

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ТУХТАШЕВА ВИСОЛА ФАРМОНОВНА

***FERULA TENUISECTA* СЕСКВИТЕРПЕН СПИРТЛАРИ МУРАККАБ
ЭФИРЛАРИ ЙИГИНДИСИНИНГ ФАРМАКОЛОГИЯСИ**

14.00.17- фармакология ва клиник фармакология

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2022

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

Тухташева Висола Фармоновна

Ferula tenuisecta сесквитерпен спиртлари мураккаб эфирлари йиғиндисининг фармакологияси 3

Тухташева Висола Фармоновна

Фармакология сумми сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из *Ferula tenuisecta* 19

Tuxtasheva Visola Farmonovna

Pharmacology of the sum of sesquiterpenoid alcohols ethers of *Ferula tenuisesta* 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 41

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ТУХТАШЕВА ВИСОЛА ФАРМОНОВНА

***FERULA TENUISECTA* СЕСКВИТЕРПЕН СПИРТЛАРИ МУРАККАБ
ЭФИРЛАРИ ЙИГИНДИСИНИНГ ФАРМАКОЛОГИЯСИ**

14.00.17- фармакология ва клиник фармакология

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Far85 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Джахангиров Фарҳод Набиевич

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Туляганов Рустам Турсунович

биология фанлари доктори, профессор

Мавлянов Зафар Искандарович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг « » 2022 йил соат даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@info.uz).

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

Диссертация автореферати 2022 йил « » куни тарқатилди.

(2022 йил « » даги рақамли реестр баённомаси).

К.С. Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиб.ф.д.

Ё.С. Қариева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра ҳар йили дунёда 1,41 млн.дан ортиқ беморларда простата касаллиги қайд этилиб, уларнинг 70-80% да патологик жараён ривожланади. Ушбу касаллик асосан эркаклик жинсий гормонлар таъсирида юзага келганлиги сабабли, даволашда эстроген фаолликка эга бўлган моддалардан фойдаланилади ва бугунги кунда асосан ножўя таъсирлари кўп бўлган синтетик йўл билан олинган гормонлар қўлланилади. Шунинг учун нисбатан безарар бўлган, маҳаллий доривор ўсимиклардан янги эстроген таъсирга эга доривор субстанцияларни олиш, уларни фармакологик таъсирларини исботлаш, ҳамда улар асосида турли дори воситаларни яратиш катта аҳамиятга эга.

Жаҳонда доривор ўсимликларни ўрганиш, улардан биологик фаол моддаларни ажратиш олиш, таҳлил қилишга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада фитоэстроген сақлаган ўсимликлардан простата бези аденомаси ва саратонини даволаш ҳамда олдини олиш, янги комбинацияларнинг фармакологиясини аниқлаш ва безарарлигини исботлашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикада дори воситаларини ишлаб чиқиш учун субстанциялар ассортиментини кенгайтириш, тиббиёт амалиётига жорий қилиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг 2-чи илованинг 85 бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% га етказиш ...»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада Ўзбекистон Республикасида ўсадиган *Ferula tenuisecta* ўсимлигидан сесквитерпен спиртларни мураккаб эфирларини ажратиш олиш, синергетик таъсирни ошириш мақсадида турли комбинацияларни ишлаб чиқиш, олинган субстанциянинг фармакологик ва токсикологик хусусиятлари ҳамда клиник текширувларини ўтказиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554 «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сонли «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 18 февралдаги ПҚ-3532-

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

сонли «Фармацевтика саноатини ривожлантиришни жадаллаштириш учун кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўзбекистонда *F. tenuisecta* ўсимлигининг сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини тузилишини аниқлаш бўйича Г.К.Никонов, А.И.Саидходжаев, Н.Д.Абдуллаев, биологик хусусиятларини ўрганиш бўйича Х.С.Ахмедходжаева, В.Н.Сыров, Ж.Режепов ҳамда мазкур синф моддалар асосида дори воситаларини олиш технологиялари ва уларни стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича А.У.Маматханов, Р.М.Халилов, М.А.Маматханова, Л.Д.Котенколар илмий ва амалий натижаларга эришганлар.

Дунё миқёсида доривор ўсимликлар таркибидан сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари ажратиб олиш, уларнинг биологик фаолликлари ўрганиш, ҳамда улар асосида дори воситалар яратиш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: М.Т.Мартин, Р.Молд, U.W.Smirt, М.Миски, А.Улубелен, J.G.Diaz, M.G.Hernandes, В.М.Фрага, М.С.Срираман, В.А.Нагасмпай, Т.К.Анемато, Y.Takaishi, С.В.Серкерев ва б.

Мазкур диссертация ишида илк бор *F. tenuisecta* ўсимлигининг сесквитерпен спиртлари мураккаб эфирларининг андрогенга боғлиқ органларга бўлган таъсири ва гистоморфологияси, гомеостазга, марказий асаб ва юрак қон томир тизимига таъсири, цитогенетик ва иммуномодуляр хусусиятлари, уларнинг ципротерон ацетат (андрокур) билан композицияси, қондаги қанд миқдорини пасайтириш хусусиятларига оид тадқиқотларни ўтказиш ва улар асосида простата безининг аденомаси ва саратони касаллигини даволаш учун янги дори воситасини амалиётга жорий қилиш юзасидан олиб борилган биринчи изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-10-101 «Простата безининг аденомаси ва саратонини даволаш учун янги маҳаллий Ферулен фитовоситасини яратиш ва тиббиёт амалиётига кенг татбиқ этишга тайёрлаш» (2006-2008); ФА-А11-Т113 «Простата безининг аденомаси ва саратонини даволаш учун Ферулен ҳамда маҳаллий *Ammothamnus Lehmannii* ва *Silene brahuica* ўсимликларидан жигарни ҳимояловчи ва қувват берувчи воситаларни ишлаб чиқиш» (2009-2011); ИБ-ФА-Т-009 «Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш» (2016-2017) мавзусидаги амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Ferula tenuisecta* ўсимлигининг илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпенли спиртларнинг мураккаб эфирлари йиғиндиси асосида олинган ферулен субстанциясининг ва унинг ципротерон ацетат билан композициясининг андрогенга боғлиқ органларга ва гипогликемик таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ferula tenuisecta ўсимлигининг илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпенли спиртларнинг мураккаб эфирлари йиғиндиси асосида олинган ферулен субстанциясининг эстроген фаоллигини аниқлаш;

Ferula tenuisecta ўсимлигининг илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпенли спиртларнинг мураккаб эфирлари йиғиндиси асосида олинган ферулен субстанциясининг андрогенга боғлиқ органларга таъсирини баҳолаш;

ферулен ва ципротерон ацетатдан ташкил топган композициянинг андрогенга боғлиқ органларга таъсирини баҳолаш;

скрининг текширувлар асосида ўрганилаётган дозалар орасидан терапевтик ва самарадорлиги оптимал бўлган простата беши аденомаси ва саратонига қарши дозаларни аниқлаш;

ферулен оғиз орқали қабул қилинганда сурункали захарлилиги ва тизимли таъсирини ўрганиш;

феруленнинг гипогликемик фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалган *Ferula tenuisecta* ўсимлигидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртлари мураккаб эфирлари йиғиндиси ва унинг ципротерон ацетат билан ҳосил қилган композицияси ҳамда тажриба ҳайвонлари: 30-40 г ва 180-220 г оқ каламушлар, 18-22 г оқ сичқонлар, 2,5-3,2 кг мушуклар олинган.

Тадқиқотнинг предмети феруленнинг эстроген фаоллигини аниқлаш учун вояга етмаган ўрғочи каламушларда бачадон ва тухумдон массасининг ошиши тести, вояга етган ўрғочи каламушларда кастрация моделидан, андрогенга боғлиқ органлар ҳажми ошиши тести, эркак каламушларда кастрация модели, никотин ва ареколин орқали чақирилган наркоз давомийлигига препаратлар таъсири, формалинли яллиғланиш чақириш, глюкоза юкламаси ва аллоксан орқали гипергликемия чақириш каби моделларда тажрибаларни олиб боришни ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда фармакологик, токсикологик, физиологик, биокимёвий, гематологик, гистоморфологик ва статистик текширув усулларидан фойдаланилди. Илмий изланишлар биэтика тамойилларига асосланган қоидаларга риоя қилинган ҳолда олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *Ferula tenuisecta* ўсимлиги илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисини ташкил этган ферулен субстанциясининг лаборатория ҳайвонлари андрогенга боғлиқ органлари ва қон зардобида тестостерон даражасини камайтиргани аниқланган;

ферулен субстанцияси ва ципротерон ацетат асосида ишлаб чиқилган янги андрофер композицияси ферулен субстанцияси ва адрокур препаратига нисбаттан кам ножўя таъсирларга эга эканлиги исботланган;

илк бор Ferula tenuisecta ўсимлиги илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисини ташкил этган ферулен субстанциясининг эстроген фаоллиги аниқланган;

ферулен субстанциясининг гипогликемик таъсир кўрсатиши аниқланган;

Ferula tenuisecta ўсимлиги илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисини ташкил этган ферулен субстанциясининг лаборатория ҳайвонларида яллиғланишга қарши таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ферулен субстанцияси ва унинг асосидаги андрофер препарати андрогенга боғлиқ органларнинг массасини сезиларли даражада камайтириши ва қондаги тестостерон миқдорини пасайтириши орқали таниқли хорижий аналоглардан устунлиги аниқланган;

ферулен субстанциясининг глюкоза юкламаси ва аллоксан орқали чақирилган гипергликемияда самарадолиги юқори эканлиги аниқланган;

ферулен субстанцияси ва «андрофер» қон ивиш тизими, юрак утказувчанлик тизими ва марказий асаб тизимига салбий таъсир қилмаслиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотларда олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий фармакологик, токсикологик, гистоморфологик, биокимёвий, гематологик усуллари, етарли даражадаги тажриба ҳайвонлари, асосланган статистик анализдан фойдаланганлиги билан исботланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аденома ва простата беши саратони даволаш учун ферулен субстанцияси ва андрофер композицияларининг фармако-токсикологик ўрганилганлиги, солиштирув препаратлари простамол уно, синэстрол ва андрокурларга нисбатан юқори антиандроген фаоллигини намоён қилиши ҳамда ушбу дори воситалар гормонотерапия усулига хос бўлган ножуя таъсирини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тажрибалар натижасида бир вақтнинг ўзида антиандроген, гипогликемик ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган простата беши саратонига қарши фаолликни намоён этган янги препаратларни ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Ferula tenuisecta* сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисини фармакологияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Антипростатик восита»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 06882, 2022 й.). Натижада, маҳаллий хомашёлар асосида простата беши ва саратонига қарши

янги антипростатик композиция яратиш имконини берган;

Ferula tenuisecta ўсимлигининг илдизидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртлари мураккаб эфирлари йиғиндисидан иборат технологик намуналарни тажриба ҳайвонларида ўткир ва сурункали захарлилиги, фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш каби умумий ва специфик хусусиятларидан ИБ-ФА-Т-009 рақамли «Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришни ташкил этиш» лойиҳасида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 24 июндаги 4/1255-1845-сон маълумотномаси). Натижада, ферулен препаратининг клиник синовларига рухсат олиш учун норматив-техник ҳужжатларни тайёрлаш имконини берган;

«Ферулен субстанцияси» (№DV/M/00279/09/15, 30.10.2020 й.) дори воситаси тиббиёт амалиётида фойдаланиш учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан рухсат олинган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2021 йил 13 октябрдаги 29/04-3852-сон маълумотномаси). Натижада, маҳаллий хомашё асосида простата бези аденомаси ва саратонини даволаш учун дори воситани тиббий амалиётга жорий этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари асосида 6 та конференцияда, шу жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокама ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 3 та, жумладан, 1 та маҳаллий ва 2 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти 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 «**Простата бези саратонини даволашда гормонлар роли ҳамда *Ferula* ўсимлик турларининг биологик фаолликлари**» деб номланган биринчи бобида гормонлар воситасида простата бези фаолиятини

тартибга солиш, простата беги саратонини гормонлар билан даволашда гормонал даволаш таснифи, простата беги саратонини даволашда эстрогенлар таъсири, халқ таботатида фойдаланиладиган Ферула ўсимликлар оиласи ва *Ferula tenuisecta* (барги ингичка қирқилган коврак) ўсимлиги хусусиятлари бўйича манбалар келтирилган.

Диссертациянинг «Илмий тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган объектлар ва услубий ёндашувлар, қўйилган масалалар ечими ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу диссертация ишида ЎЗР ФА ЎМКИ тажриба технология лабораторияси ходимлари томонидан ферулен субстанцияси ажратиб олинган. *Ferula tenuisecta* ўсимлигининг илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртларнинг мураккаб эфирлари йиғиндиси фармакологияси ўрганилган. Ферулен субстанцияси ва унинг ципротерон ацетат билан комбинацияси простата беги аденомаси ва саратонида ўрганилган.

Ferula tenuisecta ўсимлигининг илдиз қисмидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртлари мураккаб эфирлари йиғиндиси- Ферулен субстанциясининг простата беги аденомаси ва саратонини даволовчи восита сифатида баҳолаш учун тажрибалар лаборатория ҳайвонлари эркак ва урғочи оқ каламушлар (180-220 ва 30-40 г), сичқонлар (18-22 г) ва мушукларда (2.5-3.2 кг) олиб борилди.

Ўрганилаётган композиция андрофер (Ферулен-Ципротерон ацетат 1:1 нисбатда) ҳайвонларга оғиз орқали: 0,01; 0,1 ва 10 мг/кг гача юборилди. Назорат гуруҳи ҳайвонларига муқобил ҳажмда ва шароитда эритувчи юборилган. Тажрибалар 0,1%-ли эритма тана вазнига нисбатан мослаштирилган дозада сичқонларга ва 1,0%-ли эритма тана вазнига нисбатан мослаштирилган дозада каламушларга юборилган таниқли антипростатик воситалар – простамол уно, синэстерол ва диабетга қарши восита – диабетон билан солиштирган ҳолда олиб борилди. Тажрибалар қўйидаги усулларда: ўткир захарлилиги (Литчфильд-Уилкоксон (1963)), моддаларнинг эстроген таъсири (Д. Эванс, Дж. Д. Киршенблат (1969)) 1 серия тажрибалари, Феруленни эстроген фаоллигини аниқлаш учун тана вазни 30-40 г бўлган вояга етмаган урғочи каламушларда Д.Эванс ва бошқа ҳаммуаллифлар усулида эстроген таъсир самараси ҳайвонларнинг бачадон ва тухумдонлар вазни катталашини билан ўрганилди. Ферулен ўрик (шилими) билан 1:1 нисбатда суспензия кўринишида оғиз орқали 0,01-0,1-1,0 мг/кг дозаларда кунига бир маҳал 3 кун давомида юборилди. Тажрибанинг 4 чи куни ҳайвонлар (наркоз остида сўйилиб) бачадон ажратиб олиниб атрофидаги тўқималардан ажратилиб 0,1 мг гача аниқликдаги торсион тарозида тортилди. Сўнгра бачадон шохлари суюқликдан кесма орқали бўшатилиб филтр қоғозда куритилди ва такроран тарозида тортилди. Олинган натижалар 1-расмда келтирилган. 2 серия тажрибалари, Каламушлар кастрацияси жарроҳлик йўли орқали Я.Д.Киршенблат (1969) усулида эфирли наркоз остида бажарилди. Препаратлар оғиз орқали 1,0-5,0-10,0 мг/кг дозаларда суткада бир маҳал 3 сутка давомида юборилди.

Тажрибанинг 4 чи суткасида каламушлар қин бўшлиғидан суртма олиниб, буюм ойнасига бир қават қилиб сурилди. Суртма Романовский – Гимза усулида бўялиб қуритилди ва микроскоп остида юзага келган эструслар кўздан кечирилди.

Феруленнинг андрогенга боғлиқ органларга таъсирини ўрганиш учун, ферулен оғиз орқали 10 мг/кг дозада, синэстролни «Дальхимфарм» ОАЖ (Россия) томонидан ишлаб чиқарилган 2% ёғли эритмасидан тери остига 2 мг/кг дозада ҳамда BERLIN-CHEMIE (Германия) томонидан ишлаб чиқарилган простамол - унони оғиз орқали 50 мг/кг дозада суткада 1 маҳал 10 кун давомида киритилди. Назорат гуруҳи ҳайвонларига мос ҳажмда муқобил шароитларда ўрик дарахти шираси қўшилган дистилланган сув юборилди. Тажриба муддати тугагандан сўнг тажриба, назорат ва интакт гуруҳи ҳайвонлари наркоз орқали декапитация қилиниб вентрал простата, коагуляцион без, уруғ тизимчалари ва уруғ пуфакчалари вазни ўлчанди; қон зардобдаги тестостерон миқдори радиоиммунологик *in vitro* учун «Гамма-12» тўпламли ҳисоблагичда радиоиммун усулда аниқланди, қон зардобдаги тестостерон Чехия фирмасининг «IMMUNOTECH a-s» сида (иш Ўз Р эндокринология ИТИ да бажарилди) аниқланди, шунингдек гистологик тадқиқотлар ўтказилди.

Глюкозали юклама ва аллоксан орқали чақирилган гипергликемияга таъсири, фармакологик анализаторлар - коразол, стрихнин, никотин ва ареколин ёрдамида марказий асаб тизимига таъсири, артериал қон босими ҳамда нафас олишга таъсири ва сурункали юборилганда тана вазнига, ҳаракатланиш активлигига, ҳис-ҳаяжонга ва «очик майдон» усули ёрдамида текширувлар олиб борилди.

Феруленнинг яллиғланишга қарши фаоллиги массаси 200-250 г. бўлган вояга етган оқ каламушларда ўрганилди.

Каламушлар орқа ўнг оёғига 0,2 мл 1%ли формалин юбориш орқали асептик яллиғланиш чақирилди. Оёқлар ҳажми онкометриқ тарзда ўлчанди. Ўрганилаётган препарат -Ферулен 25 мг/кг дозада сувли суспензия кўринишида яллиғланиш чақиришдан 2 соат олдин (профилактик юбориш) бир мартта юборилди.

Иккинчи тажрибада феруленнинг асептик перитонитга таъсири ўрганилди. Тадқиқот учун массаси 200-250 г. бўлган 12 та эркак каламушларда олиб борилди.

Асептик перитонит 1 мл 0,2%ли кумуш нитрат эритмасини тери остиги юбориш орқали чақирилди.

Бу тажрибада ҳам ферулен 25 мг/кг дозаси оғиз орқали юборилди.

Қуйида эстроген, простата беши аденомаси ва саратонига қарши ҳамда диабетга қарши фаолликлари бўйича энг асосий усуллар ҳақида тўлиқроқ маълумотлар келтирилган.

Препаратнинг мутаген таъсирини ўрганиш сутэмизувчи суяк илиги ҳужайраларида хромосома абберрацияси усули ва «янги дори воситаларининг мутаген фаолиятини баҳолаш бўйича услубий тавсиялар» М., 1991 га

мувофиқ доминант ҳалокатли мутациялар (ДХМ) усули билан амалга оширилди.

Тажрибалар 20-24 г оғирликдаги оқ сичқонларда ўтказилди. Препарат интрагастрал равишда бир марта ва беш марта, 24 соат оралиғида, 1000.0 мг/кг дозада қўлланилди. Ҳайвонларнинг назорат гуруҳига эритувчи дис.сув билан юборилди. Ҳайвонлар суйилишидан 2 соат олдин колхицин эритмаси (1 г оғирликда 2.5 микрограмм) интраперитонал равишда қўлланилди. Ҳайвонлар суйилгандан сўнг суяк илиги ҳужайралари гипотоник эритма ёрдамида ювилди. Хромосомаларнинг препаратлари Форд усули бўйича тайёрланди.

ДХМ тестида экспериментал эркак оқ сичқонлар, 1000.0 мг/кг дозада препарат беш марта юборилгандан сўнг, 4 ҳафта давомида соғлом урғочи билан қўшилган. Ҳар ҳафта эркаклар янги виргид ўрғочин (2:1) билан қўшилди. Препаратнинг таъсири ҳомиладорликнинг 15-кунида урғочиларни очгандан сўнг сперматогенезнинг турли босқичларида баҳоланди. Отопсия даврида тирик ва ўлик эмбрионлар сони ҳамда тухумдонларда сарик таначалар сони санаб ўтилган. Пре-имплантация, пост-имплантация, ва умумий ҳомилалик ўлим ҳолати бўйича ДХМ баҳолаш ҳисобланган. Урғочи унувчанлик фоизи аниқланди.

Аллергенлик хусусиятини баҳолаш учун тажрибалар 550-600 г. Оғирликдаги эркак денгиз чўчқаларида ўтказилди. Сенсibiliзация учун 10 мг/кг ва 100мг/кг дозалар ишлатилди. Сенсibiliзация қўйдаги схема бўйича амалга оширилади: биринчи инъексия – тери остига, сўнгра кейинги ҳар икки кунда мушак ичига. Биринчи инъексия пайтидан бошлаб 3 ҳафта ўтгач, эритма дозаси қорин бўшлиғига киритилди. Ҳайвонларнинг назорат гуруҳига фақат эритувчи юборилди. 3 ҳафта ўтгач, назорат ҳайвонлар ҳам препаратнинг рухсат этилган дозасини олди.

Диссертациянинг «Тадқиқотлар натижалари ва уларнинг таҳлили» деб номланган учинчи бобида ўрганилаётган асосий объектлар ферулен ва андрофернинг фармакологик хусусиятлари ёритилган. Дастлаб феруленнинг резорбтив таъсири ва ўткир захарлилиги турли хил жинсдаги каламуш ва сичқонларга оғиз орқали 1000 мг/кг дан 8000 мг/кг гача дозаларда юборилиб 14 кун давомида кузатилди. Ўртача ўлим дозаси Литчфильд-Вилкоксон (1963) усулида аниқланди. Олинган натижалар 1- жадвалда келтирилган.

1-жадвал

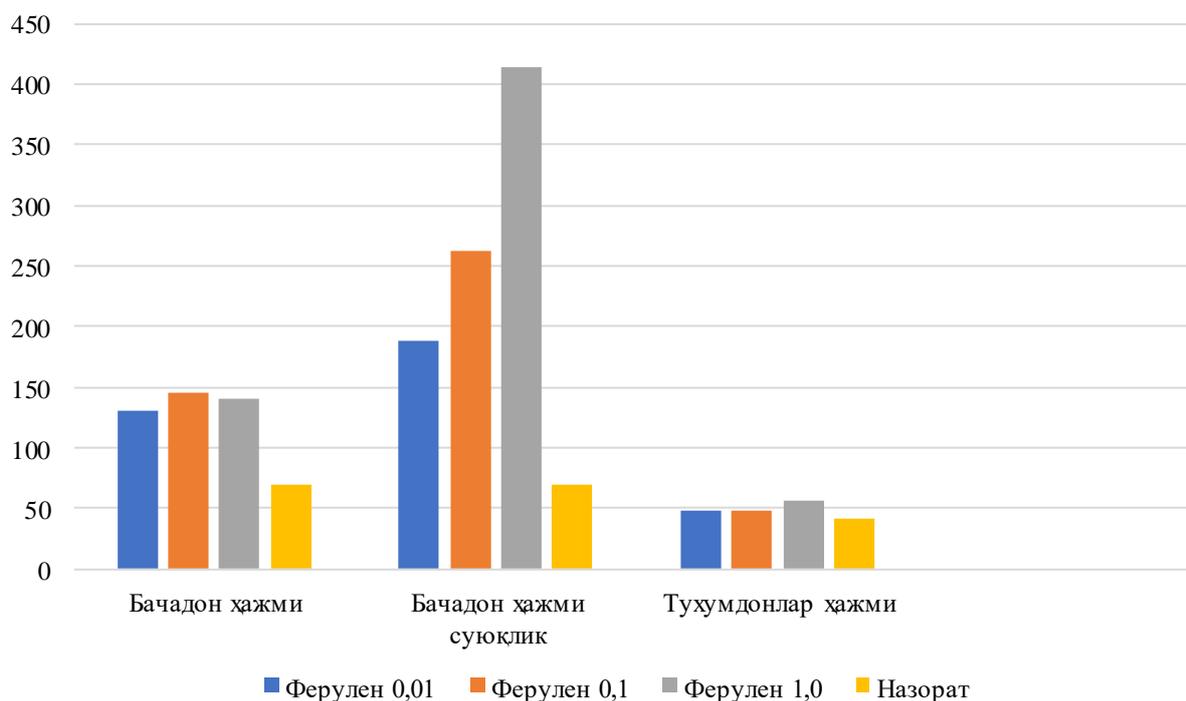
Феруленнинг тажриба ҳайвонларига оғиз орқали юборилганда ўткир захарлилиги

Ҳайвон турлари	Жинси	ЛД ₅₀ , мг/кг
Сичқонлар	Эркак	5600 (4869,5÷6440)
	Урғочи	5400 (4737÷6256)
Каламушлар	Эркак	6100 (5304,3÷7015)
	Урғочи	5800 (5087,7÷6612)

Шундай қилиб ферулен моддаси ўткир заҳарлилиги бўйича IV - кам заҳарли моддалар синфига мансублиги аниқланди (ГОСТ 12.1.007.76).

Феруленнинг наслсиз урғочи каламушларда бачадон ва тухумдонлар катталашини тести бўйича эстроген таъсири

Диаграмманинг биринчи қаторида тажриба ҳайвонларининг бачадонлари массаси суюқликсиз, иккинчи қаторида тажриба ҳайвонлари бачадонлари массаси суюқлик билан, учинчи қаторида тажриба ҳайвонлари тухумдонлари массаси.



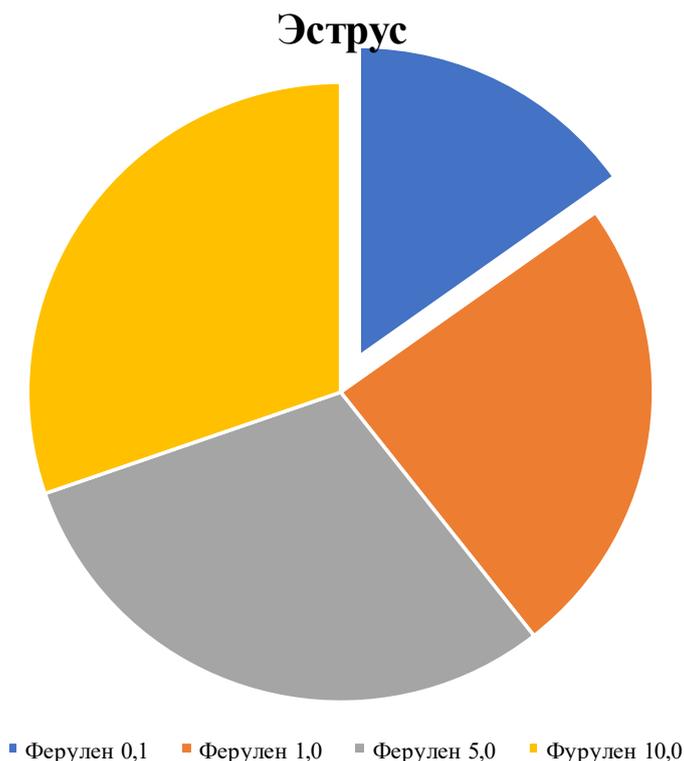
1-расм. Феруленнинг наслсиз урғочи каламушларда бачадон ва тухумдонлар катталашини тести бўйича эстроген таъсири (n = 10)

Ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, препаратнинг эстроген таъсири визуал кўрикда оғиз орқали ферулен юборилгандан кейин барча дозаларда вояга етмаган каламушлар бачадони суюқлик билан ва суюқликсиз етарли даражада катталашганлиги, 1 мг/кг дозада эса тухумдонлар ўлчами ҳам катталашганлиги билан намоён бўлди (1-расм).

Вояга етган урғочи каламушларда эстроген фаоллик бўйича тадқиқотлар – кастрация қилинган каламушларда олиб борилди. Каламушлар кастрацияси жарроҳлик йўли орқали Я.Д.Киршенблат (1969) усулида эфирли наркоз остида бажарилди. Препаратлар оғиз орқали 1,0-5,0-10,0 мг/кг дозаларда суткада бир маҳал 3 сутка давомида юборилди. Тажрибанинг 4 чи суткасида каламушлар қин бўшлиғидан суртма олиниб, буюм ойнасига бир қават қилиб сурилди. Суртма Романовский – Гимза усулида бўялиб қуритилди ва микроскоп остида юзага келган эструслар кўздан кечирилди.

Овариэктомия қилинган урғочи каламушларда ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, ферулен 0,1 мг/кг дозада 50% тажриба ҳайвонларида эструс чақирди 1,0 мг/кг дозада 80% да, 5,0 мг/кг ва 10,0 мг/кг дозаларда эса 100% ҳайвонларда эструс чақирди (2-расм). Овариэктомия қилинган каламушларда ўтказилган тажрибаларда ферулен эстроген таъсир намоён қилди.

Расмда кастрация қилинган каламушларда феруленнинг турли дозаларда эструс ҳосил қилиш фаоллиги келтирилган.



2-расм. Вояга етган кастрация қилинган урғочи каламушларда Феруленнинг эстроген фаоллиги

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотларда ферулен вояга етмаган каламушларда бачадон ва тухумдонлар вазнининг катталашishi, шунингдек овариэктомия (кастрация) қилинган вояга етган каламушларда эструс чақириш қобилияти бўйича жадал эстроген фаоллик намоён қилди.

Феруленнинг андрогенга боғлиқ аъзоларга (вентрал простата, коагуляцион без, уруғ тизимчалари, уруғ пуфакчалари) ва кон зардобадаги тестостерон миқдорига таъсири тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган препаратлар; синэстрол, простамол - уно ва орхиэктомия қилинган каламушлар билан солиштириб баҳоланди.

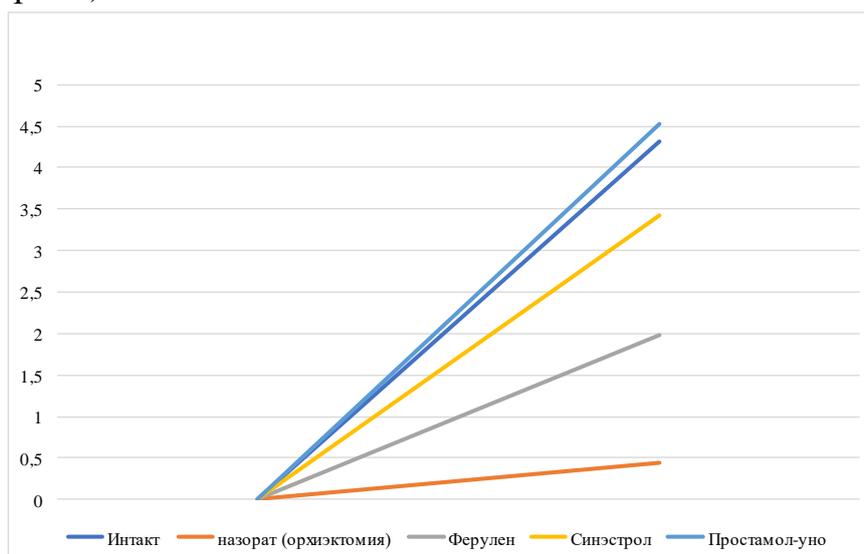
Ўтказилган тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатадики, ферулен 10 мг/кг дозада интакт ва солиштирма препаратларга нисбатан вентрал простатаси, коагуляцион без, уруғ тизимчалари ва уруғ пуфакчалари вазнини сезиларли даражада камайтирди (2 жад.).

Оғиз орқали киритилган ферулен кастрация қилинган эркек каламушларнинг андрогенга боғлиқ аъзолар нисбий массасига таъсири (мг/100г тана вазнига нисбатан) солиштириш (n=10)

Тажриба гуруҳлари	Дозалар, мг/кг	Вентрал Простата	Коагуляцион без	Уруғ тизимчалари	Уруғ пуфакчалари
Интакт	Эритувчи	94,2±6,08	66,8±4,9	188,0± 12,2	1205,0±82,7
Назорат (Орхиэктомия)		31,3±3,8	19,8±2,3	41,9±5,2	-
Ферулен	10,0	21,7±2,9**	17,0±2,1*,**	49,6±6,7*,**	720,0± 9,8*
Синэстрол	2,0	23,8±2,9	23,4±2,5	63,2±6,7	815,0± 79,0
Простамол-уно	50,0	66,0±4,5	60,1±7,6	198,4± 28,5	1120,0±120,6

* $p < 0,01$ назорат билан солиштириш, ** $p < 0,001$ назорат билан солиштириш

Ўтказилган тажрибаларни ишончилигини баҳолаш мақсадида бир вақтнинг ўзида қон зардобидаги тестостерон миқдорига таъсири ўрганиб чиқилди. (3-расм).



3-расм. Ферулен 10 кун давомида юборилгандан кейин эркек каламушлар қон зардобидаги тестостерон миқдори (n=10)

3-расмда ферулен тажриба ҳайвонлари қонидаги тестостерон даражасини синэстрол ва простамол-уно га нисбатан сезиларли даражада камайтирганлигини ва орхиэктомирилланган лаборатория ҳайвонлари қонидаги тестостерон даражасига яқинлаштириб қўйганлигини кўришимиз мумкин.

Ферулен ва адрокур асосида олинган композиция- андрофернинг андрогенга боғлиқ аъзолар вазни ҳамда қон зардобидаги тестостерон миқдорига таъсири интакт, андрокур ва ферулен билан солиштириб ўрганилди. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида андрофер андрогенга боғлиқ аъзолар вазнини (3 жад.) ва тестостерон миқдорини (4 жад.) сезиларли даражада камайтириб, интакт гуруҳи ва адрокур қабул қилган ҳайвонларга нисбатан юқори антиандроген фаоллик намоён қилди.

Ферулен, андрокур ва андрофер композицияси оғиз орқали юборилганда эркак каламушларнинг андрогенга боғлиқ аъзолари нисбий массасига (мг/100г тана вазнига) таъсирини интакт гуруҳ хайвонлари билан солиштириш (n = 10)

Тажриба гуруҳлари	Дозалар мг/кг да	Простата Бези	Коагуляцион без	Уруғ пуфакчалари	Уруғ тизимчалари
Интакт	Эритувчи	94,2±6,08	66,8±4,9	188,0± 12,2	1205,0±82,7
Назорат (Орхиэктомия)		31,3±3,8	19,8±2,3	41,9±5,2	-
Андрофер	10,0	25,3±0,5	26,0±0,2	74,2±0,16	850,0±4,05
Андрокур	10,0	50,8±0,37	40,6±0,54	110,6±0,42	1150,0±7,4
Ферулен	10,0	27,2±0,65	26,2±0,45	75,4±6,7	705,0±56,3

* p < 0,01 назорат билан солиштириш

** p < 0,001 назорат билан солиштириш

Ферулен, Андрокур ва “Андрофер” 14 кун давомида юборилгандан кейин эркак каламушлар қон зардобдаги тестостерон миқдорини солиштириш (n=10)

Тажриба хайвонлари	Дозалар мг/кг да	Юбориш усули	Тестостерон нмоль/л да
Контроль	Эритувчи	Оғиз орқали	4,32±0,05
Назорат (Орхиэктомия)			0,39±0,005
Андрофер	10,0		2,7±0,05
Андрокур	10,0		2,9±0,06
Ферулен	10,0		2,4±0,06

Феруленни қондаги қанд миқдorigа таъсири бўйича тадқиқотлар каламушларда глюкозали юклама ва аллоксан орқали гипергликемия чақириб ҳамда натижалар таниқли преапарат Диабетон билан солиштириб ўтказилди. Тадқиқотлар натижасида ферулен 10 мг/кг дозада глюкозали юклама билан чақирилган гипергликемияга назорат гуруҳи ва диабетонга нисбаттан юқори гипогликемик фаоллик намоён қилди (5 жад.).

Ферулен ва диабетоннинг глюкозали юклама билан чақирилган гипергликемияда гипогликемик таъсир самарасини таққослаш (n = 6)

Тажриба гуруҳлари ва дозалари, мг/кг	Қондаги қанд миқдори, моль/л да					
	Дастлабки кўрсаткичлар	15 дақ.кейин	30 дақ.кейин	45 дақ.кейин	60 дақ.кейин	самараси % ларда
		ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Назорат	3,8±0,10	36,9±0,09	31,6±0,21	31,6±0,21	-	3,8±0,10
Ферулен 10	4,7±0,25	22,4±0,17	9,6±0,17	4,8±0,10	96,76	4,7±0,25
Дибетон 10	4,1±0,37	27,3±0,034	11,9±0,10	8,1±0,15	85,5	4,1±0,37

Аллоксан билан чақирилган гипергликемияда ўрганилган модда ферулен назоратга нисбаттан сезиларли гипогликемик таъсир намоён қилиб, диабетон билан таққослаганда 24-96 соатдан кейин диабетон юқори фаоллик

кўрсатди, лекин 7 кундан кейин феруленнинг яққол гипогликемик таъсир кўрсатди.

6 – жадвал

**Феруленнинг аллоксан билан чақирилган гипергликемияда
гиполикемик таъсир самараси (n = 10)**

Тажриба шароити ва дозаси, мг/кг	Қонда қанд миқдори даражаси, моль/л					Натижа, %
	Дастлабки	24 соатдан	48 соатдан	72 соатдан	168 соатдан	
		Сўнг	Сўнг	Сўнг	Сўнг	
		ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Назорат	4,96±0,14	15,1±0,54	21,22±1,12	27,82±2,97	29,0±0,95 50%, Улим	-
Ферулен, 10	4,58±0,1	19,54±0,28	21,86±1,4	23,95±3,58	22,87±0,86	23,9

Ўрганилган субстанциянинг гипогликемик таъсирининг муҳим хусусияти унинг қондаги глюкоза даражасини нафақат турли гипергликемия шароитида, балки сурункали диабет шароитида ҳам пасайтириш қобилияти билан изоҳланади.

Феруленнинг марказий асаб тизимига таъсири

Лаборатория сичқонлари устида ўтказилган тажрибаларда феруленнинг марказий асаб тизимига таъсири фармакологик анализаторлар (коразол, стрихнин, никотин ва ареколин билан ўзаро таъсири) ёрдамида ўрганилди.

5-20 мг/кг дозаларда ферулен хлоралгидрат ва натрий этаминал гипнотик таъсири давомийлигига таъсир қилмаслиги, коразол, стрихнин, никотин ва ареколиннинг конвулсив таъсирига таъсир қилмаслиги аниқланди.

Тизимли қон босими ва нафас олишга таъсири

Феруленнинг тизимли қон босими ва нафас олишга таъсири ўткир тажрибаларда уретан (1.5 г / кг қорин бушлиғига) билан беҳушлик қилинган мушукларга ўрганилди. Қон босими бевосита каротид артериясидан симоб монометр ёрдамида, трахеядан эса Марея капсуласи ёрдамида нафас олиш қайд этилди. Препарат ҳайвонлар ошқозонга 5-10-20мг/кг дозаларда юборилди. Юқоридаги дозаларда ферулен тизимли қон босими ва нафас олиш тизимига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

Феруленнинг яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиши

Ферулен 25 мг/кг дозада бир марталик юборилганда аниқ яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланди: формалин юборилгандан сўнг 3 соат ўтгач, феруленнинг яллиғланишга қарши таъсири 63,1% ни кўрсатди, 6 соатдан кейин -58,0 %, 24 соатдан сўнг назорат гуруҳига нисбатан 62,8%ни кўрсатди.

Иккинчи тажриба тадқиқот натижаларига кўра, бу тажрибада феруленнинг яллиғланишга бўлган таъсири фақат 11,8 % ни ташкил этган.

Шундай қилиб, 25 мг/кг дозада феруленнинг бир марталик юборилиши формалин билан чақирилган асептик яллиғланиш моделида яққол яллиғланишга қарши фаоллик намоён қилди, асептик перитионит моделида

яллиғланишга қарши фаоллик намоён қилмади.

Мутаген таъсирини ўрганиш

Препаратнинг мутаген таъсирини ўрганиш сутэмизувчи суяк илиги хужайраларида хромосома абберрацияси усули ва "янги дори воситаларининг мутаген фаолиятини баҳолаш бўйича услубий тавсиялар" М., 1991 га мувофиқ доминант ҳалокатли мутациялар (ДХМ) усули билан амалга оширилди.

Феруленнинг мутаген фаоллигини сут эмизувчи суяк илиги хужайраларида хромосома абберрацияларини бир ва беш марталик фойдаланиш билан ҳисобга олиш ҳамда доминант ҳалокатли мутациялар усули билан ўрганиш орқали баҳолаш учун ўтказилган тадқиқотлар натижалари мутаген фаоллигининг йўқлигини кўрсатди.

Аллергенлик хусусиятини баҳолаш

Мумкин бўлган аллергик таъсирни аниқлаш бўйича тадқиқотлар «Фармакологик воситаларнинг аллерген хусусиятларини баҳолаш бўйича кўрсатма» (1988) га мувофиқ амалга оширилди. Анафилактик шокнинг интенсивлиги 4 плюс шкаласи бўйича баҳоланади.

ХУЛОСАЛАР

1. *Ferula tenuisecta* ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларидан ташкил топган ферулен субстанцияси барча ёшдаги каламушларда юқори эстроген фаоллик намоён қилиши аниқланди.

2. Ўтказилган тадқиқотлар асосида феруленнинг простата бези аденомаси ва саратонини даволовчи терапевтик ва оптимал дозаси (10 мг/кг, оғиз орқали) эканлиги аниқланди.

3. Ферулен субстанцияси простата бези аденомаси ва саратонига қарши хусусиятлари бўйича ҳозирги кунда кенг қўлланиладиган дори воситалари простамол – унодан устунлиги аниқланди.

4. Ферулен ва Андрокурнинг янги композицияси - андрофер андрогенга боғлиқ органлар (вентрал простата, коагуляция без, уруғ тизимчалари, уруғ пуфакчалари) массасини камайтиради, қондаги тестостерон даражасини пасайтиради. Андрофер андрогенга боғлиқ органларнинг массасини камайтириши, лаборатория ҳайвонларининг қонидаги тестостерон даражасини камайтириши орқали андрокур препаратидан ва эстрогенларга хос бўлган ножуя таъсири йўқлиги бўйича ферулен препаратидан устун туради.

5. “Ферулен” ўткир захарлилик кўрсаткичи бўйича оғиз орқали юборилганда IV синфга, кам захарли моддалар кириши аниқланди. Ферулен маҳаллий тирнаш хусусияти, аллерген, мутаген, марказий асаб, юрак қон томир ва нфас олиш тизими фаолиятларига салбий таъсир этмаслиги аниқланди.

6. Ферулен Глюкоза юкламаси ва аллоксан билан чақирилган қандли диабетда яққол гипоглекимик фаолилик намоён қилди.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ТУХТАШЕВА ВИСОЛА ФАРМОНОВНА

**ФАРМАКОЛОГИЯ СУММЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ ИЗ *FERULA TENUISECTA***

14.00.17-фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ -2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2021.4.PhD/Far85.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.pharmi.uz и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу: www.ziyonet.uz .

Научный руководитель:	<u>Джахангиров Фарход Набиевич</u> Доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Туляганов Рустам Турсунович Доктор биологических наук, профессор Мавлянов Зафар Искандарович Доктор медицинский наук, доцент
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрическая институт

Защита диссертации состоится « » 2022 года в часов на заседании Научного совета 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: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 12). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « » 2022 года.
(Реестр протокола рассылки № от « » 2022 года).

К.С. Ризаев
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Ё.С. Кариева
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, д.ф.н., профессор

Р.Т.Туляганов
Председатель Научного семинара Научного Совета по присуждению учёных степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно более 1,41 млн пациентов в мире страдают заболеваниями предстательной железы, у 70-80% из них развивается патологический процесс. Поскольку это заболевание возникает в основном под влиянием мужских половых гормонов, при лечении используются вещества с эстрогенной активностью, и сегодня используются в основном гормоны синтетического происхождения со многими побочными эффектами. Поэтому получение новых лекарственных субстанций с эстрогенным эффектом из относительно безопасных отечественных лекарственных растений, доказательство их фармакологических эффектов, а также создание на их основе лекарственных препаратов является актуальным.

В мире большое внимание уделяется изучению лекарственных растений, выделению из них и анализу биологически активных веществ. В связи с этим большое значение для лечения и профилактики аденомы и рака предстательной железы имеют растения, содержащие фитоэстрогены, создание новых комбинированных препаратов, изучение их фармакологии и безопасности.

В нашей республике достигнуты определенные результаты в плане расширения номенклатуры субстанций для разработки лекарственных средств, внедрения их в медицинскую практику. В пункте 85 Приложения 2 Новой Стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы указаны такие важные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня предложения на местный рынок до 80%...»¹. В связи с этим актуальным является проведение научных исследований по выделению сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из растения *Ferula tenuisecta*, произрастающего в Республике Узбекистан, разработка различных комбинаций для усиления их синергетического эффекта, изучение фармакологических и токсикологических свойств и проведение клинических исследований полученных веществ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПФ-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по опережающему развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах», ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинской науки и фармацевтического образования», ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

Постановлении от 18 февраля 2018 г. № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускорению развития фармацевтической отрасли».

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

Степень изученности проблемы. В Узбекистане строение сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов растения *F.tenuisecta* определено Г.К.Никоновым, А.И.Саидходжаевым, Н.Д.Абдуллаевым, биологические свойства изучены Х.С.Ахмедходжаевой, В.Н.Сыровым, Ж.Режеповым, технологии получения лекарственных средств на основе веществ этого класса разработаны А.У.Маматхановым, Р.М.Халиловым, М.А.Маматхановой, Л.Д.Котенко.

На мировом уровне выделение сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, изучение их биологических свойств, а также создание препаратов на их основе проводилось следующими учеными: М.Т.Martin, Р.Mold, U.W.Smitt, M.Miski, A.Ulubelen, J.G.Diaz, M.G.Hernandes, B.M.Fraga, M.C.Sriraman, B.A.Nagasmpagi, T.K.Amemoto, Y.Takaishi, C.B.Серкерев и др.

В данной диссертационной работе впервые изучено влияние сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов растения *F.tenuisecta* на андрогензависимые органы, гистоморфология, влияние на гомеостаз, ЦНС и сердечно-сосудистую систему, цитогенетические и иммуномодулирующие свойства, их композиция с ципротерона ацетатом (Андрокур), снижение уровня сахара в крови и на основе этих исследований внедрен новый препарат для лечения аденомы и рака предстательной железы.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам А-10-101 “Создание и внедрение в медицинскую практику нового отечественного препарата Ферулен для лечения аденомы и рака предстательной железы” (2006-2008); ФА-А11-Т113 «Разработка препарата для лечения аденомы и рака простаты ферулена и отечественного гепатопротекторного и общеукрепляющего средств из растений *Ammothamnus Lehmannii* и *Silene brahuica*» (2009-2011); ИБ-ФА-Т-009 «Организация производства субстанции ферулена» (2016-2017).

Цель исследования – определение антиандрогенного и гипогликемического действия субстанции ферулена на основе сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*, и ее композиции с ципротерона ацетатом.

Задачи исследования:

определение эстрогенной активности субстанции ферулена на основе сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*;

оценка действия субстанции ферулена на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*, на андрогензависимые органы;

изучение влияния композиции, состоящей из ферулена и ципротерона ацетата, на андрогензависимые органы;

определение на основании скринингового изучения различных доз терапевтической и оптимальной эффективной дозы против аденомы и рака предстательной железы;

изучение хронической токсичности и системного действия ферулена при пероральном применении;

выявление гипогликемической активности ферулена.

Объектом исследования является сумма сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенных из растения *Ferula tenuisecta*, распространенного в Узбекистане, и ее композиция с ципротерона ацетатом, а также экспериментальные животные: белые крысы весом 30-40 г и 180-220 г, белые мыши весом 18 -22 г, кошки весом 2,5-3,2 кг.

Предметом исследования является тест на увеличение массы матки и яичников у неполовозрелых самок крыс для определения эстрогенной активности ферулена, модель кастрации у взрослых самок крыс, тест на увеличение веса андрогензависимых органов, модель кастрации у самцов крыс, влияние препаратов на продолжительность наркоза, вызванного никотином и ареколином, формалиновое воспаление, нагрузка глюкозой и аллоксан-индуцированная гипергликемия.

Методы исследования. В исследовании использовались фармакологические, токсикологические, физиологические, биохимические, гематологические, гистоморфологические и статистические методы исследования. Научные исследования проводились с соблюдением правил, основанных на принципах биоэтики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что субстанция ферулена – сумма сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*, снижает уровень тестостерона в андрогензависимых органах и сыворотке крови лабораторных животных;

доказано, что новая композиция андрофер, разработанная на основе субстанции ферулена и ацетата ципротерона, имеет меньше побочных эффектов, чем субстанция ферулена и препарат адрокур;

впервые определена эстрогенная активность субстанции ферулена на основе суммы сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*;

установлено гипогликемическое действие субстанции ферулена;

выявлено противовоспалительное действие субстанции ферулена на основе сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенных из корневой части растения *Ferula tenuisecta*, у лабораторных животных.

Практические результаты исследования:

установлено, что субстанция ферулена и препарат андрофер на ее основе по снижению массы андрогензависимых органов и уменьшению количества тестостерона в крови значительно превосходят известные зарубежные аналоги;

установлено, что субстанция ферулена проявляет высокую эффективность при гипергликемии, вызванной нагрузкой глюкозой и аллоксаном;

выявлено, что субстанции ферулена и андрофера не оказывают отрицательного действия на систему свертывания крови, проводящую систему сердца и центральную нервную систему.

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности результатов, полученных в исследованиях, подтверждается применением современных фармакологических, токсикологических, гистоморфологических, биохимических, гематологических методов, адекватным уровнем экспериментальных животных, основанным на статистическом анализе.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в фармако-токсикологическом изучении субстанций ферулена и андрофера для лечения аденомы и рака предстательной железы, их высокой антиандрогенной активности по сравнению с препаратами простамол уно, синестрол и андрокур, снижением побочных эффектов этих препаратов, характерных для метода гормонотерапии.

Практическая значимость результатов исследований заключается в создании и использовании в медицинской практике новых препаратов для лечения рака предстательной железы, проявляющих одновременно антиандрогенную, гипогликемическую и противовоспалительную активность.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по фармакологии сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов *Ferula tenuisecta*:

получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 06882, 29.04.2022 г.) на «Антипростатическое средство». В результате на основе местного сырья была создана новая антипростатическая композиция против рака предстательной железы;

общие и специфические свойства технологических образцов, состоящих из сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенных из корней растения *Ferula tenuisecta*, такие как острая и хроническая токсичность у экспериментальных животных, определение фармако-токсикологических свойств, были использованы в проекте № Иб-ФА-Т-009 «Организация производства субстанции Ферулена» (справка № 4/1255-1845 АН РУз от 24 июня 2021 года). В результате были подготовлены нормативно-технические

документы для получения разрешения на клинические испытания препарата Ферулен;

«Субстанция Ферулена» (№ ДВ/М/00279/09/15 от 30.10.2020) разрешена к применению в медицинской практике ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (справка № 29/04-3852 от 13.10.2021 ГУП «Государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при МЗ РУз). Это позволило внедрить в медицинскую практику препарат на основе местного сырья для лечения аденомы и рака предстательной железы.

Апробация результатов исследований. Результаты исследований были доложены и обсуждены на 6 конференциях, в том числе 4 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 1 статья в республиканском и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава диссертации, озаглавленная «**Роль гормонов в лечении рака предстательной железы и биологическая активность растений рода *Ferula***» посвящена регуляции предстательной железы гормонами, классификации гормональной терапии при лечении рака простаты, влиянию эстрогенов при лечении рака простаты, характеристике семейства *Ariaceae* и растения *Ferula tenuisecta*, использование в народной медицине.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «**Материалы и методы, использованные в научном исследовании**», дает информацию об объектах исследования и методических подходах, отвечающих поставленным задачам. В ходе исследований субстанция ферулена была выделена сотрудниками Лаборатории экспериментальной технологии ИХРВ Академии наук Республики Узбекистан. Изучено сочетание комбинации на основе ферулена

и ципротерона ацетата, который широко используется при лечении рака простаты, а также фармакология этой комбинации.

Эксперименты по оценке ферулена в качестве средства для лечения аденомы и рака предстательной железы были проведены на лабораторных животных самцах и самках белых крысах (180-220 и 30-40 г), мышах (18-22 г) и кошках (2,5-3,2 кг). Исследуемое соединение в виде комбинации андрофер (соотношение 1:1 Ферулен:ципротерона ацетат) вводили животным перорально от 0,01 до 10 мг/кг. Контрольной группе животных в аналогичных условиях опыта вводили растворитель. В качестве препаратов сравнения использовали простамол-Уно, синэстрол и сахароснижающий препарат диабетон. Была изучена острая токсичность (по Литчфильду-Уилкоксону (1963)), влияние на эстрогенную активность (по Д. Эвансу, Дж. Д. Киршенблату (1969)), проведена 1-серия для определения эстрогенной активности препарата ферулен на неполовозрелых крысах – самках массой 30-40 г по методу Д.Эванса и соавт., где показателем эстрогенного эффекта препарата является увеличение массы матки и яичников животных. Ферулен вводили перорально при помощи металлического зонда в виде суспензии с добавлением абрикосовой камеди в соотношении 1:1 в дозах 0,01-0,1-1,0 мг/кг один раз в день в течение 3-х дней. На 4-е сутки животных забивали, извлекали матку, очищали её от окружающей ткани и с точностью до 0,1 мг взвешивали на торсионных весах. Затем жидкость, имеющуюся в рогах матки, выпускали путем надреза, орган высушивали на фильтровальной бумаге и вновь взвешивали. 2-серию опытов, кастрацию производили хирургическим методом под эфирным наркозом по методу Я.Д.Киршенблат (1969). Препарат вводили перорально при помощи металлического зонда один раз в сутки в течение 3-х дней в дозах 1,0-5,0-10,0 мг/кг. На 4-е сутки у крыс брали вагинальные мазки, однослойно наносили на предметное стекло. Мазки просушивали, красили по методу Гимза – Романовского, после чего осматривали под микроскопом на возможность появления эструса.

Изучено влияние ферулена на андрогензависимые органы (вентральная простата, коагулирующая железа, семенные пузырьки, семенники) и содержание тестостерона в сыворотке крови в сравнении с препаратами, широко применяемыми в медицинской практике: синэстролом, простамолом-Уно и орхиэктомией. С этой целью ферулен введен перорально в дозе 10 мг/кг, 2% масляный раствор синэстрола производства ОАО «Дильхимфарм» (Россия) вводили подкожно в дозе 2 мг/кг, Простамол-уно производства BERLIN-CHEMIE (Германия) вводили также перорально в дозах 50 мг/кг один раз в сутки в течение 10 дней. Контрольной группе животных в аналогичных условиях опыта вводили растворитель (дист. вода с добавлением абрикосовой камеди). После завершения срока эксперимента всех подопытных и контрольных животных декапитировали, определяли массу вентральной простаты, коагулирующей железы, семенных пузырьков и семенников; определяли содержание тестостерона в сыворотке крови радиоиммунным методом на счетчике «Гамма-12» при помощи набора для

радиоиммунологического определения тестостерона в сыворотке крови *in vitro* фирмы «JMMUNOTECH a-s» (Чехия). Работа выполнена в НИИ эндокринологии МЗ РУз. Проводили также гистологические исследования.

Влияние на гипергликемию, вызванную глюкозной нагрузкой и аллоксаном, влияние на ЦНС с помощью фармакологических анализаторов - коразола, стрихнина, никотина и ареколина, влияние на артериальное давление и дыхание, при хроническом введении - влияние веществ на двигательную активность и прирост массы тела, противотревожная активность методом «открытого поля». Противовоспалительную активность ферулена изучали в опытах на половозрелых белых крысах – самцах массой 200-250 г.

У крыс вызывали асептическое воспаление путем субплантарного введения 0,2 мл 1% раствора формалина в заднюю правую лапу. Объем лапки измеряли онкометрически. Исследуемое вещество – ферулен вводили в виде водной суспензии (приготовленной на абрикосовой камеди) внутрь в дозе 25 мг/кг однократно за 2 часа до воспаления (профилактические введения).

В другой серии опытов экспериментов изучали влияние ферулена на асептический перитонит.

Исследования проводили на 12 крысах – самцах массой 200-220 г.

Асептический перитонит вызывали внутрибрюшинным введением 0,2% раствора нитрата серебра по 1,0 мл.

Ферулен вводили также в дозе 25 мг/кг орально.

Исследования мутагенной активности препарата проводили методом хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и методом доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке мутагенной активности новых лекарственных средств», М., 1991.

Опыты проводили на белых мышах массой 20-24 гр. Препарат вводили внутрижелудочно однократно и пятикратно, с интервалом в 24 часа, в дозе 1000,0 мг/кг. Контрольной группе животных вводили растворитель. За 2 часа до декапитации внутрибрюшинно вводили раствор колхицина (2,5 мкг на 1 гр. веса). После декапитации клетки костного мозга вымывали из бедренной кости с помощью гипотонического раствора. Препараты хромосом готовили по методу Форда.

В тесте ДЛМ подопытных самцов белых мышей, после пятикратной обработки препаратом в дозе 1000,0 мг/кг, спаривали с интактными самками в течение 4-х недель. Каждую неделю самцы спаривались с новыми виргинными самками (2:1). Действие препарата оценивали на разных стадиях сперматогенеза после вскрытия самок на 15 день беременности.

Исследования по выявлению возможного аллергизирующего действия ферулена проводили согласно «Методическим рекомендациям по оценке аллергенных свойств фармакологических средств» (1988). Опыты проводили на морских свинках-самцах массой 550-600 г по тесту анафилактической

активности в реакции общей анафилаксии. Для сенсibilизации использовали дозы: 10 мг/кг и 100 мг/кг. Сенсibilизацию проводили по следующей схеме: первая инъекция – подкожно, затем следующие два раза через день внутримышечно. Спустя 3 недели от момента первой инъекции вводили внутривбрюшинно разрешающую дозу. Контрольной группе животных вводили только растворитель. Спустя 3 недели контрольные животные также получали разрешающую дозу препарата.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «Экспериментальная часть», описаны основные изучаемые объекты: субстанция ферулена и фармакологические свойства андрофера. Изучение резорбтивного действия и острой токсичности субстанции ферулена проводили в опытах на белых беспородный мышах и крысах обоего пола при внутрижелудочном способе применения. Препарат вводили при помощи металлического зонда в дозах от 1000 мг/кг до 8000 мг/кг в течение 14 дней. Среднюю смертельную дозу определяли методом Литчфильда-Уилкоксона (1963). Полученные результаты представлены в Таблице № 1.

Таблица № 1

Данные острой токсичности Ферулена при пероральном применении

Вид животных	Пол	ЛД ₅₀ , мг/кг
Мыши	Самцы	5600 (4869,5÷6440)
	Самки	5400 (4737÷6256)
Крысы	Самцы	6100 (5304,3÷7015)
	Самки	5800 (5087,7÷6612)

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что ферулен по параметрам острой токсичности при его пероральном способе введения относится к малотоксичным веществам IV класса (ГОСТ 12.1.007.76). Коэффициент видовой и половой чувствительности не выражен.

Определения эстрогенной активности препарата ферулен

Результаты проведенных исследований показали, что после перорального введения ферулена при визуальном осмотре наблюдалось увеличение и набухание рогов матки неполовозрелых крыс и достоверное увеличение массы матки как с жидкостью, так и без неё во всех испытанных дозах, а также увеличение массы яичников при введении дозы 1мг/кг, что является характерным признаком для эстрогенных препаратов (рис. 1).

В первой строке диаграммы масса маток подопытных животных без жидкости, во второй строке масса маток подопытных животных с жидкостью, в третьем ряду масса яичников подопытных животных.

2-серия, результаты проведенных исследований на овариэктомированных крысах-самках показали, что ферулен в дозе 0,1 мг/кг вызывал эструс у 50% подопытных животных при введении дозы 1,0 мг/кг у 80%, а в дозе 5,0 мг/кг и 10,0 мг/кг у 100% животных вызывал эструс (Рис. 2).

Следовательно, проведенные на овариэктомированных крысах опыты показали, что ферулен обладает эстрогенным действием.

На диаграмме представлена активность ферулена в разных дозах для образования течки у некастрированных крыс.

Таким образом, результатами проведенных исследований показано, что ферулен обладает выраженным эстрогенным действием на неполовозрелых крысах по показателям увеличения массы матки и яичников, а также у кастрированных (овариэктомированных) крыс – самок по способности вызывать эструс.

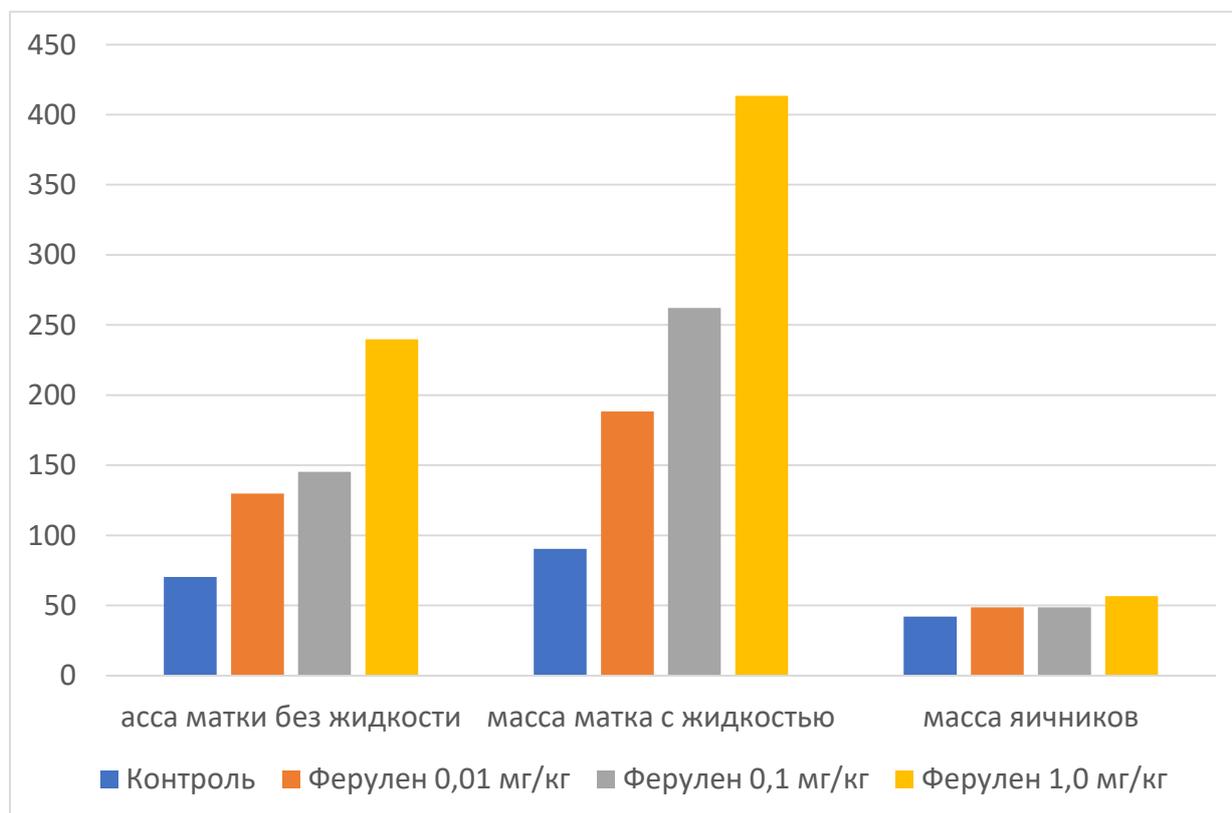


Рис. 1. Эстрогенное действие ферулена на неполовозрелых крысах по тесту увеличения массы матки и яичников (n = 10)

Изучено влияние ферулена на андрогензависимые органы и содержание тестостерона в сыворотке крови в сравнении с препаратами, широко применяемыми в медицинской практике: синестролом, простамолом-Уно и орхиэктомией.

Результаты проведенных исследований показали, что пероральное введение ферулена в дозе 10 мг/кг уменьшало массу вентральной простаты, коагулирующей железы, семенных пузырьков и семенников по сравнению с интактной группой и известными препаратами (табл.2).

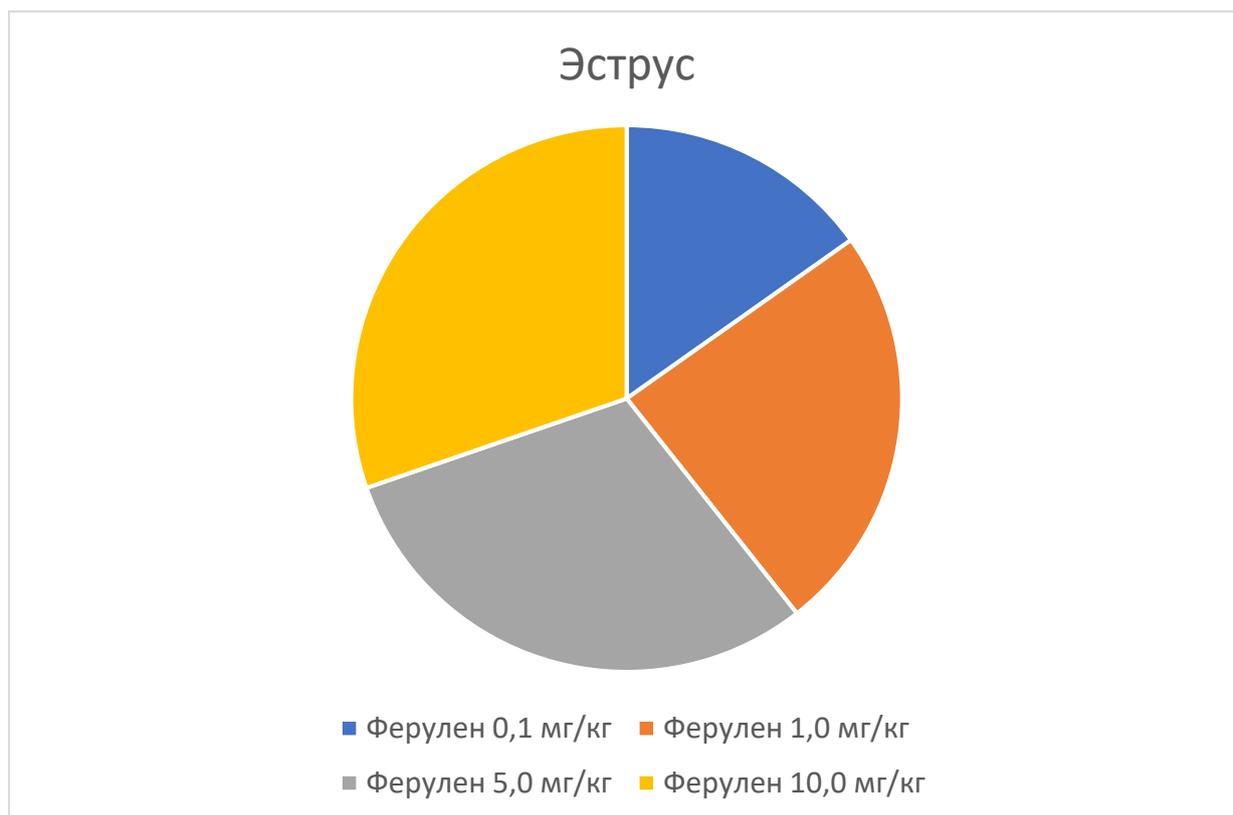


Рис. 2. Эстрогенная активность ферулена на половозрелых – кастрированных крысах

Таблица № 2

Влияние ферулена при пероральном применении на относительную массу андрогензависимых органов у крыс-самцов (мг/100г массы тела) в сравнении с интактными животными и известными препаратами (n = 10)

Условия опыта	Дозы, в мг/кг	Вентральная Простата	Коагулирующая железа	Семенные пузырьки	Семенники
Интактные	Растворитель	94,2±6,08	66,8±4,9	188,0± 12,2	1205,0±82,7
Контроль (Орхиэктомия)		31,3±3,8	19,8±2,3	41,9±5,2	-
Ферулен	10,0	21,7±2,9**	17,0±2,1*,**	49,6±6,7*,**	720,0± 9,8*
Синэстрол	2,0	23,8±2,9	23,4±2,5	63,2±6,7	815,0± 79,0
Простамолуно	50,0	66,0±4,5	60,1±7,6	198,4± 28,5	1120,0±120,6

* p < 0,01 по сравнению с контролем

** p < 0,001 по сравнению с контролем

С целью оценки достоверности проведенных экспериментов было изучено влияние ферулена на содержание тестостерона в сыворотке крови (Рис.3.). На Рис.- 3 мы видим, что ферулен значительно снижает уровень тестостерона в крови экспериментальных животных по сравнению с синэстролом и простамолом-уно, приближая его к уровню тестостерона в крови орхиэктомированных лабораторных животных.

Таблица №3

Влияние ферулена, андрокура и андрофера при пероральном применении на относительную массу андрогензависимых органов у крыс-самцов (мг/100 г массы тела) в сравнении с интактными животными, известными препаратами и орхиэктомией (n = 10)

Условия опыта	Дозы, мг/кг	Вентральная Простата	Коагулирующая железа	Семенные Пузырьки	Семен-Ники
Интактные	Растворитель	94,2±6,08	66,8±4,9	188,0± 12,2	1205,0±82,7
Контроль (Орхиэктомия)		31,3±3,8	19,8±2,3	41,9±5,2	-
Андрофер	10,0	25,3±0,5	26,0±0,2	74,2±0,16	850,0±4,05
Андрокур	10,0	50,8±0,37	40,6±0,54	110,6±0,42	1150,0±7,4
Ферулен	10,0	27,2±0,65	26,2±0,45	75,4±6,7	705,0±56,3

Нами было изучено влияние комбинации ферулена и ципротерона ацетата (андрофера) на массу андрогензависимых органов, а также на содержание тестостерона в сыворотке крови сравнительно с интактной группой, андрокуром и феруленом. В результате проведенных исследований под действием андрофера снижался повышенный вес андрогензависимых органов (табл.3.) и содержание тестостерона (табл.4.). Андрофер оказывал более высокую антиандрогенную активность по сравнению с животными интактной группы и получавшими андрокур.

Нами проведены исследования гипогликемической активности ферулена на животных в условиях глюкозной нагрузки, аллоксановой гипергликемии в сравнении с хорошо известным препаратом диабетон. В результате исследований показано, что ферулен в дозе 10 мг/кг оказывает высокую гипогликемическую активность при глюкозной нагрузке (табл.5) по сравнению с контрольной группой и получавшими диабетон.

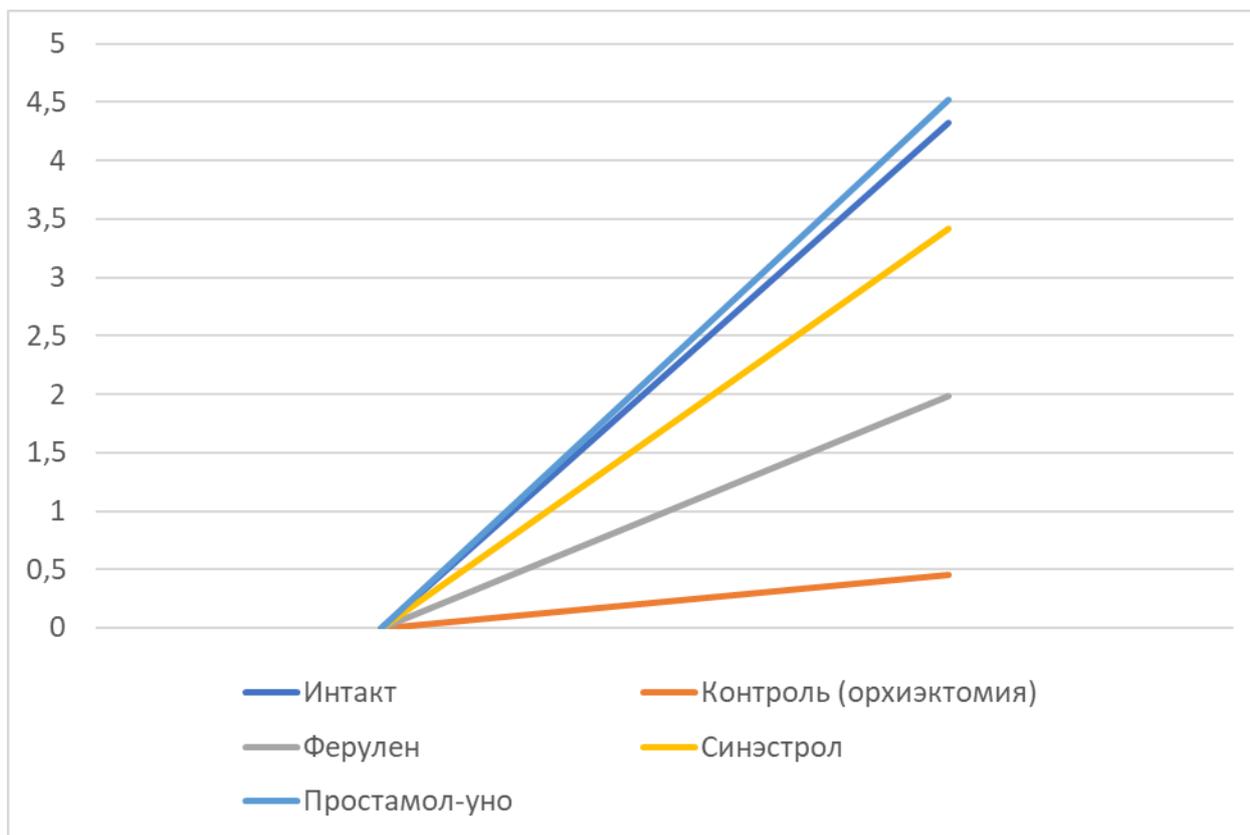


Рис. 3. Содержание тестостерона в плазме крови самцов крыс под влиянием ферулена после 10 дней введения в сравнении с известными препаратами и орхиэктомией (n=10)

Таблица №4

Сравнение содержания тестостерона в плазме крови самцов крыс под влиянием ферулена, андрокура и андрофера после 10 дней введения (п/о) и орхиэктомии (n=10)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Тестостерон, нмоль/л
Интактные	Растворитель	4,32±0,05
Контроль (Орхиэктомия)	-	0,39±0,005
Андрофер	10,0	2,7±0,05
Андрокур	10,0	2,9±0,06
Ферулен	10,0	2,4±0,06

Исследуемый препарат достаточно эффективно препятствует нарастанию глюкозы в крови у животных и после введения аллоксана. Интересно отметить, что если прекратить его введение, уровень глюкозы у

животных несколько повышался, но все же до конца эксперимента продолжал держаться на более низком уровне.

Сравнение в этих экспериментах исследуемого нами препарата ферулена с диабетом показало, что через 24-96 часов диабетон действовал сильнее, но через 7 суток гипогликемический эффект ферулена проявлялся более эффективно, чем у диабетона (табл.6).

Таблица №5

Сравнение гипогликемического эффекта ферулена и диабетона при гипергликемии, вызванной глюкозной нагрузкой (n = 6)

Условия опыта и дозы, мг/кг	Уровень глюкозы в крови, в моль/л					
	исходный	Через 15 мин.	Через 30 мин.	Через 45 мин.	Через 60 мин.	Эффект
		ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Контроль	3,8±0,10	36,9±0,09	31,6±0,21	31,6±0,21	-	3,8±0,10
Ферулен, 10	4,7±0,25	22,4±0,17	9,6±0,17	4,8±0,10	96,76	4,7±0,25
Диабетон, 10	4,1±0,37	27,3±0,034	11,9±0,10	8,1±0,15	85,5	4,1±0,37

Таблица №6

Сравнение гипогликемического эффекта ферулена и диабетона при аллоксановой гипергликемии (n = 10)

Условия эксперимента и доза, мг/кг	Уровень сахара крови, моль/л					
	Исходный	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа	Через 168 часов	Эффект, %
		ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Контроль	4,96±0,14	15,1±0,54	21,22±1,12	27,82±2,97	29,0±0,95 50%, смертность	-
Ферулен 10	4,58±0,1	19,54±0,28	21,86±1,4	23,95±3,58	22,87±0,86	23,9
Диабетон 10	4,96±0,14	15,1±0,4	21,22±0,84	19,1±3,4	8,13±0,81 33,3%, смертность	86,8

Важной характеристикой гипогликемического действия разрабатываемого препарата является его способность понижать уровень глюкозы в крови не только в условиях различных гипергликемией, но и в условиях хронического диабета. Поэтому гипогликемическое действие фитоэстрогенного препарата ферулена изучали и в условиях экспериментального диабета, вызванного введением аллоксана.

Влияние на центральную нервную систему

В опытах на мышах изучено влияние ферулена на ЦНС с применением фармакологических анализаторов (взаимодействие с хлоралгидратом, этаминалом натрия, коразолом, стрихнином, никотином и ареколином).

Установлено, что ферулен в дозах 5-20 мг/кг не влияет на продолжительность снотворного действия хлоралгидрата и этаминала натрия, не влияет на судорожное действия коразола, стрихнина, никотина и ареколина.

Влияние на системное артериальное давление и дыхание

Влияние ферулена на системное артериальное давление и дыхание изучали в острых опытах на кошках, наркотизированных уретаном (1,5 г/кг внутрибрюшинно). Артериальное давление регистрировали прямым методом из сонной артерии при помощи ртутного манометра, а дыхание из трахеи - при помощи капсулы Маррея. Препарат вводили в желудок в дозах 5 – 10 – 20 мг/кг.

Установлено, что ферулен в вышеуказанных дозах не оказывает существенного влияния на системное артериальное давление и дыхание.

Исследование противовоспалительной активности Ферулена

Установлена, что ферулен в дозе 25 мг/кг при однократном введении оказал выраженное противовоспалительное действие: через 3 часа после введения формалина противовоспалительный эффект ферулена составил 63,1%; через 6 часов - 58,0%; через 24 часа эффект был 62,8% по сравнению с контрольной группой.

В другой серии опытов экспериментов изучали влияние ферулена на асептический перитонит.

Результаты опытов показали, что в условиях нашего опыта противовоспалительный эффект составил лишь 11,8.

Таким образом, однократное введение ферулена в дозе 25 мг/кг оказывает выраженное противовоспалительное действие на модели асептического воспаления, вызванного субплантарным введением формалина, но при асептическом перитоните не оказывает противоэкссудативного действия.

Изучение мутагенной активности

При вскрытии подсчитывали количество живых и мертвых эмбрионов, а также число желтых тел в яичниках. Для оценки индуцированных ДЛМ вычисляли доимплантационную, постимплантационную и общую эмбриональную смертность. Определяли процент фертильности самок.

Результаты проведенных исследований по оценке мутагенной активности ферулена методом учета хромосомных абераций в клетках костного мозга млекопитающих при однократном и пятикратном применении, а также при исследовании методом доминантных летальных мутаций показали отсутствие мутагенной активности.

Реакция общей анафилаксии

Исследования по выявлению возможного алергизирующего действия ферулена проводили согласно «Методическим рекомендациям по оценке аллергенных свойств фармакологических средств» (1988). Опыты проводили на морских свинках-самцах массой 550-600 г по тесту анафилактической активности в реакции общей анафилаксии. Для сенсibilизации использовали дозы: 10 мг/кг и 100 мг/кг. Сенсibilизацию проводили по следующей схеме: первая инъекция – подкожно, затем следующие два раза через день внутримышечно. Спустя 3 недели от момента первой инъекции вводили внутривентрально разрешающую дозу. Контрольной группе животных вводили только растворитель. Спустя 3 недели контрольные животные также получали разрешающую дозу препарата. Интенсивность анафилактического шока оценивали по 4-х плюсовой шкале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что субстанция ферулена, состоящая из сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов, выделенная из корней растения *Ferula tenuisecta*, проявляет высокую эстрогенную активность у крыс всех возрастов.

2. На основании проведенных исследований определена терапевтическая и оптимальная доза ферулена (10 мг/кг, внутрь) для лечения аденомы и рака предстательной железы.

3. Установлено, что субстанция ферулена превосходит широко применяемый в настоящее время препарат простамол-уно по своим противоаденомным и противораковым свойствам.

4. Новая композиция ферулена и андрокура - андрофер уменьшает массу андрогензависимых органов (вентральная простата, коагулирующая железа, семенные протоки, семенные пузырьки), снижает уровень тестостерона в крови. Преимуществом андрофера перед препаратом андрокур является эффективное снижение массы андрогензависимых органов и уровня тестостерона в крови лабораторных животных, а перед препаратом ферулен – низкий уровень побочного эстрогенподобного действия.

5. По показателю острой токсичности при пероральном введении ферулен относится к IV классу, малотоксичным веществам. Установлено, что ферулен не оказывает местнораздражающего, аллергенного, мутагенного действия, отрицательного действия на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

6. Ферулен проявлял выраженное гипогликемическое действие при экспериментальном диабете, вызванном глюкозной нагрузкой и аллоксаном.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

TUKHTASHEVA VISOLA FARMONOVNA

**PHARMACOLOGY OF THE SUM OF SESQUITERPENOID ALCOHOLS
ETHERS OF FERULA TENUISECTA**

14.00.17 - pharmacology and clinic pharmacology

**ABSTRACT OF DOCTOR'S DISSERTATION OF PHILOSOPHY (PhD)
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES**

Tashkent-2022

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of

The dissertation has been prepared at the acad. S.Yu. Yunusov Institute of Chemistry of Plant Substances.

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

Scientific supervisor:

Djaxangirov Farkhad Nabiyeovich

Doctor of medical sciences

Official opponents:

Tulyaganov Rustam Tursunovich

Doctor of Biological sciences, professor

Mavlyanov Zafar Iskandarovich

Doctor of medical sciences, das.

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

Defense will take place on « ____ » _____ 2022 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ ____). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2022.
(Protocol at the register № ____ dated « ____ » _____ 2022).

K.S.Rizaev

Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

E.S.Karieva

Acting scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ph.Sc.

R.T. Tulyaganov

Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study is to study the hypoglycemic and androgenic effects of the ferulene substance obtained from the complex esters of sesquiterpene alcohols isolated from the root part of the *Ferula tenuisecta* plant and its composition with cyproterone acetate.

The object of the study the sum of complex esters of sesquiterpene alcohols isolated from the *Ferula tenuisecta* plant, widespread in Uzbekistan, and its composition with cyproterone acetate, and experimental animals: 30-40 g and 180-220 g white rats, 18-22 g white mice, 2, 5-3.2 kg cats were obtained.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, it was found that ferulene substance, which is a complex of esters of sesquiterpene alcohols isolated from the root part of *Ferula tenuisecta* plant, reduced the level of testosterone in androgen-dependent organs and blood serum of laboratory animals;

the new andropheric composition developed on the basis of ferulene substance and cyproterone acetate has been proven to have fewer side effects than ferulene substance and adrocur drug;

for the first time, the estrogenic activity of the ferulene substance, which is a complex of esters of sesquiterpene alcohols isolated from the root part of the *Ferula tenuisecta* plant, was determined;

the hypoglycemic effect of the ferulene substance has been determined;

The anti-inflammatory effect of the ferulene substance, which is a complex of esters of sesquiterpene alcohols isolated from the root part of the *Ferula tenuisecta* plant, has been determined in laboratory animals.

Implementation of research results. Based on the results obtained on the pharmacology of complex esters of sesquiterpene alcohols of *Ferula tenuisecta*:

An invention patent of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 06882, 29.04.2022) was obtained for "Antiprostatic tool". As a result, it made it possible to create a new antiprostatic composition against prostate gland and cancer based on local raw materials;

The general and specific properties of technological samples consisting of complex esters of sesquiterpene alcohols isolated from the root of *Ferula tenuisecta* plant, such as acute and chronic toxicity in experimental animals, determination of pharmaco-toxicological properties, were used in the project No. I6-FA-T-009 "Organization of Ferulene substance production" (Reference No. 4/1255-1845 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated June 24, 2021). As a result, it made it possible to prepare regulatory and technical documents for obtaining permission for clinical trials of Ferulene drug;

"Ferulene substance" (No.DV/M/00279/09/15, 30.10.2020) drug was approved for use in medical practice by the State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment. (Information No. 29/04-3852 dated October 13, 2021 of the "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment" at the

Uzr SSV). As a result, on the basis of local raw materials, it was possible to introduce a medicine for the treatment of adenoma and cancer of the prostate gland into medical practice.

The structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusions, and a list of references. The volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ахмедходжаева Х.Р., Тухташева В.Ф., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н., Азаматов А.А., Амонов М.А. Доклиническое исследование острой токсичности и эстрогенной активности ферулена// Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2018.- №1.-С.3-5 (15.00.00. №6).

2. Tukhtasheva V.F., Rejepov J., Djakhangirov F.N.,Azamatov A.A., Zahidova L.T. Pre-clinical study of safeness of the drug ferulen// The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical research.-2020.-Vol 2.-P.134-143. (ISSN: 2689-1026, SJIF=6.319).

3. Tukhtasheva V.F., Rejepov J. The bioequivalence study of the drug “Prostanik” (Ferulen) produced by LLC “Nika pharm” // International journal of innovations in engineering research and technology.-2020.-P.259-262. (ISSN:2394-3696, SJIF=7,706).

II бўлим (II часть; II part)

4. Tukhtasheva V.F., Rejepov J., Djakhangirov F.N., Zakhidova L.T., Khalilov R.M., Saidkhodzjayeva D.M. Antiprostatic activity of ferulene in male rats// International Journal of Current Research and Review.-2021.-Vol 13.-P.4-8. (ISSN:0795-5241, Cite factor=1.84).

5. Tukhtasheva V.F., Rejepov J., Djakhangirov F.N., Azamatov A.A., Amonov M.A. Study on the antiandrogen activitiy of ferulen in the experiment// European applid sciences.- 2018.- №1. -P.30-32.

6. Tukhtasheva V.F., Tursunkhodzhaeva F.M., Khalilov R.M., Aripova S.F. Toxicological study of Tenestrol// Conference “Actual problems of the chemistry of natural componds” dedicated to the memory of Academician Sabir Yunusovich Yunusov. March 17. Tashkent-2022. -P. 75.

7. Tukhtasheva V.F., Djahangirov F.N., Zakhidova L.T., Combined Hormonotherapy In Treatment Of Prostate Cancer //Proceedings of Global Technovation 2nd International Multidisciplinary Scientific Conference. December 28th. London, U.K.-2020. -P.40-42.

8. Tukhtasheva V.F., Rejepov J., Djakhangirov F.N., Azamatov A.A. Study of general toxicity of ferulen//60 years anniversary Acad.S.Yu.Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUz 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8. Tashkent-2017. -P.283.

9. Rejepov J., Djakhangirov F. N., Tukhtasheva V. F. Azamatov A.A. Study of the specific toxicity of ferulen//60 years anniversary Acad.S.Yu.Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUz 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8. Tashkent-2017. -P.284.

10. Тухташева В.Ф., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н. Исследование противовоспалительной активности ферулена// Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию акад. С.Ю.Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединений» Ташкент-2019, 19 март; с.116.

11. Тухташева В.Ф., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н., Азаматов А.А., Рахманова Х.А. Ферулен-сумма сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов обладающая антипростатической активностью//Тошкент фармацевтика институти “Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: Муаммолар ва истиқболлар” (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари) Тошкент-2019. 15-16 ноябр. б.457-458.

Авореферат «Фармацевтика» журнали тахририяида тахрирдан 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 табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 58/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.