капилляр ўтказувчанлигига боғлиқ эканлигига асосан аниқланди. Олинган натижаларга кўра препарат капиллярларнинг мустаҳкамлигига сезиларли таъсир этиб, меъда ярасини тикланиш жараёнида муҳим роль ўйнайди.

Вигитрилни силлиқ мушакларга таъсири оқ каламушлардан ажратиб олинган ёнбош ичагида ўрганилди. Тажрибаларда вигитрилни 4×10^{-4} г/мл дозада юбориб, сўнг барий хлорид билан чиқарилган ичак спазмида, ичакни қисқариши контролга нисбатан 21%га, 8×10^{-4} г/мл дозада 27.8% га камайтирди. Вигитрил ўрганилаётган концентрацияда ажратилган ичакда

спазмолитик таъсири яққол намоён бўлди.

Вигитрил препаратини антитело ҳосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) фаолиятига таъсири оқ сичқонларда ўрганилди. Бунда назорат гуруҳ хайвонлари қора талоғидаги иммункомпетент хужайраларни ўрганиш натижаларига кўра, АХҚХ сони қора талоқда $3200,0 \pm 105,9$ бўлса, 25/кг дозада вигитрил препарати юборилган тажрибадаги оқ сичқонларда иммункомпетент хужайраларнинг кўпайганлиги аниқланди. Яъни АХҚХ сони $8014,3 \pm 264,9$ гача ошган бўлиб, бу назорат гуруҳига нисбатан 2,50 га кўп демакдир.

Пирацин-RG препаратини формалин билан чақирилган яллиғланишга қарши таъсири оқ каламушларда ўрганилди. Тажрибада лаборатория хайвонларига формалинни юборишдан олдин ва формалин фонида препарат юборилгандан сўнг, 6 ва 24 соатдан сўнг сувли плитизмометр ёрдамида онкометрик усулда оқ каламушларнинг оёқ ҳажми ўлчанди. Ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, ўрганилган дозада пирацин-RG нинг назоратга нисбатан самарали эканлиги аниқланди. 8-жадвалдан кўриниб турибдики, назорат гуруҳидаги оқ каламушларнинг оёқ ҳажми яллиғланиш натижасида, бошланғич кўрсаткичга нисбатан 0,8 мл ни ёки 100% ташкил этади. Тажрибада диклофенак препаратини юбориш натижасида яллиғланишни бартараф этиш 69%ни ташкил қилган бўлса, пирацин - RG таъсирида бу кўрсаткич 75% га тенглиги намоён бўлди (8-Жадвал).

8-жадвал.

Пирацин - RGнинг формалин билан чақирилган яллиғланишга қарши таъсири ($M \pm m, n=6$)

Т/Р	Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг дозалари	Ҳайвонларининг ўртача оёқ ҳажми мл да.		Назоратга нисбатан каламушларнинг ўртача оёқ ҳажми мл да		Яллиғланишга қарши таъсири, %да
		формалин юборилган олдин (бошланғич)	формалин юборилган 6 соатдан кейин	мл	%	
1	Назорат, физ. эритма	0,80±0,01	1,6±0,12	0,81±0,05	100	-
2	Диклофенак 15 мг/кг	0,82±0,03*	1,32±0,32*	0,28±0,02*	31	69
3	Пирацин - RG 25 мг/кг	0,72±0,04*	1,16±0,02*	0,20±0,04*	25	75

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- $P < 0,05$

Гистамин билан чақирилган яллиғланиш жараёнига пирацин - RG препаратини таъсири 9-жадвалда келтирилган бўлиб, бунда назорат гуруҳидаги ўртача яллиғланиш моделида хайвонларнинг оёқ ҳажми бошланғич кўрсаткичга нисбатан 2 баробар ошганлигини кўрсатди. Диклофенак препаратини юбориш натижасида яллиғланиш 66 % га камайган

бўлса, пирацин - RG препаратини юбориш натижасига кўра яллиғланиш 77 % кўрсаткичга эга бўлди. Демак, гистамин билан чақирилган яллиғланишда пирацин - RG назоратга нисбатан самарадорлиги ва тиббиёт амалиётида қўлланилиб келинаётган диклофенак препаратидан қолишмаслиги аниқланди.

9-жадвал.

Пирацин-RGнинг гистамили яллиғланишга қарши таъсири (M±m, n=6)

T/P	Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг дозалари	Ҳайвонларнинг ўртача оёқ хажми мл да.		Назоратга нисбатан каламушларнинг ўртача оёқ хажми		Яллиғланишга қарши таъсири, %ларда
		Гистамин юборилган олдин (бошлангич)	Гистамин юборилган 1 соатдан кейин	Мл	%	
1	Назорат, физ.эритма	0,71±0,01	1,53±0,10	0,76±0,06	100	-
2	Диклофенак 15 мг/кг	0,72±0,03*	0,98±0,05*	0,26±0,04*	34	66
3	Пирацин RG 25 мг/кг	0,81±0,04*	1,45±0,28*	0,18±0,05*	23	77

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- P<0.05

Пирацин-RG препаратининг қондаги умумий липидлар таркибига таъсири, аллоксанли диабет моделида оқ каламушларда ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксанли диабет ҳолатида оқ каламушларда умумий холестерин миқдорини кескин 7,3 миқдорда ошиши белгиланди. Шу вақтни ўзида триглицеридлар 1,6 баробарга, β-липопротеидлар 1,4 баробарга ошди. Тажрибадаги ҳайвонларга аллоксанли диабет ҳолатида липонк кислотасини юбориш натижасида, умумий холестерин миқдорини 2,3 баробарга, триглицеридларни 1,2 баробарга, β-липопротеидлар кўрсаткичини 1,3 баробарга камайганлиги аниқланди. Аллоксанли диабетда пирацин-RG 0,25% ли эритмасини 15 мг/кг ва 25 мг/кг дозаларда, оқ каламушларнинг мушак орасига юборилганда, қондаги умумий холестерин миқдорини, назорат гуруҳига нисбатан 3 баробарга камайганлигини, триглицеридлар ва β-липопротеидлар миқдорини назорат кўрсаткичларига яқинлашганлигини кўрсатди. Тажрибаларда пирацин-RG нинг гипохолестеринемик таъсири тиббиёт амалиётида қандли диабетнинг иккинчи турида гипогликемик препаратлар билан биргаликда қўлланилиб келинаётган липонк кислотаси билан деярли бир хил эканлиги аниқланди. Пирацин-RG организмдаги липидлар алмашинувида ижобий таъсир этиши ва ўзининг гипополипидемик, гипохолестеринемик ва гипотриглицеридемик таъсири бўйича липонк кислотасидан қолишмаслиги, уни қандли диабетнинг 2 типиди липидлар алмашинувини коррекциялаш учун ишлатиш мумкинлигини кўрсатади (10-Жадвал).

Аллоксанли диабетда пирацин-RG препаратини қондаги липидларнинг миқдор кўрсаткичига таъсири (M±m; n=8)

T/P	Препаратлар	Липидлар кўрсаткичи		
		Холестерин, ммоль/л	Триглицеридлар, ммоль/л	β-липопротеидлар, г/л
1	Интакт	1,23 ± 0,14	2,22 ± 0,32	2,20 ± 0,17
2	Аллоксанли диабет + физ. эритма	9,01 ± 0,36	3,50 ± 0,33	3,19 ± 0,38
3	Аллоксанли диабет+липоик кислота 50 мг/кг	3,85 ± 0,18 *	2,82 ± 0,28	2,45 ± 0,15
4	Аллоксановый диабет + пирацин-RG - 15 мг/кг	4,01 ± 0,13 *	2,88 ± 0,18	2,65 ± 0,20
5	Аллоксанли диабет + пирацин-RG 25 мг/кг	3,88 ± 0,22 *	2,17 ± 0,30 *	2,75 ± 0,18

Эслатма *- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик- P<0.05

Диссертациянинг «Вигитрил ва пирацин-RG фармако-токсикологик характеристикаси» деб номланган тўртинчи бобида препаратларнинг безарарлиги келтирилган

Вигитрил препаратини ўткир захарлилиги оқ сичқонларга оғиз орқали ўрганилганда, кузатишлар давомида оқ сичқонларда ЛД₅₀-2750,8 (2625,1÷2876,5) мг/кг тенг бўлди. А.В.Стефанов классификацияси бўйича вигитрил препарати кам захарли хусусиятга эга моддалар синфига киради.

Пирацин-RGнинг ўткир захарлилиги 0,25% ли эритмасини мушак орасига юбориш орқали ўрганилди. Тажрибаларда оқ сичқонларда ЛД₅₀-671,03 (546,03÷796,03)мг/кг, оқ каламушларда ЛД₅₀-824,40 (699,49÷949,31)мг/кг га тенглиги аниқланди.

Умумий фармакологик текшируви шуни кўрсатдики, вигитрил препарати ўрганилган дозаларда маҳаллий китикловчи, аллергик ва кумулятив таъсирларини намён этмайди. Шунингдек марказий ва периферик нерв тизимига, юрак қон томир системасига ва қоннинг қуюлиш жараёнига таъсир кўрсатмайди.

Тажрибада оқ каламушларга вигитрил препарати олинган дозаларда 30 кун давомида оғиз орқали юборилганда ички органларда гистологик ўзгаришлар кузатилмади.

ХУЛОСАЛАР

1. Вигитрил нейроген, гистамин, индометацин, маргимуш-кофеин ва этанолли экспериментал меъда яраларини Де-нол препарати каби терапевтик самарасини яққол намён этади.
2. Вигитрил формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланиш жараёнига диклофенак препарати каби яллиғланишга таъсир кўрсатади.
3. Вигитрил аналгетик, спазмолитик ва ичакнинг перистальтикасига терапевтик дозада рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади. Препаратнинг бу

таъсирлари меъда шиллиқ қаватида ҳимоя пардасининг ҳосил бўлишини таъминлайди.

4. Вигитрил 25 мг/кг дозада маҳаллий китиқловчи, аллергияк, кумулятив таъсир кўрсатмайди, юрак қон томир, нерв ва иммун тизимига таъсир кўрсатмайди.

5. Пирацин-RG формалин ва гистамин билан чақирилган яллиғланиш жараёнига диклофенак препарати каби яллиғланишнинг экссудация ва пролиферацияни ривожланишини пасайтирувчи таъсир кўрсатади, бу эса яллиғланиш жараёнларида қўллашга имкон беради.

6. Аллоксанли диабетда мушак орасига пирацин-RG юборилганда, қондаги холестерин, триглицеридлар ва β -липопротеидлар миқдорини камайтиради. Бундай самарасига кўра, пирацин-RG қандли диабетни II-типида гиполлипидемик препаратлар билан комбинацияда қўллашда мақсадга мувофиқдир.

7. Ўткир захарлилиги бўйича вигитрил оғиз орқали юборилганда захарли таъсир этмайди, периферик қон томир тизимига, ички орган ва тўқималарни гистоморфологик ўзгаришларини келтириб чиқармайди. Пирацин-RG оқ сичқон ва каламушларга юборилганда захарли таъсир этмайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

СУЛТАНОВА РАЪНО ХАКИМОВНА

**ФАРМАКОЛОГИЯ НОВЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ЦИНКА И ВИСМУТА**

14.00.17. - Фармакология и клиническая фармакология

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

Ташкент-2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.4 PhD/Far55

Диссертация выполнена в Ташкентском Фармацевтическом институте.
Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском(резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» (по адресу www.ziynet.uz)

Научный руководитель: Туляганов Рустам Турсунович
доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: Аллаева Мунира Журакуловна
доктор биологических наук, доцент

Эргашева Мукарам Журабаевна
доктор биологических наук

Ведущая организация: Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « 14 » марта 2020 года в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбек, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-37-38, email: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 2 » марта 2020 года.
(Реестр протокола рассылки № 1 от « 2 » марта 2020 года).



А.Ф. Дусматов
зам. председателя научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.ф.н., доцент

Ё.С. Кариева
ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.ф.н., профессор

Б.Ш. Шансломов
председатель научного семинара при
научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения, язвенная болезнь желудка встречается примерно у 10-15 % населения земного шара. Несмотря на большие успехи в области фармакотерапии гастроэнтерологии за последние десятилетия, язвенная болезнь остаётся одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В связи с этим создание отечественных противоязвенных лекарственных средств является актуальной задачей.

Во всем мире для профилактики и высокоэффективного комплексного лечения регенерации и язвозаживления проводят большое количество научных исследований в том числе и посвященных исследованию координационных соединений. В связи с этим необходимо изучить влияние координационных соединений на течение различных язвенных образований и воспалительных процессов и изучение фармако-токсикологических свойств лекарств на основе микроэлементов цинка и висмута.

В рамках проводимых в республике реформ достигнуты определенные результаты в развитии отечественной фармацевтической промышленности и укрепления здоровья, которые повышают качество обеспечения населения качественными, безвредными и недорогими отечественными лекарствами. В четвертом направлении стратегий действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 года основными задачами определены «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского значения, реализация мер по недопущению необоснованного роста цен на них, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни...¹». В связи с этим разработка новых высокоэффективных препаратов для лечения воспаления и язвенной болезни желудка имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит также выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и Постановлении Президента ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистан УП-5707 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 - 2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развитие науки и технологий республики «VI. Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В создании лекарственных средств на основе координационных соединений, их внедрении в медицинскую практику и развитии этого направления в республике особое значение имеют научные работы М.А.Азизова, Х.Х.Хакимова, Х.У.Алиева, А.А.Шабилалова, А.Б.Акбарова, А.Ф.Дусматова, Р.Т.Туляганова, Г.Э.Болтабаева и Р.А.Хусаиновой.

Выбор и изучение противоязвенных и противовоспалительных лекарственных средств координационных соединений является весьма актуальным вопросом. Особого внимания заслуживают исследования направленные для изучения язвенных болезней и фармако-токсикологическое свойства проводились ведущими учеными стран СНГ и мира, такими как Е.Е.Зацепина, С.Ю.Сереброва, С.В.Оковитый, А.В.Стефанова, Р.У.Хабриевым, А.В.Якубов, В.М.Подобед, L.Laine, G. Singh, C. Hawkey, A.C. Ford.

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость изучить фармако-токсикологические свойства координационных соединений на основе цинка и висмута и внедрения новых лекарственных препаратов.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института по теме: «Фармако-токсикологическое изучение физиологически-активных веществ и биологически активных добавок».

Целью исследования является экспериментальное изучение фармако-токсикологических свойств координационных соединений цинка с пиридоксином (пирацин-RG) и висмута с гистидином (вигитрил) при различных экспериментальных моделях воспаления и эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования:

изучить противовоспалительную активность препарата вигитрил на формалиновой и гистаминовой модели;

определить эффективность при применении препарата вигитрила на моделях индометациновой, мишьяковисто-кофеиновой, нейрогенной, гистаминовой и этаноловой язвы желудка у экспериментальных животных;

оценить влияние препарата вигитрила на анальгетическую, спазмолитическую активность и действие на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта;

изучить противовоспалительное действие препарата пирацин-RG на формалиновой и гистаминовой модели;

изучить действие пирацин-RG на уровень холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов в сыворотке крови при экспериментальном аллоксановом диабете;

оценить острую токсичность пирацин-RG и безвредность вигитрила.

Объектом исследования служили пирацин-RG и вигитрил, лабораторные животные: белые мыши, белые крысы, морские свинки, кролики и кошки.

Предметом исследования явилось определение фармакологического действия координационного соединения препарата пирацин-RG и вигитрил на лабораторных животных на различных патологических моделях – воспаления, язв желудка, а так же оценки безопасности препаратов пирацин-RG и вигитрила.

Методы исследований. В экспериментах использованы фармако-токсикологические, биохимические, иммунологические, гистоморфологические и статистические методы.

Научная новизна заключается в следующем:

впервые доказано противовоспалительное действие препарата вигитрил на формалиновой и гистаминовой модели воспаления при сравнении с диклофенаком;

впервые доказано противоязвенное влияние координационного соединения вигитрил в сравнительном аспекте с известным препаратом Де-нол на индометациновой, мишьяковисто-кофеиновой, нейрогенной, этаноловой и гистаминовой моделях язв проявляющееся в виде защитной пленки на поверхности;

впервые выявлено анальгетическое, спазмолитическое и моторно-эвакуаторное действие вигитрила;

выявлено противовоспалительное действие препарата пирацин-RG на формалиновой и гистаминовой воспаления;

выявлено гиполипидемическое действие пирацина-RG на уровень холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов при экспериментальном аллоксановом диабете;

выявлена безвредность препаратов пирацин-RG и вигитрила в острых и субхронических токсикологических экспериментах, не оказывающих существенного влияния на вегетативную иннервацию, а также не вызывающих местно-раздражающего, кожно-резорбтивного и кумулятивного эффекта.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы результаты экспериментов по гастропротекторному действию вигитрила в сравнении с Де-нолом на различных моделях язвенных поражений желудка;

результаты экспериментальных исследований препарата пирацин-RG доказывают возможность использования в качестве гиполипидемического средства при сахарном диабете II-типа;

высокая активность противовоспалительного действия пирацина - RG, установлено для использования при воспалительных процессах;

на основании полученных результатов доказана безвредность препаратов вигитрил и пирацин-RG.

Достоверность результатов исследования подтверждается на достаточном количестве экспериментальных животных с использованием современных фармакологических, токсикологических, биохимических и иммунологических методов со статистической обработкой полученных результатов.

Научная и практическая значимость исследований. Научная значимость исследования заключается в выявлении противовоспалительных и противоязвенных свойств вигитрил и пирацин-RG с фармакологической активностью и безвредностью, не уступающих зарубежным аналогам и превосходящие их по экономической эффективности.

Практическая значимость исследования заключается в рекомендации по внедрению 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 фармакологии новых координационных препаратов цинка и висмута:

утверждены методические рекомендации «Экспериментальное изучение новой лекарственной формы висмута(III) с противоязвенной активностью» (заключение 8п-р/285 Министерство здравоохранения от 23 февраля 2012 года). Данные методические рекомендации предоставили возможность усовершенствования системы коррекции язвенной болезни желудка и ранней диагностики, а так же лечения развивающихся заболеваний;

в результате проведенных доклинических испытаний «Научным Центром стандартизации лекарственных средств» утвержден протокол препарата вигитрил (письмо Министерства Республики Узбекистан, №8н-3/280 от 15 октября 2019 года). В результате появляется возможность использовать в терапии при различных воспалениях и язвенных поражениях слизистой желудка;

зарегистрировано регистрационное удостоверение Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз зарегистрировано лекарственное средство 0,25% раствор пирацина-RG для инъекций (удостоверение №00764/04/16). Регистрация данного препарата предоставит возможность его использования в качестве комплексного гипополипидемического средства при сахарном диабете II-типа.

Апробации результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано более 27 работ, из них опубликовано 8 статей в научных

издательствах рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 1 научно-методическая рекомендация, 1 монография, 6 статьи в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обосновываются актуальность и необходимость проведенных исследований, охарактеризованы цели и задачи, объект и предмет исследований, указана соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, изложена научная новизна и практическое значение полученных результатов, внедрение результатов исследований в практику, а также приведены сведения по опубликованным работам и составу диссертации.

В первой главе диссертации, состоящая из двух подглав: «**Препараты принимаемые в терапии при язвенной болезни желудка**» и «**Физиологическая активность цинка и висмута**» приведены причины возникновения язвы желудка, а так же фармакотерапия этих болезней. Проведены анализы критериев и показателей рационального использования координационных препаратов содержащих цинк и висмут в отечественной и зарубежной литературе, показатели и последствия неэффективного использования лекарственных средств в медицине.

Во второй главе диссертации, называющейся «**Материалы и методы, использованные в исследованиях**» описаны фармакологические методы исследования применяемых в работе.

Оценку общих фармакологических свойств изучаемых препаратов проводили в опытах на мышах, крысах, морских свинок, кроликах и кошках.

Острое асептическое воспаление вызывали флогогенными (2% формалин и 0,1 % гистамин) веществами, путём введения однократно под апоневроз подошвы задней лапки 0,1-0,2 мл водного раствора по методике проф. Р.У.Хабриева (2005), описанной в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Противоязвенная активность вигитрила изучали с сравнением с Денолом (Astellas Pharma Europe B.V. (Нидерланды) на модели нейрогенного повреждения деструкций слизистой желудка животных на фоне стрессорного воздействия принадлежащей Л.А.Ефимова (2007), которую вызывали частичной иммобилизацией мышей на 22 ч путём повешивания за шейную складку. Длительность течения деструктивных изменений слизистой оболочки желудка, которая позволяет более правильно оценить влияние

препаратов на процесс регенерации модель вызывали по методу по методу описанной в работе К.А.Мещерской (1968) на крысах, которым вводили ежедневно в течение 8 дней 1 раз в день, до кормления орально смесь раствора мышьяковистого ангидрида (As_2O_3) из расчёта 15 мг/кг с кофеином в дозе 25 мг/кг. Индометациновую модель вызывали путём однократного орального введения белым мышам индометацин в дозе 60 мг/кг (С.Г.Крылова с соавт., 2007). Гистаминовую модель вызывали однократным внутрибрюшинным введением белым крысам гистамин в дозе 6 мг/кг в виде 0,1% раствора (С.Г. Крылова с соавт., 2007). Этаноловую модель язвы желудка вызывали методом описанным в работе С.Г.Крылова с сотрудниками (2007), путём однократного орального введения белым крысам 95% этанола однократно (0,25 мг/кг на массу животного).

Влияние препарата на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта изучали по методу А.В. Стефанова (2002) на белых мышах белых крысах, описанному в «Доклинических исследованиях лекарственных средств».

Изучение влияние вигитрила на порог болевой чувствительности у крыс определяли путём механического раздражения хвоста при помощи специального устройства по методу А.К.Сангаило (1962).

Влияние вигитрила на гладкую мускулатуру изучали на подвздошной кишки крыс «in situ» по методике Р.Блаттнер (1984).

Для изучения капилляроукрепляющего действия опыты проводили на белых мышах по видоизменённой методике К.И. Манаковой (1954).

Гиполипидемические свойства препарата пирацин-RG изучали белых крысах на экспериментальном аллоксановом диабете. Модель острой гипергликемии вызывали по методике Стефанова А.В. (2002). Подопытные животные голодали в течении 16 часов, а затем получали аллоксан однократно внутрибрюшино в дозе 200 мг/кг. В сыворотке крови белых крыс определяли содержание общего холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов на биохимическом анализаторе Huma Lyzer Primus (Лелевич С.В., 2013).

Изучение влияние вигитрила на иммунологическое состояние проводили по методике Jerne и Nordin (1963).

Влияние на уровень артериального давления и ЭКГ у кошек и белых крысах определяли на электрокардиографе ЭКСПЧ-1 при уретановом наркозе.

Влияние вигитрила на ЦНС оценивалось введении его с хлоралгитратом (300 мг/кг) и гексеналом (70 мг/кг) мышам. (Т.А.Воронина, и др. 2000).

В отдельной серии опытов изучали влияние препарата вигитрил на свёртываемость крови методом тромбозластографии (анализатор гемостаза TEG 5000, Naemoscope Corporation (США)).

Безвредность препаратов вигитрил и пирацин-RG определяли исследуя острую токсичность, кумулятивные свойства, и субхроническую токсичность. Опыты проводили по методике Р.У.Хабриева(2005),

«Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Местно-раздражающее действие препарата вигитрил изучали по методу описанному в работе П.Михайлова (1985), аллергические свойства изучали методом А.Д.Адо (1978).

Кроме того, определялась субхроническая токсичность с последующим гематологическим, биохимическим анализом периферической крови и гистоморфологическим изучением внутренних органов и тканей животных, в соответствии с «Инструкции по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств» выпущенные ФК МЗ РУз (2000).

Морфологический состав периферической крови крыс изучали общепринятыми пробирочными методами по следующим показателям: гемоглобин, г/л; эритроциты* 10^{12} , ретикулоциты, ‰; тромбоциты * 10^9 ; лейкоциты * 10^9 ; и лейкограмме. Тромбоциты и ретикулоциты считали с помощью разведение жидкости В.С.Ронина (1983).

С использованием программы Windows Excel-2010 и результаты подвергались обрабатывали методом вариационной статистики t-критериев по Фишеру-Стьюденту с определением среднего квадратического отклонения с средней арифметической ошибки ($M \pm m$), критерия достоверности различий по критериями Фишера (t) и степени достоверности ($P < 0.05$).

В третьей главе диссертации, называющая «Специфическая активность препаратов пирацин-RG и вигитрил» приведены результаты исследования.

Для изучения противовоспалительных свойств препарата вигитрил измеряли объёма лапки после введения формалина онкометрически с помощью водного плитизмометра до введения флогогенного вещества и через 6 и 24 часа после введения. Как видно из таблицы № 1, у крыс контрольной группы средний прирост лапок по отношению к исходному уровню на высоте формалинового воспаления составляет 100% (0,8 мл).

Таблица-1
Влияние вигитрила на течение формалинового воспаления ($M \pm m$, n=6)

№	Изучаемые препараты и их дозы.	Средний объём лапок животных, в мл.		Средний объём лапок крыс по отношению к контрольному		Противо-воспалительный эффект, в %
		до введения формалина (исходный)	через 6 часа после введения формалина	Мл	%	
1	Контроль, физ. раствор	0,80±0,01	1,6±0,12	0,8±0,057	100	-
2	Вигитрил, 10 мг/кг	0,84±0,03*	1,13±0,22*	0,29±0,054*	36	64
3	Вигитрил, 25 мг/кг	0,83±0,04*	1,25±0,12*	0,31±0,039*	37	62
4	Диклофенак 15 мг/кг	0,82±0,03*	1,3±0,32*	0,28±0,02*	31	69

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при $P < 0.05$

На формалиновой модели под влиянием вигитрила в дозе 10 мг/кг 64%, вигитрил в дозе 25 мг/кг -62%, диклофенак (Radiks, ЧНПП Узбекистан) 69%. Исходя из вышеуказанного на формалиновой модели препарат вигитрил в дозе 10 мг/кг оказывает выраженное противовоспалительное действие, чем при 25 мг/кг. Что имеет немаловажную роль при воспалительных процессах язвы желудка.

Влияние вигитрила на течение гистаминового воспаления приведено в 2-таблице. У крыс контрольной группы средний объем лапок по отношению к исходному уровню на высоте гистаминового воспаления составляет 100% (0,8 мл). На гистаминовой модели вигитрил менее эффективен в дозе 10 мг/кг чем при 25 мг/кг. Под влиянием вигитрила противовоспалительный эффект отставал в дозе 10 мг/кг 56%, вигитрила в дозе 25 мг/кг -60%, диклофенак в дозе 15 мг/кг -66%.

Исходя из вышеуказанного, можно сказать, что вигитрил в дозе 25 мг/кг и более эффективен на формалиновой модели, чем при применении вигитрила в дозе 10 мг/кг и не уступает диклофенаку.

Таблица-2

Влияние вигитрила на течение гистаминового воспаления (M±m, n=6)

№	Исследуемые препараты и их дозы.	Средний объем лапок животных, в мл.		Средний объем лапок крыс по отношению к контрольному		Противовоспалительный эффект, в %
		До введения гистамина (исходный)	Через 1 часа после введения гистамина	Мл	%	
1	Контроль, физ. раствор	0,71±0,01	1,5±0,10	0,76±0,06	100	-
2	Вигитрил, 10 мг/кг	0,69±0,02*	1,18±0,12 *	0,34±0,03*	44	56
3	Вигитрил, 25 мг/кг	0,72±0,03*	1,15±0,08*	0,30±0,05*	40	60
4	Диклофенак 15 мг/кг	0,72±0,03*	0,98±0,05*	0,26±0,04*	34	66

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при P<0.05

Далее была изучена противоязвенная активность. Исследование было основано на уменьшении и устранении язвенных поражений вызванных экзогенными и эндогенными факторами. На первичных стадиях опытов при нейрогенных стрессах у белых мышах в желудке появились язвы которые лечили препаратом вигитрил. Вигитрил вводили 1 раз в день в дозе 10 мг/кг и 25 мг/кг, в течении 5 дней, составляет 3,95 и 12,25 единиц соответственно. В аналогических условиях изучали влияние Де-нола на нейрогенное поражение слизистой оболочки желудка. Противоязвенная активность Де-нола в дозе 25 мг/кг составляла 6,62 единицы соответственно. Исходя вышеуказанного можно сказать что, вигитрил в дозе 25 мг/кг у мышей на нейрогенной модели проявляет более выраженное гастропротекторное действие, чем препарат Де-нол (3-таблица).

Таблица-3

Влияние вигитрила на развитие язвенных деструкций на моделях нейрогенного повреждения слизистой оболочки желудка (M±m, n=8)

№	Гр-ка наблюдения, доза, мг/кг	Кол-во жив-х с язвами, в %	Кол-во язв			Среднее кол-во язв M±m	ИП	ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Стресс+ физ. раствор	70	1±0,47	0,75±0,66	1,75±0,31	3,5±0,74	2,45	-
2	Стресс+ Вигитрил 10 мг/кг	50	0	0,5±0,29*	0,75±0,33*	1,25±0,37*	0,62	3,95
3	Стресс+ Вигитрил 25 мг/кг	40	0	0	0,5±0,44*	0,5±0,43*	0,2	12,25
4	Стресс+ Де-нол 25 мг/кг	50	0	0,25±0,33*	0,50±0,66*	0,75±0,66*	0,37	6,62

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при P<0.05

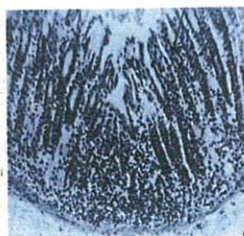
На модели мышьяковисто-кофеиновой язвы. У всех крыс контрольной группы обнаруживались эрозивные очаги и обширные участки изъязвления, некроз слизистой оболочки и кровоизлияния. У белых крыс в период лечения вигитрилом и Де-нолом отмечалось исчезновение явления вызванного интоксикацией мышьяком (4-таблица). В этой группе язвенные поражения поверхности желудка отсутствовали более, чем у половины животных у остальных крыс число язв и эрозий было значительно меньше (рис-1). Отмечено так же, значительное уменьшение язв на одну крыс и выраженное уменьшение средней площади изъязвления по отношению к контролю. Так, если у контрольной группы крыс индекс Паулса равнялся 17,60 единиц, то у животных получавших препараты вигитрил и Де-нол индекс Паулса составлял 4,20; и 3,18 единиц соответственно. Противоязвенная активность изучаемых препаратов соответственно составляла 5,31-4,19. На основании полученных данных можно заключить, что изучаемый препарат вигитрил по противоязвенному действию, на модели мышьяковисто-кофеиновой язвы желудка не уступает известному препарату Де-нол.

Таблица-4

Влияние вигитрила на развитие мышьяковисто-кофеинового повреждения слизистой оболочки желудка (M±m, n=8)

№	Гр-ка наблюдения, доза, мг/кг	Кол-во жив-х с язвами, в %	Кол-во язв			Среднее кол-во язв M±m	ИП	ПА
			Крупные	полосовидные	точечные			
1	Мышьяк-кофеин+ физ. раствор	100	5,6±0,79	7,5±0,5	4,5±0,44	17,6±1,09	17,6	-
2	Мышьяк- кофеин+ Вигитрил 25 мг/кг	62,5	1,5±0,46*	2,1±0,63*	5,1±0,45*	8,5±0,56*	3,18	5,31
3	Мышьяк- кофеин+ Де-нол 25 мг/кг	50	2,0±0,79*	2,95±0,53*	3,5±0,54*	8,45±0,53*	4,2	4,19

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при P<0.05



Язва желудка



Заживлённая язва после лечения вигитрилом

Рис-1. Влияние вигитрила на язву желудка у крыс обусловленные мышьяком с кофеином

Препарат вигитрил в дозе 10 и 25 мг/кг уменьшает степень поражения слизистой оболочки желудка на всех видах язвенных деструкций и общего количества язв на одно животное у мышей. Наиболее выраженное антиульцерогенное действие отмечается при введении вигитрила в дозе 25 мг/кг. Препарат в этой дозе оказывает высокую (2,26) противовоспалительную активность. Применение Де-нола приводило к аналогичным положительным изменениям исследуемых параметров, но они были менее выражены, чем у вигитрила. Противоязвенная активность Де-нола на модели индометациновой язвы желудка составила соответственно 1,58 единиц (5-таблица).

На основе вышеизложенного можно заключить, что изучаемые препараты на различных моделях язвенных поражений обладают выраженным противовоспалительным эффектом и к тому же являются малотоксичными.

Таблица-5

Влияние вигитрила на модели индометацинового повреждения слизистой оболочки желудка (M±m, n=8)

№	Гр-ка наблюдения, доза, мг/кг	Кол-во жив-х с язвами, в %	Кол-во язв			Среднее кол-во язв M±m	ИП	ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Индометацин + физ.раст.	100	9.5±0.74	0.75±0.33	15±1.48	31.25±1.86	31.25	-
2	Индометацин + Вигитрил 10 мг/кг	90	6.25±0.35*	4.5±0.52*	12±1.78*	22.75±1.91*	20.47	1.52
3	Индометацин + Вигитрил 25 мг/кг	80	5.5±0.46*	2.75±0.23*	9±0.88*	17.25±1.91*	13.8	2.26
4	Индометацин + Де-нол 10 мг/кг	90	6.5±0.55*	5.25±0.47*	10.25±1.35*	22.0±1.57*	19.8	1.58

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при P<0.05

Как известно, повреждающее действие гистамина на гастродуоденальный комплекс обусловлено его активирующим влиянием на аденилатциклазную систему и способностью повышать проницаемость мембран клеток для ионов H⁺. Проведённые опыты показали, что в данных условиях 5-кратное профилактическое введение вигитрила в дозах 25 мг/кг проявляет выраженную противовоспалительную активность. Вигитрил в этой дозе проводил к снижению количества точечных и полосовидных деструкций, а также к ингибированию развития крупных язв. Сравнивая эффективность вигитрила в дозах 25 мг/кг с гастропротекторной активностью Де-нола в дозе 25 мг/кг, можно сделать вывод о сопоставимости полученных результатов. Активность вигитрила в дозе 25 мг/кг составило 5,75 единиц, в аналогичных условиях у Де-нола 3,35 (6-таблица).

Таким образом, вигитрил на моделях гистаминового поражения слизистой оболочки желудка проявляет противовоспалительную активность и заметно превосходит Де-нол.

Таблица-6

Влияние вигитрила на развитие гистаминового повреждения слизистой оболочки желудка (M±m, n=8)

№	Гр-ка наблюдения, доза, мг/кг	Кол-во жив-х с язвами, в %	Кол-во язв			Среднее кол-во язв M±m	ИП	ПА
			Крупные	полосовидные	точечные			
1	Гистамин + физ. раст.	100	1±0.75	2.25±0.82	7.5±1.26	10.75±1.31	10.75	-
2	Гистамин+ Вигитрил 25 мг/кг	83.33	0	0.25±0.16*	2.0±0.66*	2.25±0.55*	1.87	5.75
3	Гистамин+ Де-нол 25 мг/кг	80	0.5±0.61*	1.25±0.16*	2.25±0.55*	4.0±0.74*	3.2	3.35

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при P<0.05

На этаноловой модели как видно из 7-таблицы, вигитрил в изученных дозах приводил к снижению количества всех форм деструкции в слизистой оболочки желудка. Противоязвенная активность вигитрил на фоне этанола была равна 4,3, Де-нола 3,7, что говорит о том что вигитрил подобно Де-нолу достоверно ингибировал развитие крупных язв, по сравнению к контрольной группой. Опыты показали, что профилактическое 5-х кратное введение вигитрила и Де-нола, проводило к заметному снижению степени и тяжести повреждений. Противоязвенное действие изучаемых препаратов, по-видимому связано с усилением защитного барьера слизистой оболочки желудка (таблица-7).

В результате исследования анальгетической активности было установлено, что порог болевой чувствительности у контрольных животных оставался таким же, как до введения дистиллированной воды.

Таблица-7

Влияние вигитрила на развитие этанолового повреждения слизистой оболочки желудка ($M \pm m$, $n=8$)

№	Гр-ка наблюдения, доза, мг/кг	Кол-во жив-х с язвами, в %	Кол-во язв			Среднее кол-во язв $M \pm m$	ИП	ПА
			крупные	полосовидные	Точечные			
1	Этанол+ физ. раствор	100	5.3±0.36	6.7±0.83	3.0±0.4	15.0±1.72	15,0	-
2	Этанол+ Вигитрил 25 мг/кг	50	1.7±0.17*	1.3±0.1*	4.0±0.7*	7.0±0.7*	3.5	4.3
3	Этанол+ Де-нол 25 мг/кг	50	2.0±0.51*	2.5±0.32*	3.5±0.56*	8.0±0.75*	4.0	3.7

Примечание: * - достоверная разница от контрольной группы ($P < 0,05$)

Через 45 минут под влиянием вигитрила в дозе 25 мг/кг отмечается повышение порога болевой чувствительности по отношению к контрольной группе на 33 %. Болеутоляющее действие препарата продолжается более 2 часов. В аналогичных условиях порог болевой чувствительности после введения Де-нола в дозе 25 мг/кг по отношению к исходному уровню составлял 33.5% и длился в течение 2,5 часа.

Как видно из рисунка-2 изучаемый препарат вигитрил обладает заметным болеутоляющим действием и не уступает по этому показателю болеутоляющему действию Де-нолу.

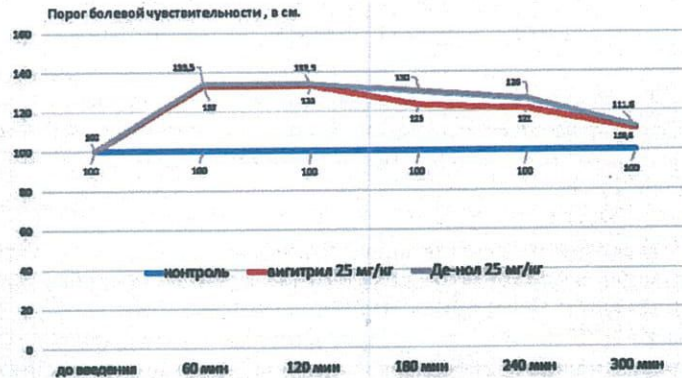


Рис.2. Результаты изучения вигитрила на порог болевой чувствительности

Изучение влияния вигитрила на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ опыты показали, что у мышей пассаж корма в кишечнике находился на 8 см дольше чем в контроле, то есть вигитрил в дозе 25 мг/кг стимулировал перистальтику кишечника и увеличивал пробег активированного угля на 42.3 % (на 27 см против 19 см в контроле). После введения вигитрила в изученных дозах (25 мг/кг) увеличивал пробег активированного угля у крыс

соответственно 37.5 % по отношению к контрольному.

Следовательно, вигитрил в терапевтической дозе стимулирует перистальтику кишечника и увеличивает пробег активированного угля, как у мышей, так и у крыс.

Изучение влияния препарата на проницаемость капилляров. Для выявления некоторых сторон механизма противоязвенного препарата вигитрил определённую роль играет влияние препарата на проницаемость капилляров и было изучено что, вигитрил обладает некоторым капилляроукрепляющим действием, и может играть определённую роль в противоязвенном эффекте препарата.

Влияние вигитрила на гладкую мускулатуру изучали на изолированном отрезке подвздошной кишки крыс. Спазм кишечника вызванных хлористым барием в концентрации 4×10^{-4} г/мл уменьшает величину сокращения кишечника, по сравнению с контрольным на 21%, а в дозе 8×10^{-4} г/мл на 27.8%. Следовательно, вигитрил в изученных концентрациях на изолированном кишечнике крыс обладает отчётливым спазмолитическим действием.

Влияние на антителообразующие клетки (АОК) препарата вигитрил было изучено на белых мышах. При изучении в селезёнке иммунокомпетентных клеток число АОК в селезёнке было равно $3200,0 \pm 105,9$, а животным которым вводили вигитрил в дозе 25 мг/кг повысил число иммунокомпетентных клеток. При этом число АОК было повышено до $8014,3 \pm 264,9$, это же на 2,5 раза больше чем в контрольном.

Для изучения противовоспалительных свойств препаратов пирацин-RG измеряли объёма лапки после введения формалина производился онкометрически с помощью водного плитизмометра до введения флогогенного вещества и через 6 и 24 часа после введения флогогенных агентов. Как видно из таблицы-8, у крыс контрольной группы средний прирост лапок по отношению к исходному уровню на высоте формалинового воспаления составляет 100% (0,8 мл). При формалиновой модели при применении диклофенак 75%, пирацин-RG 65%. (8-таблица).

Таблица-8

Противоспалительное действие пирацина-RG вызванное формалином ($M \pm m$, $n=6$)

№	Изучаемые препараты и их дозы.	Средний объём лапок животных, в мл.		Средний объём лапок крыс по отношению к контрольному		Противоспалительный эффект, в %
		до введения формалина (исходный)	через 6 часа после введения формалина	Мл	%	
1	Контроль, физ.раствор	0,80±0,01	1,6±0,12	0,8±0,057	100	-
2	Пирацин RG 25 мг/кг	0,82±0,03*	1,3±0,32*	0,28±0,02*	35	65
3	Диклофенак 15 мг/кг	0,72±0,04*	1,16±0,02*	0,20±0,04*	25	75

Примечание * - достоверно по отношению к контрольному, при $P < 0,05$

Влияние вигитрила на течение гистаминового воспаления приведено в 9-таблице. У крыс контрольной группы средний прирост лапок по отношению к исходному уровню на высоте гистаминового воспаления составляет 100% (0,8 мл). Препарат пирацин по отношению к контролю проявляет выраженный эффект и не уступает препарату диклофенак. Под влиянием диклофенак в дозе 15 мг/кг -77%, пирацин-RG 66 %. Исходя из вышеуказанного, можно сказать, что, пирацин-RG обладает менее выраженным противовоспалительным действием на формалиновой модели, чем на гистаминовой модели и не уступает диклофенаку.

Таблица-9

Влияние пирацина-RG на течение гистаминового воспаления ($M \pm m$, $n=6$)

№	Исследуемые препараты и их дозы.	Средний объем лапок животных, в мл.		Средний объем лапок крыс по отношению к контрольному		Противовоспалительный эффект, в %
		До введения гистамина (исходный)	Через 1 часа после введения гистамина	Мл	%	
1	Контроль, физ. раствор	0,71±0,01	1,5±0,10	0,76±0,06	100	-
2	Пирацин RG 25 мг/кг	0,72±0,03*	0,98±0,05*	0,26±0,04*	34	66
3	Диклофенак 15 мг/кг	0,81±0,04*	1,4±0,28*	0,18±0,05*	23	77

Примечание *- достоверно по отношению к контрольному, при $P < 0,05$

Результаты на содержание общих липидов в сыворотке крови экспериментальных животных при аллоксановом диабете изучаемых препаратов приведены ниже.

Как видно из 8-таблицы, у крыс с аллоксановым диабетом отмечается резкое увеличение уровня общего холестерина в 7,3 раза относительно значений интактных крыс. В то же время содержание триглицеридов возрастало в 1,6 раза, а уровень β -липопротеидов имел тенденцию к увеличению в 1,4 раза соответственно. Подопытным животным в течение аллоксанового диабета липоевая кислота снижала высокий уровень общего холестерина в 2,3 раза. Однако, несмотря на это, его значения достоверно превышали данные интактных крыс в 3,1 раза. Одновременно данный препарат уменьшал высокий уровень триглицеридов в 1,2 раза, а уровень β -липопротеидов в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом в 1,3 раза, приблизив их к значениям интактных крыс. Исследования показали что, при аллоксановом диабете препарат пирацин-RG 0,25% раствор для инъекций снижал высокий уровень общего холестерина в сыворотке крови крыс в 2,2 и 2,3 раза, соответственно дозам 15 и 25 мг/кг массы тела. Однако, гипохолестеринемический эффект Пирацин-RG был идентичен липоевой кислотой. Пирацин -RG в дозе 25 мг/кг достоверно снижал уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом. Причем, его действие было существенно ниже липоевой кислоты. При применении

пирацин -RG у крыс с аллоксановым диабетом мы наблюдали лишь тенденцию к снижению содержания высокого уровня β -липопротеидов.

Следовательно, использованные нами препарат пирацин-RG положительно влияют на липидный обмен в организме. Действие их, в основном, направлено на снижение высокой гиперхолестеринемии и триглицеридемии. Пирацин-RG по своим гиполлипидемическим: гипохолестеринемическим и гипотриглицеридемическим эффектам не уступает липоевой кислоте и может быть использован для коррекции нарушений липидного обмена при сахарном диабете-2 типа (10-таблица).

Таблица-10

Показатели липидного спектра сыворотки крови введении пирацина -RG при аллоксановом диабете ($M \pm m$, $n=6$)

№	Препараты	Показатели липидного спектра		
		холестерин, ммоль/л	триглицериды, ммоль/л	β -липопротеиды, г/л
1	Интактная	1,23 ± 0,14	2,22 ± 0,32	2,20 ± 0,17
2	Аллоксановый диабет + физ. р-р	9,01 ± 0,36	3,50 ± 0,33	3,19 ± 0,38
3	Аллоксановый диабет + липоевая кислота 50 мг/кг	3,85 ± 0,18 *	2,82 ± 0,28	2,45 ± 0,15
4	Аллоксановый диабет+ пирацин-RG-15 мг/кг	4,01 ± 0,13 *	2,88 ± 0,18	2,65 ± 0,20
5	Аллоксановый диабет+ пирацин-RG-25 мг/кг	3,88 ± 0,22 *	2,17 ± 0,30 *	2,75 ± 0,18

Примечание: * - достоверная разница от контрольной группы ($P < 0,05$)

В четвертой главе диссертации под названием «Фармако-токсикологическая характеристика пирацина-RG и вигитрила» приведены результаты опытов безвредности препаратов.

При определении острой токсичности препарата вигитрил было выявлено, что оральное введение исследуемых веществ во всех используемых дозах мышам LD_{50} -2750,8(2625,1÷2876,5). Следовательно, по классификации А.В.Стефанова препарат по токсичности относится к малотоксичным веществам.

Острая токсичность 0,25%ного раствора пирацина-RG при внутримышечном введении на мышах LD_{50} -671,03(546,03÷796,03), и на крысах LD_{50} -824,40(699,49÷949,31).

Изучение общее фармакологическое свойства препарата показали, что препарат вигитрил не проявляет местно-раздражающего, кожно-резорбтивного, аллергизирующего и кумулятивного действия. А так же, не оказывают влияние на центральную и периферическую нервную систему, на сердечно-сосудистую систему и не оказывает влияние на свёртываемость крови.

При оральном введении изучаемый препарат белым крысам в течении 30 дней не вызывал изменений на внутренние органы при макро и микроскопии, а так же на гистологические изменения.

ВЫВОДЫ

1. Вигитрил проявляет выраженный терапевтический эффект при экспериментальных нейрогенных, гистаминовых, индометациновых, мышьяковисто-кофеиновых и этанольных язвах не уступая в этом отношении препарату сравнения Де-нол.
2. Вигитрил, подобно диклофенаку, оказывает влияние на воспаление вызванное формалином и гистамином.
3. Вигитрил в 25 мг/кг дозе оказывает анальгетическое, спазмолитическое и стимулирующее воздействие на перистальтику кишечника, предполагается что эти эффекты могут объясняться способностью препарата проявлять образование защитной пленки в стенке желудка.
4. Вигитрил не оказывает местного раздражающего, аллергического и кумулятивного действия, не проявляет отрицательного влияния на сердечно-сосудистую, нервную и иммунную системы.
5. Пирацин-RG оказывает влияние на воспаление вызванное формалином и гистамином, и подобно диклофенаку снижает экссудативное и пролиферативное развитие, что позволяет принимать препарат при воспалительных процессах.
6. При внутримышечном введении препарата пирацин-RG у животных снижается уровень холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов в крови, что позволяет рекомендовать применение пирацин-RG, в комплексе с гипополипидемическими препаратами для лечения сахарного диабета 2-типа.
7. Вигитрил при оральном введении лабораторным животным является не токсичным, и не оказывает отрицательного влияния на состав периферической крови и не вызывает гистоморфологических изменений в различных органах и тканей. Внутримышечное введение препарата пирацин-RG белым крысам и белым мышам не вызывало токсических проявлений.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 AT
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SULTANOVA RANO KHAKIMOVNA

PHARMACOLOGY OF NEW COORDINATIONAL PREPARATIONS OF ZINC AND BISMUTH

14.00.17.- Pharmacology and clinic pharmacology

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

Tashkent-2020