

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

САМЕДИНОВ РУСТЕМ СЕЛЯМЕТОВИЧ

АСАФЕТИДА САҚИЧИНИНГ (*GUMMI FERULAE ASSA-FOETIDAE*)
ФАРМАКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Самединов Рустем Селяметович

Асафетида сақичининг (*Gummi Ferulae assa-foetidae*) фармакологик хусусиятларини ўрганиш..... 3

Самединов Рустем Селяметович

Изучение фармакологических свойств камеди Асафетиды (*Gummi Ferulae assa-foetidae*)..... 21

Samedinov Rustem Selametovich

The study of the pharmacological properties of gum Asafoetida (*Gummi Ferulae assa-foetidae*)..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

САМЕДИНОВ РУСТЕМ СЕЛЯМЕТОВИЧ

АСАФЕТИДА САҚИЧИНИНГ (*GUMMI FERULAE ASSA-FOETIDAE*)
ФАРМАКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Far58 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNeb» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Набиев Абдивали Набиевич тиббиёт фанлари номзоди, катта илмий ходим
Расмий ошпонентлар:	Аллаева Мунира Журақуловна биология фанлари доктори, профессор Шахмурова Гульнара Абдуллаевна биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «15» 02 соат 14⁰⁰ 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: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (44 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45 уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «27» январ куни тарқатилди
(2023 йил «27» январ даги 44 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

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

Р.Т.Туляганов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор в/б

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, сурункали простатит ҳар ўнинчи беморда аниқланади, бунда 30% ҳолларда ушбу касаллик 20-40 ёш оралиғидаги эркекларда учрайди. Шунинг учун маҳаллий доривор ўсимликлардан фойдаланиб, ушбу патологик ҳолатни олдини олиш ва даволаш учун қўлланиладиган дори воситаларни яратиш ва ишлаб чиқариш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда пастки сийдик йўллари функцияси бузилишларини даволашда турли табиатга эга дори воситаларини ишлаб чиқиш, уларнинг фармакологик хусусиятларини аниқлаш ва амалиётга татбиқ этиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, *Ferula assa-foetida* ўсимлигини ўрганиш, жумладан ушбу ўсимлик сақичи таркибини ҳамда фармакологик фаоллигини аниқлаш, унинг асосида дори препаратлари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда бугунги кунда аҳоли соғлиғини сақлаш, сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш, турли патологик ҳолатларнинг олдини олиш, маҳаллий хом ашё асосида безарар ва юқори биологик самарадорликка эга дори воситаларини яратиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг 2-чи иловаси 85 бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% га етказиш ...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада Ўзбекистон Республикасида ўсадиган *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг сақичини ажратиш олиш, унинг асосида доривор субстанция ишлаб чиқиш, яллиғланишга қарши, сперматоген хусусиятларини яхшилаш ҳамда гонадотроп таъсирини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Ferula assa-foetida* ўсимлигини фармакогностик белгилари ва фитокимёвий таркибини аниқлаш, ушбу ўсимлик сақичи асосида субстанция яратиш борасида А.Г.Курмуков, З.З.Ҳақимов, И.Д.Кароматов, Х.Г.Саидова, Г.Н.Қодировлар томонидан кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилган.

Дунё миқёсида *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг ҳар хил турларининг фармакологик хусусиятларини белгилаш, турли ёшдаги *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг таркиби ва келиб чиқилишининг анатомик тузилишини аниқлаш ҳамда қадимги анъанавий ва халқ табobatiда қўлланилган ҳолатлар бўйича S.M.Bagheri, H.Mohammadsadeghi, M.H.Dashti-R, S.M.M.Mousavian, A.Manayi, F.Aliakbari, A.Hadjiakhondi, S.Omidpanah, M.C.Сағиндйкова, А.А.Иманбаева, Т.М.Зубайдова, Д.Н.Жамшедов, С.Д.Исупов, И.А.Загребелний, М.Ходжиматов, М.Н.Назаров, Н.Й.Самандаров, П.С.Сухробовларнинг изланишларини эътироф этиш лозим.

Мазкур диссертация иши *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг сақичидан олинган субстанцияни гонадотроп, яллиғланишга қарши, умумий ва гуморал иммунитетга таъсири, сперматоген таъсирини аниқлаш, тажриба ҳайвонлари қонидаги тестостерон миқдори, андроген етишмовчилик ва простата безининг хавфсиз гиперплазиясида простатопротекторлик таъсирини ўрганиш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади *Ferula assa-foetida* сақичи асосидаги «Асфервон» субстанциясининг фармакологик хусусиятлари ҳамда хавфсизлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- «Асфервон» субстанциясининг гонадотроп таъсирини ўрганиш;
- «Асфервон» субстанциясининг сперматоген таъсирини ўрганиш;
- «Асфервон» субстанциясининг оқ каламушлар қонидаги тестостерон миқдorigа таъсирини аниқлаш;
- «Асфервон» субстанциясининг оқ каламушлардаги андроген етишмовчилиги ва простата безининг хавфсиз гиперплазияси сульпирид моделларида простатопротекторлик таъсирини ўрганиш;
- «Асфервон» субстанциясининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш;

«Асфервон» субстанциясининг умумий ва гуморал иммунитетга таъсирини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимликлар моддалари кимёси институтида ажратиб олинган *Ferula assa-foetida* сақичи асосидаги «Асфервон» субстанцияси олинган.

Тадқиқотнинг предмети экспериментал лаборатория ҳайвонлари (оқ сичқонлар, оқ каламушлар, мушуклар)да «Асфервон» субстанциясининг андроген етишмовчилиги ва простата беши хафвсиз гиперплазиясининг сульпирид моделида простатопротектив ва формалинли шиш моделида яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш, шунингдек иммуносупрессив моделларида иммунитет тизимида таъсирини ҳамда қондаги тестостерон таркибини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда фармакологик, физиологик, биокимёвий, токсикологик, иммунологик, гематологик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

«Асфервон»нинг эркак каламушларда периферик гонадотроп таъсири аниқланган;

«Асфервон» субстанциясининг каламушлар сперматозидларини миқдорий ва сифат жиҳатдан яхшилаш хусусияти исботланган;

«Асфервон» субстанциясининг каламушлар қонидаги тестостерон миқдорини пасайтириш хусусияти аниқланган;

«Асфервон» субстанциясининг простатопротектив фаоллиги аниқланган ва унинг самарадорлиги «Простамол Уно» (R.P.Scherer, GmbH & Co.KG, Германия) хорижий препаратидан кам эмаслиги исботланган;

Ferula assa-foetida ўсимлигининг сақичи асосидаги «Асфервон» субстанциясининг тажриба оқ каламушларда иммунитетни рағбатлантириш хусусияти, яъни қон зардобидаги иммуноглобулин (IgG) миқдорини ошириши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тажрибаларда «Асфервон»нинг сперматоген таъсири аниқланганлиги ҳисобига периферик гонадотроп таъсирга эга эканлиги исботланган;

ҳайвонларда ўтказилган тажрибалар «Асфервон» оқ каламушларининг қонида тестостерон даражасини биров пасайтирганлигини кўрсатган;

«Асфервон» каламушларда андроген етишмовчилиги ва простата беши хафвсиз гиперплазиясининг сульпирид моделларида простата химояловчи таъсири аниқланган;

«Асфервон» яллиғланишга қарши ва антигипоксик таъсирга эга эканлиги аниқланган;

«Асфервон»нинг умумий ва гуморал иммунитетга ижобий таъсири аниқланган.

Олинган тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотлар амалдаги GLP минтақавий стандарти – «Яхши лаборатория амалиёти», ISO-

9001 қоидаларига мувофиқ ўтказилди, шунингдек, лаборатория ҳайвонларининг етарли миқдордалиги, адекват физиологик, биокимёвий, гематологик усулларни қўлланилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти простата беги гиперплазиясини даволаш учун «Асфервон» субстанциясининг фармако-токсикологик хусусияти ўрганилганлиги, солиштирув препарати «Простамол Уно» га нисбатан юқори простата ҳимояловчи фаолликни намоён қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тажрибалар натижасида бир вақтнинг ўзида гонадотроп, сперматоген ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган простата беги гиперплазиясида фаолликни намоён этган янги доривор субстанциясини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Асафетида сақичининг (*Gummi Ferulae assa-foetidae*) фармакологик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Специфическая активность препарата Асфервон» (13.12.2021 й., №8 н-р/1290) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 10 ноябрдаги 08-35529-сон маълумотномаси). Натижада ушбу илмий-услубий тавсиялар илмий-тадқиқот институтларининг фармакология лабораториялари, шунингдек тиббиёт, фармацевтика ва биология университетлари учун экспериментал материал бўлиб хизмат қилади;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Асфервон» субстанциясининг гонадотроп, сперматоген, простата ҳимояловчи, яллиғланишга қарши ҳамда иммун тизимини стимулловчи специфик фаолликлари ва безарарлиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада маҳаллий хом ашё асосида янги доривор субстанцияни ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий мақола чоп этилган, шундан 4 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун тавсия этилган илмий нашриётларда, шу жумладан 3 та мақола республика ва 1 та мақола хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 102 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишига мувофиқлиги асосланган, муаммонинг ўрганилганлик даражасини, шунингдек диссертация мавзусининг тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги кўрсатилган, диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти, предмети ва усуллари кўрсатилган, илмий янгилик баён қилинган ва тадқиқотнинг амалий натижалари, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг биринчи **«Простата беги гиперплазиясининг фармакотерапияда ишлатиладиган дори воситалари ва *Ferula assa-foetida* ўсимлигини ўрганиш, биология, кимё, фармако-токсикология»** боби икки бўлимдан иборат бўлиб, гонадотропик ва простатопротектив хусусиятларга эга бўлган янги дори воситаларининг фармакологиясига бағишланган тадқиқотлар назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган.

Гонадотропик ва простатопротектив хусусиятларга эга бўлган мавжуд дори воситаларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган. Биринчи бобда простатопротектив таъсирга эга дориларнинг фармакологик таъсири, қўлланилиши, ножўя таъсири ва бошқалар ҳақида батафсил маълумот берилган.

Диссертациянинг иккинчи **«Тадқиқотларда қўлланилган экспериментал ҳайвонлар ва усуллар»** бобида тадқиқот объектига умумий тавсиф, қўйилган вазифаларнинг ечимини таъминловчи усуллар ва услубий ёндашувлар берилган. Тадқиқот учун «Асфервон» деб номланган *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг сақичи ишлатилган. Субстанция капсула кўринишида бўлиб, таркибида *Ferula assa-foetida* ўсимлигининг кукунини сақлайди.

Ferula assa-foetida ўсимлигининг таркибий таҳлили шуни кўрсатадики, у калций, фосфор, темир, каротин ва рибофлавиннинг катта миқдоридан иборат. Шуни таъкидлаш жоизки, *Ferula assa-foetida* ўсимлиги таркибида ферул кислотаси, умбеллиферон, азарезинотаннол, А, В ва С фарнезифероли мавжудлиги аниқланган.

Ferula assa-foetida ўсимлиги сақичининг 25% и глюкоза, галактоза, L-арабиноза, рамноза, глюкоурон кислота ва эфир мойи (3-17%) дан ташкил топган. Ўз навбатида эфир ёғининг асосий таркиби дисульфидлардан, хусусан, 2-бутилпропенилдисульфид (E- ва Z -изомерлар), монотерпенлар (α - ва β -пинен). Шунингдек, *Ferula assa-foetida* ўсимлиги сақичи таркибида валериан кислота ва ванилин қолдиқлари (LAF) аниқланган. Эфир мойининг нохуш ҳиди асосан дисульфид $C_{11}H_{20}S_2$ билан боғлиқ. «Асфервон» субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси ўсимликлар кимёси институти ва ХК «ABDU-S, Ўзбекистон» ходимлари билан биргаликда олинган.

Тажрибаларда «Асфервон» субстанциясининг гонадотроп, сперматоген, тестостерон стимулловчи, простатопротектив, яллиғланишга қарши ва иммуномодулятор хусусиятлари ўрганилди.

«Асфервон» субстанциясининг гонадотропик таъсирини ўрганиш Kati L. Matthiesson ва бошқалар томонидан тасвирланган моделида чала ривожланган эркак каламушларда амалга оширилди.

Биринчи қисмда уруғ пуфакчаларининг мутлақ массасининг ўзгариши марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препаратининг «per os» 2 хил дозасини (7 ва 28 бирлик/масса) ва марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препарати (28 бирлик/масса) + «Асфервон» нинг 100 мг/кг комбинациясини «per os» киритиш билан аниқланди. II гуруҳни эса тажриба бошланишидан 6 кун олдин «Асфервон» субстанциясини 100 мг / кг дозада «per os» қабул қилган гуруҳ ташкил қилди.

Иккинчи қисмда тухумларнинг мутлақ вазнини ўзгариши марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препаратининг 2 хил дозасини (7 ва 28 бирлик/масса) ва марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препарати (28 бирлик/масса) + «Асфервон» нинг 100 мг / кг комбинациясини «per os» киритиш билан аниқланди. II гуруҳ таркибига тажриба бошланишидан 6 кун олдин 100 мг / кг дозада «Асфервон» субстанциясини «per os» қабул қилган ҳайвонлар киритилди.

Учинчи қисмда мойк ортиқларининг мутлақ массасининг ўзгариши марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препаратининг 2 хил дозасини (7 ва 28 бирлик/масса) ва марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препарати (28 бирлик/масса) + «Асфервон» нинг 100 мг/кг комбинациясини киритиш билан аниқланди. II гуруҳни «Асфервон» субстанциясини тажриба бошланишидан 6 кун олдин 100 мг / кг дозада «per os» қабул қилган гуруҳ ташкил қилди.

Тўртинчи қисмда простата мутлақ массасининг ўзгариши марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препаратининг 2 хил дозасини (7 ва 28 бирлик/масса) ва марказий стимуляция қилувчи гонадотропик «Мериоферт» препаратининг (28 бирлик/масса) + «Асфервон» нинг 100 мг/кг комбинациясини киритиш билан аниқланди. II гуруҳга «Асфервон» субстанциясини тажриба бошланишидан 6 кун олдин 100 мг / кг дозада «per os» қабул қилган оқ каламушлар киритилди.

«Асфервон» субстанциясининг сперматоген таъсирини ўрганиш Seyyid Majid Bagheri усули билан амалга оширилди. Каламушларнинг сперма экстракти мойк ортиқларининг кичик қисмини кесиш ва экстракция қилиш орқали амалга оширилди. Ушбу техникага мурожаат қилиб, биз 2 ҳафтадан сўнг ҳар бир каламуш мойгининг мойк ортиқларининг кичик қисмини сепарация қилдик ва сперматозоидларнинг сони ва параметрларининг ўзгаришини баҳоладик. Кузатув Xiamen Phio Scientific Instruments Co. Td. (Хитой) томонидан ишлаб чиқарилган «NLCD 307B» маркали 10x катталаштирувчи ёруғлик микроскопи ёрдамида амалга оширилди.

«Асфервон» субстанциясининг сперматоген таъсирини ўрганиш учун тажрибага 12 та 240 - 260 г оғирликдаги етук эркак каламушлар танланди. Тажриба давомида барча ҳайвонлар стандарт виварий шароитида сақланди. Шу билан бирга хона ҳарорати 18-25° С оралиғида, нисбий намлик эса 40-70% оралиғида бўлган. Каламушлар 2 гуруҳга, ҳар бир гуруҳда 6 тадан каламушга бўлинган. Синов гуруҳи ҳайвонларининг мойкларини сепарациясидан 10 кун олдин оғиз орқали (махсус зонд ёрдамида) бир марта «Асфервон» эритмасининг 50 мг / кг дозада киритилди. Назорат гуруҳи (назорат)га - тегишли ҳажмда дистилланган сув киритилди.

«Асфервон» субстанциясининг оқ каламушлар қонидаги тестостерон даражасига таъсирини ўрганиш М.Е.Диятроптова ва бошқ. усулига кўра интакт каламушларда тестостерон даражасининг ўзгаришига асосланган. Тажриба давомида барча ҳайвонлар стандарт вивариум шароитида сақланди. Шу билан бирга хона ҳарорати 18-25° С оралиғида, нисбий намлик эса 40-70% оралиғида бўлган. Тажриба 190-240 г оғирликдаги 27 та оқ эркак каламушда ўтказилди. Барча каламушлар 3 гуруҳга, ҳар бир гуруҳ эса 9 та каламушдан ташкил топди.

Синов гуруҳида - ҳайвонларга декапитациядан 10 кун олдин оғиз орқали (махсус зонд ёрдамида) «Асфервон» субстанцияси эритмаси 50 мг / кг дозада киритилган. Назорат гуруҳига (назорат) - тегишли ҳажмда дистилланган сув киритилди. Шунингдек, қиёсий таҳлил учун *Ferula assa-foetida* киритилганидан кейин каламушлар қонидаги тестостерон даражасининг миқдори тўғрисидаги адабиётлардан маълумотлар келтирилган. Эркак каламушларнинг қонида тестостерон даражасини декапитация йўли билан аниқлаш мақсадида таҳлил қилиш учун қон олинди. Қон текшируви МЖЧ «SWISS LAB» ҚҚ лабораториясида Immulite 2000 хри, Siemens Healthcare Diagnostics Limited (Буюк Британияда ишлаб чиқарилган) қон анализатори қурилмасида ферментатив равишда яхшиланган хемилюминесансининг махсус технологиясидан фойдаланган ҳолда ўтказилди, интакт ва тажриба гуруҳларнинг қон намуналарида тестостерон даражаси ўрганилди.

«Асфервон» субстанциясининг простатопротектив таъсирини ўрганиш лаборатория оқ каламушларида, орхиэктомия (кастрация) натижасида келиб чиққан эркакларда андрогеник етишмовчилик модели билан таққосланди. У наркоз остида етук эркак каламушларида уретан тери остига 1,2 г/кг дозада юборилди. Орхиэктомия Я.М. Кабак бўйича ёрғоқдан мойкларни кесиб олиб ташлаш орқали амалга оширилди. Жароҳат соҳаси маҳкам тикилди ва яра тузалганлиги сабабли (одатда 7-8-кунларда) оқ каламушлар тери остига тестостерон энантат (Aburaihan Pharmaceutical Company, Эрон)нинг ёғли эритмаси 10 мг/ кг дозада юборилди. Тестостерон билан бир қаторда № 4 экспериментал гуруҳ каламушларига С.Ю.Юнусов номидаги Ўзбекистон Фанлар Академияси ўсимликлар кимёси институти олимлари томонидан ишлаб чиқилган «Ферулен» препарати (рўйхатга олиш рақами DV/M 00279/09/15) юборилди.

№5 тажриба гуруҳига «per os» 100 мг/кг дозада «хидли ферула смоласининг ёғли қисми» берилди.

№6 тажриба гуруҳига «per os» 100 мг/ кг дозада «Асфервон» субстанцияси берилди.

Тестостерон энантат инъекциясининг 10-кунида назорат ва тажриба оқ каламушлар сепарация қилинди, ички органлар текширилди, простата вентрал қисми ажратиб олинди, уларнинг вазни Хитойнинг «ОНАУС» бренди томонидан ишлаб чиқарилган РА413С электрон тарозиларида ўлчанди.

Каламушларда простата безининг хавфсиз гиперплазиясини сульпирид моделида ўсимликлардан олинган «Асфервон» субстанциясининг самарадорлигини (Н.В.Тишевой ва ҳаммуаллифлар, 2017 й. тасвирлаган усулда) ўрганди.

Тадқиқот 30 та 16 ойлик оқ эркак каламушларида амалга оширилди. Каламушларнинг вазни 190-240 гр дан. Ҳайвонлар билан барча манипуляциялар эфир наркоз остида амалга оширилди, кемирувчиларнинг эвтаназияси цервикал дислокация йўли билан, шунингдек эфир наркози остида амалга оширилди.

№1 тажриба гуруҳига ҳар куни 30 кун давомида «per os» равишда сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) 40 мг/кг дозада берилди.

№2 тажриба гуруҳига ҳар куни 30 кун давомида «per os» равишда сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) 40 мг/кг дозада ва «Асфервон» 100 мг/кг дозада берилди.

№3 тажриба гуруҳига ҳар куни 30 кун давомида «per os» равишда сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) 40 мг/кг дозада ва «Простамол Уно» капс., ишлаб чиқарувчи: Berlin-Chemie AG (Menarini Group, Германия) 100 мг/кг дозада берилди.

№4 назорат гуруҳига ҳар куни «per os» 0,5 мл дан 0,9% натрий хлорид эритмаси берилди.

№5 гуруҳ интакт.

10 кун ўтгач, барча ҳайвонлар тажрибадан чиқарилди, ҳайвонлардан простата бези ажратиб олинди ва унинг абсолют массаси электрон тарозида тортиб аниқланди.

Таққосланган препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсири сичқонлар панжасида формалин шиши моделида амалга оширилди. Тўқима препаратларининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш яллиғланишнинг умумий қабул қилинган моделига мувофиқ 2% формалин эритмаси билан амалга оширилди.

Сичқонларнинг орқа панжасига субплантар тарзда 0,05 мл 2% ли формалин эритмасидан юборилди. Тажрибалар ҳар икки жинсдаги 40 та 20-22 г оғирликдаги сичқонларда ўтказилди. Тажрибалар учун гуруҳлар тана вазни мезонига кўра аналоглар принципи бўйича, 5 гуруҳга бўлинган ҳолда ҳар бирида 8 тадан танлаб олинди.

I гуруҳ - назорат, дистилланган сув, кейин формалин, сичқончага 0,05 мл ҳажмда субплантар юборилди.

II гуруҳ - тажриба гуруҳига кунига икки марта «per os» «Ferulen» (1% сувли суспензия) препаратини 100 мг / кг дозада берилди, кейин формалин субплантар равишда ҳар бир сичқончага 0,05 мл ҳажмда юборилди.

III гуруҳ - тажриба гуруҳига кунига икки марта «per os» Асфервон (1% сувли суспензия) 100 мг / кг дозада берилди, кейин формалин субплантар равишда 0,05 мл ҳажмда юборилди.

IV гуруҳ - тажриба гуруҳига кунига икки марта 100 мг/кг дозада бадбўй ферула смоласининг ёғли қисмини «per os» берилди (1% сувли суспензия), сўнгра формалин субплантар равишда 0,05 мл ҳажмда юборилди.

V гуруҳ - тажриба гуруҳига кунига икки марта солиштирувчи диклофенак препарати (1% сувли суспензия) сичқонларга тана вазнига 8 мг / кг дозада «per os» берилди, кейин 0,05 мл ҳажмда формалин субплантар равишда юборилди.

Формалин киритилгандан 3 соат ўтгач, ҳайвонлар экспериментдан чиқарилди, шишган ва шишмаган орқа оёқлари сон-чанок бўғимидан ампутация қилинди. Ўрганилаётган моддаларнинг фаоллиги назорат билан солиштириганда шиш ривожланишини камайтириш хусусияти билан аниқланди ва назоратнинг фоизи сифатида ифодаланди. Ўрганилаётган дориларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги қуйидаги формуладан фойдаланиб ҳисоблаб чиқилди

$$A = 100\% - \frac{(M_{00} - M_{30}) \times 100}{M_{0к} - M_{3к}}$$

$A = 100\% -$, A - бу ерда яллиғланишга қарши фаоллик, %; M_{00} - тажрибада шишган оёқнинг массаси, mg; M_{30} - тажрибада соғлом оёқнинг оғирлиги, mg; $M_{0к}$ - назорат остида шишган оёқнинг оғирлиги, mg; $M_{3к}$ - назорат остида соғлом оёқнинг оғирлиги, mg. Формула Г.А.Востроилова ва бошқ. томонидан изоҳланган.

«Асфервон» субстанциясининг иммунитет тизимига таъсирини ўрганиш. «Асфервон» (ХК ABDU-S, Ўзбекистон) препаратининг марказий иммунитетга таъсирини ўрганиш бўйича тажриба ўтказиш учун ҳар икки жинсдан жами 18 та, вазни 70 – 90 г бўлган етилмаган оқ каламушлар танлаб олинди. Ёши 1-3 ой. Каламушлар 2 гуруҳга бўлинди, I - интакт (назорат), II - тажриба бошланишидан 7 кун олдин оғиз орқали «Асфервон» субстанциясини 50 мг / кг дозада юборилган ҳайвонлар. Ҳар бир гуруҳда 9 та каламуш бор эди. Тажрибада жами 18 та етилмаган каламуш иштирок этди. Қон зардобиди IgA умумий иммуноглобулин синфининг концентрациясини аниқлаш «ВЕКТОР БЕСТ» АЖ ускунасида, (Новосибирск, Россия) IgA га моноклонал антитаналардан фойдаланган ҳолда фермент билан боғланган иммуносорбент таҳлилининг икки босқичли «сендвич» вариантыга асосланган усул ёрдамида амалга оширилди. IgM ва IgG умумий концентрациясини аниқлаш ҳам

юқоридаги усул бўйича амалга оширилди. Гуморал иммун тизими муаллиф А.А.Кишкун томонидан ёритилган биокимёвий усул билан қон зардобидаги IgA, IgM, IgG иммуноглобулинлар даражаси билан баҳоланди.

Диссертациянинг учинчи «Тадқиқот натижалари» бобида «Асфервон» субстанциясининг гонадотроп таъсирининг натижалари кўрсатилган. Ўтказилган тажрибалар натижасида «Асфервон» субстанциясини 100 мг/кг дозада олган гуруҳ, «Мериоферт»ни 28 бирлик / масса дозасида олган гуруҳ билан таққосланганда периферик гонадотроп таъсир кўрсатиши аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

«Асфервон» субстанциясининг 100 мг/кг дозасининг уруғ пуфакчаларига таъсирини ўрганиш ($M \pm m, n=6$)

Гуруҳ №	Препаратнинг номи	Уруғ пуфакчалари, масса мгда
1.	Назорат	21,8±5,8
2.	7 ед./вазнга «Мериоферт»	80,0±9,2 ^х
3.	28 ед./вазнга «Мериоферт»	66,5±9,2 ^{ху}
4.	28 ед./вазнга «Мериоферт» + «Асфервон» 100 мг/кг дозада	70,0±8,3 ^{ху}
5.	«Асфервон» 100 мг/кг дозада	43,7±6,3 ^х

Изох: х- назорат гуруҳдан ишончли фарқ ($P < 0,05$)

«Мериоферт» препарати каламушларга мос равишда 7 бирлик / масса ва 28 бирлик / масса дозасида киритилган II ва III гуруҳларда эркак каламушларнинг уруғ пуфакчалари массаси мос равишда +166,97% ва 105,04% га кўпайган.

«Мериоферт» препаратининг 28 бирлик / вазни + 100 мг / кг дозасида «Асфервон» субстанцияси комбинациясини олган IV гуруҳ II ва III гуруҳлардан сезиларли фарқларга эга эмас эди, бу ерда экспериментал каламушларга 7 бирлик / масса дозасида ва 28 бирлик / масса дозасида «Мериоферт» билан монотерапия қўлланилган.

«Асфервон» субстанциясини 100 мг/кг (V гуруҳ) билан монотерапия киритилганда, эркак каламушларнинг уруғ пуфакчалари массасидаги ўзгаришлар препарат киритилган II ва III гуруҳларга нисбатан камроқ бўлган, ammo назорат гуруҳидагиларга нисбатан бу натижалар юқорирак бўлганлиги периферик гонадотроп таъсири мавжудлигини исботидир.

Статистик қайта ишлаш натижаларига кўра, интакт ва назорат гуруҳидаги ҳайвонлар билан «Асфервон» субстанцияси киритилган тажриба гуруҳидаги ҳайвонлар таққосланганда, қондаги тестостерон миқдори тажриба гуруҳида 4,7 мартага камайганлиги аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

Оқ каламушларда «Асфервон» субстанциясини 50 мг/кг дозада қўллаганда қондаги умумий тестостерон миқдorigа таъсирини ўрганиш (M±m, n=8)

№	Тажриба шартлари	Тестостероннинг қондаги миқдори, нг/л
1	Интакт	43,96 ±1,7
2	Назорат	39,18± 0,24
3	«Асфервон» 50 мг/кг дозада	9,29 ± 0,78 ^x

Изоҳ: x- назорат гуруҳидан ишончли фарқ (P <0,05)

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Асфервон» субстанциясини тажриба ҳайвонларида қўллаганда тестостерон миқдори 9,29 нг/л гача камаяди (2-жадвал). Олинган тажриба натижалари муаллиф Seyyed Majid Bagheri натижалари билан бир хил.

«Асфервон» субстанциясининг 50 мг / кг дозада каламуш сперматогенезига таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, препарат каламуш уруғдонининг дум ўсимтасининг ўрганилган кесмасида сперматозоидлар борлигининг миқдорий кўрсаткичи яхшиланган. 3-жадвалда келтирилган кўрсаткичлар шундан далолат берадики, «Асфервон» субстанцияси юборилган тажриба ҳайвонларида сперматозоидлар миқдори назорат гуруҳига нисбатан 60,5% (10,16 ± 1,2 ^x) га ошган. (3-жадвал).

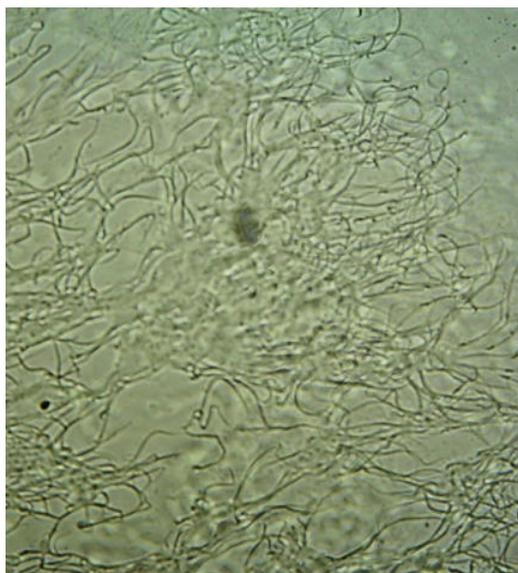
«Асфервон» субстанциясининг 50 мг / кг дозасини қўллаш пайтида каламушлар сперматозоидларининг хусусиятлари (M±m, n=6)

Кўрсаткичлар	Назорат	«Асфервон» 50 мг/кг дозада
Узунлик	1,62 ± 0,73	2,22 ± 0,13 ^x
Кўриш майдонидаги миқдори	6,33 ± 0,91	10,16 ± 1,2 ^x
узунликнинг % ларда ўзгариши	0	+ 37,03
Миқдорининг % ларда ўзгариши	0	+ 60,50

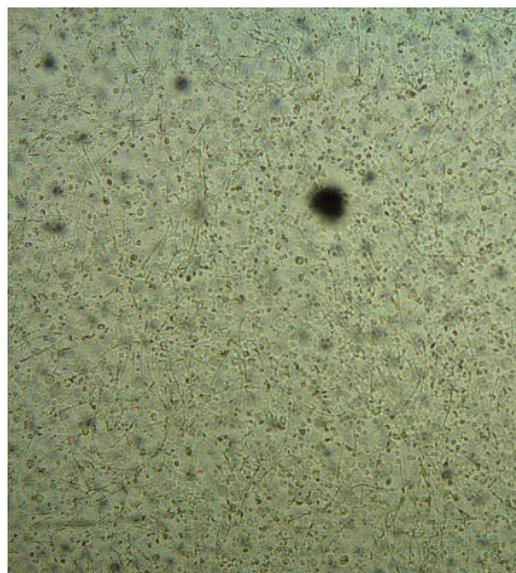
Изоҳ: x- назорат гуруҳидаги ишончли фарқ (P <0,05)

Сперматозоидларнинг сифат кўрсаткичини ўрганиш сперматозоидларнинг нисбий узунлигини ўлчаш остида бўлиб ўтди. Назорат гуруҳига нисбатан 50 мг/кг дозада «Асфервон» субстанциясини қабул қилувчи гуруҳда сперматозоид узунлиги 37,03% га ошган (1-расм).

Тажриба:



Назорат:



1-расм. Тажриба («Асфервон» 50 мг/кг) ва назорат гуруҳларидаги сперматозоидлар сони

Простатапротектив таъсир натижалари шуни кўрсатдики, «Асфервон» ва «хидли ферула смоласининг ёғли қисми» таъсири бир томонлама ва «Ферулен» таъсирига ўхшайди, аммо «Асфервон»нинг антиандроген таъсири яққол ифодаланган ва 46,3% (мутлақ қийматда 28,23 ±2,49) ни ташкил этди . (4-жадвал).

4-жадвал

Ферулен, «Асфервон» субстанцияларининг ва хидли ферула сақичи ёғли қисмининг кастрланган оқ каламушларнинг вентрал простата массасига таъсири (M±m, n=6)

Гуруҳ №	Тажриба шартлари, препарат номи	Простатанинг вентрал массаси, мг.да
1	Интакт	33,84±2,64
2	Назорат (кастрацияланган)	17,36±1,27
3	Кастрация + тестостерон	52,44±3,32 ^{xy}
4	Кастрация + тестостерон + «Ферулен»	36,52±0,54 ^{xy}
5	Кастрация+тестостерон +«Асфервон»	28,23±2,49 ^{xy}
6	Кастрация + тестостерон + хидли ферула сақичининг ёғли қисми	24,28±1,26 ^{xy}

Изоҳ: x – назоратдаги ҳайвонларга нисбатан ишончли (p <0,05)
xy – кастрацияланган+тестостерон гуруҳга нисбатан ишончли (p <0,05).

Жадвалдан кўриниб турибдики, «Асфервон» субстанциясини қабул қилувчи гуруҳда ўртача вентрал простата массаси индекси 28,23±2,49 мг ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса (кастрланган ҳайвонлар) бу кўрсаткич 17,36±1,27 мг ни ташкил этган, демак, кўрсаткич 62,6% га кўп бўлиб, интакт ҳайвонлар гуруҳига яқинлашган.

Сулпирид модели бўйича простатапротектив таъсири натижалари шуни кўрсатдики, «Асфервон» субстанциясини тана вазнига 100 мг / кг дозада қабул қилган 2-сонли тажриба гуруҳида кўрсаткичлар назоратга яқин ва простата безининг мутлақ массаси 1,72 ± 0,03 г ни ташкил этди. Аммо у таққослаш

гурухидан (1-тажриба гуруҳи, хавфсиз простата гиперплазияси бўлган каламушлар) -42,86% га кам бўлган эди (5-жадвал).

5-жадвал

Простата безининг хавфсиз гиперплазияси бўлган сульпирид модели оқ каламушларда простата безидаги морфологик ўзгаришлар ($M \pm m$, $n=6$).

Гурух №	Тажриба шартлари, препарат номи	Безининг абсолют массаси (г)
1	Интакт	$0,82 \pm 0,04$
2	Назорат	$0,84 \pm 0,02$
3	Оқ каламушлар ПБХГ билан	$3,01 \pm 0,02^x$
4	Оқ каламушлар ПБХГ билан + «Асфервон» 100 мг/кг	$1,72 \pm 0,03^{xy}$
5	Оқ каламушлар ПБХГ билан + «Простамол Уно» 100 мг/кг	$1,69 \pm 0,07^{xy}$

Изоҳ: x – назоратдаги ҳайвонларга нисбатан ишончли ($p < 0,05$)
 x y – ПБХГ бўлган ҳайвонларга нисбатан ишончли ($p < 0,05$).

«Асфервон» субстанциясининг яллиғланишга қарши таъсирининг натижаси. Олинган натижаларни ҳайвонларнинг назорат гуруҳи (1-гуруҳ) билан солиштирдик, биз шартли равишда унинг шишишини 100% деб олдик (6-жадвал).

«Асфервон» ни 100 мг / кг дозада олган учинчи гуруҳда (тажриба) назорат гуруҳи билан солиштирганда яллиғланишга қарши таъсири туфайли жароҳатланган панжанинг оғирлиги $40,8 \pm 0,34\%$ га камайган (6-жадвал).

«Асфервон» субстанциясининг иммунитет тизимига таъсири натижаси. «Асфервон» 50 мг/кг дозада интакт гуруҳига нисбатан каламушлар қонида IgA миқдорини 3,03% га оширган. Сичқонларнинг қонида IgM миқдори 10,62% га, IgG эса 110,25% га ошган (7-жадвал).

**«Феруленнинг» яллиғланишга қарши фаоллигини баҳолаш,
«Асфервон» ва *Ferula assa-foetida* сақичининг ёғли қисми сичқонлар
панжасининг формалин шиши мисолида ($M \pm m, n = 6$)**

Гуруҳ №	Препарат номи	Панжалар массасининг ортиши. Яллиғланишга қарши фаоллиги %
1	назорат + формалин	-----
2	«Ferulen» 100 мг/кг дозада + формалин	30,8
3	«Асфервон» 100 мг/кг дозада + формалин	40,8
4	«ферула қатронининг ёғли қисми» 100 мг/кг дозада + формалин	35,4
5	Диклофенак 8 мг/кг дозада + формалин	27,3

Изоҳ: x - назорат гуруҳига нисбатан муҳим ($P < 0,05$)

**50 мг / кг дозада «Асфервон» препаратининг иммунитетга таъсири
($M \pm m, n=18$)**

Препарат номи	Иммуноглобулинлар		
	Ig A	Ig M	Ig G
Назорат	1,65 ± 0,41	8,58 ± 1,32	5,17 ± 1,21
«Асфервон» 50 мг/кг дозада	1,70 ± 0,43	9,49 ± 0,37	10,87 ± 1,48 ^x

Изоҳ: x – назорат гуруҳига нисбатан муҳим ($P < 0,05$)

ХУЛОСАЛАР

1. «Асфервон» субстанцияси эркак каламушларда сперматоген ва уруғ пуфакчалари вазнининг ошиб боришини намоён қилди ва периферик гонадотроп таъсирга эгаллиги исботланди.

2. «Асфервон» нинг каламуш сперматозоидларининг миқдорий ва сифат кўрсаткичларини яхшилаш қобилияти тадқиқот натижалари орқали исботланди.

3. *Ferula assa-foetida* сақичидан олинган «Асфервон» субстанцияси экспериментал моделда каламушларнинг қонида тестостерон даражасини пасайтириши аниқланди.

4. «Асфервон» доривор субстанцияси оқ каламушларнинг простата бези гиперплазиясида импорт қилинадиган ва кенг қўлланиладиган «Простамол Уно» препарати (ишлаб чиқарувчи: R.P.Scherer, GmbH & Co. KG Германия) билан солиштирилганда простата протектив фаоллиги бўйича кам эмаслиги аниқланди.

5. «Асфервон» субстанциясининг яллиғланишга қарши таъсири тажриба ҳайвонларида формалинли шиш моделида исботланди.

6. «Асфервон» субстанцияси қон зардобиди иммуноглобулин (IgG) миқдорини кўпайтириш орқали тажриба оқ каламушларда иммунитет ишлаб чиқаришни рағбатлантиришга қодирлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

САМЕДИНОВ РУСТЕМ СЕЛЯМЕТОВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КАМЕДИ
АСАФЕТИДЫ (GUMMI FERULAE ASSA-FOETIDAE)**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ -2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Far58

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNeb» по адресу: www.ziynet.uz.

Научный руководитель:

Набиев Абдивали Набиевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Аллаева Мунпра Журакуловна

доктор биологических наук, профессор

Шахмурова Гульнора Абдуллаевна

доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « 15 » 02 2023 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSC.04/30.12.2019. Far.32.01. при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 44) по адресу: 10015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 27 » январе 2023 года.
(Реестр протокола № 44 от « 27 » январе 2023 года)



К.С.Ризаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н.

Ё.С.Кариева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

Р.Т.Туляганов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., и.о. профессора

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, хронический простатит диагностируется у каждого десятого пациента, при этом 30% случаев приходится на мужчин в возрасте 20-40 лет. Поэтому важно создавать и производить препараты, которые используются для профилактики и лечения этого патологического состояния с использованием местных лекарственных растений.

В настоящее время в мире ведутся научные исследования по разработке современных средств различной природы при лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, определению их фармакологических свойств и внедрению. В связи с этим особое внимание уделяется изучению растения *Ferula assa-foetida*, в том числе определению состава и фармакологической активности камеди этого растения, и разработка на его основе лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

В нашей Республике на сегодняшний день достигаются определенные результаты в части сохранения здоровья населения, оказания качественной медицинской помощи, профилактики различных патологических состояний, создания препаратов с высокой биологической эффективностью на основе местного сырья. В 85 пункте 2-го приложения новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы указаны такие неотложные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня поставок на местный рынок до 80%...».¹ В связи с этим, актуальным является получение камеди растения *Ferula assa-foetida*, произрастающего в Республике Узбекистан, разработка лекарственного вещества на его основе, изучение его противовоспалительных, сперматогенных свойств, проведение научных исследований по определению гонадотропного эффекта.

Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», №ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», ПП-4670 от 10 апреля 2020 г. «О мерах по охране, выращиванию, переработке и рациональному использованию имеющихся ресурсов дикорастущих лекарственных растений», ПП-4901 от 26 ноября 2020 г. «Мероприятия по расширению объема научных исследований по выращиванию и переработки лекарственных растений. Данное диссертационное исследование служит в определенной мере реализации задач, определенных в решениях о «мероприятиях» и других нормативных правовых документах, относящихся к данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

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

Степень изученности проблемы. А.Г.Курмуков, З.З.Хакимов, И.Д.Кароматов, Х.Г.Саидова, Г.Х.Кадыров провели множество научных исследований по определению фармакогностического и фитохимического состава растения *Ferula assa-foetida*, и созданию субстанции на основе камеди этого растения.

Определение фармакологических свойств, анатомического строения, состава и происхождения растения *Ferula assa-foetida* в разном возрасте, на мировом уровне, а также условий, использования в древней традиционной и народной медицине было проведено учеными S.M.Bagheri, H.Mohammadsadeghi, M.H.Dashti-R, S.M.M.Mousavian, A.Manayi, F.Aliakbari, A.Hadjiakhondi, S.Omidpanah, M.C.Сагйндйкова, А.А.Иманбаева, Т.М.Зубайдова, Д.Н.Жамshedов, С.Д.Исупов, И.А.Загребелний, М.Ходжиматов, М.Н.Назаров, Н.Й.Самандаров, П.С.Сухробов и др.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по изучению гонадотропного, противовоспалительного, сперматогенного действия вещества, выделенного из камеди растения *Ferula assa-foetida*, а так же по определению воздействия на уровень тестостерона в крови экспериментальных животных, общего и гуморального иммунитета, простатопротекторного действия при андрогенной недостаточности и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института по теме «Изучение фармакотоксикологии физиологически активных веществ и биологически активных добавок».

Цель исследования изучение фармакологических свойств и безопасности субстанции «Асфервон» на основе камеди растения *Ferula assa-foetida*.

Задачи исследования:

- изучение гонадотропного действия субстанции «Асфервон»;
- изучение сперматогенного действия субстанции «Асфервон»;
- определение влияния субстанции «Асфервон» на уровень тестостерона в крови белых крыс;
- изучение простатопротекторного действия субстанции «Асфервон» на сульпиридной модели андрогенной недостаточности и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у белых крыс;
- изучение противовоспалительного действия субстанции «Асфервон»;
- изучение влияния субстанции «Асфервон» на общий и гуморальный иммунитет.

Объект исследования субстанция «Асфервон», полученная из камеди растения *Ferula assa-foetida* в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан.

Предмет исследования заключается в изучении простатопротекторного действия вещества «Асфервон» на сульпиридной модели андрогенной недостаточности и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также противовоспалительного действия на модели формалинового отека, влияние на иммунную систему при иммуносупрессии и содержание тестостерона в крови экспериментальных лабораторных животных (белые мыши, белые крысы, кошки).

Методы исследования. В исследовании использовались фармакологические, физиологические, биохимические, токсикологические, иммунологические, гематологические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования:

был определен периферический гонадотропный эффект «Асфервона» на крысах-самцах;

доказано, что субстанция «Асфервон» количественно и качественно улучшает сперматозоиды крыс;

установлено, что субстанция «Асфервон» снижает количество тестостерона в крови крыс;

субстанция «Асфервон» обладает простатопротекторной активностью и доказано, что его эффективность не уступает зарубежному препарату «Простамол Уно» (R.P.Scherer, GmbH & Co.KG, Германия);

установлено, что субстанция «Асфервон» на основе камеди растения *Ferula assa-foetida*, обладает свойством стимулировать иммунитет у подопытных белых крыс, т. е. повышает количество иммуноглобулина (IgG) в сыворотке крови.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в экспериментах установлено, что «Асфервон» обладает периферическим гонадотропным действием, которое было доказано за счет обнаруженного сперматогенного эффекта;

опыты на животных показали, что «Асфервон» незначительно снижал уровень тестостерона в крови белых крыс;

«Асфервон» проявил простатопротекторное действие на модели андрогенной недостаточности и сульпиридной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс;

«Асфервон» обладает противовоспалительным и антигипоксическим действием;

установлено положительное воздействие «Асфервона» на гуморальный и общий иммунитет.

Достоверность полученных результатов исследований. Исследования проводились в соответствии с действующим региональным стандартом GLP – «Надлежащая лабораторная практика», правилами ISO-9001, а также при

достаточном количестве лабораторных животных, использовании адекватных физиологических, биохимических, гематологических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что были изучены фармако-токсикологические свойства субстанции «Асфервон», так же была выявлена более высокая простатопротекторная активность при экспериментальной гиперплазии предстательной железы в сравнении с препаратом «Простамол Уно».

Практическая значимость результатов исследования состоит в получении и использовании в медицинской практике новой лекарственной субстанции, фармакологически активной при гиперплазии предстательной железы, обладающей одновременно гонадотропным, сперматогенным и противовоспалительным действием, обнаруженные во время эксперимента.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при изучения фармакологических свойств субстанции «Асфервон» из камеди растения *Ferula assa-foetida*:

разработана методическая рекомендация «Специфическая активность препарата Асфервон» (13.12.2021 г., № 8н-п/1290) утвержденная Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (заключение № 08-35529 МЗ от 10 ноября 2022 г.). Данные научно-методической рекомендации служат экспериментальным материалом для лабораторий фармакологии научно-исследовательских институтов, а также медицинских, фармацевтических и биологических вузов;

в результате проведенных доклинических испытаний доказана гонадотропная, сперматогенная, простатопротекторная, противовоспалительная и иммуностимулирующая специфическая активность и безопасность субстанции «Асфервон» из камеди растения *Ferula assa-foetida* (письмо Минздрава №8н-3/280 от 15.10.2018). В результате, проведенное исследование дало возможность производить новое лекарственное вещество на основе местного растительного сырья.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 6 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 4 статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи опубликованы в Республиканских и 1 статья в зарубежном журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлением развития науки и технологий в Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению полученных результатов в производство, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, состоящей из двух разделов: **«Лекарственные средства, используемые в фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и исследование растения *Ferula assa-foetida*, биология, химия, фармако-токсикология»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные фармакологии новых лекарственных средств, обладающих гонадотропным и простатопротекторным свойством.

Проанализированы преимущества и недостатки существующих лекарственных средств, обладающих гонадотропным и простатопротекторным свойствами. В первой главе, подробно описываются препараты с простатопротекторным действием, их фармакологическое действие, применение, побочные действия и др.

Во второй главе диссертации **«Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях»** дана общая характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающих решение поставленных задач. Для исследования применяли камедь смолы растения *Ferula assa-foetida*, под названием субстанция «Асфервон». Субстанция «Асфервон» представляет собой капсулу, содержащую в своем составе порошок камеди растения *Ferula assa-foetida*.

Анализ растения *Ferula assa-foetida* показывает, что она состоит из значительного количества кальция, фосфора, железа, каротина, и рибофлавина. Так же необходимо отметить, что в составе растения *Ferula assa-foetida* обнаружены: феруловая кислота, умбеллиферон, азарезинотаннолы, фарнезиферолы А, В и С.

Около 25% смолы растения *Ferula assa-foetida*, состоит из глюкозы, галактозы, L-арабинозы, рамнозы, глюкуроновой кислоты и эфирного масла (3-17%). В свою очередь основными компонентами эфирного масла, являются дисульфиды, в частности 2-бутилпропенилдисульфид (E- и Z -

изомеры) с монотерпенами (α - и β -пинен). В смоле растения *Ferula assa-foetida* так же обнаружены валериановая кислота и следы ванилина (LAF). Неприятный запах эфирного масла в основном связан с дисульфидом $C_{11}H_{20}S_2$. Субстанция «Асфервон» получена сотрудниками Института химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан совместно с сотрудниками ЧП «ABDU S», Узбекистан.

В экспериментах были изучены гонадотропное, сперматогенное, тестостерон стимулирующее, простатопротекторное, противовоспалительное и иммуномодулирующие свойства субстанции «Асфервон».

Изучение гонадотропного действия субстанции «Асфервон» было проведено на модели, описанной Kati L. Matthiesson и соавт. на неполовозрелых крысах самцах.

В первой части определяли изменение абсолютной массы семенных пузырьков при пероральном введении 2х различных дозировок (7 и 28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата «Мериоферт», и пероральное введение комбинации (28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата «Мериоферт» + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг. В качестве II группы была группа, получавшая субстанцию «Асфервон», перорально в дозе 100 мг/кг в течении 6 дней до начала эксперимента.

Во второй части определяли изменение абсолютной массы яичек при введении 2х различных дозировок (7 и 28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата Мериоферт, и комбинацию (28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата «Мериоферт» + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг. В качестве II группы были животные, получавшие субстанцию «Асфервон», перорально в дозе 100 мг/кг в течении 6 дней до начала эксперимента.

В третьей части определяли изменение абсолютной массы придатков яичек при введении 2х различных дозировок (7 и 28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата Мериоферт, и комбинацию (28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата «Мериоферт» + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг. В качестве II группы была группа, получавшая субстанцию «Асфервон», перорально в дозе 100 мг/кг в течении 6 дней до начала эксперимента.

В четвертой части определяли изменение абсолютной массы простаты при введении 2х различных дозировок (7 и 28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата Мериоферт, и комбинацию (28 ед./массу) центрально стимулирующего гонадотропного препарата «Мериоферт» + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг. В качестве II группы были животные, получавшие субстанцию «Асфервон», перорально в дозе 100 мг/кг в течении 6 дней до начала эксперимента.

Изучение сперматогенного действия субстанции «Асфервон» проводили по методу, описанному автором Seyyed Majid Bagheri. Сперму крысы получали через надрез и извлечение небольшой части хвостового придатка

яичка. Ссылаясь на вышеуказанную методику, мы так же оценили изменение количества и параметров сперматозоидов через две недели после введения препарата, путем иссечения хвостового придатка яичка каждой крысы. Наблюдение за состоянием сперматозоидов проводилось с помощью светового микроскопа (марка «NLCD 307B» произведенный Xiamen Phio Scientific Instruments Co. Td, Китай) с 10 кратным увеличением.

Для проведения эксперимента по изучению сперматогенного действия субстанции «Асфервон» были отобраны 12 половозрелых крыс-самцов, массой 240 - 260 гр. Все животные содержались в стандартных условиях вивария. При этом температура помещения находилась в интервале 18-25°C, относительная влажность в интервале 40-70%. Крысы были разделены на 2 группы, по 6 крыс в каждой группе. Испытуемой группе животных в течении 10 дней до сепарации яичек, перорально (посредством специального зонда) вводили раствор субстанции «Асфервон», однократно в дозе 50 мг/кг. Контрольной группе (контроль) - была введена дистиллированная вода в соответствующем объеме.

Изучение воздействия субстанции «Асфервон» на уровень тестостерона в крови белых крыс проводили по методике М.Е.Диатроптова с соавт., основанной на изменении уровня тестостерона у интактных крыс. Во время эксперимента все животные содержались в стандартных условиях вивария. При этом температура помещения находилась в интервале 18-25°C, относительная влажность в интервале 40-70%. Эксперимент проводили на 27 - белых, крыс-самцов, массой 190 – 240 гр. Все крысы были разделены на 3 группы, по 9 крыс в каждой группе.

Испытуемая группа - животным в течении 10 дней до декапитации, перорально (посредством специального зонда) вводили однократно в дозе 50 мг/кг раствор субстанции «Асфервон». Контрольная группа (контроль) - была введена дистиллированная вода в соответствующем объеме. Так же для сравнительного анализа, были приведены литературные данные содержания уровня тестостерона в крови крыс после введения *Ferula assa-foetida*. Для определения уровня тестостерона в крови у самцов крыс путем декапитации была изъята кровь для проведения анализа. Анализ крови проводили в лаборатории СП ООО «SWISS LAB», на приборе анализатор крови, марки Immulite 2000 xpi, Siemens Healthcare Diagnostics Limited, произведенный в Великобритании с использованием специальной технологии ферментативно-усиленной хемилюминесценции, проводилось исследование уровня тестостерона в образцах крови интактной и экспериментальной групп.

Изучение простатопротекторного действия субстанции «Асфервон» на модели андрогенной недостаточности была с моделью андрогенной недостаточности у лабораторных белых крыс, самцов вызванных орхиэктомией (кастрацией). Ее воспроизводили у половозрелых беспородных крыс самцах под наркозом уретаном в дозе 1,2 г/кг, введенного подкожно. Орхиэктомия проводилась путем перерезки тестикул при выведении из мошонки, по методике автора Я.М. Кабак. Рану мошонки зашивали наглухо и

по мере заживления кожной раны (обычно на 7-8 день) белым крысам начинали подкожно вводить масляный раствор тестостерона энантата (Aburaihan Pharmaceutical Company, Иран) в дозе 10 мг/кг. Наряду с тестостероном крысы опытной группы №4 получали препарат Ферулен (*Ferulen*) (рег. номер DV/M 00279/09/15) разработанный учеными из Института химии растительных веществ АН РУз им. акад. С.Ю. Юнусова, Узбекистан.

Опытной группе №5 «per os» в дозе 100 мг/кг вводили «жировую часть смолы ферулы вонючей».

Опытной группе №6 «per os» в дозе 100 мг/кг вводили субстанцию «Асфервон».

На 10-й день после введения инъекции тестостерона энантата контрольных и опытных белых крыс декапитировали, осматривали внутренние органы, выделяли вентральную долю простаты, ее взвешивали на электронных весах марки РА413С, производства “ОНАУС”, Китай.

Изучение эффективности субстанции «Асфервон» проводили на сульпиридной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы крыс (модель описана Н.В.Тишевой и соавт., 2017.)

Работа выполнена на 30 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 16 месяцев. Масса крыс от 190-240 гр. Все манипуляции с животными производили под эфирным наркозом, этаназию грызунов осуществляли путем цервикальной дислокации, также проводимой под эфирным наркозом.

Группе №1 опытной, ежедневно в течение 30 дней «per os» вводили сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) в дозе 40 мг/кг веса.

Группе №2 опытной, ежедневно «per os» в течение 30 дней вводили сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) в дозе 40 мг/кг веса + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг «per os».

Группе №3 опытной, ежедневно «per os» в течение 30 дней вводили сульпирид («Эглонил», 200 мг, таб. №12, Sanofi, Франция) в дозе 40 мг/кг веса + «Простамол Уно» капс., Производитель: Berlin-Chemie AG (Menarini Group, Германия) в дозе 100 мг/кг «per os».

Группе №4 контрольной, ежедневно «per os» вводили по 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Группа №5 интактная.

Через 10 дней после введения все животные были выведены из эксперимента, животным сепарировали предстательную железу и ее абсолютную массу определяли путем взвешивания на электронных весах.

Противовоспалительное действие сравниваемых препаратов проводили на модели формалинового отека лапки мышей. Изучение противовоспалительного действия тканевых препаратов проводили по общепринятой модели воспаления, вызванного 2 % формалином.

Формалин вводили субплантарно в объеме 0,05 мл 2 % раствора в заднюю лапу мыши. Эксперименты проведены на 40 мышях обоего пола

массой 20-22 г. Разделенных на 5 групп, группы для проведения опытов были подобраны по принципу аналогов по критерию массы тела по 8 особей в каждой.

I группа – контроль, вводили дистиллированную воду, затем субплантарно вводили формалин в объеме 0,05 мл на мышь.

II группа – опытная группа, получала перорально препарат «Ferulen» (1% водная суспензия) в дозе 100 мг\кг два раза в сутки, затем субплантарно вводили формалин в объеме 0,05 мл на мышь.

III группа – опытная группа получала перорально «Асфервон» (1% водная суспензия) в дозе 100 мг\кг два раза в сутки, затем субплантарно вводили формалин в объеме 0,05 мл на мышь.

IV группа – опытная группа, получала перорально «Жировую часть смолы ферулы вонючей» (1% водная суспензия) в дозе 100 мг\кг два раза в сутки, затем субплантарно вводили формалин в объеме 0,05 мл на мышь.

V группа – опытная группа, получала перорально препарат сравнения «Диклофенак» (1% водная суспензия) в дозе 8 мг/кг массы тела два раза в сутки, затем субплантарно вводили формалин в объеме 0,05 мл на мышь.

Через 3 часа после введения формалина животных выводили из опыта, на уровне тазобедренных суставов ампутировали отекавшие и не отекавшие задние стопы. Активность исследуемых веществ определяли по их способности уменьшать развитие отека по сравнению с контролем и выражали в процентах к контролю. Противовоспалительную активность исследуемых препаратов рассчитывали по формуле:

$$A = 100 \% - \frac{(M_{oo} - M_{zo}) \times 100}{M_{ok} - M_{zk}}$$

$A = 100 \% -$, где A — противовоспалительная активность, %; M_{oo} — масса отекающей стопы в опыте, мг; M_{zo} — масса здоровой стопы в опыте, мг; M_{ok} — масса отекающей стопы в контроле, мг; M_{zk} — масса здоровой стопы в контроле, мг. Формула описана Г.А. Востроилова и соавт.

Изучение влияния субстанции «Асфервон» на иммунитет.

Для проведения эксперимента по изучению влияния субстанции «Асфервон» (ЧП ABDU-S, Узбекистан), на центральный иммунитет было отобрано 18 неполовозрелых белых крыс-обоого пола, массой 70 - 90 гр. Возраст 1-3 месяцев. Крысы были разделены на 2 группы, I – интактные (контрольные), II – животные, которым вводили субстанцию «Асфервон» перорально в дозе 50 мг/кг в течении 7 дней до начала эксперимента. В каждой группе было по 9 крыс. Итого в эксперименте участвовало 18 неполовозрелых крыс. Иммуноферментное определение концентрации общего иммуноглобулина класса А в сыворотки крови, Ig A проводили по методу, который основан на двух стадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных

антител к Ig A на оборудование АО «ВЕКТОР БЕСТ», Новосибирск, Россия. Иммуноферментное определение концентрации общего Ig M и Ig G было также проведено по вышеописанной методике. Гуморальную систему иммунитета оценивали по уровню иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG в сыворотке крови биохимическим методом описанным А.А. Кишкун.

В третьей главе диссертации «**Результаты собственных исследований**» были показаны результаты гонадотропного действия субстанции «Асфервон». Из проведенных нами опытов, удалось выяснить, что субстанция «Асфервон» в дозе 100 мг/кг в сравнение с группой, получавшей «Мериоферт» в дозе 28 ед. на массу тела, оказывал периферическое гонадотропное действие. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Исследование влияния субстанции «Асфервон» в дозе 100 мг/кг на массу семенных пузырьков ($M \pm m$, $n=6$)

№. группы	Наименование препарата	Семенные пузырьки, масса в мг
1.	Контроль	21,8±5,8
2.	7 ед./массу «Мериоферт»	80,0±9,2 ^x
3.	28 ед./массу «Мериоферт»	66,5±9,2 ^{xy}
4.	28 ед./массу «Мериоферт» + «Асфервон» в дозе 100 мг/кг	70,0±8,3 ^{xy}
5.	«Асфервон» в дозе 100 мг/кг	43,7±6,3 ^x

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

Полученные результаты показали, что во II-й и III-й группах, где крысам был введен препарат «Мериоферт» в дозе 7 ед./массу и в дозе 28 ед./массу соответственно идет увеличение массы семенных пузырьков самцов крыс на +166,97% и 105,04 % соответственно.

У IV группы, получавшей комбинацию препарата «Мериоферт» в дозе 28 ед./массу + субстанция Асфервон 100 мг/кг, не было достоверных различий от II-й и III-й групп, где подопытным крысам вводилась монотерапия препаратом «Мериоферт» в дозе 7 ед./массу и в дозе 28 ед./массу.

В случае введения монотерапии субстанции «Асфервон» 100 мг/кг (V группа), изменения массы семенных пузырьков самцов крыс было меньше в сравнении с группами II и III, где был введен препарат, однако данные превосходили показатели контрольной группы, чем объясняется наличие периферического гонадотропного эффекта.

При изучении результатов статистической обработки выявили, что у опытной группы животных, которым была введена субстанция «Асфервон», показатель уровня тестостерона в крови был в 4,7 раз ниже показателей контрольной и интактной групп (Таблица 2).

Таблица 2

Исследование влияния на уровень общего тестостерона в крови белых крыс при введении субстанции «Асфервон» в дозе 50 мг/кг ($M \pm m$, n=8)

№ п/п	Условия эксперимента	Уровень тестостерона в крови, нг/л
1	Интактные	43,96 ± 1,7
2	Контроль	39,18 ± 0,24
3	«Асфервон» в дозе 50 мг/кг	9,29 ± 0,78 ^x

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

Проведенное исследование показало, что при введении субстанции «Асфервон» у экспериментальных животных снижается уровень тестостерона до показателя 9,29 нг/л, таблица 2. Полученные результаты, аналогичны данным автора Seyyed Majid Bagheri.

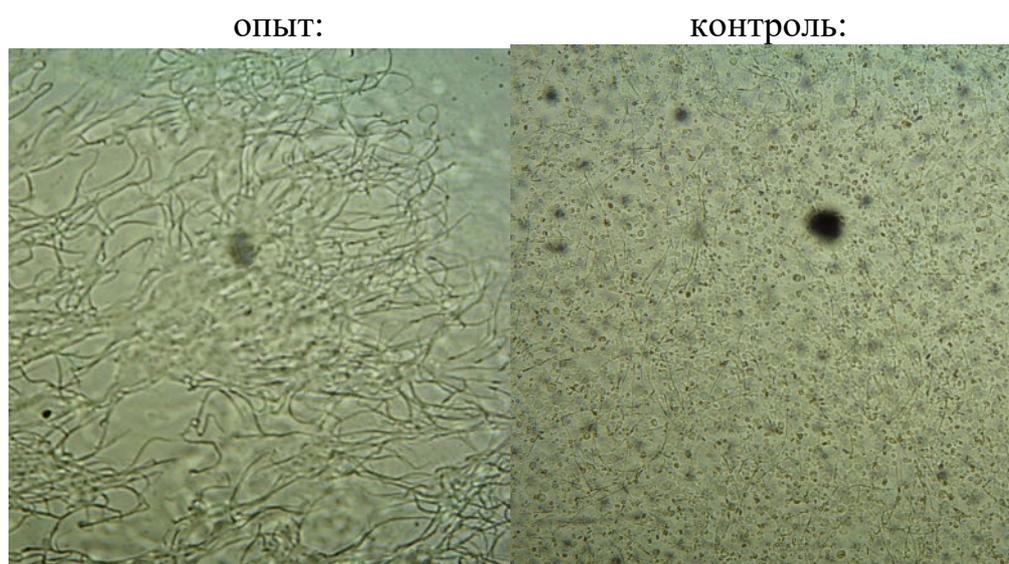
Изучение воздействия субстанции «Асфервон» в дозировке 50 мг/кг на сперматогенез крысы показало, что препарат улучшал количественный показатель наличия сперматозоидов в исследуемом надрезе хвостового придатка яичка крысы. Данные, приведенные в таблице 3, указывают на то, что при введении субстанции «Асфервон», в сравнении с контрольной группой животных, происходит увеличение количества сперматозоидов на 60,5%.

**Характеристика сперматозоидов крысы при введении субстанции
«Асфервон» в дозе 50 мг/кг ($M \pm m$, $n=6$)**

Показатели	Контроль	«Асфервон» в дозе 50 мг/кг
Длина	$1,62 \pm 0,73$	$2,22 \pm 0,13^x$
Количество в поле зрения	$6,33 \pm 0,91$	$10,16 \pm 1,2^x$
Изменение в % длинна	0	+ 37,03
Изменение в % количество	0	+ 60,50

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

Изучение качественного же показателя сперматозоидов, происходил под измерением относительной длинны сперматозоида. У опытной группы животных, в сравнение с контрольной группой, при введении субстанции «Асфервон» в дозе 50 мг/кг было обнаружено увеличение длины сперматозоидов на 37,03 %. (Рисунок 1).



**Рис. 1. Количество сперматозоидов в опытной
«Асфервон» 50 мг/кг и контрольной группы.**

Результаты простатопротекторного действия показали, что действие «Асфервона» и «жировой часть смолы ферулы вонючей» было однонаправленным, и схоже с действием «Ферулена», но при этом антиандрогенный эффект «Асфервона» был более выраженным и составил 46,3% ($28,23 \pm 2,49$ в абсолютном выражении) таблица 4.

Таблица 4

Влияние препаратов «Ферулена», субстанции «Асфервона» и жировой часть смолы ферулы вонючей на массу вентральной простаты у кастрированных белых крыс ($M \pm m, n=6$)

№ группы	Условия опыта, название препаратов	Масса вентральной простаты в мг
1	Интактные	$33,84 \pm 2,64$
2	Контроль(кастрированные)	$17,36 \pm 1,27$
3	Кастрация + тестостерон	$52,44 \pm 3,32^{xy}$
4	Кастрация + тестостерон + «Ферулен»	$36,52 \pm 0,54^{xy}$
5	Кастрация + тестостерон + «Асфервон»	$28,23 \pm 2,49^{xy}$
6	Кастрация + тестостерон + жировая часть смолы ферулы вонючей	$24,28 \pm 1,26^{xy}$

Примечание: x - достоверно по отношению к контрольным животным ($p < 0,05$) xy – достоверно по отношению к животным кастрация+тестостерон ($p < 0,05$).

В таблице 4 видно, что группа, получавшая субстанцию «Асфервон» имела средний показатель массы вентральной простаты равный $28,23 \pm 2,49$ мг, в то время как у контрольной группы (кастрированные животные) данный показатель составлял $17,36 \pm 1,27$ мг, что на 62,6% больше, а значит показатель приближается к интактной группе животных.

Результаты простатопротекторного действия на сульпиридной модели показали, что в опытной группе №2 получавшей субстанцию «Асфервон» в дозе 100 мг/ кг массы тела, показатели были близки к контролю, и абсолютная масса предстательной железы составила $1,72 \pm 0,03$ г. Однако она была меньше группы сравнения (опытная группа №1, крысы с

доброкачественной гиперплазией предстательной железы) на -42,86 % (табл. 5).

Таблица 5

Морфологические изменения в предстательной железе белых крыс с сульпиридной моделью доброкачественной гиперплазии предстательной железы ($M \pm m$, $n=6$)

№ группы	Условия опыта, название препаратов	Абсолютная масса всей железы (г)
1	Интактные	$0,82 \pm 0,04$
2	Контроль	$0,84 \pm 0,02$
3	Белые крысы с ДГПЖ	$3,01 \pm 0,02^x$
4	Белые крысы с ДГПЖ + «Асфервон» 100 мг/кг	$1,72 \pm 0,03^{xy}$
5	Белые крысы с ДГПЖ + «Простамол Уно»100 мг/кг	$1,69 \pm 0,07^{xy}$

Примечание: x - достоверно по отношению к контрольным животным ($p < 0,05$) x y – достоверно по отношению к животным с ДГПЖ ($p < 0,05$).

Результат противовоспалительного действия субстанции «Асфервон». Полученные результаты мы сравнивали с контрольной группой животных (группа №1), ее отечность мы условно взяли за 100% (таблица 6).

В третьей группе (опытной) получавших «Асфервон» в дозе 100 мг/кг масса пораженной лапки за счет противовоспалительного действия уменьшилась на $40,8 \pm 0,34\%$ в сравнении с контролем (таблица 6).

Результат влияния субстанции «Асфервон» на иммунитет. «Асфервон» в дозе 50 мг/кг в сравнение с интактной группой увеличивал количество Ig A в крови крыс на 3,03 %. Количество Ig M увеличивал в крови крыс на 10,62 % и IgG на 110,25% (таблица 7).

Таблица 6.

Оценка противовоспалительной активности препаратов Ферулена, субстанции «Асфервона» и жировой части смолы ферулы вонючей на формалиновом отеке лапки мыши ($M \pm m$, $n=6$)

№ группы	Наименование препарата	Увеличения массы лапок. Противовоспалительный эффект в %
1	Контроль + формалин	-----
2	«Ferulen» в дозе 100 мг/кг + формалин	30,8
3	«Асфервон» в дозе 100 мг/кг + формалин	40,8
4	«Жировую часть смолы ферулы вонючей» в дозе 100 мг/кг + формалин	35,4
5	Диклофенак в дозе 8 мг/кг + формалин	27,3

Примечание: x- достоверно по отношению к контрольной группы ($P < 0,05$)

Таблица 7

Влияния субстанции «Асфервон» в дозе 50 мг/кг на иммунитет ($M \pm m$, $n=18$)

Наименование препарата	Иммуноглобулины		
	Ig A	Ig M	Ig G
Контроль	1,65 ± 0,41	8,58 ± 1,32	5,17 ± 1,21
«Асфервон» в дозе 50 мг/кг	1,70 ± 0,43	9,49 ± 0,37	10,87 ± 1,48 ^x

Примечание: x- достоверно по отношению к контрольной группы ($P < 0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Субстанция «Асфервона» увеличила массу семенных пузырьков самцов крыс, проявила сперматогенную активность и периферическое гонадотропное действие.

2. По результатам исследований доказана способность «Асфервона» улучшать количественные и качественные показатели сперматозоидов крыс.

3. В экспериментах установлено, что субстанция «Асфервон», полученная из камеди растения *Ferula assa-foetida*, снижает уровень тестостерона в крови крыс.

4. Установлено, что при гиперплазии предстательной железы белых крыс субстанция «Асфервон», не уступает по простатопротекторной активности импортному и широко применяемому препарату «Простамол Уно» (производитель: R.P.Scherer, GmbH & Co. KG, Германия).

5. Выявлена противовоспалительная активность субстанции «Асфервон», доказанная на модели формалинового отека лапки крыс экспериментальных животных.

6. Определено, что субстанция «Асфервон» способна стимулировать выработку иммунитета у подопытных белых крыс за счет увеличения количества иммуноглобулина (IgG) в сыворотке крови.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/30.12.2019. Far.32.01 FOR AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SAMEDINOV RUSTEM SELAMETOVICH

**THE STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF GUM
ASAFOETIDA (GUMMI FERULAE ASSA-FOETIDAE)**

14.00.17 - Pharmacology and clinical pharmacology

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

TASHKENT -2023

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) is registered in the Supreme Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number B2020.2.PhD/Far58.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english(resume)) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and Information-educational portal «ZiyoNeb» (at address www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Nabiev Abdivali Nabievich**
candidate of medical sciences, senior researcher

Official opponents: **Allaeva Munira Jurakulovna**
D.Sc., professor

Shakhmurova Gulnara Abdullaevna
D.Sc., professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

Thesis will be defended on « 15 » 02 2023 at 14⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek St., 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 44) at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek St., 45. Phone: (+99871)256-37-38.

The thesis of dissertation is sent « 27 » 01 2023.
(Registry of the distribution protocol № 44 dated « 27 » 01 2023)



K.S. Rizaev
Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences.

E.S. Karieva
Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

R.F. Tulyaganov
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council on conferment of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION

(abstract of the Doctor of philosophy (PhD))

The aim of the research. Study of pharmacological properties and safety of «Asfervon» substance based on *Ferula assa-foetida* gum.

The object of the research was a new substance «Asfervon» consists from gum of the plant *Ferula assa-foetida*, which was developed at the Institute of the Chemistry of Plant Substances named acad. S. Yu Yunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time peripheral gonadotropic effect of «Asfervon» was determined in male rats;

the substance «Asfervon» has been proven to improve the spermatozoa of rats quantitatively and qualitatively;

the substance «Asfervon» has been found to reduce the amount of testosterone in the blood of rats;

The prostatoprotective activity of the substance «Asfervon» was determined and it was proved that it is not inferior to the foreign medicine «Prostamol Uno» (R.P.Scherer, GmbH & Co.KG, Germany);

for the first time «Asfervon», a substance based on the gum of the *Ferula assa-foetida* plant, has been found to stimulate immunity in experimental white rats, that is, to increase the amount of immunoglobulin (IgG) in blood serum;

Implementation of research results. Based on the scientific results of studying the pharmacological properties of *Ferula assa-foetida* gum:

methodological recommendation «Specific activity of the drug Asfervon» (13.12.2021, No. 8 n-p/1290) was approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Reference No. 08-35529 of the Ministry of Health dated November 10, 2022). As a result, these scientific-methodical recommendations serve as experimental material for pharmacology laboratories of research institutes, as well as medical, pharmaceutical and biological universities;

a result of the conducted pre-clinical tests, the gonadotrope, spermatogenic, prostate-protecting, anti-inflammatory and immune system-stimulating specific activities and safety of «Asfervon» substance have been proven (letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 of October 15, 2018). As a result, it made it possible to produce a new medicinal substance based on local raw materials.

The structure and volume of dissertation: The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, bibliography and applications. The volume of the thesis is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х. Действие камедь смолы «Асфервон» на кровяное давление и биоэлектрическую активность сердца крыс // Фармацевтика журналы. – Ташкент, 2020. - №3. - С. 117-120 (15.00.00, №2).

2. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х. Эффективность камедь смолы «Асфервон» в условиях экспериментальной гипергликемии // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020. - №4. - С. 55-58. (15.00.00, №4).

3. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х. Гонадотропное действие препарата «Асфервон» // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2021. - №6. - С. 152-157. (15.00.00, №6).

4. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х. Исследование гонадотропного действия растения *Ferula assa-foetida* // Фармация.- Москва, 2022. - №3. - С. 52-56. (15.00.00, №8).

II часть (II бўлим; II part)

5. Samedinov R.S., Nabiev A.N., Tulyaganov S. Kh., Study of Asphervon gum effect on diuresis, spermatogenesis and its effect on testosterone level in rat male blood // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, India.- 2022. - Vol. 16.- No. 1 - P.1056-1063.

6. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Эффективность препарата «Асфервон» при лечении неспецифического вагинита в эксперименте на крысах // Сборник статей VI международной научно-практической конференции «Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты», Пенза.- 2021- С.229-231.

7. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Исследование объема сырьевой базы лекарственного растения *Ferula assa-foetida*, произрастающего в Республики Узбекистан и изучение его острой токсичности // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент. – 2020.- С.395-397.

8. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Действие порошка «Асфервон» на секрецию желудочного сока крыс // Материалы II международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения», Бухара. – 2021.-С.167-168.

9. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Study of embryotoxic and teratogenic effects of «Asfervon» //Матеріали ХХVІІІ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка, Харьков – 2021.- С.62-63.

10. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Исследование фармакологического и микроэлементного состава камеди Асафетиды выпущенного в виде БАДа «Асфервон»// Сборник статей по материалам ХХХVІІ международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования», Москва – 2020. - С.61-65.

11. Самединов Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х., Противовоспалительная активность «Асфервон» и некоторые звенья механизма действия // Материалы ІІІ международной научно-практической конференции «Abu Ali Ibn Sino and innovations in modern pharmaceuticals», Ташкент – 2020. - С.227-228.

12. Samedinov R.S., Nabiev A.N., Tulyaganov S. Kh., Studying the prostatoprotective effect of the «Asfevon», which has the plant *Ferula assa-foetida* in the composition // Материалы серии конференций «Национальные исследования Узбекистана», Ташкент – 2022. - Б.7-8.

13. Samedinov R.S., Nabiev A.N., Tulyaganov S. Kh., Effect of «Asfevon» *Ferula assa-foetida* in the composition on renal function //Материалы серии конференций «Национальные исследования Узбекистана», Ташкент – 2022. - Б.12-13.

Автореферат «Фармацевтика» журналі таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/23.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.