

**FARMATSEVTIKA TARMOG‘INI RIVOJLANTIRISH  
AGENTLIGI**

**TOSHKENT VAKSINA VA ZARDOBLAR  
ILMIY-TADQIQOT INSTITUTI**

**FARMATSIYA, IMMUNITET VA VAKSINA**

*Jurnalga 2021-yilda asos solindi*

*Yilda 4 marta chiqadi*

**ФАРМАЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНА**

*Основан в 2021 г.*

*Выходит 4 раза в год*

**PHARMACY, IMMUNITY AND VACCINE**

*Founded in 2021 year*

*Published 4 times a year*

**№ 3. 2022** \_\_\_\_\_

TOSHKENT 2022

**Таъсисчи:** ТОШКЕНТ ВАКЦИНА ВА ЗАРДОБЛАР ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

*e-mail:* [vak.immun@mail.ru](mailto:vak.immun@mail.ru)

***Таҳририят ҳайъати:***

***Бош муҳаррир – профессор*** Х.М. КАМИЛОВ

ф.ф.н. А.А.АШУРОВ (бош муҳаррир муовини), проф. С.Д.АМИНОВ, проф. Н.Г.ГУЛЯМОВ, проф. Қ.ДАВРОНОВ, б.ф.д. А.А.ИБРАГИМОВ, к.ф.н. Ў.Қ.ИНОГАМОВ, проф. Х.М.КОМИЛОВ, проф. К.С.МАХМУДЖАНОВА, т.ф.д. М.А.НАДЖМИДДИНОВА, проф. Қ.Т.НОРМУРОДОВА, проф. Н.К.ОЛИМОВ, б.ф.н., доц. М.Э.САТТАРОВ (масъул котиб), проф. Ш.Ш.САЪДУЛЛАЕВ, акад. Т.С.СОАТОВ, т.ф.д. А.А.СУЯРОВ, ф.ф.н. Г.А.СУЛТОНОВА, проф. Ф.М.ТУРСУНХОДЖАЕВА, б.ф.н. Б.Р.УМАРОВ, ф.ф.н., доц. М.Ш.ФОЗИЛЖОНОВА, ф.ф.д. И.Ш.ШАРИПОВА, проф. Н.Б.ЭГАМБЕРДИЕВ, проф. Э.Х.ЭШБОЕВ, проф. Х.Д.ҚАМБАРОВ.

***Таҳрир кенгаши:***

С.Х.КАРИЕВ (ФТРА директори), проф. И.И.БАРАНОВА (Украина), проф. У.М.ДАТХАЕВ (Қозоғистон), проф. П.Е.ИГНАТОВ, акад. С.И.ИСКАНДАРОВ, проф. М.М.МАДАЗИМОВ, Н.С.ОТАБЕКОВ, проф. Ж.А.РИЗАЕВ, т.ф.д. К.С.РИЗАЕВ, проф. З.Б.САКИПОВА (Қозоғистон), акад. А.С.ТУРАЕВ, проф. Ш.Ж.ТЕШАЕВ, проф. М.П.ЮНУСОВ.

**“ФАРМАЦИЯ, ИММУНИТЕТ ВА ВАКЦИНА”** илмий-амалий журнали  
Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан  
рецензияланадиган илмий журналлар (нашрлар) руйхатига киритилган.

\*Барча муаллифлик ҳуқуқлари ҳимояланган.

\*Барча маълумотлар таҳририят ёзма рухсатисиз чоп этилмайди.

Медицинские науки

УДК 618.2:616-06:612.017-07

**Гулямов Нариман Гулямович**

*Д.м.н., профессор, зав. лаб. иммунологии Ташкентского  
научно-исследовательского института вакцин и сывороток,  
г.Ташкент*

**Саъдинов Пахлавон Омонович**

*К.м.н., старший научный сотрудник Ташкентского  
научно-исследовательского института вакцин и сывороток,  
г.Ташкент*

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ПРЕДПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

***Аннотация.** Были обследованы 85 небеременных практически здоровых женщин фертильного возраста. Изучалось содержание в крови антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически sensibilizированных к тканевым антигенам (ТА) головного мозга, печени, легких, эндокарда, миокарда, почек, кишечника, яичников, эндометрия и миометрия в реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю. с соавторами. У 70 (82,36%) практически здоровых небеременных женщин фертильного возраста содержание АСЛ к ТА органам превышало 2%, составляя нередко более 4% - 6%, что указывает на наличие в одном или нескольких органах предпатологических или патологических процессов. Согласно этим результатам следует, что из обследованных 85 женщин у 82,36% женщин в организме имеют место предпатологические либо патологические процессы.*

***Ключевые слова:** здоровье женщин детородного возраста, антигенсвязывающие лимфоциты, специфически sensibilizированные к тканевым антигенам органов.*

**ВВЕДЕНИЕ.** Охрана материнства и детства является одним из приоритетных направлений проводимой социальной политики Республики Узбекистан. Примером этому является Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года за № УП-5590, где подчеркнута

необходимость совершенствования системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям, внедрения современных программ скрининга и создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя» [1]. Исходя из этой программы Министерством здравоохранения РУз одной из первоочередных задач определено «Создание скрининговых методов диагностики для выявления в доклиническом периоде и на ранней стадии патологии беременности и родов социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей и взрослых».

Для организма женщин беременность представляет собой сложный и жесткий процесс адаптации. При беременности ежедневно и неуклонно нарастает функциональная нагрузка на организм, органы и ткани женщины. Если организм женщины обладает широкими адаптационными возможностями, то беременность протекает без осложнений, и ребенок рождается без патологий. Однако, зачастую у женщин адаптационные возможности того или иного органа и организма в целом ограничены. Ограничение адаптационных возможностей женского организма может быть обусловлено генетическими и фенотипическими факторами, неблагоприятным воздействием окружающей среды, нарушениями питания, перенесенными или сопутствующими заболеваниями и многими другими факторами. В ответ на нарастающую функциональную нагрузку внутренние органы женского организма начинают длительно работать в режиме функционального перенапряжения, что приводит к развитию в них дистрофических процессов, что является началом развития предпатологических и патологических процессов. Следствием этого является нарушение гомеостаза, эндогенная интоксикация, развитие симптомокомплекса по типу синдрома тошноты и рвоты. Синдром тошноты и рвоты встречается в 50-80% случаях беременности, является одним из ранних проявлений нарушений адаптации организма к беременности и сопровождается нарушениями взаимоотношений между корой и подкорковыми образованиями, гормональными, обменными, иммунологическими и гемодинамическими сдвигами, обуславливающими вероятность развития осложнений второй половины беременности (почечная недостаточность, нефропатия, преэклампсия). И вся эта тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний и осложнений

беременности, детерминированных морфофункциональными нарушениями, делает проблему оценки развития беременности в женском организме основополагающей для решения задачи снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, имеющей глубокую социальную значимость. Поэтому, несмотря на достаточную изученность данной проблемы (используемые в настоящее время методы исследования состояния плода и фетоплацентарной системы в целом отражают различные аспекты ее функционирования), необходимо параллельное использование нескольких разнонаправленных методик, что повысит информативность ранней диагностики осложнений беременности (плацентарной недостаточности, гестоза) и позволит проводить их своевременную профилактику [7].

В процессе адаптации к длительным и высоким функциональным нагрузкам, превышающим уровень адаптации тканей или органов, их клетки продолжительное время находятся в состоянии функционального перенапряжения. Вследствие длительного функционального перенапряжения того или иного органа, имеющего предрасположенность к развитию патологических процессов, происходит нарушение внутриклеточных процессов и развитие дистрофии. При развитии начальной (обратимой) степени дистрофии процесс именуется как предпатологический. Предпатологический процесс не проявляется ни объективными, ни субъективными признаками, что позволяет его определять, как донозологический процесс. Объективные и информативные методы распознавания донозологических (предпатологических) процессов в органах пока не разработаны. При своевременном распознавании и устранении причин данного явления дистрофический процесс в клетках претерпевает обратное развитие, клетки восстанавливают свою структуру, процесс не переходит в патологический, а функция органа восстанавливается в полном объеме.

При своевременном не выявлении предпатологического процесса происходит дальнейшее нарастание степени дистрофии, что в конечном итоге обуславливает деструкцию и некроз клеток. Вследствие этого во внутреннюю среду женского организма поступают молекулы или фрагменты структурных и функциональных внутриклеточных белков, обладающих органной специфичностью. Тканевые белки и молекулы, «чужеродные» для организма приобретают статус тканевых антигенов (ТА) [5].

Обнаружение и элиминация крупномолекулярных или средномолекулярных белков эндогенного происхождения, являющихся чужеродными для организма, осуществляются иммунной системой.

При этом в ответ на эндогенное или экзогенное поступление чужеродных антигенов во внутреннюю среду в периферической крови появляются так называемые антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), которые специфически сенсibilизированы к данному тканевому антигену (ТА). Антигенсвязывающие свойства лимфоцитов обусловлены экспрессией на поверхности этих клеток рецепторов, обладающих способностью специфически связываться с ТА конкретного органа [4]. При этом количественные показатели АСЛ коррелируют с уровнем антигемии и соответственно АСЛ к ТА отражает интенсивность прогрессирования патологического процесса, деструкцию и некроз клеток в органе. Увеличение показателей АСЛ в динамике указывает на нарастание, а их снижение на фоне лечения или профилактических мер - на угасание интенсивности указанных процессов, что позволяет оценить эффективность проводимой терапии при помощи показателей АСЛ к ТА [3, 6].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Были обследованы 85 небеременных практически здоровых женщин фертильного возраста. Средний возраст женщин составил 30,87±6,29 лет. Женщины в возрасте 19-25 лет составили 18 (21,18%), 26-30 лет - 24 (28,24%), 31-40 лет — 37 (43,53%) и свыше 40 лет — 6 (7,06%) женщин.

Изучалось содержание в крови антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам (ТА) головного мозга, печени, легких, эндокарда, миокарда, почек, кишечника, яичников, эндометрия и миометрия в реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю. с соавторами [2].

Для иммунологических исследований из локтевой вены женщин брали кровь в количестве 6-8 мл утром натощак в пробирки, содержащие 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 2-3 капли гепарина. Выделение лимфоцитов из цельной гепаринизированной крови осуществляли путем наслаивания ее на градиент плотности ( $d=1,077$  г/мл) с фиколл-верографином по Boum [8].

Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel» (XP) на Pentium-4.

Таблица 1

**Распределение обследованных здоровых небеременных женщин в зависимости от возраста (n-85)**

	<b>Возраст</b>	<b>Абс</b>	<b>%</b>
1	19-25 лет	18	21,18%
2	26-30 лет	24	28,24%
3	31-40 лет	37	43,53%
4	Свыше 40 лет	6	7,06%

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Анализ полученных результатов показал, что из 85 (100%) женщин у 15 (17,65%) АСЛ к ТА всех указанных органов не превышали 2%, то есть у этих женщин не имели место предпатологические и патологические процессы ни в одном органе. Содержание АСЛ к ТА мозга не превышало 2% у 56 (65,89%) женщин, АСЛ к ТА печени – у 57 (67,06%) женщин, АСЛ к ТА легких – у 57 (67,06%) женщин, АСЛ к ТА эндокарда – у 59 (67,06%) женщин, АСЛ к ТА миокарда – у 61 (71,77%) женщин, АСЛ к ТА почек – у 59 (69,42%) женщин, АСЛ к ТА кишечника – у 48 (56,47%) женщин, АСЛ к ТА яичников – у 63 (74,12%) женщин, АСЛ к ТА эндометрия – у 52 (61,18%) женщин и АСЛ к ТА эндометрия – у 52 (61,18%) женщин. Из этих результатов следует, что из обследованных 85 женщин лишь у 17,65% в организме не имеют место предпатологические и патологические процессы. У остальных 70 (82,36%) здоровых небеременных женщин фертильного возраста содержание АСЛ к ТА органов превышали 2%, составляя нередко более 4%-6%, что указывает на наличие в одном или нескольких органах предпатологических или патологических процессов.

Содержание АСЛ к ТА мозга превышали 2% у 29 (34,12%) женщин, АСЛ к ТА печени – у 28 (32,95%) женщин, АСЛ к ТА легких – у 28 (32,95%) женщин, АСЛ к ТА эндокарда – у 26 (30,59%) женщин, АСЛ к ТА миокарда – у 24 (28,24%) женщин, АСЛ к ТА почек – у 26 (30,59%) женщин, АСЛ к ТА кишечника – у 37 (45,53%) женщин, АСЛ к ТА яичников – у 22 (25,89%) женщин, АСЛ к ТА эндометрия – у 33 (38,83%) женщин и АСЛ к ТА эндометрия – у 33 (38,83%) женщин. Из этих результатов следует, что из обследованных 85 женщин у 82,36% женщин в организме имеют место предпатологические либо патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА мозга от 2,1% до 4% выявлено у 19 (22,36%) женщин, от 4,1% до 6% – у 5 (5,89%) и от 6,1% и выше – у 5 (5,89%) женщин. Следовательно, у 28,25% здоровых небеременных женщин в ткани головного мозга имеют место предпатологические процессы, а у 5,8% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА печени от 2,1% до 4% выявлено у 16 (18,83%) женщин, от 4,1% до 6% – у 6 (7,06%) и от 6,1% и выше – у 6 (7,06%) женщин. Это значит, что у 25,89% здоровых небеременных женщин в ткани печени имеют место предпатологические процессы, а у 7,06% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА легких от 2,1% до 4% выявлено у 13 (15,30%) женщин, от 4,1% до 6% – у 9 (10,59%) и от 6,1% и выше – у 6 (7,06%) женщин. Из этого вытекает, что у 25,89% здоровых небеременных женщин в ткани легких имеют место предпатологические процессы, а у 7,06% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА эндокарда от 2,1 % до 4% выявлено у 14 (16,47%) женщин, от 4,1% до 6% – у 7 (8,24%) и от 6,1% и выше – у 5 (5,89%) женщин. Из этого вытекает, что у 24,71% здоровых небеременных женщин в ткани эндокарда имеют место предпатологические процессы, а у 5,89% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА миокарда от 2,1% до 4% выявлено у 10 (11,77%) женщин, от 4,1% до 6% – у 10 (11,77%) и от 6,1% и выше – у 4 (4,77%) женщин. Из этого следует, что у 23,54% здоровых небеременных женщин в ткани миокарда имеют место предпатологические процессы, а у 4,77% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА почек от 2,1% до 4% выявлено у 15 (17,65%) женщин, от 4,1% до 6% – у 4 (4,71%) и от 6,1% и выше – у 7 (8,24%) женщин. Из этого вытекает, что у 22,36% здоровых небеременных женщин в ткани почек имеют место предпатологические процессы, а у 8,24% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА кишечника от 2,1% до 4% выявлено у 23 (27,06%) женщин, от 4,1% до 6% – у 11 (12,95%) и от 6,1% и выше – у 3 (8,24%) женщин. Из этого вытекает, что у 22,36% здоровых небеременных женщин в ткани кишечника имеют место предпатологические процессы, а у 3,53% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ГА яичников от 2,1% до 4% выявлено у 15 (17,65%) женщин, от 4,1% до 6% – у 5 (5,89%) и от 6,1% и выше – у 2

(2,36%) женщин, Из этого вытекает, что у 23,54 % здоровых небеременных женщин в ткани яичников имеют место предпатологические процессы, а у 2,36% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ТА эндометрия от 2,1% до 4% выявлено у 15 (17,65%) женщин, от 4,1% до 6% – у 12 (14,12%) и от 6,1% и выше – у 6 (7,06%) женщин. Из этого вытекает, что у 31,77 % здоровых небеременных женщин в ткани эндометрия имеют место предпатологические процессы, а у 7,06% женщин – патологические процессы.

Повышение АСЛ к ТА миометрия от 2,1% до 4% выявлено у 17 (20,0%) женщин, от 4,1 % до 6% – у 8 (9,42%) и от 6,1% и выше – у 8 (9,42%) женщин. Из этого вытекает, что у 29,42 % здоровых небеременных женщин в ткани миометрия имеют место предпатологические процессы, а у 9,42% женщин – патологические процессы.

**ВЫВОДЫ.** Результаты иммунологического скрининга показали, что лишь у 17,65% небеременных практически здоровых женщин отсутствуют иммунологические признаки предпатологических или патологических процессов в ткани органов.

1. Наиболее высокая частота иммунологических признаков предпатологических процессов выявлено в тканях кишечника (40,01%), в ткани почек (29,42%) и головного мозга (28,25%) у женщин.

2. Частота выявления иммунологических признаков патологических процессов у женщин была выявлена в тканях почек (8,24%) и кишечника (8,24%).

**ЛИТЕРАТУРА.** Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года за № УП-5590.

1. Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Горнина Л.. Способ количественной регистрации антигенсвязывающих розеткообразующих лимфоцитов у человека // Тез. докл. V Респ. конф. ЦНИЛ мед. ВУЗов Узбекистана. Ташкент, 1981. – С. 22-24.

2. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Далимов Т.К., Имамова И.А. Диагностическое значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов в оценке поражения органов при инфекционной и неинфекционной патологии // Инф., иммунитет и фармакология. – 2005. №3. – С.115-118.

3. Гулямов Н.Г., Ахмедова М.Д., Далимов Т.К. Показатели антигенсвязывающих лимфоцитов как критерий для раннего выявления поражения надпочечников и назначения гормональной терапии кортикостероидами при брюшном тифе // Инфекционные болезни:

проблемы здравоохранения и военной медицины: Рос. науч.-практ. конф., посв. 110-летию каф. инф. болезней ВМА, С.-Петербург, 22-24 марта 2006 г. – С.-Петербург, 2006. – С.90.

4. Гулямов Н.Г., Сафарова Д.Д., Долимов Т.К., Имамова И.А. Иммунологическая диагностика полиорганных поражений при инфекционной и неинфекционной патологии // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: Рос. науч.-практ. конф., посв.110-летию каф. инф.болезней ВМА, им. С.М.Кирова. -СПб., ВМедА. – 2006. – С. 91-92.

5. Долимов Т.К. Динамика АСЛ к тканевым антигенам коры надпочечников при брюшном тифе // Актуал. пробл. паразитологии: Науч.-практ.конф. молодых ученых: Сб.тез. – Ташкент, 2006. – С. 29-30.

6. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности. М: «МИА», 2005; – С. 436.

7. Boum A. Separation of leycocytes from blood and bone marrow, - Skand. J. Clin. Lab. Invest.(Suppl.), 1968. Vol.21. – pp. 108-112.

## IMMUNOLOGICAL SCREENING TO DETECT PRE-PATHOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES IN WOMEN OF FERTILITY AGE

*Summary.* Have been examined 85 non-pregnant apparently healthy women of reproductive age. The content of antigen-binding lymphocytes (ASL) specifically sensitized to tissue antigens (TA) of the brain, liver, lungs, endocardium, myocardium, kidneys, intestines, ovary, endometrium and myometrium in the blood was studied in the reaction of indirect rosette formation (PHRO) by the method of Garib F. Yu. and co-authors. In 70 (82.36%) healthy non-pregnant women of childbearing age the content of ASL to TA of organs exceeded 2%, often amounting to more than 4% - 6%, that indicates presence of pre-pathological or pathological processes in one or more organs. According to these results, it follows that out of 85 examined women 82.36% have pre-pathological or pathological processes.

**Keywords:** health of women of childbearing age, antigen-binding lymphocytes, specifically sensitized to tissue antigens of organs.

## ТУҒИШ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРНИНГ ОРГАНИЗМИДАГИ ПАТОЛОГИЯ ОЛДИ ВА ПАТОЛОГИЯ ЖАРАЁНЛАРИНИ ИММУНОЛОГИК СКРИНИНГ ЁРДАМИДА АНИҚЛАШ

**Аннотация.** *Ҳомиладор бўлмаган 85 нафар соғлом аёллар назоратдан ўтказилди. Уларнинг қонида бош мия, жигар, ўпка, эндокард, миокард, буйраклар, ичак, тухумдон, эндометрий ва миометрий тўқималари антигенларига специфик сенсibilлашган антигенбоғловчи лимфоцитлар (АБЛ) миқдори Ф.Ю.Гариб ва муаллифлар томонидан яратилган билвосита розетка ҳосил қилиш усули ёрдамида ўрганилди.*

*Натижаларга кўра 82,36% ҳомиладор бўлмаган соғлом аёлларнинг тўқималар антигенига нисбатан АБЛ сони 2% дан ортганлари, кўпинча 4%-6% ча ортганлари аёллар аъзоларида патология олди ёки патологик жараён борлигидан дарак бериши аниқланди. Натижаларнинг далолат беришича, назоратда бўлган 85 нафар аёлларнинг 82,36% да организмларида патология олди ёки патологик жараёнлар мавжуд экан.*

**Калитли сўзлар:** *туғиш ёшидаги аёллар саломатлиги, аъзолар тўқималарига нисбатан сенсibilлашган антиген боғловчи лимфоцитлар.*

Медицинские науки

УДК: 616.36-002-092-085:615.357

**Гулямов Наримон Гулямович**

*Д.м.н. проф., зав лабораторией иммунологии, Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, г.Ташкент.*

**Долимов Тохир Кенжабекович**

*К.м.н., заведующий отделением хронических гепатитов Республиканского специализированного медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, г.Ташкент.*

**Эргашов Озоджон Илхомович**

*PhD докторант Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент.*

## **ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В ПЕЧЕНИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

*Аннотация.* У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов после противовоспалительной терапии гидрокортизоном содержание в крови АСЛ к ТА печени понизилось в  $\downarrow 1,81$  раза, а АСЛ к ТА надпочечных желез – в  $\downarrow 1,21$ . После терапии СЗП у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов понижение содержания в крови АСЛ к ТА печени было существенно в большей степени – в  $\downarrow 3,49$  раза. Содержание в крови АСЛ к ТА надпочечных желез после терапии СЗП также претерпело существенное понижение – кратность понижения составила  $\downarrow 3,48$  раза. Эффект терапии СЗП заключается в восполнении недостатка транскортина у больных транскортином из состава СЗП. В результате увеличивается связывание излишнего кортизола из крови больного с транскортином СЗП, увеличивается доставка кортизола к тканям и клеткам очагов воспаления и угасание воспалительных процессов.

**Ключевые слова:** *тяжелое течение вирусных гепатитов, антигенсвязывающие лимфоциты, специфически сенсibilизированные к тканевым антигенам органов, кортизол, транскортин.*

**ВВЕДЕНИЕ.** Споры о рациональности назначения гормонотерапии при инфекционных заболеваниях и вирусных гепатитах, в частности, ведутся очень давно. И еще в 1961 году Н.А. Юдаев отмечал, что

кортикостероиды не являются лечебными препаратами в обычном понимании, а являются регуляторами, по мере надобности и постоянно образующимися в организме человека.

Изложенное лишь показывает необходимость данных препаратов и их огромную пользу. Однако если принять во внимание давно известные свойства ГКС, кроме противовоспалительного и антиаллергического действия, тормозить антителообразование, уменьшать количество  $\gamma$  – глобулинов, лейкоцитов и особенно лимфоцитов, поневоле стоит задуматься, так ли однозначно применение ГКС (преднизолона или кортизона и др.) при острых инфекционных заболеваниях? В борьбе с инфекциями организм обычно использует защитные воспалительные и аллергические реакции, которые в конечном итоге, направлены на локализацию инфекта.

Свойства стероидов делали гормоны незаменимым оружием в борьбе с активным воспалением и аутоаллергическими процессами, писали в своей книге И. А. Кассирский и Ю.А. Милевская. Касательно вирусных гепатитов первые сообщения об успешности терапии данной нозологической группы кортизоном и АКТГ появлялись в 1951 (H. Butt, M.Comfort,1951; H.Rilkin, L.Marks, 1952; J.Roskampl, 1953; H.Colbert, Hollandandal. 1956), еще до определения вирусных гепатитов: гепатит А (1973 S.Feinstone), вирусный гепатит В (1963 В.Blumberg) или вирусный гепатит С (1989 М.Hotton), не говоря об остальных D (1977 Rizzetto), и др. Было общее понятие - болезнь Боткина или инфекционный гепатит. Некоторые из авторов отмечали «поражающий» эффект гормонов. Но с течением времени по мере накопления фактического материала, отзывы стали сдержаннее, а показания для лечения более ограниченными.

Глюкокортикостероиды применялись при лечении печеночной недостаточности в течение многих лет. Первая статья о терапии ГКС при печеночной недостаточности была опубликована в 1960-х годах. В настоящее время, многие базовые и клинические исследования выявили целесообразность лечения ГКС при печеночной недостаточности [2, 4, 6, 7, 9], но они остаются неубедительными.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому является способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита, включающий применение глюкокортикостероидов [11]. В большом количестве исследований сообщается, что терапия ГКС эффективна при печеночной недостаточности. Но ГКС терапия рекомендуется только для

лечения ранних стадий печеночной недостаточности и существует мало доказательств, подтверждающих ее эффективность [3, 8]. Авторы считают, что эффективность лечения ГКС в первую очередь связана со сроками введения ГКС от начала заболевания. Между тем, при назначении ГКС также следует учитывать первое обращение к врачу, возраст больного, состояние и осложнения болезни. По мнению авторов пациенты с определенными показателями могут получить больше пользы от терапии ГКС; это могут быть такие показатели, как АЛТ > 1000 Ед/л, общий билирубин в 10~20×ULN, РТА ≥ 30%, оценка MELD < 28, отсутствие явных признаков других бактериальных инфекции, стадия печеночной энцефалопатии < II, а также сверхактивные иммунологические ответы [9]. Однако до сих пор отсутствуют точные конкретные показатели для терапии ГКС. Поэтому для врачей особенно важно накапливать все больше и больше клинического опыта в этом направлении

Все эти результаты дают возможное объяснение противоречивого действия терапии ГКС при печеночной недостаточности. Требуются дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать специфические для печени эффекты противовоспалительной роли ГКС. Между тем, из-за сложной патофизиологии печеночной недостаточности необходимо изучение гормонального дисбаланса при различных клинических течениях вирусных гепатитов с печеночной недостаточностью. С помощью углубленного исследования можно определить клинико-лабораторные показатели к терапии ГКС для лечения печеночной недостаточности, чтобы клиницисты могли своевременно выбирать варианты лечения, чтобы получить максимальную пользу для критических больных.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Также для определения общей концентрации кортизола в плазме крови и свободной фракции кортизола в слюне были использованы диагностические наборы ВСМ «БИОХИММАК». Для определения уровня транскортина в плазме крови у обследованных больных, в человеческом альбумине и в СЗП здоровых лиц использовали диагностический набор *BioVendor* (Чехия).

В последние годы широко применяется метод исследования стероидных гормонов (кортизола, тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, эстрадиола) в слюне, как для научных исследований, так и в клинической практике, для диагностики патологии надпочечников и других желез [1]. Преимущество исследования кортизола и других стероидных гормонов в слюне – это определение

свободных форм гормонов. Неинвазивный сбор исследуемого материала (сбор слюны возможен в амбулаторных условиях) позволяет избежать стрессовых ситуаций, связанных с посещением стационара, взятием крови из вены, легко выполним у детей. Исследование слюнной жидкости для определения уровня кортизола существенно снижает затраты, так как в большинстве случаев не требует госпитализации больного.

**Иммунологические исследования.** Иммунологические исследования проведены в лаборатории изучения хронического инфекционного процесса (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Гулямов Н.Г.) НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.

Кровь для иммунологических исследований у больных забиралась утром натощак, из локтевой вены в пробирки, содержащие 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 2-3 капли гепарина. Выделение лимфоцитов из цельной гепаринизированной крови проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографин 1,077 г/мл.

**Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов методом реакции непрямого розеткообразования.** Для изучения органных поражений и эффективности проводимой терапии применяли метод количественной регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТА) печени, в основе которого лежит использование реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю. (1995).

При поражении различного генеза какого-либо органа, в его клетках происходит нарушение внутриклеточных процессов и развитие дистрофии. Нарастание степени дистрофии обуславливает деструкцию и некроз клеток. Во внутреннюю среду поступают молекулы или фрагменты структурных и функциональных белков, обладающих органной специфичностью. Тканевые белки и молекулы, «чужеродные» для внутренней среды, приобретают статус тканевых антигенов (ТА), запускается иммунная реакция, направленная на их нейтрализацию и элиминацию.

При наличии во внутренней среде ТА органа дифференцируются и циркулируют в крови антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), способные специфически связываться с ТА только данного органа. Уровень АСЛ к ТА отражает интенсивность процессов деструкции и некроза структур в органе: нарастание АСЛ в динамике указывает на повышение, а

уменьшение АСЛ – на угасание интенсивности этих процессов, что позволяет оценить степень поражения органов, а также эффективность проводимой терапии. Ценностью метода определения АСЛ к ТА является его высокая чувствительность и специфичность: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа, что создает возможность раннего прогнозирования риска развития органной недостаточности. Постановка реакции АСЛ с ТА нескольких органов позволяет выявлять полиорганность поражения организма при развитии патологии.

**Принцип метода определения АСЛ к ТА заключается в следующем.** Сенсибилизированные лимфоциты больного специфически связывают тканевой антиген своими поверхностными рецепторами. В РНРО используются человеческие эритроциты группы крови О(1), на мембраны которых с помощью 3,0%-ного раствора  $\text{CrCl}_3$  нагружены тканевые антигены, полученные из ткани органов человека. При инкубации взвеси лимфоцитов обследуемого с эритроцитами, нагруженными ТА, происходит образование розетки, состоящей из центрально расположенного лимфоцита и прикрепленных к нему эритроцитов с ТА на мембране. Под микроскопом с иммерсионным объективом производится подсчет процентного соотношения розеткообразующих лимфоцитов к общему пулу лимфоцитов.

Для учета неспецифического взаимодействия лимфоцитов с антигеном параллельно проводится реакция розеткообразования с эритроцитами, нагруженными сывороточным альбумином человека.

**Получение органоспецифических антигенов из тканей органов (Борисова А.М., Москвина С.Н., 1975).** Ткань органов, полученных от лиц, погибших от случайных травм и взятую не позднее через 4-6 часов после смерти, отмывают от крови и измельчают в гомогенизаторе в 0,3-0,5М Трис-НСI-буфере (рН 7,8 – 8,2) в течение 1,0-1,5 минут при оборотах гомогенизатора 13000 – 20000 об/мин. Полученную массу подвергают центрифугированию при 3000 об/мин. Полученный надосадок, содержащий специфические структурные и функциональные белки ткани (ТА), ресуспендируют в том же объеме буфера и переводят антиген в растворимое состояние путем обработки папаином в соотношении белок 1:85 – 1:25, инкубация фермента с папаином проводят в течение 1 часа при 37°C. Затем добавляют 0,05М раствор подацетата натрия для дезактивации

папаина. Реакционную смесь центрифугируют при 37000 об/мин в течение 1 часа. Супернатант собирают, концентрируют и наносят на хроматографическую колонку с сефадексомG-200. Очищенный препарат упаковывают по 1,5-10 мл.

**Нагружение антигена на эритроциты через  $\text{CrCl}_3$ .** Для приготовления эритроцитарного антигенного диагностикума к 0,1 мл 50% осадка эритроцитов человека 0 (I) группы добавляют 0,1 мл антигена и 0,1 мл 1,0% раствора  $\text{CrCl}_3$ , приготовленный *extempore* на изотоническом растворе хлорида натрия. Взвесь инкубируется при комнатной температуре, затем 3-кратно отмывается в забуференном растворе изотонического раствора хлорида натрия. Суспензия эритроцитарного диагностикума доводится до  $10^6$  эритроцитов в 1 мкл. Параллельно аналогичным методом приготавливается контрольный диагностикум с человеческим сывороточным альбумином для учета неспецифического образования розеток.

**Техника постановки РНРО для выявления АСЛ к ТА.** Взвесь лимфоцитов (0,1 мл  $2 \times 10^6$  клеток/мл) смешивают с 0,1 мл антигенного (ТА) эритроцитарного диагностикума в соотношении 1:50. Смесь инкубируется в течение 1 часа при  $4^\circ\text{C}$ . Образовавшиеся розетки фиксируются добавлением 0,25% раствора глутаральдегида. Смесь центрифугируется и из осадка получают мазки на предметном стекле, мазок окрашивается краской Романовского-Гимза. Процентное содержание розеткообразующих лимфоцитов подсчитывают на мазках под иммерсионной системой микроскопа. Содержание АСЛ в крови больных определяют по разности показателей между розеткообразованием с ТА и сывороточным альбумином.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** У больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов проведена иммунологическая оценка выраженности патологического процесса путем определения в крови больных антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам (ТА) печени и надпочечной железы. АСЛ к ТА печени и надпочечной железы определяли в общей группе больных среднетяжелым и тяжелым течением до и после лечения, отдельно у больных со среднетяжелым и тяжелым течением после традиционного лечения, после терапии глюкокортикостероидами, а также у больных, получавших терапию свежемороженой плазмой. За норму принимали показатели АСЛ к ТА печени и надпочечников до 2%.

Общую группу больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов составили 67 больных, группу со среднетяжелым течением – 37 больных, с тяжелым течением – 30 больных, с тяжелым течением, получавшие дополнительно к традиционной терапии глюкокортикоидную терапию – 8 больных, получавшие дополнительно к традиционной терапии СЗП составили 32 больных с тяжелым течением вирусных гепатитов.

**Показатели АСЛ к ТА печени и надпочечных желез в общей группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов.** В общей группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов до лечения содержание в крови у больных АСЛ к ТА печени составило  $9,38 \pm 0,57\%$ , что более 4,5 раза превышало допустимую норму (2,0%) и указывало на интенсивное течение патологического процесса в печени (табл. 1). После проведенного традиционного лечения показатели АСЛ к ТА печени понизились до  $6,63 \pm 0,48\%$ , что указывало на относительное понижение интенсивности патологического процесса. Индекс супрессии при этом был равен  $\downarrow ИС = \downarrow 1,41$  (табл.1). Показатели АСЛ к ТА печени – указывали на все еще имеющий место интенсивный патологический процесс в органе.

Показатели АСЛ к ТА коры надпочечников также имели высокие значения и были равны в среднем  $7,79 \pm 0,47\%$ . Это свидетельствовало об имеющихся место интенсивных процессах некроза клеток и вследствие этого патологического процесса в надпочечных железах. Некроз клеток в коре надпочечников обуславливается длительным и непрерывным функциональным перенапряжения клеток, что является причиной их дальнейшего некроза. После проведения курса традиционного курса лечения вирусных гепатитов показатели содержания в крови АСЛ к ТА надпочечных желез имеют незначительную тенденцию к понижению до  $6,50 \pm 0,58\%$ , показатель понижения показателя. Однако, сохранение высоких показателей АСЛ к ТА надпочечников -  $\downarrow ИС$  был равен  $\downarrow 1,20$ . Это в свою очередь является свидетельством сохранения функционального перенапряжения клеток надпочечной железы и продолжающегося их некроза (табл.1).

Таблица 1

**Показатели АСЛ к ТА печени и коры надпочечников в общей группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов**

Органы	Показатели АСЛ к ТА печени и надпочечной железы (M ± m) (n = 67)		↓ИС
	До лечения	После лечения	
Печень	9,38±0,57	6,63±0,48	↓1,41
Надпочечная железа	7,79±0,47	6,50±0,58	↓1,20

Примечание: ↓ИС – индекс супрессии - кратность понижения показателя после лечения.

**Сравнительные показатели АСЛ к ТА печени и надпочечных желез в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов.** Сравнительное изучение показателей АСЛ к ТА печени и надпочечных желез до и после проведенного традиционного лечения показало, что у больных среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов показатели имеют свои особенности. Так, у больных со среднетяжелым течением до лечения содержание АСЛ к ТА печени в крови составило  $7,18 \pm 0,58\%$ , тогда как у больных с тяжелым течением заболевания этот показатель в 1,69 раза был выше и составил  $12,17 \pm 0,82\%$ . Это указывало, что при тяжелом течении вирусных гепатитов степень поражения патологическим процессом ткани печени существенно (в 1,69 раза) интенсивнее, чем при среднетяжелом течении. После проведенного традиционного лечения у больных среднетяжелым течением показатели содержания в крови АСЛ к ТА печени значительно понизились (до  $4,74 \pm 0,46\%$ ), что в  $\downarrow\text{ИС}=1,51$  раза ниже, чем до лечения, что свидетельствовало об умеренном положительном эффекте традиционного лечения (табл.2).

У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов содержание АСЛ к ТА печени до лечения было значительно выше, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания и составило  $12,17 \pm 0,82\%$ . Это указывало, что при тяжелом течении вирусных гепатитов интенсивность поражения ткани печени патологическим процессом значительно выше, чем у больных со среднетяжелым течением. После традиционного лечения больных с тяжелым течением вирусных гепатитов содержание в крови АСЛ к ТА печени составило  $9,03 \pm 0,70\%$ , а степень понижения показателя относительно до лечения составило  $\downarrow\text{ИС}=\downarrow 1,35$  раза и был существенно

меньше, чем у больных со среднетяжелым течением (табл.2). Следовательно, положительный эффект традиционной терапии у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов проявился слабо.

У больных со среднетяжелым течением вирусных гепатитов содержание в крови АСЛ к ТА коры надпочечников до лечения составляет  $5,66 \pm 0,47\%$ , а после традиционной терапии составило  $4,74 \pm 0,46\%$ . Индекс супрессии показателя составил  $\downarrow ИС = \downarrow 1,30$  раза (табл. 2). То есть у больных со среднетяжелым течением вирусных гепатитов традиционная терапия хоть и не выражено, но способствовало относительному уменьшению интенсивности процессов деструкции и некроза клеток в коре надпочечников.

У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов до лечения содержание в крови АСЛ к ТА коры надпочечников составило  $10,50 \pm 0,58\%$ , что указывало на интенсивные процессы деструкции и некроза клеток органа. После традиционного лечения понижение содержание АСЛ к ТА надпочечников составило лишь  $\downarrow ИС = \downarrow 1,14$  раза и показатель был равен  $9,23 \pm 0,89\%$  (Табл. 2). Это свидетельствует, что традиционная терапия не оказывает существенного положительного эффекта на процессы деструкции и некроза клеток в коре надпочечников.

Таблица 2

**Сравнительные показатели АСЛ к ТА в ткани печени и коры надпочечников в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусных гепатитов.**

Органы	Показатели АСЛ к ТА печени и надпочечной железы ( $M \pm m \%$ )					
	Среднетяжелое течение ( $n = 37$ )			Тяжелое течение ( $n = 30$ )		
	До лечения	После лечения	$\downarrow ИС$	До лечения	После лечения	$\downarrow ИС$
Печень	$7,18 \pm 0,58$	$4,74 \pm 0,46$	$\downarrow 1,51$	$12,17 \pm 0,82$	$9,03 \pm 0,70$	$\downarrow 1,35$
Надпочечная железа	$5,66 \pm 0,47$	$4,34 \pm 0,56$	$\downarrow 1,30$	$10,50 \pm 0,58$	$9,23 \pm 0,89$	$\downarrow 1,14$

Примечание:  $\downarrow ИС$  – индекс супрессии - кратность понижения показателя после лечения.

**Эффект терапии глюкокортикоидными гормонами и СЗП на динамику показателей АСЛ к ТА печени и надпочечных желез у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов.** Проведены исследования по изучению эффективности противовоспалительной терапии глюкокортикоидными гормонами (гидрокортизоном) и

свежезамороженной плазмой (СЗП). Показатели 22 больных с тяжелым течением вирусных гепатитов служила группой сравнения. Терапия гидрокортизоном проводилась у 8 больных, терапия СЗП – у 9 больных. Кровь для определения АСЛ к ТА забиралась утром натощак на 10 день после завершения противовоспалительной терапии.

У больных группы сравнения с тяжелым течением вирусных гепатитов до получения противовоспалительной терапии содержание в крови АСЛ к ТА печени составляло  $14,50 \pm 1,63\%$ , а содержание АСЛ к ТА надпочечных желез –  $12,00 \pm 0,91\%$  (табл.3).

У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов после противовоспалительной терапии гидрокортизоном содержание в крови АСЛ к ТА печени понизилось до  $8,00 \pm 0,57\%$ , кратность понижения было равно  $\downarrow ИС = \downarrow 1,81$ . У больных данной группы после терапии гормонами содержание АСЛ к ТА надпочечных желез составили  $9,95 \pm 0,93\%$ , а кратность понижения было равно  $\downarrow ИС = \downarrow 1,21$ .

Таблица 3

**Показатели АСЛ к ТА печени и коры надпочечников у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов, получавшие гидрокортизон и СЗП**

Органы	Показатели АСЛ к ТА печени и надпочечной железы (M ± m %)				
	До лечения (n = 22)	После лечения ГКС (n = 8)	↓ИС	После лечения СЗП (n = 9)	↓ИС
Печень	$14,50 \pm 1,63\%$	$8,00 \pm 0,57\%$	↓1,81	$4,16 \pm 0,36\%$	↓3,49
Надпочечная железа	$12,00 \pm 0,91\%$	$9,95 \pm 0,93\%$	↓1,21	$3,45 \pm 0,33\%$	↓3,48

Примечание: ↓ИС – индекс супрессии - кратность понижения показателя после лечения.

После терапии СЗП у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов понижение содержания в крови АСЛ к ТА печени было существенно в большей степени и составило  $4,16 \pm 0,36\%$ , а индекс кратности понижения было равно  $\downarrow ИС = \downarrow 3,49$ . Содержание в крови АСЛ к ТА надпочечных желез после терапии СЗП также претерпело существенное понижение до  $3,45 \pm 0,33\%$ , степень кратности понижения составила  $\downarrow ИС = \downarrow 3,48$ .

Итак, у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов противовоспалительная терапия оказывало слабopоложительный эффект на купирование процессов воспаления и лизису клеток в ткани печени, а также на процессы некроза клеток в ткани коры надпочечников.

Наиболее выраженный положительный эффект оказала терапия СЗП: кратность понижения АСЛ к ТА печени было равно  $\downarrow$ ИС =  $\downarrow$ 3,49. А кратность понижения АСЛ к ТА надпочечных желез составила  $\downarrow$ ИС =  $\downarrow$ 3,48. Показатели свидетельствуют, что у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов терапия СЗП оказывает выраженный положительный эффект на процессы воспаления, лизис клеток печени и процессы некроза клеток поджелудочной железы. Данный эффект терапии СЗП заключается в восполнении недостатка транскортина у больных транскортином в составе СЗП. В результате увеличивается связывание излишнего кортизола крови больного с транскортином, увеличивается доставка кортизола к тканям и клеткам очагов воспаления и угасание воспалительных процессов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При тяжелом течении вирусных гепатитов степень поражения патологическим процессом ткани печени существенно (в 1,69 раза) интенсивнее, чем при среднетяжелом течении. Результаты изучения АСЛ к ТА печени и коры надпочечников указывают, что традиционная терапия оказывает умеренный положительный эффект на интенсивность патологического процесса в ткани печени и практически отсутствием эффекта на процессы деструкции и некроза клеток в коре надпочечников.

У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов после противовоспалительной терапии гидрокортизоном содержание в крови АСЛ к ТА печени понизилось в  $\downarrow$ 1,81 раза, а АСЛ к ТА надпочечных желез – в  $\downarrow$ 1,21.

После терапии СЗП у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов понижение содержания в крови АСЛ к ТА печени было существенно в большей степени – в  $\downarrow$ 3,49 раза. Содержание в крови АСЛ к ТА надпочечных желез после терапии СЗП также претерпело существенное понижение – кратность понижения составила  $\downarrow$ 3,48.

Итак, у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов противовоспалительная гормональная терапия оказывало слабopоложительный эффект на купирование процессов воспаления и лизиса клеток в ткани печени, а также на процессы некроза клеток в ткани коры надпочечников. У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов

терапия СЗП оказывает выраженный положительный эффект на купирование процессы воспаления, лизис клеток печени и процессы некроза клеток печени и надпочечной железы. Эффект терапии СЗП заключается в восполнении недостатка транскортина у больных транскортином из состава СЗП. В результате увеличивается связывание излишнего кортизола из крови больного с транскортином СЗП, увеличивается доставка кортизола к тканям и клеткам очагов воспаления и угасание воспалительных процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Goncharov N. P. et al. // *The Aging Male*. - 2006. - Vol. 9, N1.-P. 111-122; *The Science of Self-Report: Implications for Research and Practice* / Eds A. Stone et al. - 2000. - P. 277-296.; Membolua G. L., Granger D. A., Singer S. et al. // *Horm. Behav.* - 2006. - Vol. 49, N 4. – pp. 478-483.

2. Huang C, Yu KK, Zheng JM, Li N. Steroid treatment in patients with acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatitis B: A 10-year cohort study in a university hospital in East China. *J Dig Dis.* (2019) – pp. 20:38-44. doi: 10.1111/1751-2980.12691.

3. Kotoh K, Enjoji M, Nakamuta M, Yoshimoto T, Kohjima M, Morizono S, et al. Arterial steroid injection therapy can inhibit the progression of severe acute hepatic failure toward fulminant liver failure. *World J Gastroenterol.* (2006) – pp. 12:6678-82. doi: 10.3748/wjg.v12.i41.6678.

4. Ramachandran J, Sajith KG, Pal S, Rasak JV, Prakash JA, Ramakrishna B. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop Gastroenterol.* (2014) – pp. 35:25-31. doi: 10.7869/tg.160.

5. Wang F, Wang BY. Corticosteroids or non-corticosteroids: a fresh perspective on alcoholic hepatitis treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* (2011). – pp. 10:458–64. doi: 10.1016/S1499-3872(11)60079-9.

6. Yang CH, Wu TS, Chiu CT. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticoid therapy. *Br J Dermatol.* (2007). – pp. 157:587–90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08058.x.

7. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol.* (2014). – pp. 61:876-82. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.021;

8. Zhang XQ, Jiang L, You JP, Liu YY, Peng J, Zhang HY, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure. *Hepatol Res.* (2011). – pp. 41:46–53. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00740.x;

9. Zhao B, Zhang HY, Xie GJ, Liu HM, Chen Q, Li RF, et al. Evaluation of the efficacy of steroid therapy on acute liver failure. *Exp Ther Med.* (2016). – pp. 12:3121-9. doi: 10.3892/etm.2016.3720.

10. Кошиль О.И. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. Под. ред. Лобзина Ю.М. и Казанцева А.П. С.-Петербург, 1996, – С. 250 (прототип).

### PATHOLOGICAL PROCESS IN THE LIVER AND HORMONAL THERAPY FOR SEVERE VIRAL HEPATITIS

**Summary.** *In patients with severe viral hepatitis after anti-inflammatory therapy with hydrocortisone, the blood levels of ASL to TA of the liver decreased by ↓1.81 times, and ASL to TA of the adrenal glands - by ↓1.21. After FFP therapy in patients with severe viral hepatitis, the decrease in the blood ASL to liver TA was significantly greater - by ↓3.49 times. The level of ASL to TA of the adrenal glands in the blood after FFP therapy also underwent a significant decrease - the reduction ratio was ↓3.48 times. The effect of FFP therapy is to compensate for the lack of transcortin in patients with transcortin from FFP. As a result, the binding of excess cortisol from the patient's blood to transcortin FFP increases, the delivery of cortisol to the tissues and cells of inflammation foci increases, and the extinction of inflammatory processes increases.*

**Key words:** *severe course of viral hepatitis, antigen-binding lymphocytes, specifically sensitized to tissue antigens of organs, cortisol, transcortin.*

### ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ ОҒИР КЕЧИШИ ҲОЛАТИДА ЖИГАРДАГИ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИ ВА ГОРМОНАЛ ТЕРАПИЯ

**Аннотация.** *Беморларда вирусли гепатитларнинг оғир кечиши ҳолатида гидрокортизон билан яллиғланишга қарши даволаш ўтказилганда жигар ТА нисбатан қондаги АБЛ миқдори ↓1,81 марта, буйрак усти беши ТА нисбатан эса атиги ↓1,21 марта камайган. Бундай беморларни даволашда янгилигида музлатилган плазма (ЯМП) (свежезамороженная плазма - СЗП) ишлатилганда эса қонда жигар ТА нисбатан сенсбиллашган АБЛ сони юқори сезиларли даражада, яъни*

↓3,49 марта, буйрак усти беги ТА нисбатан эса АБЛ ↓3,48 марта пасайишига эришилди. ЯМП нинг бундай самарасининг негизида қонда транскортин оқсилнинг етишимовчилиги плазмадаги транскортин ҳисобига қопланиши ётади. Натижада қондаги нофаол кортизолнинг транскортин билан боғланиши ортади, кортизолни тўқималарга ва хужайраларга етказиб бериши кучайиши орқали яллиғланиши жараёнлари сўниб боради.

**Калим сўзлар:** вирусли гепатитларнинг оғир кечиши, антигенбоғловчи лимфоцитлар, органларнинг махсус сенсбиллашган тўқима антигенлари, кортизол, транскортин.

Фармацевтика фанлари

УДК 615.015

**Мадатова Назира Абдугаффаровна**

*Ф.ф.н., ФИТҚ кафедраси доценти,*

*Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.*

**Ибрагимова Гулмира Бозор қизи**

*ФИТҚ ва Б магистратура йўналиши талабаси,*

*Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.*

**Халимова Замира Юсуфовна**

*Т.ф.д., Нейрохирургия бўлими бошлиғи,*

*Ё.Х.Турақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган  
эндокринология илмий-амалий маркази, Тошкент ш.*

**КУШИНГ СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИНГ  
ФАРМАКОИҚТИСОДИЙ ТАҲЛИЛИ**

*Аннотация.* Ўзбекистон Республикасида Иценко-Кушинг синдромини даволаш ҳаражатларини Ё.Х.Турақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт маркази маълумотлари асосида ҳисоблаб ва ўрганилиб чиқилди.

*Калит сўзлар:* Иценко-Кушинг синдроми, нейрохирургик даволаш усули, эндоскопик трансназал аденоэктомия, соматостатиннинг мультилиганд аналогли, каберголин, кетоканазол, мифепристон.

**КИРИШ.** 2012 йилда Иценко-Кушинг касаллигига (ИКК) Россия Федерациясида расман орфан касаллиги мақоми берилди. Унинг дунёда тарқалиши 1 миллион аҳолига 1,5 дан 3,9 нафаргача ҳолатга тўғри келади [1].

Иценко-Кушинг касаллигининг сабаби гипофиз аденомаси (кортикотропинома), бу эндоген гиперкортизмнинг симптоми мажмуасини келтириб чиқаради. Иценко-Кушинг касаллиги билан оғриган беморлар учун терапиянинг "олтин стандарти" трансназал аденомектомия ҳисобланади. Аммо радикал операциядан кейинги 20% ҳолларда касалликнинг ремиссиясига эришиш мумкин эмас [2].

Иценко-Кушинг касаллигини даволаш учун ишлатиладиган дори воситалари орасида марказий таъсир кўрсатадиган дорилар – соматостатин

аналогларига алоҳида эътибор берилади. Улардан бири пасиреотид бўлиб, у халқаро клиник синовларда самарадорлигини исботлади [3].

Иценко-Кушинг касаллигининг табиий кечиши билан (даволашсиз) 5 йиллик ҳаёт сифати 50% ни ташкил қилади. Юқори ихтисослашган марказда ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволаш билан ремиссияга 80% ҳолларда эришиш мумкин ва ремиссиядаги беморларда кўпинча ўлим ҳоллари кузатилмайди [4, 5].

**УСУЛЛАР.** Иценко-Кушинг касаллигининг даволаш усулларини “Касалланиш қиймати таҳлили” усулида баҳолаш ва ушбу касалликни даволашда қўлланиладиган “Каберголин” дори воситаси билан даволашнинг “Ҳаражатларни минималлаштириш таҳлили” усулида қиёсий таҳлилларини олиб борилди.

**НАТИЖАЛАР.** Иценко-Кушинг касаллигини даволашда етакчи ўринларда нейрохирургик даволаш усули туради. Ушбу йўл билан даволашда қўлланиладиган – трансназал аденомектомия 2000 йилдан бошлаб Иценко-Кушинг касаллигини даволашнинг энг самарали усули сифатида тан олинган.

Илмий изланишларимиз давомида сарф-ҳаражатларни битта бемор учун ҳисоблаш “Касаллик қиймати таҳлили” формуласидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

$$COI = DC + IC$$

бу ерда: COI - касаллик қиймати кўрсаткичи;

DC - бевосита ҳаражатлар;

IC - билвосита ҳаражатлар.

Иценко-Кушинг касаллигини даволаш ҳаражатларини Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт маркази маълумотларига асосланган ҳолда ҳисобланди. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Эндокринология РИИА Эндокринология тиббиёт марказида нейрохирургия фаолият маркази амалиёти гипофиз беши бўйича транссфеноидал аралашувини 2010 йилда жорий этди. 2013 йилнинг май ойида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги буйруғи билан Эндокринология марказида нейрохирургия бўлими фаолият бошлади. Бир қатор омилларга қараб нейрохирургик даволаш гипофиз микроаденомалари билан 65-90% ҳолларда ва макроаденомалар билан 50-70% ҳолларда касалликнинг ремиссиясига эришиши мумкин.

Марказда беморни нейрохирургик усулда даволаш учун, 1 нафар беморнинг умумий ҳаражатлари ҳисоблаб чиқилди. Бевосита ҳаражатларга ташхис қўйиш ва тўлиқ даволаниш учун сарфланадиган барча умумий ҳаражатлари ҳисоблаб чиқилди. Бунда 60 нафар беморнинг касаллик варақалари ва уларга ташхис қўйиш учун буюрилган муолажалар таҳлил қилинди ва даволаниш ҳаражатларини ўрганилиб чиқилди.

Кушинг синдроми касаллиги ташхисини қўйиш асосан икки босқичда амалга оширилади. Биринчи босқичда асосан бирламчи ташхис қўйилиб, бунда асосан қон, пешоб ва сийдикдаги кортизол миқдори текширилади. Бирламчи ташхисни амалга ошириш учун беморда ўтказиладиган текширувлар рўйхати ва сарфланадиган ҳаражатлар миқдори – 319 000 сўм сарфланади.

Юқоридаги ташхис муолажалари ижобий чиққанда, яъни қон, пешоб ва сўлакдаги кортизол миқдори юқори бўлганда қуйидаги иккинчи турдаги ташхис муолажалари амалга оширилади. Юқоридаги ҳаражатларни ҳисобига кўра марказда беморга ушбу касаллик ташхисини қўйиш учун умумий ҳисобда – 1 380 000 сўм сарфланади.

Беморга ушбу касаллик ташхиси қўйилгандан сўнг, ушбу касалликни босқичларига қараб нейрохирургик, нур олиш орқали ёки дори воситалар ёрдамида даволаш курслари белгиланади.

Нейрохирургик муолажа ва операциядан кейинги даволаниш курслари учун ҳаражатлар миқдори - 5 717 000 сумни ташкил қилади.

$COI = DC + IC = 1\,380\,000 + 5\,717\,000 = 7\,097\,000$  сум беморни даволаш учун уртача сарф-ҳаражат килинади.

1-жадвал

**Нейрохирургик усулда даволанган беморларнинг стационар шароитида битта бемор учун “Касалланиш қиймати таҳлили”**

Сарф-ҳаражатлар таҳлили	Даволаш усуллари
Бевосита ҳаражатлар	5 717 000
Билвосита ҳаражатлар	1 380 000
Жами	7 097 000

Иценко-Кушинг касаллигини дори воситалари билан даволашда асосан соматостатиннинг мультилиганд аналоги – пасиреотид кенг қўлланилади. Пасиреотид асосан, нейрохирургик даволаш усули мумкин бўлмаган, 18 ёшдан катта бўлган беморларда қўлланилади. Пасиреотид-Иценко-Кушинг касаллигини даволаш учун Россия Федерациясидаги

расмий равишда рўйхатдан ўтган ягона дори воситаси хисобланади. Бунда дори препаратининг суткалик дозасини, яъни 600 мкг дан 2 маҳал тери остига юборилади. Дозани коррекциялаш 300 мкг дан ҳар 3 ойда бир марта амалга оширилади ва кунлик сийдикда кортизол даражасининг етарли даражада пасайиши билан кўпайтирилиши мумкин (кунлик сийдикдаги кортизол даражаси мос ёзувлар қийматларидан 2 баравар юқори) ёки камайтирилиши мумкин. Пасиреотид дозаси 900 мкг кунига 2 марта тери остига юбориш, 600 мкг кунига 2 марта тери остига юборишдан олинган натижага нисбатан гипофиз шиши ҳажмини камайтириш учун самаралироқ бўлади. Пасиреотид билан даволашнинг ҳаражатлари 12 250 000 сумни ташкил қилади. Таркибида пасиреотид сақловчи дори воситалари Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтказилган “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника Давлат Реестри” рўйхатдан ўтказилмаган.

Каберголин нейрохирургик даволашни имкони бўлмаган ёки самарадорлиги паст бўлган ҳолларда, пролактин даражасидан қатъи назар, монотерапия ва бошқа дори воситалари билан биргаликда қўлланилиши мумкин. Каберголин билан касалликни даволаш ҳаражатлари ўртача – 1 000 000 сўмни ташкил қилади.

2-жадвал

**Каберголин дори воситаси ёрдамида даволанган беморларнинг стационар шароитида битта бемор учун “Касалланиш қиймати таҳлили”**

<b>Сарф-ҳаражатлар таҳлили</b>	<b>Даволаш усуллари</b>
Бевосита ҳаражатлар	1 000 000
Билвосита ҳаражатлар	1 380 000
Жами	2 380 000

Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида Иценко-Кушинг касаллигига қарши дори воситалари ассортиментини таҳлил қилиш учун Ўзбекистон Республикаси Давлат Реестридан фойдаланилди. Давлат Реестрларини таҳлил қилиш натижасида қуйидаги маълумотларга эга бўлдик.

2021 йил 25 сонли Давлат Реестрига киритилган Кушинг синдроми касалликларда қўлланиладиган дори воситаларидан ҳорижий давлатлар бўйича 9 та дори воситаси, МДХ давлатлари томонидан ишлаб чиқарилган дори воситасидан 1 таси ва маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан

ишлаб чиқарилган 1 нафар дори воситаси реестрга киритилган. Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтказилган “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника Давлат Реестри”нинг 2021 йил маълумотларига кўра Каберголин таркибли дори воситаларининг 5 та номдаги турлари руйхатдан ўтказилган.

Тадқиқотнинг иккинчи боскичида дори воситаларининг самарадорлиги бир хил эканлигига асосланиб “Харажатларни минималлаштириш таҳлили”дан фойдаландик.

$$CMA = (DC_1 + IC_2) - (D C_2 + IC_2)$$

Бу ерда: CMA - харажатлар фарқи кўрсаткичи;

$DC_1$  – биринчи даволаш усулида фойдаланилган бевосита харажатлар;

$IC_1$  – биринчи даволаш усулида фойдаланилган билвосита харажатлар;

$DC_2$  ва  $IC_2$  – биринчи, иккинчи даволаш усулида фойдаланилган бевосита ва билвосита харажатлар.

3-жадвал

**Стационар шароитида Иценко-Кушинг касаллигини дори воситалари билан даволашда битта бемор учун “Харажатларни минималлаштириш таҳлили”**

Сарф-харажатлар таҳлили	Даволаш усуллари	
	Биринчи усул	Иккинчи усул
	“Каберголин” таблеткаси, 0.5 мг, 24 дона, 250000 сўм, Россияда ишлаб чиқарилган, Обнин кимё-фармацевтика корхонаси, Россия	“Достинекс” таблеткаси (ХПН –Каберголин) 0.5 мг, 8 дона, 130000 сўм, Италияда ишлаб чиқарилган, Pfizer Italia S.r.l., Италия
Бевосита харажатлар	1 000 000	1 560 000
Билвосита харажатлар	1 380 000	1 380 000
Жами	2 380 000	2 940 000
Фарқи		560 000

**МУҲОКАМА.** Стационар шароитда Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт марказида бир нафар бемор учун “Касалланиш қиймати таҳлили” ҳисоблаб

чиқилди. Унга кўра 1 нафар беморнинг касалланиш қиймати 7 097 000 сўмни ташкил қилди. Бунда бевосита ҳаражатлар – 5 717 000 сўмни, билвосита ҳаражатлар эса – 1 380 000 сўмни ташкил қилди. Иценко–Кушинг касаллигини дори воситалар билан даволашда қўлланиладиган дори воситалари учун “Ҳаражатларни-минималлаштириш таҳлили” амалга оширилганда биринчи усулда “Каберголин” таблетка 0,5 мг № 24, Обнин кимё-фармацевтика корхонаси (Россия) даволаш сарф-ҳаражатлари таҳлилида биринчи усулда бевосита ҳаражатлар – 1 000 000 сўмни, билвосита ҳаражатлар – 1 380 000 сўмни, умумий 2 380 000 сўмни ташкил қилди. Иккинчи усулда “Достинекс” таблетка 0,5 мг №8, *Pfizer Italia S.r.l.* (Италия) даволаш сарф-ҳаражатлари 1 560 000 сўм ва 1 380 000 сўмни, жами 2 940 000 сўмни даволаш сарф ҳаражатлар ташкил қилди. Бунда даволаш усулларидаги фарқ 560 000 сўмни ташкил қилди.

#### АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.

1. Мирсаидова У.А. АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-гормонал аспектларини оптималлаштириш.: Автореферат. Тиббий фанлар бўйича фалсафа доктори. Тошкент, 2021. 54 б.

2. Марова Е.И, Манченко О.В, Воронцов А.В, Гончарова Н.П, Колесникова Г.С. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза// Проблемы эндокринологии. – 2008. №3. – С. 21-27.

3. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова М.А. Мониторинг тенденций диагностики и лечения синдрома Кушинга // Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Спец. выпуск. 2020 г. – С. 289-297 (14.00.00; №24).

4. *Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB 2004 Transsphenoidal microsurgery for Cushing’s disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004. – pp.89:6348–6357.*

5. Суюнов Н.Д. Фармакоэкономический анализ и оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями органов дыхания // Монография. – Ташкент. Фан, – 2013. – С. 185-188.

## ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КУШИНГА

*Аннотация.* Был рассчитан и изучен стоимость лечения синдрома Иценко-Кушинга в Республике Узбекистан на основании данных Республиканского специализированного научно-практического эндокринологического медицинского центра имени Ё.Х.Туракулова.

*Ключевые слова:* синдром Иценко-Кушинга, нейрохирургический метод лечения, эндоскопическая трансназальная аденоэктомия, мультитициклический аналог соматостатина, каберголин, кетоканазол, мифепристон.

## PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF METHODS OF TREATMENT OF CUSHING'S SYNDROME

*Summary.* The costs of treatment of Itsenko-Kushing's syndrome in the Republic of Uzbekistan are either calculated and studied on the basis of the data of the Republican specialized scientific-practical Endocrinology Medical Center named after Turaqulov E.X.

*Key words:* Itsenko-Kushinga syndrome, neurosurgical treatment method, endoscopic transnasal adenoectomy, multiligand analogue of somatostatin, cabergoline, ketocanazole, mifepristone.

**Фармацевтические науки**

**УДК 615.012.8:615.322**

**Сафарова Диёра Толибовна**

*Ассистент кафедры «Промышленной технологии лекарственных средств» Ташкентского фармацевтического института,  
г.Ташкент*

**Назарова Зарифа Алимджановна**

*Д.фарм.н, профессор кафедры «Технологии лекарственных форм»  
Ташкентского фармацевтического института,  
г.Ташкент*

**Мадрахимов Шермухаммади Нуруллаевич**

*Д.фарм.н, доцент кафедры «Биотехнологии»  
Ташкентского фармацевтического института,  
г.Ташкент*

**СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ПРОТИВОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ  
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Аннотация.** *Лекарственные средства растительного происхождения также эффективны, как и синтетические. Однако лекарственные растения и препараты выгодно отличаются от своих синтетических аналогов сродством к тканям организма, малой токсичностью и доступностью. Они являются ценным сырьём для профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе и гипертонических. В данной работе приведены результаты исследований по подбору состава на основе местного растительного сырья противогипертензивного действия для дальнейшей разработки новых эффективных БАД в виде лечебного бальзама. В качестве объекта исследования взято лекарственное растительное сырьё следующих местных растений: мята перечная, пустырник сердечный, валериана лекарственная, мелисса лекарственная, боярышник кроваво-красный, шиповник коричный и столбики с рыльцами кукурузы. Из них получены жидкие экстракты методом перколяции. Из жидких экстрактов получены сухие экстракты методом распылительной сушки для дальнейшего качественного и количественного определения действующих веществ.*

**Ключевые слова:** гипертония, растительное сырьё, бальзам, сухой экстракт.

**ВВЕДЕНИЕ.** Несмотря на значительный прогресс науки в области разработки новых эффективных лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии, наблюдается рост данного заболевания [1].

В настоящее время одним из основных направлений современной фармацевтической отрасли является поиск и создание эффективных лекарственных средств природного растительного происхождения для расширения ассортимента отечественных препаратов противогипертензивного действия.

**Целью исследования** является разработка лекарственных препаратов (экстрактов для дальнейшего приготовления бальзама) противогипертензивного действия на основе лекарственного растительного сырья.

В качестве объектов исследования были взяты листья мяты перечной (*folium Menthae piperitae L.*), корневища с корнями валерианы (*rhizoma et radices Valerianae officinalis L.*), плоды шиповника (*fructus Rosae cinnamomae L.*), надземные части Melissa лекарственной (*herba Melissa officinalis L.*), трава пустырника сердечного (*herba Leonuri cardiacaе L.S.L.*), столбики с рыльцами кукурузы (*Styli cum Stigmatibus Zeae maydis L.*), плоды боярышника кроваво-красного (*fructus Crataegus sanguineaе Pall.*).

На фармацевтическом рынке страны для профилактики и лечения гипертонической болезни имеется широкий ассортимент синтетических и фитопрепаратов, применяющихся в виде таблеток, капсул, сборов, порошков, настоек, водных извлечений (настоев и отваров) и других лекарственных форм. Анализ литературных источников показал наличие большого количества лекарственных средств, применяющихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для лечения и профилактики гипертонии также имеются лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья, приготовленных в разных комбинациях и увеличивающих их фармакологическую эффективность [2, 3]. В этой связи важное значение имеет расширение ассортимента ЛС с высокой терапевтической эффективностью, безвредных и экономически доступных, производимых на основе растительного сырья на отечественных фармацевтических предприятиях.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В результате проведенного сравнительного анализа лекарственных противогипертензивных средств отечественных, стран независимых государств (СНГ) и зарубежных производителей, зарегистрированных в Государственном реестре № 25 (2021 года) Республики Узбекистан установлено следующее: отечественных всего зарегистрировано 3124 наименований лекарств, из них 85 препаратов противогипертензивного действия и это составляет 2,72% от общего количества. Если 85 наименований антигипертензивных препаратов принять за 100%, то из них лекарственные формы в виде таблеток составляют 58%, инъекционные растворы-21%, лекарственное растительное сырьё-18%, порошки, капсулы и капли-1% [4].

В Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий республики Узбекистан за №25 2021 года зарегистрировано 1842 наименования лекарственных препаратов производителей стран независимых государств (СНГ); из них 73 наименования лекарств противогипертензивного действия, которые составляют 3,95% от общего количества. Причем антигипертензивные препараты в виде лекарственной формы таблетки составляют 82% (59 наименований), инъекционные растворы-8,2% (6 наименований), капли-2,7% (3 наименования).

В Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий (2021 г.) зарегистрировано 5304 лекарственных средств зарубежных производителей, из них 215 наименований лекарств противогипертензивного действия, которые составляют 3,95% от общего количества препаратов. Из 4% наименований гипертензивных препаратов 94% (200 наименований)- это таблетки, 4% (8 наименований)- капсулы; 2% (5 наименований)-растворы [4].

Из представленных результатов исследований можно сделать следующее заключение, что из лекарственных форм, выпускаемых производителями для лечения гипертензивного заболевания значительную часть (85-94%) занимают таблетки, так как таблетки, как дозированная лекарственная форма, наиболее удобны для приёма внутрь, особенно для больных пожилого возраста, имеющие повышенное артериальное давление. После таблеток на втором месте находятся инъекционные растворы, составляющие 8,2%. Это объясняется необходимостью быстрого оказания помощи при гипертонических кризах, т.е. при внезапном повышении кровяного давления. На третьем месте находятся капли, растворы, сиропы для приема внутрь, которые составляют около 2% от

общего количества лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии.

Проведенный сравнительный анализ ассортимента лекарственных противогипертензивных средств отечественных, зарубежных производителей, а также производителей стран СНГ, зарегистрированных в Государственном реестре РУз за 2021 год для лечения артериальной гипертонии является основой формирования рационального ассортиментного состава создаваемых новых лекарственных средств. Анализ по производителям также показал, что большая часть лекарственных средств антигипертензивных средств зарегистрирована зарубежными фирмами (94-96%), а на долю отечественных производителей лекарственных средств приходится всего 4% [4].

В условиях экологического неблагополучия перспективным направлением является коррекция состояний дезадаптации с использованием лекарств мягкого, пролонгированного действия, особенно иммуномодулирующих средств, обеспечивающих нейтрализацию токсических веществ. Использование бальзамов имеет исторические корни и является адекватным профилактическим и комплементарным методом в сложных условиях окружающей среды

Основываясь на достижениях предшественников, используя сырьевую базу республики, создана оригинальная пропись из 7 компонентов для приготовления фитоадаптогенного бальзама, содержащего безопасные виды растений

При создании противогипертензивного лекарственного средства (экстрактов и в дальнейшем бальзама) нами были использованы лекарственные растения, часто применяемые в таких составах и имеющие достаточные запасы в республике [3].

Выбранные растительные средства для снижения артериального давления- это, как правило, растения с широким спектром воздействия, в том числе, на пищеварительные и выделительные органы.

Снижение артериального давления фармакологическими препаратами, блокирующими механизм подъема АД является средством очень важным для улучшения состояния больного, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако, фитотерапия является хорошим дополнением к фармакотерапии, т.к. улучшает состояние пищеварительных (желудок, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь) и выделительных (почки, кишечник) органов.

Сухие экстракты получают из лекарственных средств двумя способами. В первом способе процесс состоит из 4 х стадий [5]:

- получение вытяжки;
- очистка вытяжки;
- сгущение вытяжки;
- высушивание сгущённой вытяжки.

Во втором способе процесс получения сухих экстрактов проводится без стадии сгущения вытяжки, включает 3 стадии;

- получение вытяжки;
- очистка вытяжки;
- высушивание жидкой вытяжки.

Высушивание жидкой вытяжки проводят в распылительных или сублимационных (лиофильных) сушилках.

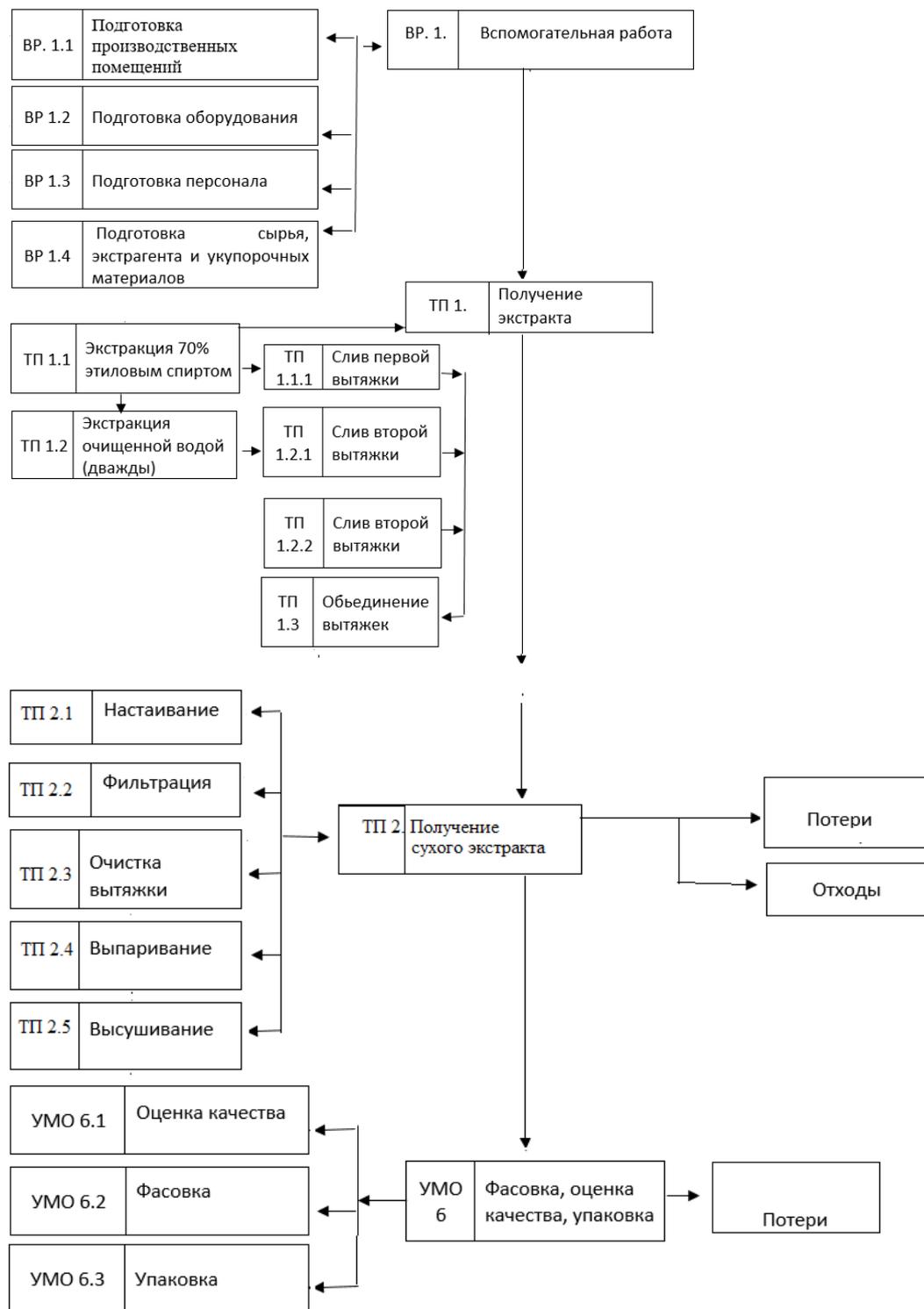
**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Технологию получения вытяжки из лекарственного растительного сырья проводили по первому способу. При получении сухого экстракта из лекарственного растительного сырья необходимо было выбрать оптимальные условия экстрагирования. Нами разработаны технологии получения сухого экстракта семи компонентов из каждого лекарственного растительного сырья, приведенных выше. Ниже мы приводим в качестве примера технологию получения сухого экстракта из листьев мяты перечной. Были изучены факторы, влияющие на процесс экстракции: из научных литературных данных известно, что БАВ, в частности, флавоноиды высвобождаются максимально 70% этиловым спиртом, а также учитывая, что сопутствующие вещества, усиливающие терапевтическую активность БАВ экстрагируются водой, в качестве экстрагента нами выбраны 70% этиловый спирт и вода очищенная. При изучении степени измельчения сырья были взяты такие, как 2 мм, 3-5 мм, 5-8 мм и 8-11 мм. Для максимального выделения флавоноидов оптимальной степенью измельчения оказалась 5-8 мм. Следующим немаловажным фактором является действие температуры на процесс экстрагирования и оптимальной температурой оказалась 60-70°C. Для очистки вытяжки взяли гексан, так как вытяжка была самой прозрачной, чем при очистки хлороформом или ацетоном.

**Технология.** В экстрактор помещают 10 кг измельченные до 5-8 мм сырья, добавляют 70% этиловый спирт до образования зеркального слоя и герметически закрыв нагревают до температуры 60-70°C и оставляют на 4 часа для набухания. По истечении указанного времени сливают вытяжку в

количестве равной 10-кратному объему по отношению к сырью. Во второй раз добавляют воду очищенную до образования «зеркала» и оставляют на 4 часа, затем сливают вытяжку. Эту операцию повторяют еще один раз. Полученные вытяжки объединяют. Объединенные вытяжки фильтруют через многослойную ткань. Отфильтрованную и разделенную на части вытяжку упаривают при 40-50<sup>0</sup>С в вакуум-роторном испарителе. Сгущенную вытяжку высушивают в распылительной сушилке German MCGS при следующих технических параметрах:

- объем испарения до 2000 мл/час;
- расход пробы от 50 до 2000 мл в час;
- температура воздуха на входе – 185<sup>0</sup>С ± 1<sup>0</sup>С;
- температура воздуха на выходе-61,3<sup>0</sup>С ±1<sup>0</sup>С;
- расход воздуха до 70 м<sup>3</sup>/ч (максимум 330 м3/ч); давление 686 Па;
- диаметр сопла 0,5 мм. Форсунка для внутреннего смешивания, другие размеры форсунок доступны в качестве опции;
- закрытие инжектора – автоматическое;
- диаметр получаемых частиц 10 - 100 мкм;
- время контакта продукта с горячим воздухом 1-1,5 сек;
- интерфейс: английский/китайский;
- управление- ручное/автоматическое;
- шум <60 дБ;
- мощность-3,8 кВт;
- электрическое подключение - 220 В, 50/60 Гц [6, 7].

Технологическая схема получения экстракта сухого из растительного сырья на примере *Folium Menthae Piperitae L.* приведена на рисунке 1.



**Рис. 1. Технологическая схема получения экстракта сухого из растительного сырья**

На основе этой технологической схемы также получали сухие экстракты из вышеуказанных растительных сырьевых источников.

В качестве одного из основных технологических параметров процесса сушки определена температура распылительной сушки на входе из экстрактов ЛРС, которая приведена в таблице 1.

Таблица 1

**Температура распылительной сушки на входе из экстрактов ЛРС**

№	Название экстракта	Температура распылительной сушки на входе
1	Экстракт травы пустырника – <i>Extractum herbae Leonuri</i>	180°C
2	Экстракт листьев мяты перечной – <i>Extractum Menthae</i>	185°C
3	Экстракт столбиков с рыльцами кукурузы – <i>Extractum Styli cum Stigmatis Zeae</i>	165°C
4	Экстракт плодов боярышника кроваво-красного – <i>Extractum fructus Crataegus</i>	189°C
5	Экстракт плодов шиповника коричневого – <i>Extractum fructus Rosae</i>	172°C
6	Экстракт листьев Melissa – <i>Extractum folium Melissa</i>	190°C
7	Экстракт корневища с корнями валерианы лекарственной – <i>Extractum rhizomatis et radices Valerianae</i>	185°C

Экстракты сухие лекарственного растительного сырья как объекты исследования готовили в условиях лаборатории в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Экстракты» ГФ XI изд, вып.2 и ГФ РФ XIII изд. Показатели качества экстрактов сухих проводили согласно фармакопейным статьям, определяли:

- описание;
- потерю в массе при высушивании;
- влажность;
- тяжелые металлы.

**Определение тяжелых металлов.** К 1 г сухого экстракта прибавляли 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигали и прокаливали. Полученный остаток обрабатывали при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата. Фильтровали через беззольный фильтр, промывали 5 мл воды и доводили объем фильтрата до 200 мл. 10

мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,01% в препарате) (ГФ XI, вып. 2, С.161.)

Испытание на соли тяжелых металлов. Растворы солей свинца в зависимости от концентрации образуют с растворами сульфида натрия черный осадок или бурое окрашивание раствора. 0,0005 мг (0,5 мкг) свинец иона в 1 мл раствора дают при этой реакции при наблюдении в слое толщиной от 6 до 8 см заметное буроватое окрашивание раствора (предел чувствительности) (ГФ XI, вып.1, с.171-172). В сухих экстрактах содержание тяжелых металлов было не 0,01%.

Определение тяжелых металлов в полученном растворе препаратов 10 мл раствора испытуемого препарата, приготовленного как указано выше, прибавляли 1 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли раствора сульфида натрия, перемешивали и через 1 минут сравнивали с эталоном, состоящим из 1 мл эталонного раствора. К такого же количества реактивов прибавлено к испытуемому раствору и 9 мл воды.

Наблюдение окраски проводят по оси пробирок диаметром около 1,5 см, помещенных на белой поверхности. В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от серы, выделяющейся из сульфида натрия.

Следующим этапом исследований явилась оценка качества. Полученные сухие экстракты были проанализированы по качественным показателям при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительной влажности 67,0% в институте Химии растительных веществ АН РУз [8, 9] результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения качественных показателей полученных сухих экстрактов**

№	Наименование сухого экстракта растения	Качественные показатели полученных сухих экстрактов			
		Внешний вид	Потеря в массе при $105^\circ\text{C}$ , %	Плотность, $\text{г/см}^3$	Влажность %
1	Экстракт листьев мяты перечной сухой	Порошок зеленовато-желтого цвета с запахом ментола	3,92	0,59	3,6
2	Экстракт корневища с корнями валерианы сухой	Порошок желто-коричневого цвета с			

		характерным запахом	5,0	0,60	3,8
3	Экстракт плодов шиповника коричневого сухой	Порошок коричневого цвета со слабым характерным запахом	4,9	0,65	4,5
4	Экстракт надземных частей мелиссы лекарственный сухой	Порошок зеленовато-желтого цвета со специфическим запахом	4,28	0,62	4,2
5	Экстракт травы пустырника сердечного сухой	Порошок желтоватого цвета со специфическим запахом	5,1	0,62	3,8
6	Экстракт столбиков с рыльцами кукурузы сухой	Светло желтоватый порошок с характерным запахом	4,5	0,64	4,2
7	Экстракт плодов боярышника кроваво-красного сухой	Порошок коричневого цвета с характерным запахом	4,48	0,66	4,0

Полученные сухие экстракты из лекарственных растений по качественным показателям отвечают требованиям, предъявляемым НД к сухим экстрактам из ЛРС.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** В настоящее время разработано и широко используется значительное количество препаратов противогипертензивного действия синтетического и растительного происхождения. Сравнительный анализ, проведенный нами согласно Государственного реестра за 2021 год показал, что среди зарегистрированных лекарств в РУз препараты противогипертензивного действия составляют всего 3%. Причём, согласно литературных данных, наблюдается рост данного заболевания. Поиск и создание эффективных лекарственных средств противогипертензивного действия является

актуальным. С целью создания таких препаратов подобран состав композиции, состоящей из семи местного растительного сырья: мята перечная, валериана лекарственная, боярышник проваво-красный, мелисса лекарственная, шиповник коричный, пустырник сердечный, столбики с рыльцами кукурузы. Из сырья вышеперечисленных лекарственных растений нами приготовлены жидкие экстракты методом перколяции, но в разных соотношениях между сырьем и экстрагентом (см. таблицу). Затем из полученных жидких экстрактов были приготовлены сухие экстракты в отдельности с помощью распылительной сушки для дальнейшего их качественного анализа. После количественного определения содержащихся в них действующих веществ будут рекомендованы для получения лекарственного бальзама противогипертензивного действия.

**ВЫВОДЫ.** Исходя из вышеизложенного актуальным решением будет возможность получения препаратов противогипертензивного действия путем рационального сочетания приведенных лекарственных растительных сырья в установленных соотношениях компонентов с последующим исследованием их фармако-токсикологических свойств.

#### **ЛИТЕРАТУРА.**

1. Фомина И.Г. Атериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение. Справочник / И.Г.Фомина, А.Е. Брагина.-М.: МЦФЕР, 2004. – С. 336.
2. Прокопенко М.В. Увеличение эффективности применения фитопрепарата «Лесной бальзам» в заболеваний пародонта // Новые задачи современной медицины. Матер. междунар.науч.-практ. конф. СПП.: 2014. – С. 61-64.
3. Холматов Х.Х., Ахмедов Ў.А. Фармакогнозия. Учебное пособие. Т1.; 2007. – С. 111-272; 180-182.
4. Государственный реестр Республики Узбекистан № 25.Т. – 2021.
5. Технология ликив промислового виборництва: подруч. для студ.вищ.навч.закл.: в 2-х ч. / В.И. Чуешов, С.В. Гладух, И.В. Сайко та ин.-Х.: НФАУ: Оригинал. 2012. – Ч.И. – С. 704.
6. Сафарова Д.Т., Мадрахимов Ш.Н. Махаллий ўсимлик хом ашёлари асосида гипертонияда қўлланиладиган йиғма таркибини ўрганиш // Фармацетика журнали. 2021. -№ 2. 86-92 б.
7. Сафарова Д.Т. Разработка технологии получения сухого экстракта из корневища с корнями валерианы лекарственной (*extractum rhizoma yet radidis Valerianae*) // Проблеми та перспективи реалізації та впровадження

міждисциплінарних наукових досягнень 3 червня 2022 рік м. Луцьк, Україна. – С. 317-318.

8. Сафарова Д.Т Раззокова Н.Ў. Доривор лимонўт ўсимлигидан пуркаб куриткич ускунаси ёрдамида куруқ экстракт олиш // “Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар. ИВ халқаро илмий-амалий анжуман мақолалар тўплами Тошкент-2021. 91-92 б.

9. D.T.Safarova, Sh.N. Madrakhimov. Development of technology for obtaining dry extract from raw material's corn (Styli cum stigmatis zea maydis) V international scientific and practical conference // “Abu Ali ibn Sino and innovations in modern pharmaceuticals”. Tashkent city, Republic of Uzbekistan May 21 th, 2022. – P. 52.

### **CREATION OF HYPERTENSIVE DRUGS BASED ON RAW MATERIALS OF PLANT ORIGIN**

*Summary.* Herbal medicines are just as effective as synthetic ones. However, medicinal plants and preparations compare favorably with their synthetic analogues by their affinity for body tissues, low toxicity and availability. They are a valuable raw material for the prevention and treatment of various diseases, including hypertensive ones. This paper presents the results of studies on the selection of the composition, based on local plant materials, used antihypertensive action for the further development of new effective dietary supplements in the form of a therapeutic balm. As an object of study, medicinal plant raw materials from 7 components of domestic plants were taken: Liquid extracts were obtained from them separately. From the obtained liquid extracts, dry extracts were made by spray drying for further qualitative and quantitative determination of active substances.

**Key words:** hypertension, herbal raw materials, balm, dry extract.

### **ЎСИМЛИК ХОМАШЁЛАРИДАН ГИПЕРТОНИЯГА ҚАРШИ ТАЪСИРГА ЭГА БЎЛГАН ПРЕПАРАТНИ ЯРАТИШ**

*Аннотация.* Ўсимлик маҳсулотларидан олинган препаратлар биосамарадорлиги синтетик препаратларникидан қолишмайди. Ўсимлик хом ашёлари ва улардан олинган препаратлар синтетик аналогларидан тана тўқималарига яқинлиги, кам токсиклиги ва кенг қўлланилиши билан

фарқ қилади. Улар турли касалликлар, жумладан, гипертония касалликларининг олдини олиш ва даволаш учун зарурий маҳсулот ҳисобланади. Ушбу ишда доривор балзам кўринишидаги янги самарали биологик фаол қўшимчаларини янада ривожлантириш учун антигипертензив таъсирга эга маҳаллий ўсимлик хом ашёларини танлаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Тадқиқот объекти сифатида 7 хил маҳаллий ўсимлик хом ашёларидан суюқ экстрактлар олинган. Олинган суюқ экстрактлардан пуркагичли қуритгичда кейинги сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлаш учун қуруқ экстракт олинди.

**Калит сўзлар:** гипертония, ўсимлик хом ашёси, балзам, қуруқ экстракт.

УДК: 615.015.577.164

Туреева Галия Матназаровна

*Ф.ф.н., Дори турлари технологияси кафедраси доценти,  
Ташкент фармацевтика институти, Ташкент ш.*

Кодирова Хосият Шавкат кизи

*Дори турлари технологияси кафедраси ассистенти,  
Ташкент фармацевтика институти, Ташкент ш.*

## ТАРКИБИДА МЕТРОНИДАЗОЛ ВА ДАЛАЧОЙ МОЙИ САҚЛОВЧИ СТОМАТОЛОГИК ПОЛИМЕР ПАРДАЛАРНИНГ МУЪТАДИЛ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ

*Аннотация.* Метронидазол ва далачой мойли экстракти таркибли мажмуавий стоматологик полимер пардаларнинг мўътадил технологик вариантини танлаш мақсадида бир неча вариантлар ўрганиб чиқилди. Таклиф этилган мўътадил таркиб ва технология бўйича шакллантирилган полимер пардалардаги фаол моддаларнинг миқдорий таҳлили қилинди. Олинган мажмуавий полимер пардаларнинг биосамарадорлиги *in vitro* усулида ўрганилди.

**Калит сўзлар:** метронидазол, далачой мойи, стоматологик пардалар, технологик вариант, биосамарадорлик, миқдорий таҳлил.

**КИРИШ.** Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида”ги фармонида импорт ўрнини босадиган маҳаллий дори-дармон воситаларни ишлаб чиқариш ва республика аҳоли эҳтиёжини максимал даражада қоплаш масаласининг долзарблиги кўрсатиб ўтилган.

Стоматология амалиётида фойдаланиш учун мўлжалланган маҳаллий дори воситаларини ассортиментини кенгайтириш республикамиз учун дол-зарб масаладир, чунки ҳозирда стоматологик дори воситалари асосан МДХ ва хорижий давлатлардан импорт қилинганлиги кўрсатилди [1].

Стоматологик касалликларни даволашда полимер пардалар шаклида фаол моддаларни қўллаш уларнинг таъсирини узайтирилганлиги, салбий таъсири камайтирилганлиги ва терапиянинг самарадорлигини ошганлиги

ҳақида маълумотлар келтирилган [2, 3, 4, 5]. Ҳозирда Россия Федерациясида рўйхатдан ўтган ва ишлаб чиқариш бўйича 12 та патентга эга “Диплен-Дента” стоматологик пардалари «Норд-Ост» компанияси томонидан ишлаб чиқарилади ва кенг қўлланилиб келинмоқда [6, 12]. Стоматологик пардаларда фақат синтетик моддалар эмас, балки экстракцион препаратлар ҳам ишлатилиши терапия самарадорлигини оширишга имкон бериши кўрсатилган [3, 4, 7, 8].

Стоматология амалиётида кенг қўлланиладиган доривор компонентлар қаторидан метронидазол ва далачай ўсимлигининг ажратмалари ўрин олган. Далачай препаратлари биологик фаол моддалар (флавоноидлар, ошловчи моддалар, эфир мойлари, В гуруҳдаги витаминлар, аскорбин кислотаси, каротин) билан бой бўлганлиги сабабли стоматологияда стоматитни, гингивитни, оғиз бўшлиғи шиллик қаватларини яллиғланишларини даволашда, тўқималарни регенерациясини тезлатувчи воситаси сифатида кенг қўлланилади. Далачайнинг мойли экстракти оғиз шиллик қаватининг яллиғланиш касалликларини даволаш учун ишлатилади: гингивит, стоматит, глоссит, периодонтал касаллик [9, 10].

Метронидазол стоматологияда кенг қўлланиладиган доривор моддалардан биридир ва терапевтик таъсирининг кенг доирасига эга эканлиги тасдиқланган [9, 11].

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, мажмуавий, таркибида далачай мойли экстракти ва метронидазол сақловчи мажмуавий стоматологик пардаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш долзарб ҳисобланди. Дастлаб ўтказилган тадқиқотларда ушбу мажмуавий далачай мойини ва метронидазол таркибли стоматологик полимер пардаларда фаол компонентларнинг мўътадил концентрацияси асосланди ва полимер массанинг мўътадил таркиби ишлаб чиқилди [12].

**УСУЛЛАР.** Далачай мойи ва метронидазол сақловчи стоматологик полимер пардаларни ҳосил қилиш учун полимер массанинг қуйидаги мўътадил таркиби таклиф этилди: Далачай мойи-2,0; Метронидазол-0,08; NaКМЦ-2,0; Глицерин-2,0;. Тозаланган сув 100,0 г гача [12]. Тадқиқотларда ХК “Natek“ (Ўзбекистан) томонидан ишлаб чиқарилган ва Ts17435759-02:2015 жавоб берувчи далачай мойи, *European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> Edition* -01/2008:0675 талабларига жавоб берувчи метронидазол, ҳамда *European Pharmacopoeia 3<sup>rd</sup> Edition*-1997. P.1146 талабига жавоб берувчи Na-КМЦ қўлланилди. Мазкур тадқиқотлар

мақсадини ушбу стоматологик пардаларнинг мўътадил технологик вариантини ишлаб чиқиш, уларнинг таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий таҳлилини ўтказиш ва пардаларнинг биосамарадорлигини ўрганиш ташкил этди. Бунинг учун полимер массаларни олиш ва пардаларни шакллантиришнинг 3 та технологик вариантлари ўрганилди. Мўътадил технологик вариантга кўра шаклланган фитопардаларнинг, МХда ва адабиётларда келтирилган усуллар бўйича, физик-механик кўрсаткичларини баҳолаш натижаларига асосланиб танланди [13, 14].

Фитопардалар таркибидаги биофаол моддаларнинг (флавоноидлар ва метронидазолнинг) миқдорий таҳлили ўтказишда спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида кўлланилди. Таҳлил шароитлари чоп этилган [15].

Фитопардаларни биофармацевтик томонидан баҳолашда И.В.Алексеева томонидан ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилди [16].

**НАТИЖАЛАР.** Юқорида келтирилган таркиб бўйича полимер массаларнинг 3-та технологик вариантларлари ўрганилди. Бунда ҳар бир вариант полимер массага компонентларни киритиш кетма-кетлиги билан фарқланган. Шакллантирилган фитопардаларнинг ўрганилган кўрсаткичлари ва олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган. Олинган натижаларига кўра барча технологик вариантлар бўйича олинган фитопардаларнинг рН кўрсаткичларида сезиларли фарқ кузатилмади. Эриш вақти ва ташқи кўриниши кўра 3-вариант бўйича олинган фитопардалар энг яхши натижаларни намоён этди. 2 ва 1 – вариантлар бўйича олинган фитопардалар юзасида айрим ҳаво пуфакчалари мавжуд эканлиги аниқланди. Ундан ташқари, 2-технологик вариант бўйича олинган фитопардаларнинг қолипдан кўчиши осон бўлмади.

1-жадвал

**Турли вариантлар бўйича олинган далачой мойи ва метронидазол сақловчи фитопардалар кўрсаткичлари**

Вариантлар	Ташқи кўриниши	Қолипдан кўчиши	Эриш вақти, дақ.	рН
1	Оч сариқ рангли, тиниқ, эластик парда, юзасида ҳаво пуфакчалари мавжуд	Қолипдан осон кўчди	25	6,7
2	Оч сариқ рангли, тиниқ, эластик парда, юзасида ҳаво пуфакчалари мавжуд	Қолипдан қийин кўчди	22	6,8

3	Оч сарик рангли, тиниқ, эластик парда, механик заррачалари ва ҳаво пуфакчалари йўқ	Қолипдан осон кўчди	15	6,7
---	--	---------------------	----	-----

Шунга асосланиб, 3-вариант мўътадил деб танланди ва унинг технологик тасвири 1-расмда келтирилган.

Фитопардалар таркибидаги биофаол моддаларнинг миқдорий таҳлили ишлаб чиқилган методика бўйича юқори самарали суюқлик хроматография усулида ўтказилди [15]. Фитопардалар таркибидаги метронидазол миқдори (мг/г) қуйидаги тенглама бўйича ҳисобланди:

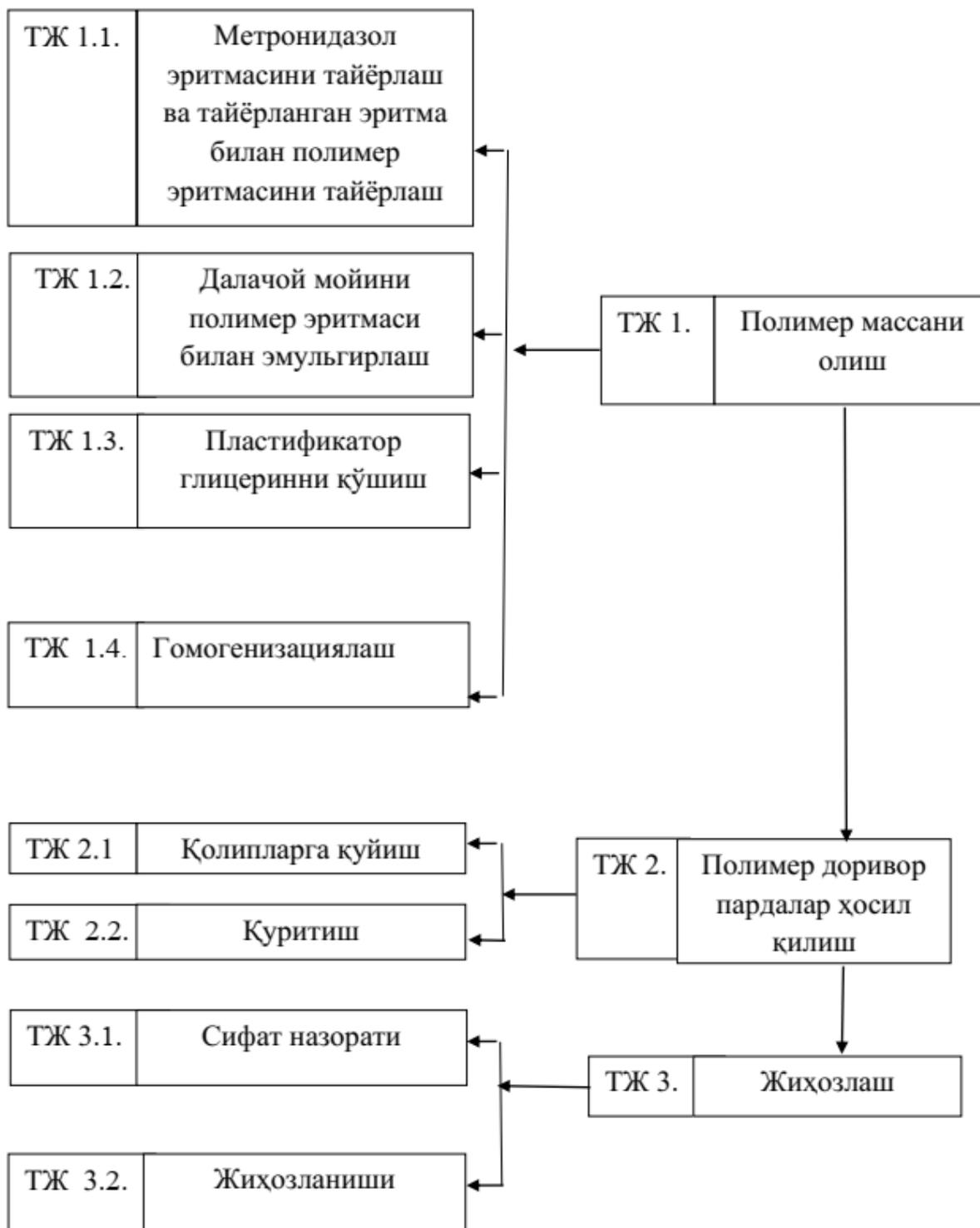
$$x = \frac{D * a_0 * 50 * 1 * 50 * 1 * 1000}{D_0 * a_1 * 50 * 1 * 50 * 10}$$

бунда:

D – текширилувчи эритманинг майдони;

D<sub>0</sub> – стандарт намунасининг майдони;

a<sub>0</sub> – стандарт намуна массаси, г.



**1-расм. 3- технологик вариант бўйича метронидазол ва далачой мойи сақловчи фитопардаларни олинишнинг технологик тасвири**

$a_1$  – текширилувчи намуна.

Таҳлил натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Фитопардалар таркибидаги рутин флавоноидларнинг (мг/г) миқдори куйидаги тенглама бўйича ҳисобланди:

$$\frac{a_1 - a_2}{a_3 - a_4} \cdot 100 = X$$

$$x = \frac{D * a_0 * 50 * 25 * 1000}{D_0 * a_1 * 25 * 25 * 100}$$

бунда:

$D$  – текширилувчи эритманинг майдони;

$D_0$  – стандарт намунасининг майдони;

$a_0$  – стандарт намуна массаси, g;

$a_1$  – текширилувчи намуна.

Таҳлил натижалари 2- жадвалда келтирилган.

2-жадвал

**Фитопардалар таркибидаги метронидазолни ва флавоноидларни  
микдорий таҳлил натижалари**

№, n=5	Фитопардалардаги метронидазол микдори, мг/г	Метрологик тавсиф	
1	15,1335	$X_{\text{ўрт}} = 15,1220;$ $S^2 = 0,0302;$ $S = 0,1739;$ $S_x = 0,0294;$ $P = 95\%;$	$t(P,f) = 2,78;$ $\Delta X = 0,0817;$ $\Delta X_{\text{ўрт}} = 0,0365;$ $E = 0,540\%;$ $\bar{E} = 2,415\%$
2	15,1612		
3	15,1024		
4	15,0954		
5	15,1179		
№, n=5	Фитопардалардаги флавоноидлар микдори, мг/г	Метрологик тавсиф	
1	16,1833	$X_{\text{ўрт}} = 16,5073;$ $S^2 = 0,3756;$ $S = 0,6128;$ $S_x = 0,4186;$ $P = 95\%;$	$t(P,f) = 2,78;$ $\Delta X = 1,1637;$ $\Delta X_{\text{ўрт}} = 0,5204;$ $E = 7,049\%;$ $\bar{E} = 3,152\%$
2	17,0763		
3	16,1401		
4	16,6898		
5	16,4474		

Фитопардаларнинг биофармацевтик томонидан баҳолашда И.В.Алексеева томонидан ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилди [16]. Бунда фитопардалардан метронидазолни ва флавоноидларни (рутинга нисбатан) ажралиб чиқиш кинетикасига бўйича уларга баҳо берилди. Диализ муҳити сифатида 50 мл тозаланган сувдан фойдаланилди ва уни ҳарорати термостат ёрдамида 37°C таъминланиб турилди. Диализатдан намуналар 5 мл ҳажмда ҳар 30 дақиқада 3 соат давомида олинди. Намуналардаги метронидазолнинг ва флавоноидларнинг микдори спектрофотометрик усулда аниқланди. Таҷриба натижалар 3-жадвалда келтирилган.

**МУҲОКАМА.** Метронидазол ва далачай мойини ва сақловчи фитопардалар тайёрлашнинг турли технологик вариантлари ўрганилди ва улардан мўътадил технологик жараёни танлаб олинди.

Мўътадил таркиб ва технология бўйича олинган фитопардалар таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдорий таҳлили ўтказилди. Олинган натижаларга статистик ишлов берилди. Таклиф этилган усул метрологик тавсифи бўйича талабга жавоб беради.

Таклиф этилган фитопардалардаги фаол моддаларнинг биосамарадорлиги *in vitro* усулида ажралиб чиқиш кинетикаси бўйича ўрганилди. Олинган натижаларга кўра фитопардалардан фаол моддаларни ажралиб чиқиши 3 соатдан ортиқ кузатилди. Бунда метронидазолнинг максимал ажралиб чиқиши 90 дақиқада, флавоноидларники эса – 120 дақиқада кузатилди.

3-жадвал

**Фитопардалар таркибидаги метронидазолни ва флавоноидларни фитопардалардан ажралиб чиқиш кинетикаси**

Экспозиция вақти, дақ.	Диализ муҳитига ажралиб чиққан фаол моддалар, %	
	Метронидазол	Флавоноидлар ( рутин)
30	31,2	26,5
60	55,7	41,3
90	60,2	46,4
120	48,3	52,3
150	39,5	49,2
180	27,9	32,1

**АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.**

1. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Тенденции развития фармацевтического рынка стоматологических препаратов республики Узбекистан// Фармацевтический журнал. -2018. -№3. – С. 22-26.

2. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Исхаков И.Р., Исаева А.И. Применение стоматологических пленок при заболеваниях слизистой полости рта // Успехи современной науки. - 2017. - №5. – С. 99-104.

3. Жезняковская Л.Ф., Долинина Д.Г., Оконенко Л.Б. Стоматологические пленки на основе растительных экстрактов // Фармация. – Москва. – 2012. - №7. – С. 35-37.

4. Исаева А.И., Гараева К.Л., Бонвеч А.А., Ишмакова З.Р. Стоматологические фитопленки для лечения воспалительных заболеваний

пародонта и слизистой оболочки полости рта // Патент RU №217.015. – С. 561, опубликовано 25.08.2017.

5. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Соповская А.В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - №3. – С. 293-297.

6. Патент РФ № 2245710. «Способ профилактики кариеса» полимерная стоматологическая пленка «Диплен Ф». Патентообладатель АОЗТ «Норд-Ост» (Россия), 15.10.2002 г.

7. Алексеева И.В., Соловьева К.Л., Веселкова Т.А. Разработка состава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 5. – С. 355-356.

8. Karieva E.S., Gaipova N.N., Nuridullaeva K.N. Study of the amino acid and elemental composition of the complex dry extract phytoinflam // Khimiya Rastitelnogo Syrya. - 2021. - Vol. 4. – pp. 217-223.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, - 2012. 1216 с.

10. <https://alltravnik.ru/travy/maslo-zveroboya>

11. <https://adentika.ru/preparaty/metronidazol-v-stomatologii.html>

12. Туреева Г.М., Кодирова Х.Ш. Разработка оптимального состава стоматологических лекарственных плёнок комплексного действия, содержащих масло зверобоя и метронидазол // Фармацевтика журналы. - 2020. - №.3. 68-72 б.

13. Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд., М.: 2018. ОФС. 1.4.1. 0035.18. – Плёнки. 3262с. Электронный ресурс: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

14. Лосенкова С.О., Крикова А.В. Лекарственные плёнки // Учебно-методическое пособие. Смоленск, - 2007. 46 с.

15. Туреева Г.М., Кодирова Х.Ш. Оценка качества стоматологических лекарственных плёнок комплексного действия, содержащих масло зверобоя и метронидазола. Материалы междунауч. конф. «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования». – Казахстан, Нурсултан, - 2021. – С. 121-123.

16. Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., Панцуркин В.И., Одегова Т.Ф. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных

пленок с анилокаином // Хим. фарм. журн. – Москва, - 2007. - №9. – С. 49-52.

### DEVELOPMENT OF OPTIMAL TECHNOLOGY AND QUALITY ASSESSMENT OF DENTAL POLYMER FILMS CONTAINING METRONIDAZOLE AND ST. JOHN'S WORT OIL

*Summary.* In order to select the optimal technological option for complex dental polymer films containing metronidazole and St. John's wort oil extract, several technological options were studied. Methods of quantitative analysis of active substances of polymer films formed according to the proposed optimal composition and technology are proposed. The bioavailability of the obtained complex polymer films was studied by the *in vitro* method.

**Key words:** metronidazole, St. John's wort oil, dental films, technological variant, bioavailability, quantitative analysis.

### РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК, СОДЕРЖАЩИХ МЕТРОНИДАЗОЛ И МАСЛО ЗВЕРОБОЯ

*Аннотация.* Изучены несколько технологических вариантов получения стоматологических полимерных плёнок комплексного действия, содержащих метронидазол и масляный экстракт зверобоя. Проведен количественный анализ активных веществ в полимерных плёнках, сформированных по предложенной оптимальной технологии. Изучена биодоступность полученных полимерных плёнок методом *in vitro*.

**Ключевые слова:** метронидазол, масло зверобоя, стоматологические плёнки, технологический вариант, биодоступность, количественный анализ.

Фармацевтика фанлари

УДК: 615.014.615.454

Назарова Зарифа Алимджановна  
Ф.Ф.д., ДТТ кафедраси профессори,  
Тошкент фармацевтика институти,  
Тошкент ш.

Зиямухамедова Муножот Миргиясовна  
Ф.Ф.д., ДТТ кафедраси катта ўқитувчиси,  
Тошкент фармацевтика институти,  
Тошкент ш.

**ГЕЛЬ ДОРИ ШАКЛИНИ ЯРАТИШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ  
БОРАСИДАГИ ТАДҚИҚОТЛАР**

*Аннотация.* Гель дори турлари технологиясини ишлаб чиқиши бўйича олиб бориладиган тадқиқотлар келтирилди. Гелларнинг сифатини назорат қилиши усуллари баҳоланиб, МТХдаги замонавий талаблари асосида гелларнинг сифатига таъсири кўрсатилган. Дерматологик ва стоматологик ишлаб чиқарилиши бўйича технологик хоссаларининг таҳлили ўтказилган. Олиб борилган тадқиқот натижасида уларнинг сифатини баҳолаш учун технологик критерийларини тавсия этилган.

*Калит сўзлар:* гель, дисперс муҳит, рН кўрсаткич, аппликация, термо турғунлик, қовушқоқлик, консистенция.

**КИРИШ.** Фармацевтика саноатини ривожланишида замонавий технологиялар, асбоб-ускуналарни қўллаган ҳолда ўсимлик хом ашёлар ва синтетик моддалар асосида оригинал дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, уларнинг таркиби, технологияси, сифат кўрсаткичлари, фармакологик самарадорлиги ва турғунлигини ўрганиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, турли хил фармакологик гуруҳларга мансуб гел шаклда препаратларни стандартлаш ва амалий тиббиётга жорий этиш бўйича олиб борилаётган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда [1].

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг муҳим вазифаларидан бири аҳолини, даволаш ва касалликни олдини олиш муассасаларининг хавфсиз, самарали ва иқтисодиёт томонидан арзон дори препаратлари билан таъминлашдир. Аппликацион дори турларидан “гель”

дори шакли маҳаллий ишлатиш учун мўлжалланган юмшоқ дори воситаси бўлиб, бир, икки ёки кўп фазали дисперс суюқ дисперсион муҳитли системадан иборат. Ушбу дори турида гель ҳосил қилувчилар кичик концентрацияда реологик хусусиятларни намоён этади, улар суспензия, эмульсия дисперс системаларида стабилизатор функцияси билан суспензион ёки эмуьгеллар деб аталади. Агар геллар гидрофоб асосларда тайёрланган, масалан, вазелин мойи ёки ўсимлик мойларида ва гель ҳосил қилувчи ҳам липофиль бўлса (полиэтилен, коллоид кремний диоксиди), унда гидрофоб геллар (олеогеллар) дейилади. Бундан ташқари, гидрофил геллар (гидрогеллар) мавжуд бўлиб, таркибида сув, глицерин, полиэтиленгликол, этил спирти ва гидрофил гель ҳосил қилувчилар (карбомер, целлюлозанинг ҳосилалари, трагакант ва б.) асосида тайёрланади. Охириги йилларда гидрофил гелларга қизиқиш ортиб бормоқда [2, 6]. Геллар терида силлиқ плёнка ҳосил қилиб препарат узок муддат таъсир қилади, яъни таъсири узайтирилган бўлади. Улар тез ва яхши сўрилади. Ушбу гелнинг хусусияти стоматология, дерматология, травматология, ревматология ва бошқа соҳаларда кенг қўлланилмоқда. Геллар сувли шароитда юқори сорбцион фаоликга эга, қуриб қолганда эса жароҳатланган терида мустаҳкам ҳимояловчи қобик ҳосил қилади. Гидрогеллар терини куйганида биринчи ёрдам сифатида ишлатилиб совитувчи таъсир кўрсатади, ҳамда куйган жойда пуфаклар ҳосил бўлишини ва тўқималарни дегидратацияга учрашини олдини олади [3, 4].

Геллар ҳам қаттиқ, ҳам суюқ хоссалари жамлаб олинган, аппликация жараёнида сувли ички структурасини ҳосил қилади. Шунинг учун таркибида бир-бири билан кимёвий зиддият чақирувчи моддаларни қўшиш мумкин. Сувли қават кимёвий реакцияларни олдини олади. Гелларнинг махсус хоссаси бўлган бир вақтда ҳам қаттиқ, ҳам суюқлиги стоматологияда мос келиб, қаттиқ модда сифатида тишларга ёпишиб уларни дори моддаси билан ишлов беришда қулай, суюқлик ҳолати аппликация сифатида ишлатилиши ҳамда электрофорезда қўлланилиши мумкин. Демак, стоматология амалиётида геллар ҳозирги кунда асосий дори турларидан биридир [5, 7, 8].

**Ишнинг мақсади** гель дори шаклини яратиш ва сифатини баҳолашдаги муҳим масалаларни белгилашдан иборат. Фармацевтика соҳаси олимлари Абдуллабекова В.Н., Юнусхўжаев А.Н. ва бошқалар “Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги гель дори шаклининг маркетинг тадқиқотлари” деб номланган илмий изланишида Ўзбекистон

Республикаси маҳаллий ички бозорида геллар ассортиментининг 2019-2021йилдаги сифат ва миқдорий кўрсаткичлари ўрганилган. Маҳаллий ишлаб чиқарувчиларнинг улуши тахминан 0,5% ни, Мустақил давлатлар ҳамдўстлиги (МДХ) давлатларининг геллари – 1,5% атрофида ва узок ҳориж давлатлариники эса – 2,9% ни ташкил этиши маълум бўлган. Муаллифлар дори воситаларининг Ўзбекистон фармацевтика бозори ассортиментининг таҳлилини ўтказиб гел дори шакли 198 та савдо номлари билан ифодаланганлигини кўрсатган. Савдо номи бўйича гел дори шакли бошқа дори шакллари ичида тахминан 2% ни ташкил этар экан. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги гелларнинг 98% ни хорижда ишлаб чиқарилган синтетик препаратлар ташкил этилганлигини ҳисобга олиб, бугунги куннинг долзарб йўналишларидан бири сифатида маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан олинган дори моддаси асосида ёки комбинирланган вирус ва бактерияларга қарши, регенератив таъсирларга эга бўлган импорт ўрнини босувчи маҳаллий гелларни ишлаб чиқиш зарурлиги кўрсатилган. Дори модданинг терапевтик таъсирини таъминлаш учун тери ёки шиллиқ қаватлардан сўрилиб резорбтив таъсир кўрсатиши ва осон теридан ювилиши керак. Шунинг учун гелларнинг оптимал таркибини танлашда юқори молекулали бирикмалардан турли хил гел композициялари тайёрланади. Улар: МЦ, КМЦ, Na-КМЦ, ПЭО, ПВП, ПЭГ, карбомер, желатин, ҳамда ноорганик бирикмалар аэросил, бентонит ва бошқа ҳар хил концентрацияларда бўлиб таркибига доривор моддалар қўшилади. Гелларнинг сифатини баҳолашда нафақат ёрдамчи моддаларнинг миқдори балки, уларнинг табиати ҳам катта аҳамият касб этади. Ёрдамчи моддалар дори модданинг фармакологик фаоллигига, терапевтик самарасига ва дори препаратнинг сифатига катта таъсир кўрсатади. Ёрдамчи моддалар ўртасидаги ва уларнинг таъсир этувчи моддалар билан зиддиятда эмаслиги (ташқи кўриниши, эриши, бир хиллиги, рН кўрсаткичи, консистенцияси, гидролизга учрамаслиги) аниқланади.

Маълумки, дори воситаларининг физик-кимёвий ва технологик хоссалари дори турларини яратиш ва технологиясини такомиллаштиришда олдиндан прогнозли аҳамият касб этади. Гелларнинг терапевтик самарадорлигини оширишда юқорида айтилгандек, уларнинг оптимал таркибини танлаш ва дори моддаларнинг геллардан максимал даражада ажралиб чиқишини таъминлаш учун тайёрлаш шароитлари яратилиши лозим.[1, 9]. Дори моддалар геллар асосида текис, бир хил тарқалиши,

гелларнинг консистенцияси терига осон суртилиб ишлатилиши, сақланишда эса ўзгармасдан турғун бўлиши керак [5, 10, 11].

**УСУЛЛАР.** Гелларнинг ташқи кўриниши визуал: ранги, ҳиди, ёпишқоқлик консистенцияси, осон суртилиши ва теридан енгил ювилиши аниқланади. Геллардаги дори моддаларнинг чинлиги замонавий СФ, ЮССХ, ГСХ усуллар ёрдамида аниқланади. Гелларнинг рН кўрсаткичи гелнинг сувли эритмасида потенциометрик усулда (ХІ ДФси, 1-қисм) рНметр ёрдамида аниқланади. Бунинг учун 5,0 г гелни 50мл 50-60°С гача иситилган тозаланган сув билан аралаштирилиб, кулсиз (ТУ 6-09-1678-86 оқ лента) фильтр қоғоз орқали икки марта филтрланади ва потенциометрда рН ўлчанади. Гелларнинг рН кўрсаткичи асосан 5,8-7,5 атрофида бўлиши лозим. Апликацион дори турлари учун рН кўрсаткичи муҳим, у қониқарсиз бўлса, терининг ҳимояловчи функцияси пасаяди ва ножўя таъсирга олиб келади.

Жуда муҳим бўлган гелларга хос кўрсаткич – бу унинг бир хиллиги. Бир хиллик Х ДФда келтирилган органолептик усулда аниқланади. Бунинг учун 0,02-0,03 г 4 та гел намуналари олиниб, буюм ойнасига 2та намунадан қўйилади. Устидан иккинчи буюм ойна ёпилади ва сиқиб туриб диаметри 2см бўлган доғлар ҳосил қилинади. Оддий кўз билан 30см масофада кўрилганда, кўзга кўриладиган заррачалар бўлмаслиги керак. Бундай геллар меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб беради. Геллар самарали бўлиши учун дори моддани гел таркибига киритилиш усулини тўғри танлаш лозим. Дори моддаларни қўшиш усули уларни физик-кимёвий хусусияти ва миқдорига боғлиқ. Агар геллардаги дори моддалар сувда эримайдиган бўлса, унда дори моддалар заррачаларининг катталиги аниқланади. Ушбу тажрибалар окуляр микрометрли микроскоп ёрдамида бажарилиши керак.

**НАТИЖА.** Гелларнинг коллоид турғунлиги центрифугада айланиш тезлиги 2000С<sup>-1</sup> 5 дақиқа давомида аниқланади ва дисперс система қаватларга ажрамай ўз турғунлигини намоён этиши зарур. Гелларнинг термо турғунлиги термостатда 40°С ҳароратда аниқланиб, қаватларга ажралмаслиги керак. Яна бир кўрсаткич – бу қуритилгандаги гел массасини йўқотиш. Бу кўрсаткич гидрофил суртма ва геллар учун муҳим кўрсаткич бўлиб, геллар сақланишида таркибидаги сув буғланиб учиб кетиши мумкин, натижада унинг реологик кўрсаткичлари ўзгаради, гел қайишқоқлиги йўқолиб, қовушқоқлиги ошиши мумкин. Қуритилгандаги гелнинг масса йўқотиши 14%дан ошмаслиги керак [7-12]. Гел дори

турларини зичлиги XI ДФси I қисмидаги биринчи усул орқали аниқланиб, унинг кўрсаткичи  $0,920-0,980\text{г/см}^3$  га тенг бўлиши мумкин.

**ХУЛОСА.** Гелларнинг технологик хоссаларини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотлардан хулоса қилиб гелларни тиббиёт амалиётига татбиқ қилиш учун улар қониқарли физик-кимёвий ва технологик хусусиятларга эга бўлиши керак. Дерматологик, стоматологик гелларни ишлаб чиқишда физик-кимёвий ва технологик омилларга баҳо берилади, чунки улар гелларни ишлаб чиқаришда муҳимдир. Препаратни ишлатишдаги самарасини таъминлайди ва сифатли маҳсулот олинганлигини тасдиқлайди. Бундан ташқари олдиндан белгиланган параметрли ва сифатли маҳсулотни доимий қайта ишлаб чиқариш жараёнини ишонарли кафолатлайди.

#### **АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.**

1. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Кулинченко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму. // Фармация. - 2002. - №2. – С. 24-26.

2. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М.Перцев, С.А.Гуторов, Е.Л.Халеева и др. // Провизор. - 2002. - №8. – С.29-31.

3. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Разработка состава и технологии гели ханделии // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. - 2015. - №3. – С.33-37.

4. Назарова З.А., Туланова А.В. Оценка качества гелей натрия салицилата // Вестник Авиценны. - Душанбе, 2006. - №1-2. – С.240-246.

5. Мешковский А.П. Испытание сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека. - 2000. - №2. – С.25.

6. Абдуллабекова В.Н., Юнусхўжаев А.Н., Юнусхўжаева Н.А., Жўраева А.А. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги гел дори шаклининг маркетинг тадқиқотлари // Фармацевтика журнали. – 2022. - №1. 6-13 б.

7. Юлдашев Х.А., Назарова З.А. Маҳаллий доривор ўсимлик воситалари асосида стомадент гели технологиясини ишлаб чиқиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Т., – 2019. - №4. 62-65 б.

8. Гаипова Н.Н. Ўсимлик хом ашёси асосида яллиғланишга қарши таъсирли стоматологик гел технологияси. Автореф. Фарм.ф. бўйича рНД дисс.. – Т., – 2021. 20 б.

9. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. “Антибовасин” суртмасининг реологик параметрларини ўрганиш // Фармацевтика соҳасининг бугунги

ҳолати: муаммолар ва истиқболлар (халқаро олимлари иштирокидаги респ. илмий-амалий анжумани матер.) – Тошкент. – 2019. 359-361 б.

10. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. Исследования Авиценны разработке сложных лекарственных средств с мумиё и реологические свойства мумиё содержащего геля “Антибовасин” // Фарм. журнал. – 2019. - №2. – С.96-100.

11. Khamdamov M.M., Alimdzanov I.I., Karieva E. S. Studying the rheological properties of gel with regeneration action // International Journal of pharmaceutical research. – 2019. - Vol.11. - Issue 3. – pp.1201-1208. (IF-0,64).

12. Karieva E. S., Maksudova F.Kh. Use of Mathematical Planning Methods for Selecting Optimum Combined Gel Compositions // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2017. – Vol. 51. – Issue 5. – pp. 411-415. (DOI 10.1007/s11094-017-1624-1).

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ГЕЛЕЙ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

*Аннотация.* Проведены исследования по разработке технологии гелиевых лекарственных форм. Дана оценка методом контроля и их влияния на качество гелей с учетом современных требований НТД. Проведен анализ технологических свойств, разрабатываемых дерматологических и стоматологических гелей. В результате проведенного исследования предложены технологические критерии для оценки их качества.

**Ключевые слова:** гель, дисперсионная среда, показатель рН, аппликация, термостабильность, вязкость, консистенция.

## GEL WITH THE FORM OF CREATION AND ITS QUALITY ASSESSMENT ACCORDING TO RESEARCH

*Summary.* Conducted research on the development of technological gel medicinal forms. This assessment method is based on the control of high influence and quality, taking into account the modern requirements of NTD. An analysis of the technological properties of the developed dermatological and stomatological gels was carried out. As a result of the research, technological criteria are proposed for the evaluation of high quality.

**Keywords:** gel, dispersion medium, pH indicator, application, thermal stability, viscosity, consistency.

УДК: 615.076.9

**Акбаралиев Мирзохид Абдурахмонович**

докторант,

Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток,

г.Ташкент

**Абдугаффарова Дилноза Гулямовна**

кандидат биологических наук, с.н.с,

Институт биоорганической химии им. Акад. А.С.Садыкова АН РУз,

г.Ташкент

**Рахманова Гульнара Гулямовна** м.н.с,

Институт биоорганической химии им. Акад. А.С.Садыкова АН РУз,

г.Ташкент

**Камбаров Хусан Джахангирович**

доктор фармацевтических наук, профессор Ташкентского

фармацевтического института,

г.Ташкент

**Иногамов Уткир Кудратуллаевич**

кандидат химических наук, заведующий лабораторией

Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток,

г.Ташкент

## **ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ОЧИЩЕННОГО ЭРИКСИН- 1 И НЕОЧИЩЕННОГО ЭРИКСИН- 2 СУБСТАНЦИИ АВТОЛИЗАТА ИЗ БИОМАССЫ ЗМЕИ *ERYX MILIARIS***

*Аннотация.* Биологическую активность иммунотропных веществ «Эриксин-1», «Эриксин-2» исследовали на экспериментальных животных. Обоснованы показания к назначению иммуномодулирующей терапии, особенности выбора иммуномодуляторов при различных проявлениях иммунной недостаточности. В статье отражены современные представления о вторичной иммунной недостаточности, особенностях ее формирования и клинико-иммунологических характеристики. Приводятся ошибки в установлении диагноза «иммунодефицитное состояние». Адекватная иммуномодулирующая терапия, назначенная по показаниям, является очень эффективным лечебно-профилактическим методом, позволяющим добиться контроля за течением заболеваний.

**Ключевые слова:** очищенная Эриксин-1, неочищенная Эриксин-2, пептид, субстанция, иммуностропной активност, ядродержащие клетки (ЯСК), нейтрофил, иммунотоксического действия, тимус.

**ВВЕДЕНИЕ:** Изучение механизмов устойчивости организма к различным факторам инфекционной и неинфекционной природы на клеточном и молекулярном уровнях является одной из актуальных задач современной медицинской и биологической наук [1].

Главное назначение иммунной системы заключается в том, чтобы обеспечить реакции, защищающие организм от инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами, и от развития и распространения злокачественных опухолей [2, 3]. Реакции, которые непосредственно вызывают разрушение указанных выше патогенных факторов (например, вирусов, бактерий, паразитов, стареющих, злокачественных, трансплантированных клеток) подразделяются на две большие группы: эффекторные механизмы иммунной системы, осуществляющие функцию специфического иммунитета и вызывающие неспецифическую резистентность [4]. Суть последней состоит в том, что с помощью продуктов иммунной системы в процесс вовлекаются мощные воспалительные реакции, включая активацию и привлечение макрофагов, нейтрофилов и других сходных типов клеток [5]. Поэтому в настоящее время одним из приоритетных и многообещающих направлений является биотехнология, поиск биологически активных веществ белково-пептидной природы и создание на их основе лекарственных препаратов для применения в клинической практике. Практическое применение белково-пептидных регуляторов, выделенных из органов и тканей животных, положило начало созданию в медицине нового направления – биорегулирующей терапии. Препараты на основе белково-пептидных веществ являются теми информативными молекулами, с помощью которых нервная, эндокринная, иммунная и кроветворная системы обеспечивают контроль гомеостаза и повышение защитных сил организма. При этом они обеспечивают решение три единой задачи: кооперации между разными клетками, осуществление настроя клеток, которые должны среагировать на воздействие того или иного рода и участие в реализации отдельной реакции или каскада реакций [6].

**Целью** наших исследований является сравнительная оценка иммуностропной активности субстанции оригинальных биологически активных веществ животного происхождения: Эриксин- 1 и Эриксин- 2.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Для оценки иммуностропной активности субстанций препаратов Эриксин-1 и Эриксин-2 исследовали показатели клеточного иммунитета мышей, оценивали их влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность.

Исследования проводили согласно руководству «Методические рекомендации по доклиническому изучению иммуностропной активности лекарственных средств» [7].

Эксперименты были проведены на белых беспородных мышах весом 22-26 грамм. Мышам опытных групп в день иммунизации внутривбрюшинно вводили соответствующие дозы препаратов. Контрольная группа мышей получала воду в том же объеме. Забой проводили на 2-й день после введения препарата. У мышей извлекали лимфоидные органы (селезенку, тимус, лимфоузлы), взвешивали их на торсионных весах, гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе, фильтровали через капроновый фильтр. Затем готовили разведения клеток в 3%-растворе уксусной кислоты и подсчитывали в камере Горяева, определяли их концентрацию и общее содержание во взвеси.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Влияние субстанции препарата Эриксин-1 на органы иммунной системы.

В опытах использовали мышей-самцов и самок, забой проводили на 2-й день после антигенной стимуляции и введения препарата в дозах 0,1 и 0,2 мг/кг. Результаты экспериментов показали, что в контрольной группе мышей вес селезенки составлял  $114 \pm 48,8$  мг, вес тимуса –  $34,6 \pm 10,7$  мг, вес лимфоузлов –  $20,6 \pm 0,9$  мг, общее содержание ЯСК селезенки было  $237,5 \pm 79,2$  млн на всю селезенку, клеток тимуса –  $153,5 \pm 51,2$  млн на весь тимус, клеток лимфоузлов –  $62,5 \pm 20,8$  млн на один лимфоузел (табл.1).

Таблица 1

**Влияние субстанции препарата Эриксин-1 на массу и ЯСК органов иммунной системы мыш (M±m; n=3)**

Группы	Дозы, мг/кг	Масса, мг	Клетки, млн.	Макрофаги, млн.	ИС
Селезенка					
Контроль		$114 \pm 48,8$	$237,5 \pm 79,2$	9400	-
Препарат	1,85	$181 \pm 24,4$	$168,5 \pm 56,2$		0,70

	3,7	100,9±14,6	169,5±56,5		0,71
Тимус					
Контроль		34,6±10,7	153,5±51,2		-
Препарат	1,85	30,3±7,4	144,5±48,2	17500	0,94
	3,7	51±2,1	167,5±56		<b>1,09</b>
Лимфоузлы					
Контроль		20,6±0,9	62,5±20,8		-
Препарат	1,85	15,3±2,8	63±21		1,01
	3,7	20±2,9	46±15,3	14000	0,73

Под влиянием исследованных доз препарата наблюдалась тенденция к увеличению массы (181±24,4 – в дозе 1,85 мг/кг) и уменьшению ЯСК селезенки (168,5±56,2; 169,5±56,5), тенденция к увеличению массы (51±2,1) и повышение общего содержания ЯСК тимуса (167,5±56) в дозе 3,7 мг/кг и уменьшение массы (20±2,9) и ЯСК (46±15,3) лимфоузлов данной дозе. Препарат в двух исследованных дозах подавлял пролиферацию клеток селезенки. В дозе 3,7 мг/кг препарат стимулировал пролиферацию Т-лимфоцитов тимуса.

#### Влияние субстанции препарата Эриксин- 2 на органы иммунной системы

В опытах использовали мышей-самцов и самок, забой проводили на 2-й день после антигенной стимуляции и введения препарата в дозах 1,85 и 3,7 мг/кг. Результаты экспериментов показали, что в контрольной группе мышей вес селезенки составлял 114±48,8 мг, вес тимуса – 34,6±10,7 мг, вес лимфоузлов – 20,6±0,9 мг, общее содержание ЯСК селезенки было 237,5±79,2 млн на всю селезенку, клеток тимуса – 153,5±51,2 млн на весь тимус, клеток лимфоузлов – 62,5±20,8 млн на один лимфоузел (табл.2).

Таблица 2

#### Влияние субстанции препарата Эриксин 2 на массу и ЯСК органов иммунной системы мыш (M±m; n=3)

Группы	Дозы, мг/кг	Масса, мг	Клетки, млн.	Макрофаги, млн.	ИС
Селезенка					
Контроль		114±48,8	237,5±79,2	9400	-
Препарат	1,85	169±16,5	231±77		0,97
	3,7	184±22,3	242±80,6		<b>1,01</b>
Тимус					

Контроль		34,6±10,7	153,5±51,2		-
Препарат	1,85	31±10,5	81,5±27,2	11800	0,53
	3,7	36,6±5,7	135,5±45,2		0,87
Лимфоузлы					
Контроль		20,6±0,9	62,5±20,8		-
Препарат	1,85	18,7±1,6	43,5±14,5		<b>1,01</b>
	3,7	25±7,6	45,5±15,2	16500	0,73

Под влиянием двух исследованных доз препарата наблюдалась тенденция к увеличению массы (169±16,5; 184±22,3) и ЯСК (242±80,6 – в дозе 3,7 мг/кг) селезенки, тенденция к увеличению массы (36,6±5,7 – в дозе 3,7 мг/кг) и значительного уменьшения общего содержания ЯСК тимуса (81,5±27,2; 135,5±45,2) в двух дозах, увеличение массы лимфоузлов (25±7,6) в дозе 3,7 мг/кг. Дозы препарата вызывали умеренное уменьшение ЯСК лимфоузлов, тем самым подавляли пролиферацию клеток органа.

**ВЫВОДЫ.** В сравнительных испытаниях по изучению иммуностропной активности субстрата препарата Эриксин-1 в дозе 3,7 мг/кг проявила выраженную стимуляцию пролиферацию Т-лимфоцитов тимуса по сравнению с субстанцией препарата Эриксин 2.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press; 2006.

2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуностропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.

3. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евстигнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; 1: 7—13.

5. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

6. Casadevall A., Pirofski L.-A. The damage-response framework of microbial pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2003; 1: 17—24.

7. Методические рекомендации по доклиническому изучению иммуностропной активности лекарственных средств /Руководство по

проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. //Под ред. Миронова А.Н.- М.-2012-С.944.

**STUDY OF THE IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF THE  
PURIFIED ERIXIN 1 AND UNPURE ERIXIN 2 AUTOLYZATE  
SUBSTANCE FROM THE BIOMASS OF THE ERYX MILIARIS SNAKE**

*Summary.* The biological properties of the immunotropic substances "Eriksin-1", "Eriksin-2" were studied on experimental animals. The indications for the appointment of immunomodulatory therapy, the features of the choice of immunomodulators for various manifestations of immune deficiency are substantiated. Modern ideas about secondary immune deficiency, the features of its formation and clinical and immunological characteristics are reflected, errors in establishing the diagnosis of "immunodeficiency state" are given. Adequate immunomodulatory therapy, prescribed according to indications, is a very effective therapeutic and prophylactic method that allows you to control the course of diseases.

**Key words:** purified Eryxin-1, unpurified Eryxin-2, peptide, substance, immunotropic activity, nucleated cells (ЯСК), neutrophil, immunotoxic effect, thymus.

**ERYX MILIARIS ИЛОНИ БИОМАССАСИ АВТОЛИЗАТИ  
СУБСТАНЦИЯЛАРИНИНГ ТОЗАЛАНГАН ЭРИКСИН-1 ВА  
ТОЗАЛАНМАГАН ЭРИКСИН-2 НИНГ ИММУНОТРОПЛИК  
ФАОЛИГИНИ ЎРГАНИШ**

**Аннотация.** “Эриксин-1”, “Эриксин-2” моддаларининг иммунотропик фаоллиги тажриба ҳайвонларида ўрганилди. Иммуномодуляцион терапияни тайинлаш учун кўрсатмалар, иммунитет танқислигининг турли кўринишларига қараб иммуномодуляторларни танлашга асосланади. Мақолада "иммун танқислиги ҳолатида" иккиламчи иммунитет танқислиги, унинг шаклланиши, клиник-иммунологик хусусиятлари ҳақидаги замонавий зоялар ва таъхис қўйишидаги хатоликлар акс этирилган. Кўрсатмаларга мувофиқ белгиланган иммуномодуляцион терапия жуда самарали терапевтик ва профилактика усули бўлиб, касалликларнинг боришини назорат қилишни имконини беради.

**Калит сўзлар:** тозаланган Эриксин-1, тозаланмаган Эриксин-2, пептид, иммуотроп фаоллик, ядро тутган хужайра (ЯСК), нейтрофил, иммунотоксик таъсир, тимус.

**Фармацевтические науки**

**УДК 615(075.8)**

**Имамалиев Бахтиёр Алишерович**

*PhD фарм.н., с.н.с., руководитель научного центра,  
Научный центр ООО «Med Standart»,  
г.Ташкент*

**Хасанов Икром Тоирович**

*фармаколог,  
Научный центр ООО «Med Standart»,  
г.Ташкент*

**Эркинов Жамшид Тулкинович**

*фармаколог,  
Научный центр ООО «Med Standart»,  
г.Ташкент*

**Исаджанов Музаффар Суннатович**

*врач-лаборант,  
Научный центр ООО «Med Standart»,  
г.Ташкент*

**ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ (ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ) КАПСУЛ «ТРИЗИМ  
ФОРТЕ»**

***Аннотация.** Изучена биоэквивалентность препарата «Тризим Форте» капсулы 25000, производство: ООО «Nika Pharm» Узбекистан, в сравнении с препаратом «Креон» капсулы 25000, производство: «Abbott Laboratories GmbH» Германия, по показателям острой токсичности и ферментативной активности.*

*Изучение острой токсичности проводили по общепринятой методике. Изучение ферментативной активности препарата проводили по показателям амилалитической и липазной активности и по влиянию на желчевыделение и уровень ферментов крови в условиях токсического гепатита. Амилалитическую активность оценивали по методу, основанному на гидролизе крахмала ферментами амилалитического комплекса до декстранов различной молекулярной массы. Липазную активность определяли по методу, основанном на определении путем*

*титрования щелочью жирных кислот, образовавшихся под действием липазы при использовании в качестве субстрата оливкового масла. Оценку влияния на желчевыделение и на уровень ферментов крови проводили на модели токсического (парацетамолового) гепатита.*

*В результате было установлено, что испытуемый препарат биоэквивалентен препарату сравнения.*

**Ключевые слова:** *панкреатин, острая токсичность, ферментативная активность, амилолитическая активность, липазная активность, желчевыделение, гепатит.*

**ВВЕДЕНИЕ.** В настоящее время термином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся: фазово-прогрессирующими сегментарными диффузно-дегенеративными или деструктивными изменениями паренхимы; атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной тканью (фиброзом); изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов с нарушением пассажа секрета; различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций. Отличительной чертой хронического панкреатита является то, что морфологические изменения поджелудочной железы сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора [1].

ХП сопровождается: нарушением процессов переваривания и всасывания; развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке; нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта [2].

В основе терапии хронического панкреатита занимают пищеварительные ферменты, а именно панкреатин, который является основным средством заместительной терапии [3].

Исходя из сказанного, возникает актуальная задача производства по внедрения препаратов на основе пищеварительных ферментов, а именно панкреатина. Поэтому организацией-производителем ООО «Nika Pharm» Узбекистан, происходит внедрение в производство препарата содержащий панкреатин под торговым названием «Тризим Форте» капсулы 25000 и согласно «правилам регистрации препаратов генериков», является необходимым проведение оценки биоэквивалентности препарата.

**Целью исследования** являлось изучение биоэквивалентности (острой токсичности и ферментативной активности) капсул «Тризим Форте».

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Исследования были проведены согласно требованиям действующего регионального стандарта GLP – «Надлежащая лабораторная практика», а также с соблюдением всех норм и правил «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и научных целей». При этом в исследовании были использованы здоровые животные, прошедшие карантин не менее 10-14 дней [4, 5].

Испытуемый препарат: «Тризим Форте» капсулы 25000, производство: ООО «Nika Pharm» Узбекистан, в составе 1 капсула содержит 300 мг панкреатина (амилаза 18000 ЕД; липаза 25000 ЕД; протеаза 1000 ЕД)

Препарат сравнения: «Креон» капсулы 25000, производство: «Abbott Laboratories GmbH» Германия, в составе 1 капсула содержит 300 мг панкреатина (амилаза 18000 ЕД; липаза 25000 ЕД; протеаза 1000 ЕД).

Оценку биоэквивалентности испытуемого препарата проводили по показателям острой токсичности, амилолитической и липазной активности и по влиянию на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях токсического гепатита.

**Материалы и методы исследования острой токсичности.** Изучение острой токсичности проводили по общепринятой методике [4, 5], на белых беспородных мышах (обоого пола) массой тела 18-22 г, по 6 животных в группах, всего использовано 42 мышей.

Препараты опытным животным вводили перорально в виде 12% суспензии, в дозах: 600 мг/кг (0,1 мл/20 г), 1800 мг/кг (0,3 мл/20 г) и 3000 мг/кг (0,5 мл/20 г).

Далее животных помещали в отдельные клетки по группам, и вели непрерывное наблюдение в течении первых суток и один раз в сутки в последующие 13 дней опыта (общий срок наблюдения 14 суток). При этом учитывали клиническую картину интоксикации и летальность животных.

При проведении эксперимента температура помещения находилась в интервале 18-25°C, относительная влажность в интервале 40-70%.

Результаты обработаны методом вариационной статистики с вычислением по критерию Стьюдента при  $p=0,05$  [4, 5]. В таблицах приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им

стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверительная граница ÷ верхняя доверительная граница).

**Результаты исследования острой токсичности.** После введения препаратов в дозах 600 мг/кг, 1800 мг/кг и 3000 мг/кг не наблюдались симптомы интоксикаций, изменения общего состояния, поведения, а также гибели животных.

Вычисление показателей острой токсичности из-за отсутствия погибших животных после введения препаратов оказалось невозможным, что свидетельствует об отсутствии токсичности диапазоне доз 600-3000 мг/кг, поэтому предполагается  $LD_{50} > 3000$  мг/кг (таблица 1).

Таблица 1

**Результаты изучения показателей острой токсичности препаратов**

Испытуемый препарат		Препарат сравнения	
Дозы	Количество животных погибшие/всего	Дозы	Количество животных погибшие/всего
600 мг/кг	0/6	600 мг/кг	0/6
1800 мг/кг	0/6	1800 мг/кг	0/6
3000 мг/кг	0/6	3000 мг/кг	0/6
LD <sub>50</sub> > 3000 мг/кг		LD <sub>50</sub> > 3000 мг/кг	

**Материалы и методы исследования ферментативной активности.** Изучение ферментативной активности препаратов проводили по амилазе и липазе, а также по влиянию на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях гепатита.

**Определение амилолитической активности.** Исследование амилолитической активности препаратов проводили на методе, основанном на гидролизе крахмала ферментами амилолитического комплекса до декстринов различной молекулярной массы [6].

Амилолитическая активность характеризует способность амилолитических ферментов катализировать гидролиз крахмала до декстринов различной молекулярной массы и выражается числом единиц указанных ферментов в одном грамме препарата.

За единицу активности амилолитических ферментов принято такое число, которое в строго определённых условиях температуры, pH и времени действия катализирует до декстринов различной молекулярной массы 1 г растворимого крахмала или 30 % от введённого в реакцию вещества.

В три пробирки наливали по 10 мл 1%-го раствора крахмала и ставили в термостат с температурой  $30 \pm 0,2^\circ\text{C}$  на 10 минут.

Затем, не вынимая пробирок из термостата, наливали в первую 5 мл дистиллированной воды (контрольная), во вторую – 5 мл 1% ферментного раствора (испытуемая проба – проба с испытуемым препаратом) в третью – 5 мл 1% ферментного раствора (стандартная проба – проба с препаратом сравнения).

Смеси быстро перемешивали и выдерживали в термостате 10 минут. Затем из реакционных смесей (контрольного и опытных растворов) отбирали по 0,1 мл раствора и переносили их в колбы с 10 мл рабочего раствора йода.

Содержимое колб перемешивали. Полученные растворы приобретали следующую окраску: контрольный – синюю, опытный – фиолетовую различной интенсивности в зависимости от количества не прогидролизованного крахмала.

Непосредственно после смешивания растворов определяли их оптическую плотность на спектрофотометре, используя светофильтр с максимумом светопропускания при  $\lambda = 656$  нм, пользуясь кюветами с толщиной поглощаемого свет слоя 1 см. Холостым раствором при колориметрировании исследуемых растворов является дистиллированная вода.

Оптическая плотность контрольного раствора  $D_1$  соответствует количеству исходного крахмала субстрата. Оптическая плотность опытного раствора  $D_2$  соответствует количеству крахмала, оставшегося после действия фермента. Разница между показателями оптических плотностей растворов соответствовала гидролизованному количеству крахмала субстрата.

Количество гидролизованного крахмала  $C$  (г) определяли по формуле:

$$C = \frac{0,1 \times (D_1 - D_2)}{D_1}$$

где 0,1-количество крахмала, взятого на испытание в качестве субстрата, в граммах.

Амилолитическую активность  $AC$  (ед/мл) препаратов определяли по формуле:

$$AC = \frac{(5,885 \times C + 0,001671) \times 1000}{n}$$

где, 5,885; 0,001671 – коэффициенты расчётного уравнения, полученные при математической обработке экспериментальных данных зависимости количества гидролизованного крахмала от количества фермента, взятого для испытания (в коэффициенты введён множитель для пересчёта на 1 час действия фермента); С – количество прогидролизованного крахмала, г; 100; 1000 – коэффициент пересчёта миллиграммов в граммы; n – количество ферментного препарата, взятое для испытания, мг.

Для статистической достоверности проводили по 6 постановок.

*Приготовление основного раствора крахмала.* 1 г крахмала помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой очищенной до метки. Далее смесь взбалтывали и помещали в водяную баню ( $t=90-100$  °С). Смесь держали до полного растворения крахмала и образования крахмального клейстера.

*Приготовление основного раствора йода.* 10 мл 5% спиртового раствора йода (аптечного приготовления) помещали в мерную колбу на 200 мл с пришлифованной пробкой и объём жидкости доводили до метки дистиллированной водой. Основной раствор хранили в темноте и использовали в течение месяца.

*Приготовление рабочего раствора йода.* 2 мл основного раствора разводили 0,1 н раствором соляной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл. Перед употреблением проверяли его оптическую плотность на спектрофотометре, применяя кюветы с рабочей длиной 10 мм, при максимуме поглощения  $\lambda=453$  нм. При этом оптическая плотность рабочего раствора находилась в интервале  $0,220 \pm 0,01$ . В случае отклонения от указанной величины, ее приводили к необходимому добавлением нескольких капель 0,1 н раствора соляной кислоты и основного раствора йода.

**Определение липазой активности.** Исследование липазной активности препаратов проводили по модифицированному методу Ота-Ямада [6]. Метод основан на определении путем титрования щелочью

жирных кислот, образовавшихся под действием липазы при использовании в качестве субстрата оливкового масла.

За единицу ферментативной активности липазы принимают такое количество фермента, которое освобождает 1 мкмоль олеиновой кислоты из 40%-й эмульсии оливкового масла при рН 7,0 и  $t=37^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч.

5 мл субстрата (эмульсия оливкового масла) и 4 мл буфера с рН 7,0 помещали в колбу на 100 мл, которую закрывали пробкой. Смесь выдерживали на водяной бане при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли 1 мл 1% раствора фермента и хорошо перемешивали. Полученную смесь выдерживали при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин, после чего немедленно добавляли 30 мл этанола для прекращения реакции. Раствор титровали 0,05 н раствором щелочи – гидроксида натрия в присутствии 1%-го раствора фенолфталеина до появления окраски.

Контрольную пробу готовили следующим образом. К смеси субстрата и буфера с рН 7,0, выдержанной при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ , добавляли 30 см<sup>3</sup> этанола, затем 1 мл ферментного раствора и смесь немедленно титровали.

Разность между результатами титрования контрольной и опытной проб соответствовала количеству 0,05 н раствора щелочи, которое пошло на нейтрализацию жирных кислот, образовавшихся из оливкового масла под действием фермента.

Липазную активность фермента ЛС (в ед/г) определяли по формуле:

$$\text{ЛС} = \frac{A \times T \times 50}{B}$$

где, ЛС – липазная активность фермента, ед/г; А – разность между результатами титрования опытной и контрольной проб, в мл; Т – титр щелочи, г/мл (0,001996 г/мл); В – концентрация образца ферментного раствора, г/мл; 50 – коэффициент пересчёта в мкмоль жирных кислот.

Для статистической достоверности проводили по 6 постановок.

*Приготовление субстрата (эмульсии).* 100 мл оливкового масла смешивали и взбалтывали со 150 мл 6%-го раствора желатина, до получения эмульсии. Полученную эмульсию выдерживали на льду в

течение 60 мин, и использовали, если расслаивания не наблюдалось или было не существенным.

*Приготовление буфера.* В 0,05 М раствор тетрабората натрия добавляли 0,2 М раствором борной кислоты, до получения рН до 7,0.

**Оценка влияния на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях гепатита.** Оценка влияния препаратов на желчевыделение и уровень ферментов крови проводили на модели токсического (парацетамолового) гепатита [4, 5]. Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах (обоёго пола) массой тела 185-210 г, по 6 животных в каждой группе, всего использовано 48 животных.

Животные на протяжении двух дней перорально однократно получали парацетамол в виде 10% суспензии, в дозе 1000 мг/кг, в объёме 1 мл/100 г. При этом за час до введения парацетамола животные опытных групп перорально получали препараты в виде 10% суспензии, в течение двух дней:

1. интактная группа (интакт) – животные без манипуляций;
2. контрольная группа (контроль) – животным перорально вводили воду очищенную, в объёме 1 мл/100 г;
3. испытываемая группа – животным вводили испытываемый препарат в дозе 1500 мг/кг, в объёме 1 мл/100 г;
4. группа сравнения – животным вводили препарат сравнения в дозе 1500 мг/кг, в объёме 1 мл/100 г.

На третьи сутки у животных изучали изменения желчевыделения, при этом за 24 часа до изучения желчевыделения животных лишали пищи. Далее животных на фоне уретанового наркоза (300 мг/кг – подкожно, в виде 10% раствора) фиксировали на операционном столе и от нижнего края грудины вниз производили срединный разрез длиной 2-3 см. Выделяли желчный проток накладывали лигатуру на нижнюю часть желчного протока. Далее производили разрез желчного протока и в разрез желчного протока вводили тонкостенную полиэтиленовую трубку диаметром 1 мм, фиксировали её лигатурой и в течение 6 часов через неё производили сбор желчи. При этом, для предотвращения высыхания открытой брюшной полости, открытую брюшную полость накрывали четырёх слойной марлевой тканью смоченной изотоническим раствором. В случае уменьшения действия наркоза в ходе сбора желчи, 10% раствор уретана закапывали в открытую слизистую брюшной полости.

Также на третьи сутки производили забор крови из сердечной области (в состоянии эфирного наркоза) у лабораторной группы, в объёме 3 мл.

Критерием оценки фармакологической активности препаратов служили:

1. увеличение общего количества желчи (г) полученной в течение всего периода эксперимента и скорость секреции желчи (мг/мин/100 г массы животного), по сравнению с контролем;

2. нормализация биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, лактодегидрогеназа, альфа-амилаза и липаза).

Исследования биохимических показателей проводились на анализаторе биохимическом «HUMALYZER Primus» (полуавтоматический), с метрологической характеристикой: 340, 405, 500, 546, 620 нм. Расход реагента 400 мкл. Кровь для биохимических исследований помещали в пробирку без антикоагулянта (красная крышка). Сыворотку для биохимических анализов крови получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Результаты обработаны методом вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента при  $p=0,05$  [4, 5]. В таблицах приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверительная граница ÷ верхняя доверительная граница).

**Результаты исследования ферментативной активности.** По результатам исследования была определена амилолитическая и липазная активность обоих препаратов (таблицы 2). И если сравнить амилолитическую и липазную активность обоих препаратов, то окажется, что между ними нет статистически достоверной разницы.

Таблица 2

**Результаты изучения ферментативной активности препаратов ( $M \pm m$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )**

Наименование проб	Амилолитическая активность (ед/мл)	Липазная активность (ед/г)
Испытуемый препарат	6378,0400 (4730,1553÷8025,9247)	54,05833 (50,99240÷57,12427)
Препарат сравнения	6338,4133 (4316,8606÷8359,9660)	52,89400 (49,03098÷56,75702)

Результаты исследования влияния на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях гепатита. По результатам исследования было установлено, что оба препарата статистически значимо повышают общее количество выделенной желчи и скорость секреции желчи у опытных животных по сравнению с контролем (таблицы 3).

Если сравнить общее количество выделенной желчи и скорость секреции желчи опытных животных, получавшие оба препарата, то оказалось, что они не имеют статистически значимых различий.

Таблица 3

**Результаты изучения влияния препаратов на желчевыделение ( $M \pm tm$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )**

Наименование группы	Общее количество выделенной желчи (г)	Скорость секреции желчи (мг/мин/100 г массы животного)
Интакт	1,6850 (1,6088÷1,7612)	2,3183 (2,1253÷2,5113)
Контроль	0,6867 (0,5820÷0,7913)	0,9667 (0,8174÷1,1159)
Испытуемый препарат	1,6583 (1,5817÷1,7350)	2,2967 (2,1661÷2,4272)
Препарат сравнения	1,8000 (1,5891÷2,0109)	2,4733 (2,1700÷2,7767)

Изучение изменения биохимических показателей сыворотки крови показали (таблица 4), что при моделировании парацетамолового гепатита происходит достоверное увеличение АЛТ, АСТ, лактодегидрогеназы и липазы. Однако на фоне приёма препаратов, наблюдается достоверное снижение уровня АЛТ и Липазы.

Если сравнить результаты изменения биохимических показателей сыворотки крови испытуемой группы и группы сравнения, то окажется, что они сопоставимы.

Таблица 4

**Результаты изучения влияния препаратов на биохимических показателей сыворотки крови крыс ( $M \pm tm$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )**

Тип анализа	Показатели	Интакт	Контроль	Испытуемый препарат	Препарат сравнения
Ферменты	АЛТ (ALT) Е/л	39,8500 (17,0209÷ 62,6791)	191,7333 (133,0844÷ 250,3822)	69,8167 (38,7051÷ 100,9282)	75,9667 (54,5973÷ 97,3361)
	АСТ (AST) Е/л	74,6000	202,2333	141,7167	131,0500

		(63,2318÷ 85,9682)	(121,4687÷ 282,9980)	(93,7586÷ 189,6748)	(95,2263÷ 166,8737)
	Щелочная фосфатаза (ALP) Е/л	348,8333 (279,21850÷ 418,4482)	437,3333 (233,7350÷ 640,9317)	313,1667 (261,0723÷ 365,2611)	333,1667 (243,5634÷ 422,7699)
	Альфа-амилаза (α- Amylase) Е/л	1143,00 (978,28÷ 1307,72)	1058,17 (798,35÷ 1317,98)	1034,33 (706,74÷ 1361,93)	1010,00 (802,48÷ 1217,52)
	Лактодегидрогиназа (LDH) Е/л	663,00 (555,97÷ 770,03)	2100,17 (1274,94÷ 2925,39)	1052,83 (800,19÷ 1305,47)	1073,17 (854,65÷ 1291,68)
	Липаза (Lipase) Е/л	28,0333 (25,8908÷ 30,1758)	41,6833 (36,6337÷ 46,7330)	28,6833 (24,8691÷ 32,4976)	29,7833 (26,4566÷ 33,1101)

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что токсикологические данные испытуемого препарата сопоставимы с токсикологическими данными препарата сравнения, что говорит об их биоидентичности по показателю острой токсичности. В случае оценки ферментативной активности также было установлено, что испытуемый препарат биоэквивалентен препарату сравнения по показателю амилолитической и липазной активности, а также оба препарата одинаково влияют на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях гепатита.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведены исследования биоэквивалентности препарата «Тризим Форте» в сравнении с препаратом «Креон», по показателям острой токсичности, ферментативной активности (амилолитической и липазной активности), а также по влиянию на желчевыделение и на уровень ферментов крови в условиях гепатита. В результате было установлено, что препарат «Тризим Форте» биоэквивалентен препарату «Креон».

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Строкова О.А., Еремина Е.Ю. Хронический панкреатит: классификация, диагностика и лечение // Меди-аль. – 2012. - №1. – С. 37-42.
2. Полунина Т.Е. Хронический панкреатит: внешнесекреторная недостаточность и ее коррекция // Лечащий врач. – 2018. - №6. – С. 71-77. (<https://www.lvrach.ru/2018/06/15436999>).

3. Галова Е.А. Применение пищеварительных ферментов в педиатрической гастроэнтерологии // Медицинский совет. – 2012. - №5. – С. 50-54.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

6. Демьянцева Е.Ю. Ферментативный катализ в ЦБП: учебно - методическое пособие/ Е.Ю. Демьянцева, Р.А. Копнина– СПб.: СПбГТУРП, 2014. – 47 с.

### THE STUDY OF BIOEQUIVALENCE (ACUTE TOXICITY AND ENZYMATIC ACTIVITY) TABLETS «TRIZIM FORTE»

*Summary. The bioequivalence of the preparation «Trizim Forte» capsule 25000, production: LLC «Nika Pharm» Uzbekistan, in comparison with the preparation «Creon» capsule 25000, production: «Abbott Laboratories GmbH» Germany, was studied in terms of acute toxicity and enzymatic activity.*

*The study of acute toxicity was carried out according to the generally accepted method. The study of the enzymatic activity of the preparation was carried out in terms of amylolytic, lipase and proteolytic activity. Amylolytic activity was evaluated by a method based on the hydrolysis of starch by enzymes of the amylolytic complex to dextrans of various molecular weights. The lipase activity was determined by a method based on the determination by titration with alkali of fatty acids formed by the action of lipase using olive oil as a substrate. The impact on bile secretion and on the level of blood enzymes was assessed using a model of toxic (paracetamol) hepatitis.*

*As a result, it was found that the test preparation is bioequivalent to the reference preparation.*

**Key words:** *pancreatin, acute toxicity, enzymatic activity, amylolytic activity, lipase activity, bile secretion, hepatitis.*

## «ТРИЗИМ ФОРТЕ» ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ БИОЭКВИВАЛЕНТЛИГИ (ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИК ВА ФЕРМЕНТАТИВ ФАОЛЛИК)НИ ЎРГАНИШ

*Аннотация.* Ўзбекистондаги МЧЖ «Nika Pharm» корхонаси томонидан ишлаб чиқилган «Тризим Форте» капсуласи 25000, қийсан Германиядаги «Abbott Laboratories GmbH» корхонаси томонидан ишлаб чиқилган «Панкреазим» капсуласи 25000 биоэквивалентлиги ўткир токсиклик (заҳарлилик) ва ферментатив фаолиги бўйича ўрганилди.

Ўткир заҳарлиликни ўрганиш умумий қабул қилинган усул бўйича амалга оширилди. Препаратнинг ферментатив фаоллигини ўрганиш амилаolitik ва липаз фаоллиги ва токсик гепатит шароитида сафро секрецияси ва қон ферментлари даражасига таъсири нуқтаи назаридан амалга оширилди. Амилаolitik фаоллик крахмалнинг амилаolitik комплекс ферментлари томонидан турли молекуляр оғирликдаги декстранларга гидролизланишига асосланган усул билан баҳоланди. Липаза фаоллиги субстрат сифатида зайтун мойидан фойдаланган ҳолда липаза таъсирида ҳосил бўлган ёғ кислоталарини ишқор билан титрлаш йўли билан аниқлашга асосланган усул билан аниқланди. Сафро секрецияси ва қон ферментлари даражасига таъсири токсик (парацетамол) гепатит модели ёрдамида баҳоланди.

Натижада, текширилаётган препарат эталон дорига биоэквивалент эканлиги аниқланди.

**Таянч иборалар:** панкреатин, ўткир токсиклик (заҳарлилик), ферментатив фаоллик, амилаolitik фаоллик, липаза фаоллиги, сафро секрецияси, гепатит.

**Фармацевтические науки**

**УДК:615.32**

**Зупарова Зулфия Ахрор кизи**

*PhD, ассистент кафедры Организации фармацевтического производства и менеджмента качества Ташкентского фармацевтического института, г.Ташкент*

**Исмоилова Гузалои Мухутдиновна**

*К.х.н, доцент кафедры Организации фармацевтического производства и менеджмента качества Ташкентского фармацевтического института, г.Ташкент*

**Хакимова Малохат Сайфутдиновна**

*Младший научный сотрудник лаборатории Общей эпидемиологии Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, г.Ташкент*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА  
КАПСУЛИРУЕМОГО ВЕЩЕСТВА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ  
«ИММУНАЦЕЯ»**

**Аннотация.** Выделен и изучен полисахаридный состав капсулированного вещества лекарственной формы «Иммунацея». Выделение полисахаридов из капсулированного вещества проводили экстрагированием водой комнатной температуры и горячей водой, после гидролиза полисахарида обнаружены такие моносахариды, как уроновые кислоты, кислые и нейтральные моносахариды. При изучении моносахаридного состава пектиновых веществ обнаружены уроновые кислоты, галактоза, рамноза, арабиноза. Структурными составляющими гемицеллюлозы явились уроновые кислоты и нейтральные моносахариды в основном, галактоза, арабиноза, рамноза и ксилоза.

**Ключевые слова:** эхинацея пурпурная, экстракт, капсулы, «Иммунацея», полисахариды, моносахариды.

**ВВЕДЕНИЕ.** В непрерывном поиске лекарств растения остаются ценнейшим исходным материалом, так как препараты натурального происхождения по сравнению с синтетическими препаратами имеют

определенные преимущества, к числу которых относятся широкий спектр фармакологического действия, доступность в ценовом отношении и, что наиболее важно, минимальная частота или полное отсутствие побочных эффектов. Мягкий и, в ряде случаев, выраженный терапевтический эффект созданных на основе лекарственно-растительного сырья препаратов объясняется тем, что в них, наряду с основными биологически активными соединениями, содержатся сопутствующие вещества, которые могут обогащать, усиливать или пролонгировать фармакологическое действие и в дополнение к этому понижать токсичность используемых лекарственных препаратов. Лечебное действие лекарственных растений обусловлено комплексным действием различных по химической природе биологически активных соединений [1, 2].

По сведениям Всемирной организации здравоохранения, треть населения планеты страдает заболеваниями связанные с понижением иммунитета. В последнее время определенную популярность при лечении заболеваний, связанных с понижением иммунитета приобрели фитопрепараты, включающие в состав эхинацею пурпурную. Это связано с тем, что препараты эхинацеи оказывают лечебное действие при различных по своему характеру патологических состояниях за счет повышения естественных защитных сил организма. Химический состав эхинацеи пурпурной богат содержанием различных классов биологически активных веществ таких как, полисахариды и сахара, производные кофейной кислоты, фенольные соединения, эфирные масла, ненасыщенные, алкиламины и др [3, 4]. Химический состав эхинацеи пурпурной выращенной в Узбекистане (ВФС 42 Уз- 4442 - 2021), также уникален и может быть использован в качестве лекарственно-растительного сырья для разработки иммуномодулирующих препаратов [5, 6]. Большинство авторов связывают иммуномодулирующее действие эхинацеи с наличием фракции полисахаридов [7, 8, 9].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение полисахаридного состава капсулируемого вещества для получения капсул «Иммунацея».

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:**

Состав на одну капсулу «Иммунацея»:

Сухой экстракт травы эхинацеи пурпурной (ВФС 42 Уз- 4851 - 2022)	300 мг
Микрористаллическая целлюлоза	46,5 мг
Кальция стеарат	3,5 мг
Масса содержимого одной капсулы	350 мг

Моносахаридный состав полисахарида действующего вещества капсул «Иммунацея» проводили хроматографическим методом используя хроматографическую бумагу Filtrak-FN16.11., бутанол-1-пиридин-сув (6:4:3) систему, для идентификации пятен использовали анилин фталат кислый (1 проявитель) марки «хча» и 5% раствор мочевины марки «ч». Время хроматографирования 16-18 часов.

Определение полисахаридного состава проводили следующим образом: точную навеску капсулируемого вещества полученного из травы эхинацеи пурпурной обрабатывали дважды кипящим хлороформом по 400 и 350 мл соответственно для удаления красящих и неуглеводных веществ. Остаток сырья отфильтровывали и высушивали при температуре 40-50°C на ротормном испарителе. Идентификацию выделенных соединений проводили бумажной хроматографией. Спирторастворимые сахара (СРС), выделяли двухкратным экстрагированием кипящим этанолом по 400мл и 300 мл соответственно. Полученные экстракты объединяли, упаривали и выделенные соединения идентифицировали бумажной хроматографией в качестве проявителя использовали 5%-ный раствор мочевины. Для выделения водорастворимых полисахаридов (ВРПС) сырье дважды экстрагировали водой по 400 и 300 мл при комнатной температуре, в течение 3 и 2 часов соответственно при постоянном перемешивании. Полученные вытяжки сгущали упаривая до 50 мл и осаждали в 150 мл этилового спирта. В течение 15 минут осадок центрифугировали со скоростью 6000 об/мин и высушивали.

Далее остаток капсулируемого вещества экстрагировали горячей водой (ВРПС-Г) дважды 400 и 300 мл при температуре 75-80° С. Методика обработки как в случае ВРПС-Х.

Для выделения пектиновых веществ (ПВ) капсулируемое вещество, используемое для получения капсул «Иммунацея» обрабатывали смесью 0,5%-ных растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (300, 200 мл) при температуре 70°C в течение 3 и 2 часов соответственно. Объединенные экстракты упаривали до 100 мл и диализировали до нейтральной реакции. Диализат упаривали до 30 мл и осаждали спиртом (1:5). Осадок отделяли фильтрованием, промывали этиловым спиртом и высушивали.

После извлечения ПВ для выделение гемицеллюлозы (ГЦ) из капсулируемого вещества её обрабатывали дважды 5%ным раствором КОН (250,200 мл) при постоянном перемешивании в течение 2,5 и 1,5

часов. Объединенные вытяжки нейтрализовали 50% ной уксусной кислотой, упаривали до 50 мл и осаждали спиртом (1:4). Осадок отделяли центрифугированием и высушивали. После полного кислотного гидролиза моносахаридный состав выделенных полисахаридов исследовали бумажной хроматографией.

ВРПС гидролизовали 1н  $H_2SO_4$  в течение 8 часов при температуре  $100^\circ C$ , ПВ и ГЦ -2н  $H_2SO_4$  20 часов при температуре  $100^\circ C$ .

Гидролизаты нейтрализовали  $CaCO_3$ , деионизировали катионитом КУ-2 ( $H^+$ ), упаривали и хроматографировали. В качестве свидетелей использовали известные моносахариды. Идентификацию углеводов из обезжиренного сырья (последовательно хлороформом и 82% раствором этилового спирта) проводили после их разделения на следующие фракции:

- фракция полисахаридов, извлеченных водой комнатной температуры (ВРПС-Х) (соотношение 1:20, осадитель 95% спирт этиловый 1:3);

- фракция полисахаридов, извлеченных горячей водой (ВРПС-Г) (температура  $80^\circ C$ , соотношение 1:20, осадитель 95% спирт этиловый 1:3);

- фракция пектиновых веществ (ПВ) (равные объемы 0,5%ных растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония, соотношение 1:20, температура  $70^\circ C$ , осадитель спирт этиловый 1:5);

- фракция гемицеллюлоз (ГЦ) (0,5% раствор калия гидроокиси, температура  $20^\circ C$ , соотношение 1:20, осадитель спирт этиловый 1:4).

Выделенные фракции подвергали кислотному гидролизу (ВРПС гидролизовали 1н  $H_2SO_4$  в течение восьми часов при  $100^\circ C$ , ПВ и ГЦ -2н  $H_2SO_4$  в течение 20 часов при  $100^\circ C$ ), нейтрализовали карбонатом бария, деминерализовали с помощью катионита КУ-2 в  $H^+$ - форме. Далее проводили идентификацию моносахаридов бумажной хроматографией, сопоставляя со стандартными образцами, используя бумагу Filtrak-FN 18 и систему растворителей бутанол-1-пиридин-вода (6:4:3) (система 1). Для идентификации пятен применяли кислый фталат анилина (проявитель 1) и 5%-ный раствор мочевины (проявитель 2). Хроматограммы проявляли при температуре  $105-110^\circ C$ .

ВРПС-Х – моносахаридный состав полисахарида представлен уроновыми кислотами и нейтральными моносахаридами (система 1, проявитель 1).

ВРПС-Г – моносахаридный состав представлен кислыми и нейтральными моносахаридами (система 1, проявитель 1).

ПВ – моносахаридный состав представлен, в основном, уроновыми кислотами, галактозой, рамнозой, арабинозой.

ГЦ – структурными составляющими являются уроновые кислоты и нейтральные моносахариды в основном, галактоза и арабиноза, рамноза и ксилоза. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Качественный моносахаридный состав выделенных фракций полисахаридов из капсулированного вещества капсул «Иммунация»**

Фракции полисахаридов	Моносахаридные остатки					
	галактоза	глюкоза	арабиноза	ксилоза	рамноза	уроновые кислоты
ВРПС-Х	++	+	++	+	-	+
ВРПС-Г	++	+	++	+	слабо	+
ПВ	++	слабо	++	слабо	++	+
ГМЦ	++	слабо	++	+	+	+

**ВЫВОДЫ:** Установлено, что полисахаридный состав капсулируемого вещества состоит из таких моносахаридов как уроновые кислоты, кислые и нейтральные моносахариды. Водорастворимые полисахариды экстрагированные водой комнатной температуры (ВРПС-Х) состоят из уроновых кислот и нейтральных моносахаридов. Водорастворимые полисахариды экстрагированные горячей водой (ВРПС-Г) состоят из кислых и нейтральных моносахаридов. Моносахаридный состав пектиновых веществ (ПВ) представлен, в основном, уроновыми кислотами, галактозой, рамнозой, арабинозой. Структурными составляющими гемицеллюлозы (ГМ) являются уроновые кислоты и нейтральные моносахариды в основном, галактоза, арабиноза, рамноза и ксилоза.

**ЛИТЕРАТУРА.**

1. Н.З.Мухамеджанов, С.З.Азизов, Н.Н. Мухамеджанова “Энциклопедия лекарственных растений Узбекистана” Т.: Узбекистан, 2017. – С. 439.

2. Сакович Г.С., Колхир В.К. Разработки ВИЛАР по созданию современных отечественных лекарственных препаратов на основе

эхинацеи пурпурной и сырьевой базы для их производства // Проблемные и обзорные статьи. 2004. – С.54-57.

3. Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В., Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной // Химия растительного сырья. – 2008.- №3. – С. 89-91.

4. Z.A. Zuparova, G.M. Ismoilova Isolation and Study of Dry Extract from Echinacea Purpurea // Global Journal of Medical ResearchPharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine.-2022.- V. 22. – P.30-35.

5. З.А.Зупарова Выделение и ИК-спектроскопическое исследование травы эхинацеи пурпурной // Фармацевтический вестник Узбекистана 2019 г. №4. – С. 77-80.

6. З.А.Зупарова, Г.М.Исмоилова, Т.А.Миррахимова Изучение полисахаридного состава жидкого экстракта с иммуномодулирующим действием // “Вестник” Республиканский научный журнал Южно-Казахстанской государственной академии .-2021.- Т.3.-№4. – С.3-4.

7. Mirrakhimova T.A., Olimov N.K., Ismoilova G.M., Abdullaev B. Determination of qualitative indicators of lyofily dried water extract of echinacea purple // Solid State Technology. Vol. 11, Issue 12, 2020. – P. 1600-1603.

8. Миррахимова Т.А., Тургунов М.А. Изучение элементного и полисахаридного составов сухого водного экстракта гепатопротекторного действия // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2020. -№3. – С. 23.

9. Бизунок Т.А. Фармакологические свойства эхинацеи // Рецепт. 2008. №5 – С.42-49.

## **DETERMINATION OF THE POLYSACCHARIDE COMPOSITION OF THE ENCAPSULATED SUBSTANCE IN THE DOSAGE FORM "IMMUNACEA"**

*Summary. The polysaccharide composition of the encapsulated substance of Immunacea capsules was isolated and studied. The isolation of polysaccharides from the encapsulated substance was carried out by extraction with water at room temperature and hot water; after the hydrolysis of the polysaccharide, monosaccharides such as uronic acids, acidic and neutral monosaccharides were found. When studying the monosaccharide composition of pectin substances, uronic acids, galactose, rhamnose, and arabinose were*

*found. The structural components of hemicellulose were uronic acids and neutral monosaccharides, mainly galactose, arabinose, rhamnose and xylose.*

*Key words: Echinacea purpurea, extract, capsules, Immunacea, polysaccharides, monosaccharides.*

### **“ИММУНАЦЕЯ” ДОРИ ШАКЛИНИНГ КАПСУЛАЛАНГАН МОДДАСИНИНГ ПОЛИСАХАРИДЛАРИ ТАРКИБИНИ АНИҚЛАШ**

*Аннотация. "Иммунацея" дори шаклининг капсулаланган моддасини полисахаридлари ажратиб олинди ва таркиби таҳлил қилинди. Капсулаланган модданинг полисахаридларини ажратиши хона ҳароратидаги сув ва иссиқ сув билан экстракция қилиши йўли билан амалга оширилди. Полисахаридлар гидролизланганидан сўнг моносахаридлардан урон кислоталари, кислотали ва нейтрал моносахаридлар борлиги аниқланди. Пектин моддаларининг моносахарид таркибини ўрганиши натижасида урон кислоталари, галактоза, рамноза, арабиноза мавжутлиги аниқланди. Гемицеллюлозанинг таркибий қисмлари урон кислоталари ва нейтрал моносахаридлар, асосан галактоза, арабиноза, рамноза ва ксилоза эканлиги маълум бўлди.*

*Калит сўзлар: тўқ қизил эхинацея, экстракт, капсулалар, "Иммунацея", полисахаридлар, моносахаридлар.*

УДК: 602:57. 085.2

**Уткурова Вазира Саттаровна**

*к.б.н., ст.н.с., Центра передовых технологий при Министерстве  
инновационного развития, г.Ташкент.*

**Нормуродова Кундуз Тогаевна**

*д.б.н., проф., Национального Университета Узбекистана,  
г.Ташкент, Узбекистан.*

**Якубов Миракбар Даниярович**

*к.б.н., ст.н.с., Центра передовых технологий при Министерстве  
инновационного развития, г.Ташкент.*

## **МИКРОКЛОНАЛЬНОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ РАСТЕНИЙ ГОЛУБИКИ (*VACCINIUM MYRTILLUS L.*) В УСЛОВИЯХ IN VITRO**

*Аннотация.* Для выращивания микрорастений использовали оптимальную питательную среду WPM, когда экспланты вносили в их почки использовали стерилизацию гипохлоритом натрия. На этапе микроразмножения наиболее эффективна оказалась питательная среда с добавлением витаминов и сахарозы 30 г/л, 2ip 1 мг/л для образования побегов и концентрации ауксина ИМК 2 мг/л для укоренения.

**Ключевые слова:** *Vaccinium myrtillus L*, эксплантант, *in vitro*.

**ВВЕДЕНИЕ.** Ещё недавно, казалось бы, такая малораспространенная ягодная культура, как голубика (*Vaccinium myrtillus L.*), в настоящее время с каждым годом уверенно занимает в Узбекистане всё большие площади под посадки. Кроме того многие частные садоводы стремятся иметь несколько кустов голубики на своём земельном участке. Ягоды голубики содержат множество биохимических элементов, которые полезны для здоровья человека. Голубику используют для производства соков, варенья, кондитерских изделий, фруктовых чаев, в качестве наполнителей для йогуртов, мороженого и прочих молочных продуктов, а также фармакологических препаратов и прочее.

Вещества, содержащиеся в ягодах, помогают предупреждать развитие болезни Альцгеймера, способствуя улучшению передачи сигналов в клетках головного мозга, таким образом, предотвращая

умственную недостаточность [1]. Благодаря полифенолам, которые в больших количествах содержатся в ягодах голубики, замедляется старение клеток и улучшается работа периферийных тканей коры мозга [2]. Другие вещества, находясь в больших количествах, в целом защищают человеческий организм от старения и способствуют повышению жизненной активности [3, 4].

Возделывание голубики требует некоторых технологических особенностей. Наиболее благоприятными условиями для роста и развития растений голубики являются почвы с кислой реакцией (рН-3,5), рыхлой структурой и большим количеством органических веществ и влаги. Это понятно, так как в природных условиях голубика произрастает на заболоченных почвах. Очень редко для закладки промышленных насаждений голубики удаётся подобрать участок, условия которого были бы сопоставимы с природными условиями её произрастания, поэтому, в большинстве случаев приходится проводить частичную мелиорацию отведённых для неё территорий. Для этого посадочные ямы, или же траншеи, выкопанные по длине ряда, заполняют специально подготовленным субстратом на основе верхового торфа. Частично корректировки количества элементов питания и реакции почвенных растворов можно проводить через систему орошения (без неё невозможно получать высокие и стабильные урожаи, а наиболее целесообразен капельный полив) или же другими методами, однако размер посадочных ям, или же траншей, должен быть достаточным для обеспечения жизнеспособности растений элементами питания, которые они будут потреблять из субстрата на протяжении длительного периода вегетации.

Генетическое разнообразие – это не всегда хорошо. Если цель состоит в том, чтобы быстро и качественно вырастить некое множество одинаково здоровых саженцев то проще взять один заведомо здоровый сорт растения и размножить его вегетативно. На данный момент наиболее перспективным и принципиально новым методом размножения ягодных культур является микрочлонирувание растений, иначе говоря, получение в условиях *in vitro* необходимого количества растений, генетически идентичных исходно взятому экземпляру.

Методы *in vitro* имеют множество преимуществ перед традиционными способами размножения. Помимо упомянутой генетической идентичности здесь необходимо отметить, что растения, полученные данным способом, быстро переходят к репродуктивной фазе

своего развития. Кроме того, они освобождаются от патогенов, а также этими методами можно легко размножить такие растения, у которых размножение обычными способами затруднено. Немаловажен также и тот факт, что работы этими методами можно проводить круглый год, весьма ощутимо экономя на площадях для посадочного материала.

Таким образом, целью нашего исследования было разработка способа получения беспатогенного посадочного материала голубики в количествах, достаточных для ее возделывания в промышленных масштабах на основе микроразмножения в условиях *in vitro*. Саженьцы высокого качества, полученные таким образом, при соблюдении всех агротехнических требований, в дальнейшем будут способствовать получению наиболее высоких урожаев, а соответственно и прибыли.

**МЕТОДЫ.** Исследования проводили в 2021 году с использованием общепринятых приемов работы с культурой тканей и органов высших растений [5].

В качестве исходного материала в культуре *in vitro* использовали интенсивно растущие зеленые побеги голубики, изолированные с вегетирующих кустов сортов голубики «*Bluecrop*» и «*Patriot*» в весеннее – летний период и вызревшей лозы в осенне-зимний период.

Из доставленных в лабораторию зеленых побегов растений, произрастающих в поле или заготовленных из выведенной из состояния покоя вызревшей лозы, вычленили верхушки побегов размером 2 - 3 см. Верхушки побегов, стерилизовали в 70 %-м этиловом спирте в течение 30 - 40 с. Затем их помещали в 25% раствор гипохлорита натрия на 5 - 7 мин. После, верхушки побегов перемещали в стерильную воду для промывки от дезинфицирующих веществ. Работы по высадке исходных эксплантатов, а также их микроразмножению проводили в ламинарном боксе.

В качестве базовой среды (БС) использовали питательную среду, содержащую макро- и микросоли по прописи WPM [6], сахарозу (30 г/л), агар-агар 7 г/л, рН 2.5-3.5. После посадки в культивационные сосуды одноглазковых эксплантом их переносили в факторостатную комнату и культивировали при температуре 21 – 25 °С освещенности 1000 люксов (1000 люмий на квадратный метр).

Для регенерации побегов из эксплантов в питательную среду добавляли 2iP в концентрации 1 мг/л. Полученные стерильные побеги голубики для укоренения пересаживали на питательные среды с добавлением 2 мг/л ИВА.

Культивируемые *in vitro* укорененные растения голубики высотой 5-7 см пересаживали в горшки со смесью песок/торф/вермикулит в соотношении 1:7:2. Горшки с растениями помещали в пленочные мини-теплички с естественным освещением и поддержанием температуры 20-25°C. Первые 10-12 дней растения накрывали полиэтиленовой пленкой и защищали от прямого солнечного света, а затем пленку снимали.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При введении эксплантат *in vitro* указанный режим поверхностной стерилизации верхушки побегов на 25% раствор гипохлорита натрия на 5-7 мин оказался приемлемым и эффективным, без токсического эффекта и выход неинфицированных жизнеспособных эксплантов составил 100%.

Показано, что на этапе микроразмножения наиболее эффективной является базовая среда *Woody Plant Medium*, содержащая витамины по прописи Мурасиге и Скуга и дополненная 30 г/л сахароза, 1 мг/л 2iP для побегообразования и 2 мг/л ИВА для укоренения побегов голубики.

При высадке в почвенный субстрат растений-регенерантов они должны иметь хорошо развитые листья или розетки, как отмечает ряд авторов [7, 8] а также развитую корневую систему. В наших работах по укоренению растений голубики отмечено, что развитие корневой системы на среде укоренения наблюдается в течение 3-4 недель, что свидетельствует о том, что уже через месяц регенеранты можно высаживать в почвенный субстрат.

Наши результаты показали, что на приживаемость *in vitro* растений в почвенном субстрате влияют биометрические показатели микрорастений: высота растения, количество и длина корней. Хорошо приживаются растения с сильно развитой корневой системой. На основании полученных данных установлено, что слабо развитые растения голубики высотой менее 5,0 см и имеющие от 2 до 4 корней на 1 растение после нахождения на среде укоренения в течение 30 дней не готовы к переносу из *in vitro* в условия *ex vitro*. Растения в этом случае целесообразно доращивать до оптимальных параметров и только после этого начинать процесс адаптации к почвенным условиям.

Для адаптации растений-регенерантов оптимальным является следующий субстрат: песок, торф (pH=2.5-3.5) и вермикулит в соотношении 1:7:2. Использование вермикулита в составе почвогрунтов позволяет создать оптимальные условия для адаптации растений,

обеспечивая максимальную приживаемость и высокие темпы роста растений. Разработаны основы *ex vitro* технологии голубики.

**ВЫВОДЫ.** Возделывание голубики требует некоторых технологических особенностей. При введении эксплантов *in vitro* верхушки побегов голубики стерилизовали гипохлоритом натрия. Результаты показали для получения микрорастений оптимальная питательной средой является WPM. Побегообразование проводили на средах с добавлением 1 мг/л 2iP, а для укоренения 2 мг/л ИВА. Показано, что на этапе микроразмножения наиболее эффективной является базовая среда Woody Plant Medium, содержащая витамины по прописи Мурасиге и Скуга и дополненная 30 г/л сахара, 1 мг/л 2iP для побегообразования и 2 мг/л ИВА для укоренения побегов голубики.

#### **ЛИТЕРАТУРА.**

1. Joseph J.A., Denisova N.A., Arendash j., Gordon M., Diamond D., Shukitt-Hale B., Morgan D. Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in Alzheimer disease model /Nutritional Neuroscience. – Vol. 6, – 2003. pp. 153 – 162.

2. Youdim K.A., Shukitt-Hale B., Martin A., Wang H., Denisova N., Bickford P.C., Joseph J.A. Short-term dietary supplementation of blueberry polyphenolics: beneficial effects on aging brain performance and periphtral tissue function / Nutritional Neuroscience. – Vol. 3, – 2000. pp. 383 – 397.

3. Galli R.I., Bielinski D.F., Szprengiel A., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal HSP70 neuroprotection / Neurobiology of Aging. – Vol. 27, – 2006. pp. 344 – 350.

4. Battino M., Beekwilder J., Denoyes-Rothan B., Laimer M., MacDougall G., Mezzetti B. Bioactive compounds in berries relevant to human health / Nutritional Reviews. – Vol. 67, – 2009. pp. 145 – 150.

5. Бутенко Р.Г. Биология клеток высших растений *in vitro* и биотехнология на их основе: учеб. Пособие / - М.: УБК-Пресс, 1999. - 160 с.

6. McCown B.H., Lloyd G. Woody plant medium (WPM) – a revised mineral nutrient formulation for microculture of woody plant species / Hort. Sci. 1981. V. 16. P. 453.

7. Вечернина Н.А. Биотехнология растений / Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2009. 224 с.

8. Катаева Н.В., Бутенко Р.Г. Клональное микроразмножение растений / М.: Наука, 1983. 96 с.

### **IN VITRO MICROCLONAL PROPAGATION OF BLUEBERRY PLANTS (*VACCINIUM MYRTILLUS L.*)**

*Summary.* The optimal nutrient medium WPM was used to grow microplants, when the explants were introduced into their buds sterilization with sodium hypochlorite was used. At the stage of micropropagation, the nutrient medium with the addition of vitamins and sucrose 30 g/l, 2ip 1mg/l for the formation of shoots and the concentration of auxin ИМС 2 mg/l for rooting turned out to be the most effective.

**Keywords:** *Vaccinium myrtillus L, explant, in vitro.*

### **IN VITRO ШАРОИТИДА ГОЛУБИКИ (*VACCINIUM MYRTILLUS L.*) ЎСИМЛИГИНИ МИКРОКЛОНАЛ КЎПАЙТИРИШ**

*Аннотация.* Микроўсимликларни етиштириш учун WPM озуқа муҳитидан фойдаланилган, эксплантлар куртаклари ичига киритилишидан олдин, улар натрий гипохлорит билан стерилизатсия қилинган. Микро-кўпайтириш босқичида витаминлар ва сахароза қўшилган озуқа муҳити 30 г/л, куртаклар ҳосил қилиш учун 2ip 1 мг/л ва илдиз отиш учун ауксин ИМС 2 мг/л концентрацияси энг самарали бўлиб чиқди.

**Калит сўзлар:** *Vaccinium myrtillus L, эксплант, in vitro.*

Биология фанлари

УДК 577.353.4

**Тоштемирова Гулноза Абдурафиевна**

*ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти таянч докторанти,  
кичик илмий ходими, Тошкент ш.*

**Циферова Наргиза Александровна**

*PhD., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти катта илмий  
ходими, Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш Вазирлиги  
ҳузуридаги Илгор технологиялар маркази катта илмий ходими,  
Тошкент ш.*

**Рустамова Сарвиноз Исломовна**

*PhD., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти катта илмий  
ходими, Тошкент ш.*

**Курбанназарова Раънохон Шараповна**

*б.ф.д., профессор, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти,  
Молекуляр физиология лабораторияси мудури, Тошкент ш.*

**Мерзляк Петр Григорьевич**

*б.ф.д., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти Мембраналар  
биофизикаси лабораторияси мудури, Тошкент ш.*

**Сабиров Равшан Заирович**

*академик, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти директори,  
Тошкент ш.*

**КАЛАМУШ ТИМОЦИТ ҲУЖАЙРАЛАРИ ПРОЛИФЕРАЦИЯСИДА  
 $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  ИОН КАНАЛЛАРИНИНГ РОЛИ**

**Аннотация.** Ушбу тадқиқотда ҳажм бошқарилиш тизимида иштирок этувчи  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  каналларининг каламуш тимоцит ҳужайралари пролиферациясидаги ролини тадқиқ қилиш мақсадида, ушбу каналлар блокаторлари бўлган тетраэтиламмоний ( $TЭА^+$ ) ва  $Ba^{2+}$  ионларининг таъсири ўрганилди. Тажрибаларда 1 мМ ва 5 мМ  $TЭА$  нинг каламуш тимусидан олинган тимоцитлар пролиферацияси жараёнига сезиларли таъсири кузатилмади. Олинган натижаларда  $Ba^{2+}$  ионлари  $TЭА^+$  га нисбатан самарали бўлиб,  $Ba^{2+}$  таъсири концентрацияга боғлиқ ҳолда пролиферацияни тўхтатишига ва ҳужайра ўлимига олиб келди. Кальций каналининг блокаторлари нифедипин (200 мкМ) ва верапамил (100 мкМ) ҳужайралар ўлимига олиб келиши аниқланди. Демак, кальций

каналлари нафақат тимоцитлар ҳажм бошқарилишида, балки уларнинг пролиферациясида ҳам муҳим рол ўйнайди.

**Таянч сўзлар:** тимоцитлар,  $TЭА^+$  (тетраэтиламмоний),  $Ва^{2+}$ , нифедипин, верапамил, пролиферация, ҳужайра ўлими.

**КИРИШ.** Маълумки, ҳужайра ҳажм бошқарилиши ҳужайра мембранасининг анион ва катион ўтказувчанлигига боғлиқ [8]. Ҳужайра ҳажмининг ўзгариши ҳужайра мембранасидаги ионлар транспортини, хусусан  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$  ва  $K^+$  каналларининг махсус иштирокини талаб қилади [6]. Ҳужайра ҳажмининг бошқарилиш тизимининг функцияси дифференциация, ҳужайра пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари учун асосий омил ҳисобланади. Ҳужайра пролиферацияси жараёнида  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  каналларининг бир нечта тури иштирок этади [9, 13].  $K^+$  каналлари Т-ҳужайра функциясида ва ҳужайра ҳажми бошқарилишидаги  $Ca^{2+}$  каналлини фаоллашиш жараёнларида муҳим аҳамиятга эга.  $Ca^{2+}$  биологик сигнал сифатида пролиферацияда муҳим рол ўйнаши маълум [4, 11].

Каламуш тимусидан олинган тимоцит ҳужайраларининг пролиферациясида катион каналларининг роли тўлиқ ўрганилмаганлигига асосланиб, ушбу тадқиқотимиз каламуш тимоцит ҳужайралари пролиферациясида  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  каналларининг ролини ўрганишга қаратилган.

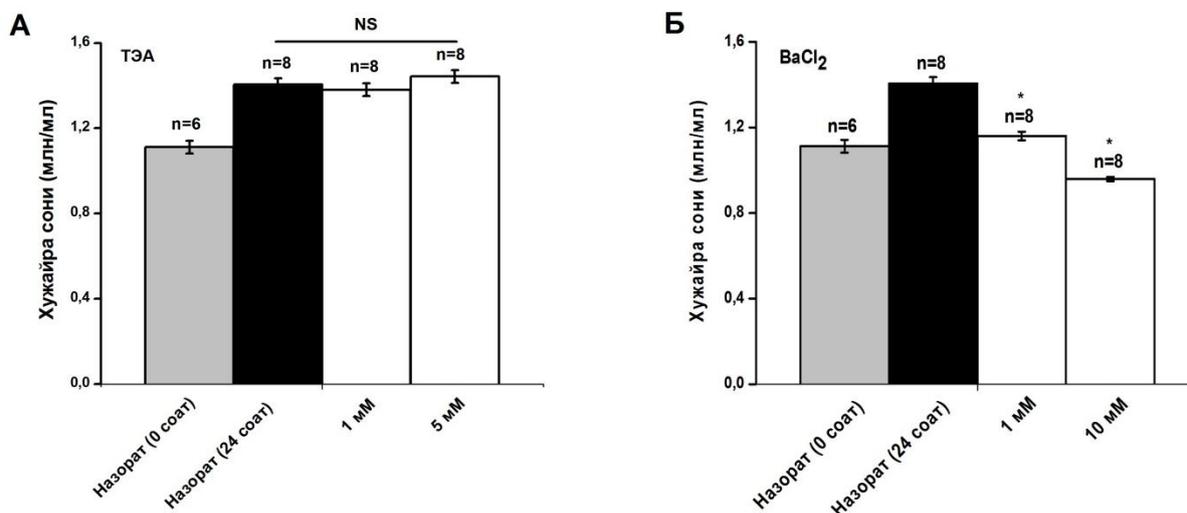
**УСУЛЛАР.** Тажрибалар зотсиз (100-150 гр), виварийда оддий парҳезда боқилган, 6-8 ҳафталик оқ каламушларда олиб борилди. Оқ каламушлар тимусидан тимоцит ҳужайралари стандарт усул бўйича ажратилди [1, 2, 10] ва якуний суспензия Рингер эритмаси ўрнига зардобсиз  $NaHCO_3$ , глутамин ва антибиотиклар (пенициллин ва стрептомицин) бўлган RPMI-1640 озик муҳитига ўтказилди. Суспензиядаги ҳужайра концентрацияси “Corning<sup>TM</sup>” ҳисоблагичида саналди ва суспензия 10-20 мл ҳажмда керакли номинал концентрациягача (1 млн/мл) 10% бузоқ эмбриони зардоби (FBS) қўшилган RPMI-1640 озик муҳитида суолтирилди. Шундан сўнг ҳужайра суспензияси 1 мл дан 24 та уячали микроплатанинг ўйиқларига қуйилди. Блокаторларнинг концентранган эритмалари диметилсульфоксид (ДМСО) да тайёрланди. Тажриба эритмаларида блокаторлар қўшилгандан сўнг ДМСО нинг концентрацияси 0,1% дан ошмади ва бу концентрацияда у қайд қилинган тажриба параметрларига сезиларли таъсир қилмади. Блокаторлар қўшилган ҳужайралар суспензияси 37°C, 5%  $CO_2$  ли термостатда 0 ва 24

соат давомида инкубация қилинди ва ҳужайралар сони қайта “Corning™” ҳисоблагичида аниқланди.

**НАТИЖАЛАР.** Дастлабки тажрибаларимизда каламуш тимоцитлари пролиферациясига калий каналларининг ролини аниқлаш мақсадида, шу каналнинг классик блокаторлари бўлган тетраэтиламмоний (ТЭА<sup>+</sup>) ва Ва<sup>2+</sup> ионларининг таъсири ўрганилди.

Бунда ТЭА<sup>+</sup> нинг 1 мМ ва 5 мМ ҳамда Ва<sup>2+</sup> нинг 1 мМ ва 10 мМ концентрацияларидан фойдаландик. Тажрибаларимизда ҳужайра суспензиясидаги ҳужайралар сони 24 соат инкубациядан сўнг назоратда  $1,41 \pm 0,03$  млн/мл ни ташкил қилди (n=8). 1 мМ ТЭА<sup>+</sup> таъсирида ҳужайралар сони  $1,40 \pm 0,03$  млн/мл ни (n=8), 5 мМ концентрацияда эса  $1,44 \pm 0,03$  млн/мл ни ташкил этди. Олинган натижалар ТЭА<sup>+</sup>нинг тимоцитлар пролиферациясига сезиларли таъсир этмаслигидан далолат беради (1-расм, А).

Калий каналининг яна бир блокатори – Ва<sup>2+</sup> ионлари 1 мМ концентрацияда тимоцитлар пролиферациясини тўлиқ ингибирлади ( $1,16 \pm 0,02$  млн/мл), 10 мМ концентрацияда эса 10% га яқин ҳужайраларнинг ўлими кузатилди ( $0,96 \pm 0,01$  млн/мл) (1-расм, Б).

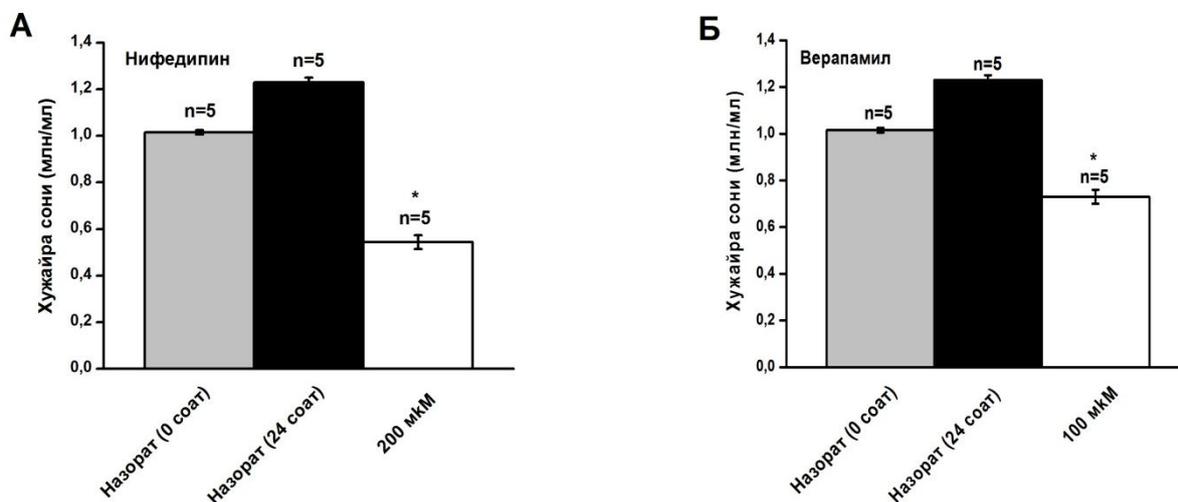


**1-расм. Калий канали блокаторлари ТЭА<sup>+</sup> (А) ва Ва<sup>2+</sup> ионлари (Б)нинг тимоцит ҳужайралари пролиферациясига таъсири.**

(NS – not significant, статистик фарқ мавжуд эмас).

Тадқиқотларимизнинг кейинги қисмида каламуш тимоцитлари пролиферациясига кальций каналининг блокаторлари бўлган нифедипин (200 мкМ) ва верапамил (100 мкМ)нинг таъсири ўрганилди (2-расм).

Назоратдаги тимоцитлар сони 24 соат инкубациядан сўнг  $1,23 \pm 0,02$  млн/мл ни ташкил қилди ( $n=5$ ). 200 мкМ концентрацияда нифедипин ҳужайраларнинг 50% ўлимига ( $0,54 \pm 0,03$  млн/мл), 100 мкМ верапамил эса 30% ( $0,73 \pm 0,03$  млн/мл) ҳужайралар ўлимига олиб келди.



**2-расм. Кальций канали блокаторлари нифедипин (А) ва верапамил (Б) нинг тимоцит ҳужайралари пролиферациясига таъсири**

**МУҲОКАМА.** Маълумки,  $K^+$  каналларининг бир қанча турлари ҳужайраларнинг ўлими ва кўпайишида муҳим аҳамиятга эга [7, 12]. Тадқиқотларда калий ионларининг тимоцитлар ҳажм бошқарилишида асосий ҳаракатга келтирувчи куч эканлиги аниқланган [10, 3]. Тажрибаларимизда фойдаланилган тетраэтиламмоний ( $TЭА^+$ ) ва  $Ca^{2+}$  ионлари калий каналларининг классик блокатори ҳисобланади. Бу блокаторлар ёрдамида ҳужайра ҳажм бошқарилиш жараёнида  $K^+$  каналларининг роли муҳим эканлиги исботланган [10, 3]. Тажрибаларимизда  $TЭА^+$  нинг 1 мМ ва 10 мМ концентрациялари каламуш тимоцитлар пролиферацияси жараёнига сезиларли таъсири кузатилмади. Демак,  $TЭА^+$  га сезгир бўлган калий каналлар турлари (масалан,  $K_v$  турдаги потенциалга боғлиқ ҳужайра ташқисига йўналган калий каналлари) тимоцитлар пролиферациясида муҳим рол ўйнамайди. Бундан фарқли ўлароқ,  $Ca^{2+}$  ионларининг  $TЭА^+$  га нисбатан самарали эканлиги кузатилди. Бунда  $Ca^{2+}$  таъсири концентрацияга боғлиқ ҳолда пролиферацияни тўхтатишга ва ҳужайра ўлимига олиб келди. Адабиётларда келтирилган, ҳужайра ичига йўналган калий каналлари ( $K_{in}$ ) айнан  $Ca^{2+}$  ионларига энг сезгир эканлигига таяниб [5], тадқиқотларимиздан олинган натижаларимизда тимоцитларнинг

пролиферацияси калий каналининг айнан шу тури иштирокида амалга ошади, деган хулосага келиш мумкин.

Кальций канали блокаторларининг нифедипин (200 мкМ) ва верапамил (100 мкМ) ҳужайра ўлимига олиб келиши, каламуш тимусидан олинган тимоцит ҳужайралари пролиферациясида кальций каналини ҳам аҳамияти жуда катта эканлигини исботлайди.

Олинган натижалардан хулоса қилиш мумкинки, каламуш тимоцит ҳужайраларининг ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи ион каналлари уларнинг пролиферациясида ҳам муҳим аҳамиятга эга.

Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида Ф-ОТ-2021-157 “Ҳужайра ҳажм бошқарилиш тизимининг нормал ва рақ ҳужайралари пролиферацияси ва ўлимидаги роли ва унинг фармакологияси” мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилди.

#### **АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.**

1. Клаус Дж. // Лимфоциты. Методы. М.: Мир. 1990. – С. 395.
2. Курбанназарова Р.Ш., Ташмухамедов Б.А., Сабилов Р.З. Роль ионов  $Ca^{2+}$ , Са-каналов и систем сопряжённого транспорта ионов в регуляции объема лимфоцитов из тимуса крыс. // Докл. АН РУз. 2007. №6. – С. 68-72.
3. Курбанназарова Р.Ш., Ташмухамедов Б.А., Сабилов Р.З. Роль ионных каналов в регуляции объема лимфоцитов из тимуса крыс. // Вестник НУУз 2008. № 4. – С. 4-6.
4. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signaling. // Nat Rev Mol Cell Biol. 2000. Vol.1. – P.11-21.
5. Kuang Q., Purhonen P., Hebert H. Structure of potassium channels // Cell Mol Life Sci. -2015. -Vol. 72. № 19. – P. 3677-93.
6. Lang F., Foller M., Lang K., Lang P., Ritter M., Vereninov A., Szabo I., Huber S.M., Gulbins E. Cell volume regulatory ion channels in cell proliferation and cell death. // Methods in Enzymology. 2007. Vol.428. – P. 209-225.
7. Lang F., Foller M., Lang K.S., Lang P.A., Ritter M., Gulbins E., Vereninov A., Huber S.M. Ion channels in cell proliferation and apoptotic cell death. // J Membrane Biol. 2005. Vol.205(3). – P.147–157.
8. Okada Y., Sabirov R.Z., Merzlyak P.G., Numata T., Sato-Numata K. Properties, Structures, and Physiological Roles of Three Types of Anion

Channels Molecularly Identified in the 2010's. // Front. Physiol. 2021. Vol. 12. – P.1-12.

9. Patel A.J. and Lazdunski M. The 2P-domain K<sup>+</sup> channels: role in apoptosis and tumorigenesis. // Pflug. Arch. 2004. Vol.448. – P. 261-273.

10. Sabirov R. Z., Manjosova M.A., Tadjibayeva E.T., Krasilnikov O.V. The interaction of Amphotericin B with cell membrane of rat thymocytes. // Gen. Physiol. Biophys. 1993. Vol 12. – P. 249-257.

11. Santella L., Ercolano E., Nusco G.A. The cell cycle: a new entry in the field of Ca<sup>2+</sup> signaling. // Cell Mol Life Sci. 2005. Vol.62 (21). P.2405–2413.

12. Shieh C.C., Coghlan M., Sullivan J.P., Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. // Pharmacol Rev. 2000. Vol.52 (4). – P.557-594.

13. Wang Z. Roles of K<sup>+</sup> channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. // Pflug. Arch. 2004. Vol.448. – P.274-286.

### **ROLE OF K<sup>+</sup> AND Ca<sup>2+</sup> ION CHANNELS IN PROLIFERATION OF RAT THYMOCYTES**

*Summary.* In the present study, we examined the effects of blockers of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels, tetraethylammonium (TEA<sup>+</sup>) and Ba<sup>2+</sup> to investigate the role of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels, involved in volume regulation, in the proliferation of rat thymocytes. In our experiments, no significant effect of 1 mM and 5 mM TEA<sup>+</sup> was observed on the proliferation process of thymocytes isolated from rat thymus. The results showed that Ba<sup>2+</sup> ions were more effective than TEA<sup>+</sup>, and exposure to Ba<sup>2+</sup> induced proliferation arrest and cell death in a concentration-dependent manner. Calcium channel blockers, nifedipine (200 μM) and verapamil (100 μM) were found to cause massive cell death. Thus, calcium channels play an important role not only in volume regulation, but also in proliferation of thymocytes.

**Key words:** thymocytes, TEA<sup>+</sup> (tetraethylammonium), Ba<sup>2+</sup>, nifedipine, verapamil, proliferation, cell death.

### **РОЛЬ ИОНОВ K<sup>+</sup> И Ca<sup>2+</sup> В ПРОЛИФЕРАЦИИ ТИМОЦИТОВ КРЫС**

*Аннотация.* В настоящем исследовании мы изучили эффекты блокаторов кальциевых и калиевых каналов (тетраэтиламмония (TEA<sup>+</sup>) и Ba<sup>2+</sup>), с целью изучения их роли в регуляции объема и пролиферации тимоцитов крысы. В наших экспериментах не наблюдалось значимого влияния 1 mM и 5 mM TEA<sup>+</sup> на процесс пролиферации тимоцитов,

выделенных из тимуса крысы. Установлено что ионы  $\text{Ba}^{2+}$  более эффективны, чем ионы  $\text{TEA}^+$ , они подавляли пролиферацию клеток и увеличивали гибель клеток. Было обнаружено, что блокаторы кальциевых каналов, нифедипин (200 мкМ) и верапамил (100 мкМ) вызывают массовую гибель клеток. Таким образом, очевидно, что кальциевые каналы играют важную роль не только в регуляции объема, но и в пролиферации тимоцитов.

**Ключевые слова:** тимоциты,  $\text{TЭА}^+$  (тетраэтиламмоний),  $\text{Ba}^{2+}$ , нифедипин, верапамил, пролиферация, гибель клеток.

Биология фанлари

УДК 577.353.4

**Хамидова Озода Жохонгировна**

*PhD., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти катта илмий ходими. Мирзо Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети биология факультети доценти, Тошкент ш.*

**Рустамова Сарвиноз Исломовна**

*PhD., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти катта илмий ходими, Тошкент ш.*

**Курбанназарова Раънохон Шараповна**

*б.ф.д., профессор, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Молекуляр физиология лабораторияси мудири. Мирзо Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети биология факультети профессори, Тошкент ш.*

**Мерзляк Петр Григорович**

*б.ф.д., ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти Мембраналар биофизикаси лабораторияси мудири, Тошкент ш.*

**Сабиров Равшан Заирович**

*академик, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти директори, Мирзо Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети биология факультети академиги, Тошкент ш.*

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ОДАМ  
ЭРИТРОЦИТЛАРИНИНГ ОСМОТИК ВА КОЛЛОИД-ОСМОТИК  
СТРЕССГА ЧИДАМЛИЛИГИ**

*Аннотация.* Тадқиқотимиздан олинган натижаларда қандли диабет билан оғриган беморлар эритроцитларида шартли соғлом одамларга нисбатан осмотик ва коллоид-осмотик лизисга нисбатан чидамлилик юқори бўлди. Беморлар қандли диабетнинг I ва II турларига ажратилганида, икки гуруҳ орасида статистик фарқ кузатилмади. Олинган натижа бемор эритроцит мембраналарида холестерин миқдорининг ошганидан ҳамда ҳажмга боглиқ анион транспорти фаоллиги баландлигидан далолат бериши мумкин.

*Таянч сўзлар:* эритроцитлар, мембрана, гемолиз, гипоосмотик стресс, коллоид-осмотик стресс, нистатин.

**КИРИШ.** Дунё аҳолиси орасида қандли диабет, анемия, бактериал ва вирусли инфекциялар, яллиғланиш ва турли хил захарланиш касалликларининг ортиши кузатилмоқда. Бундай жараёнлар хужайра сув баланси ва ҳажмининг ўзгаришларига олиб келади. Қандли диабет (ҚД)га чалинган беморлар хужайралари мембранасида холестериннинг сезиларли даражада кўпайиши кузатилади ва бу эритроцит хужайра мембранаси деформацияси ва ҳаракатини камайишига [1, 2], гемоглобиннинг кислород билан боғланишидаги бузилишларига, хужайранинг биофизик хусусиятлари дисбалансига, гематологик параметрлар ва антиоксидант ҳимоя тизими бузилишига олиб келади [3, 4]. Ушбу тадқиқот ишида биз соғлом ва ҚД билан оғриган одамлар эритроцитларининг осмотик стресс ва коллоид-осмотик лизисга чидамлилигини ўргандик.

**УСУЛЛАР.** Тажрибалар Республикамизнинг Сурхондарё, Навоий вилоятлари ҳамда Тошкент шаҳри ҳудудида яшовчи соғлом ва ҚД билан оғриган бемор одамлар қонидан стандарт метод [5] ёрдамида ажратиб олинган эритроцит хужайраларида олиб борилди. Тажрибалар 12 нафар соғлом ва 18 нафар ҚДга чалинган бемор одамларда ўтказилди. ҚДнинг I ва II турлари беморларнинг глюкозага толерантлик тестига асосан ташхисланиб ажратилган.

Тадқиқотларимизда қуйидаги эритмалардан фойдаландик. Рингер эритмаси таркиби (мМ): 135 NaCl, 5 KCl, 10 NEPES, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 5 глюкоза, pH=7,4 осмотиклик 290 мОс/кг H<sub>2</sub>O. Н-буфер эритмаси таркиби (мМ): 5 KCl, 10 NEPES, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 5 глюкоза, pH=7,4 осмотиклик 40 мОс/кг H<sub>2</sub>O. Гипотоник эритмалар Рингер ва Н-буфер эритмаларининг турли нисбатдаги аралашмасидан фойдаланиб тайёрланди. Одам қони стандарт усулда [5] кўнгилли соғлом ва ҚД ли беморлардан олинди ва антикоагулянт сифатида гепарин ишлатилди. Олинган қон 1:10 нисбатда Рингер эритмаси билан суюлтирилиб, 3000 айланиш/мин тезликда 10 мин давомида чўктирилди, эритроцит хужайралари 3 мартаба Рингер эритмасида шу тарзда ювилиб, 8% ва 40% гематокритли эритроцит суспензияси тайёрланди.

Эритроцит хужайраларининг осмотик стрессга чидамлилигини текшириш учун микротитратор платаси ўйиқчаларига 360 мкл осмотик босими ҳар хил бўлган эритма ва 40 мкл 40% ли эритроцит суспензиясини қўшдик; эритроцитларнинг коллоид-осмотик лизисга чидамлилигини ўрганиш учун эса микротитратор платаси ўйиқчаларида 200 мкл нормал Рингер эритмасида нистатин моддасини титрладик. Назорат учун

микротитратор платаси бир ўйиқчасига тоза (ҳеч қандай қўшимчалар қўшилмаган) 200 мкл нормал Рингер эритмаси ва яна бир ўйиқчасига шунча миқдорда 100% гемолизга олиб келувчи тритоннинг 1% ли эритмаларини солиб, устига 200 мкл 8 % ли эритроцит суспензиясини қўшдик ҳамда 37°C да 60 мин инкубациядан сўнг супернатантдаги гемоглобин миқдорини 540 нм тўлқин узунлигида аниқладик. Ҳар бир тажриба сўнгида гемолиз жараёни фоиз (%) ҳисобида қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

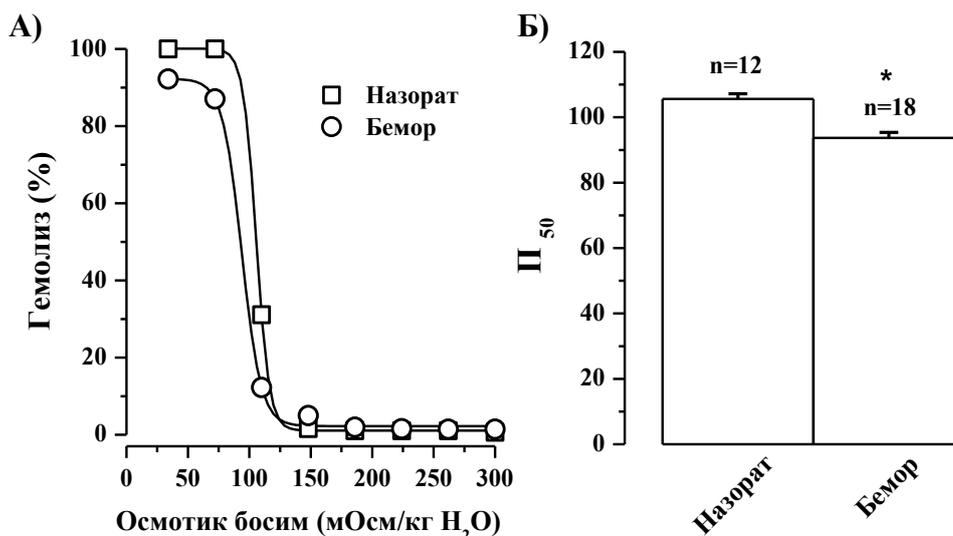
$$\text{Гемолиз} = (OЗ / OЗ_{100}) \times 100\%$$

Бу ерда,  $OЗ$  – тажриба гуруҳидаги чўкма устидаги суюқликнинг оптик зичлиги қиймати,  $OЗ_{100}$  – тритон  $X-100$  эритмаси солинган назорат гуруҳидаги чўкма усти суюқлиги оптик зичлиги қийматини ифодалайди.

**НАТИЖАЛАР.** Тажрибаларимизнинг биринчи боскичида турли осмотик босимга эга эритмаларда эритроцит ҳужайраларининг осмотик босимга чидамлилиги ўрганилди. Тажрибаларда ҳужайра ташқи муҳитидаги осмотик босимнинг камайиши билан ҳужайраларда лизис жараёнининг ортиши кузатилди (1-расм). Нормал изоосмотик шароитдаги эритроцит ҳужайралари ўзининг яхлитлиги бир қанча вақтгача сақлаб қолди ва 60 минутдан сўнг гемолиз даражаси ~1,5% ни ташкил этди, шунингдек эритроцитлар 100 % гемолизга учрайдиган муҳитнинг осмотик босими 40-80 мОсм/кг  $H_2O$ ни ташкил этди. Тажрибаларда эритроцит ҳужайраларининг 50%ли гемолизига олиб келувчи самарали осмотик босим ( $\Pi_{50}$ ) қиймати қуйидаги Больцман тенгламаси ёрдамида аппроксимация қилинди:

$$\Gamma = \Gamma_{min} + (\Gamma_{max} - \Gamma_{min}) / (1 + \exp[ (\Pi - \Pi_{50}) / \kappa ])$$

Бу ерда:  $\Gamma_{min}$  ва  $\Gamma_{max}$  – минимал ва максимал гемолиз даражаси миқдори (%),  $\Pi$  – муҳитнинг осмотик босими (мОсм/кг  $H_2O$ ),  $\Pi_{50}$  – 50% гемолизга олиб келувчи муҳитнинг осмотик босими (мОсм/кг  $H_2O$ ),  $\kappa$  – эгрилик коэффициенти.



**1-расм. Эритроцит хужайраларининг осмотик босими турли (290–40 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О) бўлган эритмалардаги гемолизи.**

А) гемолиз фоизи муҳит осмотик босимига боғлиқлиги. Б) 50% гемолизга олиб келувчи самарали босим. Статистик аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) фарқ (\*) белгиси билан кўрсатилган, n – соғлом ва бемор одамлар сони.

Назорат тажрибаларида эритроцит хужайраларининг 50% ли гемолизига олиб келувчи самарали босим ( $P_{50}$ )  $105,6 \pm 1,6$  мОсм/кг Н<sub>2</sub>О ни ташкил этган бўлса, қандли диабет билан оғриган беморлар эритроцитларининг осмотик чидамлилиги, яъни 50% ли гемолизига олиб келувчи осмотик босими  $P_{50} = 93,7 \pm 1,7$  мОсм/кг Н<sub>2</sub>О га тенг эканлиги аниқланди (1Б-расм). Беморлар қандли диабетнинг I (n=3) ва II (n=15) турларига ажратилганида, икки гуруҳ орасида статистик фарқ кузатилмади. Демак, патологик ҳолатдаги эритроцитларда соғлом одамлар эритроцит хужайрага нисбатан осмотик чидамlilik юқорироқ экан: 50% лик гемолиз чақириш учун пастроқ осмотик босим, яъни каттароқ осмотик градиент талаб этилди. Агар ҳажмга боғлиқ анион транспорти эритроцит хужайраларининг осмотик чидамlilikидаги ролини инобатга олсак [6], ушбу тизим ҚД беморларида соғлом одамларга нисбатан юқорироқ фаолликка эга эканлигини тахмин қилиш мумкин.

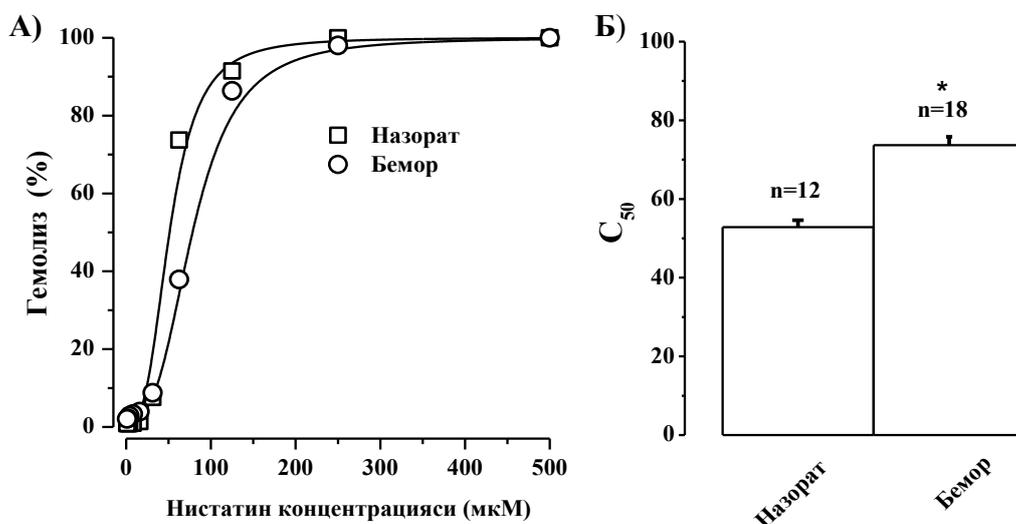
Айрим антибиотиклар, бактериал токсинлар ва баъзи биологик фаол моддалар таъсирида хужайра мембранасида ўз-ўзидан йиғилувчи ион ўтказувчан поралар ҳосил бўлади, оқибатда хужайранинг коллоид-осмотик мувозанати бузилади. Бу ҳолат плазматик мембраналарнинг Na<sup>+</sup> ионига нисбатан ўтказувчанлигини оширади. Натижада хужайра кўш Доннан системадан оддий Доннан системасига ўтади, ҳажм максимал ортади ва хужайра лизисга учрайди [7, 8]. Коллоид-осмотик стрессга чидамlilik

механизмларини аниқлаш нанобиология ва наномедицинада хужайра ҳажм ўзгаришини манипуляция қилишда, хужайраларнинг турли стрессларга чидамлилигини оширишда муҳим аҳамиятга эга. Биз тадқиқотларимизда ҚД нинг эритроцит хужайралари коллоид-осмотик лизисига чидамлилигини ўрганишда нистатин моддасидан фойдаландик.

Тажрибаларимиз изотоник шароитда соғлом ва ҚД билан оғриган беморларнинг эритроцитларига нистатиннинг турли концентрациясини таъсир эттириш билан амалга оширилди (2-расм). Текширилган ҳар бир одам қонининг 50% ли гемолизга олиб келувчи нистатин концентрацияси дозага боғлиқлик графикларини қуйидаги Хилл тенгламаси билан аппроксимация қилиш ёрдамида аниқланди:

$$G = G_{min} + (G_{max} - G_{min}) / (1 + (C/C_{50})^h)$$

Бу ерда:  $G_{min}$  ва  $G_{max}$  – минимал ва максимал гемолиз даражаси миқдори (%),  $C$  – нистатин моддаси концентрацияси (мкМ),  $C_{50}$  – 50% гемолизга олиб келувчи нистатиннинг концентрацияси (мкМ),  $h$  – Хилл коэффициентини.



## 2-расм. Эритроцит хужайраларининг нистатинли муҳитдаги гемолизи.

А) стационар (37°С, 60 мин) гемолизнинг нистатин концентрациясига боғлиқлиги; В) 50% гемолизга олиб келувчи нистатин концентрацияси; Статистик аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) фарқ (\*) белгиси билан кўрсатилган, n – соғлом ва бемор одамлар сони.

Назорат тажрибаларида эритроцит хужайраларини 50%ли гемолизига олиб келувчи нистатиннинг самарали концентрацияси ( $C_{50}$ )  $52,8 \pm 1,8$  мкМ га тенг бўлса, қандли диабет билан оғриган беморлар эритроцитларининг 50%ли гемолизига олиб келувчи нистатин

концентрацияси ( $C_{50}$ )  $73,7 \pm 2,1$  мкМ ни ташкил этди (2Б-расм). Беморлар қандли диабетнинг I ( $n=3$ ) ва II ( $n=15$ ) турларига ажратилганида, икки гуруҳ орасида статистик фарқ кузатилмади.

**МУҲОКАМА.** Адабиётларда хужайра бутунлиги биомембрананинг ажралмас қисми бўлган холестериннинг фосфолипидларга стабиллаштирувчи таъсири туфайли амалга ошиши кўрсатилган [2]. Ўтказилган тажрибаларимиз натижаларига кўра ҚД билан оғриган беморларда шартли соғлом одамларга нисбатан осмотик ва коллоид-осмотик лизисга нисбатан чидамлилиқ юқори бўлди. Олинган натижа бемор эритроцитларида холестериннинг миқдори ошганлиги туфайли бўлиши мумкин. Бундан ташқари, аввалги тадқиқотларимизда нистатин таъсирида кечувчи коллоид-осмотик лизис жараёнида ҳажмга боғлиқ анион транспортининг роли кўрсатилган [6-8]. Шартли соғлом одам қизил қон хужайраларининг коллоид-осмотик лизисга чидамлилиқ даражасига нисбатан ҚД билан оғриган беморларда коллоид-осмотик лизисга чидамлилигининг юқори бўлишини, ҳажмга боғлиқ анион транспорти тизимининг фаоллиги юқорилиги билан тушунтириш мумкин.

Тадқиқотларимиз юрак қон-томир тизими патологияси ва уни юзага келтирувчи механизмларни аниқлашда ҳамда даволашда янги истиқболли иммуномодуляторларини аниқлаш борасидаги изланишлар учун асос сифатида хизмат қилади.

Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида Ф-ОТ-2021-157 «Хужайра ҳажм бошқарилиш тизимининг нормал ва рақ хужайралари пролиферацияси ва ўлимидаги роли ва унинг фармакологияси» ҳамда REP24112021/41 “Ion Channels VRAC and CRAC as Novel Pharmacological Targets in Ischemia/Reperfusion Injury” мавзусидаги лойиҳалар доирасида бажарилди.

#### **АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.**

1. Yi-Xiang Deng., Hung-Yu Chang and He Li. Recent Advances in Computational Modeling of Biomechanics and Biorheology of Red Blood Cells in Diabetes. // *Biomimetics* 2022, 7, 15. [doi.org/10.3390/biomimetics7010015](https://doi.org/10.3390/biomimetics7010015)

2. Nunes J.M. and Pretorius E. Red blood cell membrane cholesterol in type 2 diabetes mellitus. // *Thrombosis Research* 2019. -V. 178. – P. 91-98. [doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.005)

3. Szablewski, L., & Sulima, A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. // *Biological*

Chemistry 'Just Accepted' paper ISSN (online) – P. 1437-4315.  
doi:10.1515/hsz-2016-0196.

4. Moon, J. S., Kim, J. H., Park, I. R., Lee, J. H., Lee, H. W. Impaired RBC deformability is associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes & Metabolism*, 2016. 42(6), – P. 448-452.  
doi:10.1016/j.diabet.2016.04.008

5. Кост Э.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. // М.: Медицина 1975 г. – С. 46-47.

6. Хамидова О.Ж., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Ташмухамедов Б.А., Сабилов Р.З. Эритроцит хужайраларининг осмотик резистентлигида анион каналларининг роли // ЎзМУ Хабарлари. -2011. (Махсус сони). – Б. 32-34.

7. Хамидова О.Ж., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Ташмухамедов Б.А., Сабилов Р.З. Роль анионного транспорта в механизме коллоидно-осмотического гемолиза под действием нистатина и  $\beta$ -эсцина // Узб. Биол. Журнал 2012. №1 – С. 3-7.

8. Рустамова С.И., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Хамидова О.Ж., Хушбакова З.А., Сыров В.Н., Эшбакова К.А., Йўлдошев М.П., Ташмухамедов Б.А., Сабилов Р.З. Одам қизил қон хужайраларидан осмотик стресс ва коллоид-осмотик лизис шароитларида гемоглобин чиқишига флавоноидларнинг таъсири // ЎзМУ Хабарлари. -2015. -№3/1, – Б. 60-63.

## RESISTANCE OF HUMAN ERYTHROCYTES TO OSMOTIC AND COLLOID-OSMOTIC STRESS IN DIABETES MELLITUS

*Summary.* Results from our study showed that erythrocytes patients with diabetes mellitus had a higher resistance to osmotic and colloid-osmotic lysis compared to the nominally healthy volunteers. When the patients were divided into two groups according to the type of diabetes (I or II), there was no statistical difference in their resistivity. The results obtained may reflect either higher cholesterol content of the patients red blood cells compared to the control, or by augmented activity of the volume-sensitive anion transport system.

**Key words:** erythrocytes, membrane, hemolysis, hypoosmotic stress, colloid-osmotic stress, nystatin.

## УСТОЙЧИВОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА К ОСМОТИЧНОМУ И КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОМУ СТРЕССУ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Аннотация.* Результаты нашего исследования показали, что эритроциты больных сахарным диабетом имеют более высокую резистентность к осмотическому и коллоидно-осмотическому лизису по сравнению с условно здоровыми добровольцами. При разделении пациентов на две группы в зависимости от типа диабета (I или II) статистически значимой разницы в их устойчивости к лизису не было выявлено. Полученные результаты могут быть связаны как с более высоким содержанием холестерина в эритроцитах пациентов по сравнению с контролем, так и с повышенной активностью объем зависимой системы анионного транспорта.

**Ключевые слова:** эритроциты, мембрана, гемолиз, гипоосмотический стресс, коллоидно-осмотический стресс, нистатин.

УЎТ:630\*892.5(575.114)

**Сакиев Қобилжон Босимович**

*Атроф-муҳит ва табиатни муҳофаза қилиш технологиялари илмий-тадқиқот институти таянч докторанти, [k.sakiev@bk.ru](mailto:k.sakiev@bk.ru), Тошкент ш.*

**Тўрақулова Дилноза Эгамбердиевна**

*Тошкент давлат техника университети Мухандислик технологиялари факультети Биотехнология кафедраси талабаси, Тошкент ш.*

**Низамова Дилрабо Одилевна**

*Тошкент давлат техника университети Ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси доценти, Тошкент ш.*

**Саттаров Музаффар Эштемирович**

*Б.ф.н., доцент, Тошкент вакцина ва зардоблар илмий-тадқиқот институти Ишлаб чиқаришга мўлжалланган микроорганизмлар миллий коллекцияси мудири, [m\\_sattorov@mail.ru](mailto:m_sattorov@mail.ru), Тошкент ш.*

**ЗОМИН МИЛЛИЙ ТАБИАТ БОҒИДА ЎСАДИГАН ВА ХАЛҚ  
ТАБОБАТИДА ИШЛАТИЛАДИГАН МУРАККАБГУЛДОШЛАР –  
ASTERACEAE ОИЛАСИГА МАНСУБ НОЁБ ДОРИВОР  
ЎСИМЛИКЛАР**

***Аннотация.** Мақолада Зомин миллий табиат боғида ўсадиган ва халқ табобатида ишлатиладиган ноёб доривор ўсимликлар ўрганилган. Жумладан, Мураккабгулдошлар – Asteraceae оиласига мансуб ноёб доривор ўсимликларнинг ўсиши, кимёвий таркиби, энтоботаникаси ва фармацевтикадаги аҳамиятини ўрганилган.*

***Калит сўзлар:** флора, Зомин, миллий боғ, Asteraceae, ноёб доривор ўсимликлар.*

**КИРИШ.** Бугунги кунда дунёда табиий бойликлардан турли иқтисодий, ижтимоий-маиший мақсадларда жадал фойдаланилиши биологик хилма – хилликнинг ўзгариши ва камайишига олиб келмоқда. Бу ҳолат ўсимлик турларининг камайишини, флоранинг ўзгаришини, трансформацияси ва биологик маҳсулдорлигининг пасайишини келтириб чиқармоқда. Шу боисдан, биохилма-хилликни тадқиқ этиш, флоранинг

турлар таркибини рўйхатга олиш, фитоценотик ҳолатини аниқлаш, табиатдаги заҳираларини сақлаб қолиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Жаҳонда доривор, эфир мойли ва камёб ўсимлик турларининг тарқалиши, экологияси ва муҳофазасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу мақсад йулида биохилма-хилликни минтақалар бўйлаб ўрганиш, камёб турларни аниқлаш, уларнинг табиатдаги заҳираларини кўпайтириш ва муҳофаза қилиш мақсадида турли тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Республикамизда биологик хилма-хилликни сақлаш стратегияси доирасида биохилма-хилликни асраш ва ундан оқилона фойдаланиш масалалари иқтисодиётнинг барча тармоқларига интеграция қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилиб муайян натижаларга эришилмоқда [1].

Зомин миллий табиат боғи флорасининг ноёблиги бир неча бор олимлар томонидан эътироф этилган (Н.В. Попов, В. Камелин 1979, Е.М. Димурена 1975). Шулардан асосан В.Попов фикрига кўра, бу ерда марказий осиенинг юксак ўсимликлари хар хил турдаги манзарали ва мевали дарахтлар, асосан тоғ арчалари, резавор мевали ва ошловчи, доривор хусусиятга эга бўлган ўсимликлар жуда кўп [2].

Миллий боғда 1107 турдаги юксак ўсимликлар мавжуд бўлиб, тур жиҳатидан энг кўп турлар оилалар: *Asteraceae*, *Rosaceae*, *Apiaceae*, *Lamiaceae*, *Fabaceae* оилаларига мансубдир. Улардан 36 оила ва 80 туркумдан иборат 107 тур доривор ўсимликлар қаторига киради [3].

Миллий табиат боғи худудида 20 хил камёб ва йўқолиб кетиш хавфи бўлган ёввойи ҳолда ўсувчи ўсимлик турлари, 107 хил ёввойи ҳолда ўсувчи ўсимликларнинг доривор ва озуқабоп турлари, 6 хил ёввойи ҳолда ўсувчи ўсимликларнинг техник турлари аниқланган.

2006-2010 йилларда олиб борилган ишлар, ўтказилган таҳлил натижалари аввалги маълумотлар билан таққосланибгина қолмасдан, унинг инсон ва хўжалик учун аҳамияти нақадар катталигини ва бу худуднинг ўсимликларга мўллигини яққол кўрсатиб беради. Халқ хўжалигида ўсимлик таркибида қайси моддаларни тутишига қараб, қуйидаги турларга бўлинади: доривор – 119, алкалоидли – 77, витаминли – 42, эфир мойли – 14, сапонинли – 3, гликозидли – 53, ошловчи – 49, мумли – 15, бўёқбоп – 10, асалли – 185, толали – 3, мойли – 3, зиравор – 5, манзарали – 57, ем-хашак – 88 тани ташкил қилади [4].

Эътибор бериш лозимки, халқ табобатида асрлар давомида фойдаланиб келинаётган доривор ўсимликлардан тўғри ва оқилона

фойдаланиш, маҳаллий аҳоли тажрибаларини ҳисобга олган ҳолда, чуқурроқ таҳлил этиб, янгидан-янги доривор турларни аниқлаш, ҳамда у ёки бу гуруҳ касалликларни даволашда қўлланиладиган ўсимликларнинг химотоксономиясига ва фармокологиясига янада чуқурроқ ёндашиш зарур.

Ўсимликларнинг дори-дармонлик хусусиятлари, уларнинг турли аъзолари (пояси, куртаги, барги, шонаси, гули, уруғи, мевалари, пўстлоғи, қобиғи, илдизи, илдизпояси, илдиз туганаги, пиёзи) да тўпланадиган биологик фаол моддаларнинг миқдори ва сифатига боғлиқдир. Улар эса ўз навбатида ўсимликларнинг қайси давридаги ўсиш ва ривожланишига, ёшига, ўсиш шароитига, экологик муҳитга, ўсимликлар жамоасига, хом ашёни териш вақтига, тайёрлаш, қуритиш услубига ва сақлаш жойларига ҳар томонлама боғлиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 20 май 2022 йилдаги ПҚ-251-сонли “Доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ва қайта ишлаш ҳамда даволашда улардан кенг фойдаланишни ташкил этиш чоратадбирлари тўғрисида” қарорида доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ҳамда қайта ишлашни ташкил этиш, доривор ўсимликларнинг маданий плантацияларини барпо этишни қўллаб-қувватлаш, шунингдек, касалликларнинг олдини олиш ва даволашда доривор ўсимликларни кенг қўллаш топшириғи берилган [5].

Зомин миллий табиат боғида ўсадиган халқ табобатида қўлланиладиган доривор ўсимликлар турларидан Федченко наъматаги – *Rosa fedtschenkoana*, Туркистон дўланаси – *Crataegus turkestanica*, Қоразирк – *Berberis oblonga*, оддий шувоқ – *Artemisia vulgaris*, Мармарак – *Salvia sclarea*, Чойўт – *Hypericum perforatum*, Дуғбўй – *Codonopsis clematidea*, Бўймодорон – *Achillea filipendulina*, *A. millefolium*, Тоғрайхон – *Origanum tythanthum*, Афсонак – *Thermopsis alterniflora*, Кийикўт – *Ziziphora pedicellata*, Ўйрик баргли андиз – *Inula macrophylla*ларни мисол тариқасида келтиришимиз мумкин.

Кўп фойдаланиладиган ўсимликлар билан бирга табиатда кам учрайдиган ёки турлар сони камайиб кетган ўсимликлардан ҳам дори тайёрланади. Уларга қўйидаги доривор ўсимлик турлари: Горчаков бурмақораси – *Corydalis gortschakovii Schrenk.*, Северцов бурмақораси, *C. sewerzowii Regel*, Кеселринг савринжони – *Colchicum Kesselringii Regel*, Королков заъфарони – *Crocus Korolkowia Regel*, Комаров бўзбоши – *Dracoscephalum komarovii Lipsky*, *Oxytropis leucocyanea Bunge*, озика шашир

– *Prangos pabularia* Lindl, *Swertia lactea* Bunge, дилбанд лола – *Tulipa affinis* Z Botsch ва бошқаларни киритиш мумкин.

Зомин миллий табиат боғи ҳудудида Ўзбекистон Республикаси “Қизил китоби” га киритилган 11 тур ўсимлик бўлиб, улардан 5 тури доривор гиёҳлардир. Улардан Талас парписи – *Aconitum talassicum*, Сумбул коврак – *Ferula sumbul*, Дилбанд лола – *Tulipa affinis*, Туркистон лоласи – *Tulipa turkestanica*, Кеселринг савринжони – *Colchicum kesselringii* турларини номларини келтириш мумкин [6].

Зомин миллий боғи доривор ўсимликларнинг бир қанча тури халқ табобатида ва илмий тиббиётда узоқ йиллар давомида фойдаланилиб келинмоқда. Лекин, айрим захиралари этарли бўлган турлардан фитотерапияда фойдаланиш деярли йўлга қўйилмаган, чунки улар этарлича даражада талқин этилмаган.

Адабиётлардан маълумки, Зомин миллий табиат боғида ўсаётган доривор ўсимликларнинг асосий турлари (эндем турларидан ташқари), Осиё мамлакатларининг халқ табобатида кўп ишлатилмоқда (Озарбайжон, Ҳиндистон, Монголия, Хитой, Корея, Япония), Африка (Миср) ва шарқий Европа (Белоруссия, Болгария, Россия, Словакия, Украина) мамлакатларининг халқ табобатларида кенг миқёсда қўлланилмоқда.

Биз тадқиқот ишларимизни Зомин миллий боғида ўсадиган баъзи бир ноёб доривор ўсимликларни ўсиши, кимёвий таркиби, энтоботаникаси ва фармацевтикадаги аҳамиятини ўрганишга бағишладик. Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра халқ табобатида ва илмий тиббиётда узоқ йиллар давомида фойдаланилиб келинаётган Мураккабгулдошлар – *Asteraceae* оиласига мансуб ноёб доривор ўсимликлари ҳақида тўпланган маълумотларни келтириб ўтамыз.



1-расм. Аччиқ шувок (эрмон) - *Artemisia absinthium* L.- полынь горькая

*Оиласи:* Мураккабгулдошлар – *Asteraceae*, бўйи 50-100 см га етадиган ўт ўсимлик. Пояси тик ўсади, юқори қисми шохланган. Илдизолди барглари узун бандли, учбурчак-юмалоқ, 2-3 марта патсимон ажралган, ўртасидаги патсимон ажралган, юқоридагилари уч бўлаккли, текис, баъзан тишсимон қиррали, сертук бўлиб, пояси билан шохларида кетма-кет ўрнашган. Гуллари майда, сариқ рангли саватча, улар шингилга тўпланган рўвакни ташкил этади. Меваси ўткир учли, қўнғир рангли писта. Ўсимликнинг ҳамма қисми сертук бўлгани учун кумуш ранг бўлиб кўринади. Май-июнь ойларида гуллайди, меваси сентябрь-октябрь ойида етилади.

Зомин миллий табиат боғида йўл ёқаларида, ўтлоқларда, ўрмон четларида, сув бўйларида ўсади. Хом ашё сифатида ўти (ер устки қисми) йиғиб олинади.

*Кимёвий таркиби:* Эрмон ўсимлигининг ер устки қисми таркибида 0,5-2% эфир мойи (абсинтол), аччиқ глюкозидлар (абсинтин-0,09-0,25%, абсинтин-0,03%), прохазмазуленоген, қахрабо, олма ва аскорбин кислоталар, каротин, артемизетин флавоноиди ҳамда ошловчи моддалар бор.

*Ишлатилиши:* Илмий тиббиётда эрмон ўсимлиги иштаҳа очувчи, ошқозон ишини фаоллаштирувчи, ўт ҳайдовчи восита сифатида ишлатилади. Ўсимликдан дамлама, қуюқ экстракт ва настойка тайёрланади.

*Этноботаникаси:* Эрмон дамламасидан 1 стакан олиб, 1 стакан 1 бош саримсоқ пиёздан тайёрланган дамлама билан аралаштирилиб, хўкна (клизма) қилинса, майда гижжаларни (острицаларни) туширади.

*Ёғи:* 1 қисм эрмон уруғини майдалаб, 4 қисм зайтун мойига солиб 8 соат илиқ жойда тиндирилади. Тайёр дори шаклидан 1-2 томчи қандга томизиб қабул қилинса, уйқусизликда, хушдан кетиш ҳолатларида, титроқ билан қусишда ва нафас сиқишида ёрдам беради.

*Суртмаси:* 1 қисм барра эрмон ширасига 4 қисм чўчка мойи аралаштириб, тери яраланишида фойдаланилади.



**2-расм. Бир йиллик шувок (бурган) – *Artemisia annua L.* – Полынь  
однолетняя**

*Оиласи:* Мураккабгулдошлар – *Asteraceae*, бўйи 30-100 см га етадиган бир йиллик ўт ўсимлик. Пояси тик ўсади, юқори қисми шохланган, яшил ёки қизғиш рангли. Баргларининг умумий кўриниши тухумсимон, пастки қисмидагилари узун бандли, ўрта қисмидагилари калта бандли, 2 марта патсимон ажралган, энг юқоридагилари майда ва бандсиз бўлиб, ҳамма барглари пояси билан шохларида кетма-кет ўрнашган. Барг бўлакчалари тухумсимон, ништарсимон, ўткир учли, тишсимон ёки текис қиррали. Майда, сариқ рангли гуллардан ташкил топган шарсимон саватчалар шохлари учидан тўпланиб кенг рўваксимон тўпгулни ҳосил қилади. Июл ойида гуллади, меваси октябрда етилади.

Зомин миллий табиат боғида кенг тарқалган бўлиб, тоғларнинг ён бағирларида, ялангликларда ва бошқа ерларда ўсади. Хом ашё сифатида ер устки қисми ишлатилади.

*Кимёвий таркиби:* Ер устки қисми таркибида эфир мойи, витамин С, витамин К, каротин, алкалоидлар, қандлар, смола, ошловчи ва бошқа моддалар бор.

*Халқ табобатида ишлатилиши:* Майдаланган бурганнинг ўт қисми дамламаси иштаҳа очишда ичилади.

Бурганнинг барра баргидан олинган шира ташқи, қўтир ва бошқа йирингли тери тошмаларини даволашда ишлатилади.



**3-расм. Оддий шувок (оддий эрмон) – *Artemisia vulgaris L.* – Полынь обыкновенная (чернобыльник)**

*Оиласи:* Мураккабгулдошлар – *Asteraceae*, бўйи 100-150 см га етадиган кўп йиллик ўт ўсимлик. Поялари бир нечта, қизғиш рангли, юқори қисми шохланган, тик ўсади. Поясининг пастки ва ўрта қисмидаги барглари бандли, эллипсимон, ништарсимон, ўткир учли, тишсимон ёки текис қиррали бўлакларга патсимон ажралган, поясининг юқори қисмидагилари бандсиз, 3-7 бўлакка ажралган. Хамма барглари пояси билан шохларда кетма-кет жойлашган. Уларнинг устки томони туксиз, тўқ яшил, пастки томони сертук, оқиш бўлади. Гуллари майда, қизғиш рангли, саватчага тўпланиб, рўвак гултўпланини ҳосил қилади. Меваси – кўнғир писта. Хом ашё сифатида ўти йиғиб олинади. Июл ойида гуллайди, меваси сентябрда етилади.

Зомин миллий табиат боғида тоғларнинг ўрта қисмигача бўлган ерларда, сой бўйларида ўсади.

*Кимёвий таркиби:* Ер устки қисми таркибида эфир мойи, каротин, витамин С, алкалоидлар ва бошқа моддалар бор.

*Ишлатилиши:* Ўсимлик хом ашёси тинчлантирувчи, уйқу чақирувчи, иштаҳа очувчи таъсирга эга.

*Халқ табобатида ишлатилиши:* Майдаланган оддий эрмон ўтинининг дамламаси билан йирингли яраларни ювиш ва суяк бўғинларини оғришида компресс ҳолатида ишлатиш тавсия этилади.

*Этноботаникаси:* Эрмон ўтинининг дамламасидан олиб, 1 бош саримсоқ пиёзни эзиб солинади ва 3-5 минут қайнатиб, сузилади. Тайёрланган дори шакли болалар гижжасини тушириш учун бир неча кун клизма (хўкна) қилинади.



**4-расм. Доривор қоқи (момақаймоқ) – *Taraxacum officinalis* Web.–  
Одуванчик лекарственный**

*Оиласи:* Мураккабгулдошлар – *Asteraceae*, кўп йиллик ўт ўсимлик, бўйи 10-30 см га етади. Барглари нинг ҳаммаси илдизолди тўп баргдан ташкил топган, қисқа бандли, ланцетсимон, патсимон кесик қиррали. Гул ўқи ичи ковак, цилиндрсимон, бўйи 15-30 см. Гуллари саватчага тўпланган. Саватчанинг ўрама барглари икки қатор жойлашган, гуллари тилсимон. Гултожиси тилла рангли. Меваси – учма писта. Май ойларида бошлаб то совуқ тушгунга қадар гуллайди.

Зомин миллий табиат боғида деярли ҳамма ерида учрайди. Асосан ариқ бўйларида, йўл ёқаларида, боғларда, ўтлоқларда, далаларда ва нам ерларда ўсади.

*Кимёвий таркиби:* Илдиз таркибида тараксатсин ва тараксацерин аччиқ гликозидлари, тараксерол, тритерпен бирикмалар, тараксостерол,

инулин, каучук, ёғ ва бошқа моддалар бўлади. Хом ашё сифатида қоқи ўтнинг барги ва илдизи йиғилади. Илдизи асосан кузда йиғиб олинади.

*Ишлатилиши:* Илмий тиббиётда қоқи ўт маҳсулотлари иштаҳа очувчи, овқат ҳазмини яхшиловчи таъсирга эга восита сифатида ишлатилади. Ундан ташқари, тинчлантирувчи, балғам кўчирувчи, ўт хайдовчи восита сифатида тавсия қилинади. Дори шакллари - қайнатма ва илдизининг қуюқ экстракти.

Ўсимликнинг ер остки қисмида эфир мойи, инулин, оз миқдорда алкалоидлар, сапонинлар бўлади. Эфир мойининг кристал қисми - галенин, сесквитерпен лактонлар, алантолактон, изоалантолактон ва дигидроалантолактон аралашмасидан иборат. Эфир мойи таркибида оз миқдорда алантол ва проазулен бор. Баргида аччиқ модда лактон – алантопикрин сақлайди. Хом ашё сифатида ўсимликнинг илдизи ва илдизпояси йиғиб олинади.

*Халқ табобатида ишлатилиши:* Қоқи гулини қайнатмаси 1 ош қошиқдан 3-4 маҳал ичилса, уйқусизликда, қон босими ошганда, қорин дам бўлганда, гижжаларни хайдашда ёрдам беради.

Майдаланган қоқи илдизини 300 мл сувда 15 минут қайнатиб, сузиб олинади. Қайнатмадан ювиш ёки дока хўллаб босиш усули билан ҳар хил тошмаларда, экземада, чипқон чикқан ҳолатларда фойдаланиш мумкин.

Майдаланган қоқи илдизини 250 мл қайноқ сувда 1 соат дамлаб сузилади. Дамламадан 4 маҳал овқатдан 30 минут олдин ичилса, иштаҳа очувчи, бавосил, бод, подагра, камқонлик ҳолатларида ёрдам беради.

*Этноботаникаси:* Қоқи шираси сўгалларни, хуснбузарларни ва бошқа доғларни даволашда ишлатилади.

Ўсимликнинг ҳамма қисмидан аҳоли ҳар хил овқатлар ва салатлар тайёрлашда фойдаланади.

#### **АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.**

1. Абдуллаева Н.С. Ўзбекистонда тарқалган *Dracosephalum* L. туркуми турларининг географияси, экологияси ва аҳамияти // Фалсафа фанлари док.(PhD) дис... автореферати. – Гулистон, 2020. 5-бет.

2. Попов М.Г. Основные черты истории развития флоры Средней Азии // Бюллетень Средне-Азиатского государственного университета. 1927. № 15. Попов М.Г. Основные черты истории развития флоры Средней Азии // Бюллетень Средне-Азиатского государственного университета. 1927. № 15.

3. Губоцветные Зааминского национального природного парка / Абдуллаева Н.С., Ходжиматов О.К., Каршибоева Н.Х., Янгибаева З.А. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2017. № 1. С. 1-7.

4. Sattarov M.E., Saqiev Q.B., To‘raqulova D.E. Preservation of biological resources of Zaamin national nature park, their rational use // Accepted in the journal The American Journal of Agriculture and Biomedical Engineering (ISSN-2689-1018) for Volume 03, Issue 09, September 2021. pp. 23-25.

5. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 20.05.2022 йилдаги ПҚ-251-сон қарори. – Тошкент. 2022.

6. Sattarov M.E., Saqiev Q.B., To‘raqulova D.E. Study of the biological landscape and agrobiodiversity of the Zaamin national nature park // Accepted in the journal The American Journal of Interdisciplinary Innovations and Research (ISSN-2642-7478) for Volume 03, Issue 09, September 2021. pp. 9-12.

**УНИКАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ СЕМЕЙСТВА  
ASTERACEAE, ПРОИЗРАСТАЮЩИЕ В ЗААМИНСКОМ  
НАЦИОНАЛЬНОМ ПАРКЕ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В НАРОДНОЙ  
МЕДИЦИНЕ**

*Аннотация.* В статье рассматриваются уникальные лекарственные растения, произрастающие в Зааминском национальном природном парке и используемые в народной медицине. В частности, изучен рост, химический состав, этноботаника и фармацевтическое значение редких лекарственных растений, принадлежащих к семейству Сложноцветных – Asteraceae.

*Ключевые слова:* флора, Заамин, национальный парк, сложноцветные, редкие лекарственные растения.

**UNIQUE MEDICINAL PLANTS OF THE ASTERACEAE FAMILY  
GROWING IN ZAAMIN NATIONAL PARK  
AND USED IN FOLK MEDICINE**

*Summary.* The article deals with unique medicinal plants growing in Zaamin National Park, and their use in folk medicine. In particular, the growth, chemical composition, ethnobotany and pharmaceutical importance of rare medicinal plants in the Asteraceae family have been studied.

*Key words: flora, Zaamin, national park, Asteraceae, rare medicinal plants.*

Биологические науки

УДК: 637.146.3

**Тухтаев Фарходжон Хакимович**

*Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
при АРФО РУз при МЗРУз, кандидат фармацевтических наук,  
г.Ташкент*

**Кушназарова Нигора Асомутдиновна**

*Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
при АРФО РУз при МЗРУз, младший научный сотрудник,  
г.Ташкент*

**Thadiyan Parambil Ijnu**

*Amity Institute for Herbal and Biotech Products Development,  
Thiruvananthapuram 695005, and Naturæ Scientific, Department of  
Biotechnology, KUBIIC-University of Kerala, Thiruvananthapuram 695581,  
Kerala, India, PhD*

**Каюмов Феруз Собир ўғли**

*Ташкентский фармацевтический институт, кафедра неорганической,  
аналитической, физической и коллоидной химии, докторант PhD,  
г.Ташкент*

**Зоирова Хулкар Туйгуновна**

*Ташкентский фармацевтический институт, кафедра биотехнологии,  
кандидат химических наук,  
г.Ташкент*

**Азимова Комола Бахтиёрвна**

*ассистент кафедры биотехнологии Ташкентского фармацевтического  
института,  
г.Ташкент*

**ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СОСТАВА БЕЛКА,  
ВКЛЮЧАЯ ЗАМЕНУ БУФЕРНОГО РАСТВОРА, ПРОВЕДЕНИЕ  
ДИАЛИЗА И ФИЛЬТРОВАНИЕ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ БЕЛКА И  
ЕГО АНАЛИЗ**

*Аннотация. Для разработки оптимизированных составов белков в  
обоснованных количествах и сроках без подвергания риска физической или  
химической целостности рассмотрены разработки рецептур в*

биофармацевтическом процессе. Сформулированы определенный объем лекарственной субстанции с различными вспомогательными веществами и стабилизаторами. Используя образцы из формулированного жидкого лекарственного препарата выполнили его концентрирование определяя количественное содержание белка УФ-спектрофотометрия и динамическое рассеяние света для измерения наноразмеров формированных частиц.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин, буферный раствор, диализ, фильтр Amicon<sup>R</sup>, УФ-спектрофотометрия, динамическое рассеяние света.

**ВВЕДЕНИЕ.** За последние десятки лет человеческий иммуноглобулин G (IgG) стал ведущим лекарственным средством, полученным из крови, производимым промышленностью по фракционированию плазмы человека. Введение поливалентных IgG внутривенно (IV) или подкожно (SC) не реже одного раза в месяц является жизненно важной заместительной терапией для пациентов, страдающих первичным иммунодефицитом, которые восприимчивы к рецидивирующим вирусным или бактериальным инфекциям и связанным с ними органам. IgG также является терапией вторичных иммунодефицитов, возникающих в результате гематологических злокачественных новообразований или после трансплантации стволовых клеток. Кроме того, использование высоких доз поливалентных IgG в качестве иммуномодуляторов при неврологических, гематологических и дерматологических аутоиммунных и воспалительных заболеваниях резко увеличилось за последние десять лет после демонстрации эффективности в испытаниях *in vivo*. Кроме того, гипериммунные IgG, выделенные из плазмы доноров с высокими титрами антител против определенных гематологических (RhD), бактериальных (столбнячный токсин) или вирусных (бешенство, гепатит В и т. д.) антигенов, также являются важными терапевтическими средствами в медицине человека [1, 2]. Наконец, пассивная иммунизация «выздоровливающими» IgG, фракционированными из плазмы доноров, выздоровевших от возникающих инфекций, является первой терапевтической линией для профилактики или лечения пациентов. Например, реконвалесцентные IgG COVID-19 в настоящее время проходят клиническую оценку для

профилактики или лечения инфекций SARS-CoV-2. Терапевтическая важность поливалентных или гипериммунных IgG в любой национальной системе здравоохранения отражена в их списке «основных лекарственных средств» Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)[3, 4].

**МЕТОДЫ.** Целью этого исследования является изучение основы исследований состава белка, включая замену буферного раствора, проведение диализа и фильтрование, концентрирования белка и его анализ.

Разработка состава включает выбор подходящих вспомогательных веществ для стабилизации активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в течении всего рекомендуемого срока годности. Список распространенных вспомогательных веществ в биологических препаратах и вакцинах приведены в таблице 1. Одной из основных задач при разработке биопрепаратов является обеспечение их стабильности не только во время хранения, но и во время производства, транспортировки, обращении и применения [5].

Таблица 1

**Список распространенных вспомогательных веществ в биологических препаратах и вакцинах**

Меняющие формуляции	Примеры
Буферные растворы	Ацетат, сукцинат, цитрат, гистидин, фосфат, триацетат
Аминокислоты	Аргинин, аспарагиновая кислота, пролин, глицин, гистидин, метионин
Стабилизаторы/наполнители	Лактоза, тригалола, декстроза, сахароза, сорбитол, глицерин, альбумин, желатин, маннит и декстран
Поверхностно-активные вещества	Твин 20, твин 80, плуроник F68
Антимикробные/	Бензиловый спирт, м-крезол, фенол
Ионы металлов/хелаты	Ca <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , EDTA
Циклодекстриновые	Гидроксипропил бетта-циклодекстрин
Другие	Полианионы, соли

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.**

Таблица 2

**Приготовление образца**

ПН	Подробные детали	Необходимые детали
1	АФИ	2 mg/ml IVIG (внутривенный иммуноглобулин) (20 mL)
2	Вспомогательные вещества	3% трегалоза, 150 mM NaCl
3	Обменный буфер	25 mM натрий-фосфатный буфер pH 6,0+/- 3% Трегалоза или 150 mM NaCl (по 2 л каждого)

Таблица 3

**Замена буферного раствора через диализ**

ПН	Подробные детали	Необходимые детали
1	Кассета для диализа	0,5-3 mL Slide-A-Lyser <sup>R</sup> кассета для диализа
2	MWCO (отсечение по молекулярной массе)	10 kDa, вместимость 0,5-3 mL, thermos scientific USA
3	Скорость перемешивания	80 об/мин
4	Температура	4°C
5	Объем буфера	1000 мл

Таблица 4

**Замена буферного раствора центрифугированием через Amicon<sup>R</sup>**

ПН	Подробные детали	Необходимые детали
1	Центрифуга установка	Центрифуга Amicon <sup>R</sup> Ultra, Merck Millipore
2	MWCO (отсечение по молекулярной массе)	30 kDa
3	RCF Относительное центробежное ускорение	14,000
4	Продолжительность	10 min

Таблица 5

**УФ-спектр**

ПН	Подробные детали	Необходимые детали
1	Оборудование	Спектрофотометр Cary 3500 UV-Vis
2	Диапазон длин волн	220-340 нм
3	Интервал	5 нм
4	Кювета	УФ-прозрачные одноразовые кюветы
5	Объем образца	1,5 мл
6	Температура	25°C

Таблица 6

**Измерение динамического рассеяния света (DLS)**

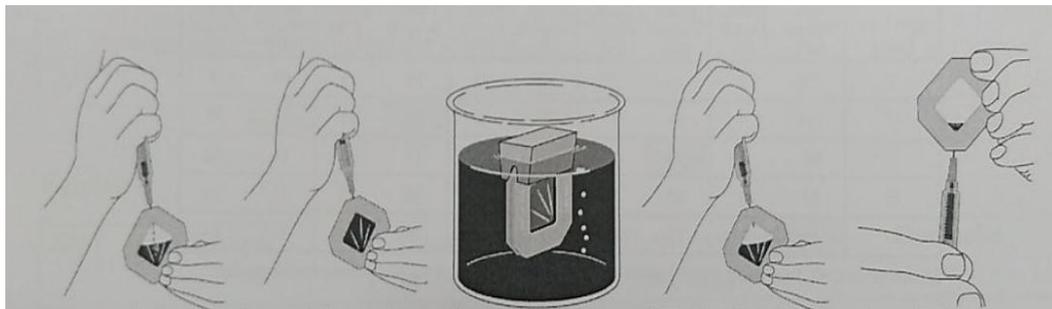
ПН	Подробные детали	Необходимые детали
1	Оборудование	Zetasizer Nano ZS90
2	Кювета	Одноразовые кюветы малого объема, прозрачные для УФ-излучения
3	Температура	25°C
4	Объем образца	100 µL

**Метод:** Процедура диализа/замены буфера с использованием диализной кассеты Slide-A-Lyser<sup>R</sup>:

Введение образца:

1. Перед использованием погрузили кассету в диализный буфер (рис. 1) и увлажнили кассеты на 1-2 минуты.
  2. Извлекли кассету из буфера и удалили лишнюю жидкость, осторожно постукивая краем кассеты по бумажным полотенцам, не загрязняя мембрану.
  3. Наполнили шприцом образец объемом 2,5 мл, оставив в шприце небольшое количество воздуха.
  4. Направив скос в сторону, ввели кончик иглы в одно из отверстий шприца.
  5. Медленно ввели образец (2 мг/мл IVIG). Набрали воздух, потянув поршень шприца вверх, чтобы удалить воздушное пространство, расположенный в верхнем углу кассеты.
  6. Вынули иглу шприца из кассеты, сохраняя воздух в шприце.
  7. Плотнo поместили на верхнюю часть кассеты и поместите его в химический стакан с 500 мл диализного буфера. Диализ следует проводить при 4°C со скоростью мешалки или 80 об/мин.
  8. Заменяли диализный буфер два раза каждые 30 минут.
- Извлечение образца (Примечание: соблюдая осторожность, чтобы избежать контакта иглы с мембраной)
9. Наполнили шприц объемом воздуха, равным размеру образца. Для образцов небольшого объема заполнили шприц с объемом воздуха, приблизительно равным двукратному объему пробы.
  10. Направили скос в сторону, ввели кончик иглы в другой порт шприца (у диализной кассеты 2 стороны), расположенный в углу кассеты.
  11. Медленно ввели воздух в кассету, чтобы разделить мембраны.

12. Повернули прибор так, чтобы игла оказалась внизу, и дали пробе собраться рядом с портом. Набрали образец в шприц.



**Рис 1. Инструкции по добавлению и удалению образцов из диализной кассеты.**

*Шаг 1. Введение образца→ Шаг 2. Удаление воздуха из кассеты→ Шаг 3. Диализ образца→ Шаг 4. Введение воздуха к образцу→ Шаг 5. Удаление образца из кассеты.*

Процедура замены буфера/концентрации белка с использованием центрифужных установок Amicon<sup>R</sup> Ultra:

1. Вставили (5 штук на каждый образец) устройство Amicon<sup>R</sup> Ultra-0,5 в одно из прилагаемых отверстий микроцентрифужные пробирки.

2. Добавили до 500 мкл образца (2 мг/мл, IVIG) (каждый образец в 5 единицах) в фильтрующее устройство Amicon<sup>R</sup> Ultra и закройте его крышкой.

3. Поместили фильтрующее устройство с крышкой в ротор центрифуги, выровняв ремешок крышки по направлению к центру ротора; противовес с аналогичным устройством.

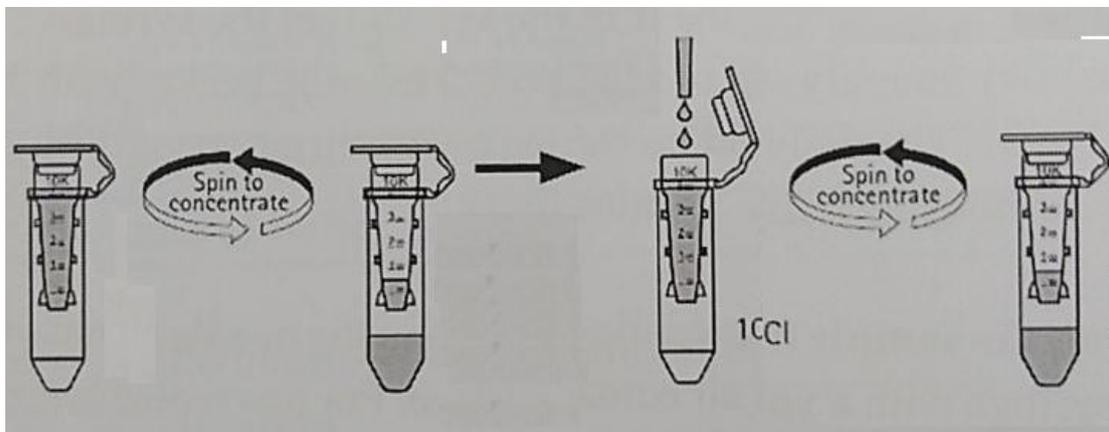
4. Вращение устройство при  $14\ 000 \times g$  в течение приблизительно 10 минут (в зависимости от NMWL используемого устройства. Типичное время вращения см. в Таблице 2).

5. Поместили ультрафильтр Amicon<sup>R</sup> в новую микроцентрифужную пробирку, добавили 477 мкл буфера для диализа (буфер для обмена) и повторили процесс центрифугирования, как указано в шаге 4 (рис.2).

6. Сняли собранное устройство с центрифуги и отделили фильтрующее устройство Amicon<sup>R</sup> Ultra от микроцентрифужной пробирки.

7. Для восстановления концентрированного растворенного вещества поместили фильтрующее устройство Amicon<sup>R</sup> Ultra вверх дном в чистую микроцентрифужную пробирку. Поместили в центрифугу, выровняв

открытую крышку по центру ротора, уравнивающий аналогичным устройством. Вращали в течение 2 минут при 1000 г, чтобы перенести концентрированный образец из устройства в пробирку. Ультрафильтрат можно хранить в центрифужной пробирке.



**Рис. 2. Инструкция по использованию фильтрующего устройства Amicon<sup>R</sup> Ultra для замены буфера.**

500 $\mu$ L	1	50 $\mu$ L	10	Добавили	500 $\mu$ L	1	50 $\mu$ L	10
mg/mL		mg/mL		буфер обмена	mg/mL		mg/mL	
содержащего		содержащего		450 $\mu$ L 10 mM	содержащего		содержащего	
протеина в		протеина в		NaCl или	протеина в		протеина в	
100 mM NaCl		100 mM NaCl		замена	10.9 mM NaCl		10.9 mM NaCl	
				буфера				

Таблица 7

**Типичный объём концентрата/коэффициента концентрации  
зависящий от времени вращения**

Время вращения (min)	3К элемента		10К элемента		30К элемента		50К элемента		100К элемента	
	Объём конц.	Кэф. конц.	Объём конц.	Кэф. конц.	Объём конц.	Кэф. конц.	Объём конц.	Кэф. конц.	Объём конц.	Кэф. конц.
5	215	2	74	7	42	12	28	18	58	9
10	114	4	42	12	23	22	20	25	19	26
15	80	6	27	18	19	27	17	30	15	33
20	62	8	20	25	17	30	15	33	13	36
30	48	10	17	30	15	32	15	36	11	41

Условия вращения: ротор с фиксированным углом 40°, оборот 14,000xg, комнатная температура, начальный объём 500  $\mu$ L. Белковые маркеры.

Количественное определение белка с использованием УФ-видимого спектрофотометра: (Примечание: Разбавили образцы до концентрации 1

мг/мл с соответствующим буфером и фильтром с фильтром 0,2 μm перед анализом.

1. Записали базовый уровень, используя буфер, в котором растворен белок (поместили не менее 2 мл раствора в кварцевую кювету диаметром 10 мм), от 340 до 220 нм. (Убедились, что в образце нет пузырьков. Обратили внимание на показания поглощения при записи базовой линии, они обычно должны быть <0,2 AU с неабсорбирующим буфером и кварцевой кюветой.)

2. Записали спектр и определили оптическую плотность при 280 нм. Повторили измерение три раза и использовали среднее значение.

3. Рассчитали концентрацию белка по следующей формуле:

$$\frac{[(Abs_{280nm} - 2 * Abs_{320nm}) * \text{фактор разведения}] / e^{280nm/1000}}{e^{280nm/1000}} = [\text{белок}]$$

для IgG=1,37

Примечание: Увеличение поглощения на более длинных волнах для нативного образца может указывать на агрегацию или осаждение, или другие нерастворимые загрязнители, которые рассеивают свет.

Качественное измерение с использованием DLS:

1. С указанными выше параметрами в экспериментальной части загрузили 100 μL образца в кювету и измерили размер с помощью нано-зета-измерителя.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Использованы для разработки оптимизированных составов белков в обоснованных количествах и сроки без подвергания риска физической или химической целостности. В результате рассмотрели разницу между использованием метода диализа и фильтрующее устройство Amicon<sup>R</sup> Ultra в разработке рецептуры в биофармацевтическом анализе.

Таблица 8

**Результаты анализов. Количественное определение белка с использованием УФ-спектрофотометра**

ПН	Образец	Абсорбция при 280 nm	Концентрация белка
1	Контрольный образец	2,7993	1,7941
2	Группа А диализ	2,8798	1,7195
3	Группа А Amicon <sup>R</sup>	2,6878	1,6086
4	Группа В диализ	3,0037	2,0804
5	Группа В Amicon <sup>R</sup>	2,2734	1,5882

Таблица 9

**Результаты анализов. Качественное измерение с использованием динамического рассеяния света (DLS)**

ПН	Образец	Z-средний размер (d, nm)	Индекс полидисперсности
2	Группа А диализ	11,61	11,3
3	Группа А Amicon <sup>R</sup>	11,50	12,3
4	Группа В диализ	12,15	8,5
5	Группа В Amicon <sup>R</sup>	11,86	8,9

**ОБСУЖДЕНИЕ.** В результате проведенных исследований были получены спектральные характеристики по концентрированию белков с использованием УФ-видимого спектрофотометра. Изучение спектров поглощения флуоресцирующих иммуноглобулинов показало наличие максимумов поглощения: при длине волны 280 nm. На их основе были рассчитаны количественные содержания белков (таблица 3.).

Используя динамическое рассеяние света (DLS) были получены результаты сформированные нано-системы в диапазоне от 11 до 12,15 нанометров. Динамическое светорассеяние (ДСР) основано на броуновском движении частиц в суспензии. Более мелкие частицы движутся быстрее, более крупные - медленнее. Свет, рассеянный движущимися частицами, несет информацию о распределении частиц по размерам. Динамическое светорассеяние является широко используемым методом измерения размера частиц. Он особенно подходит для характеристики наноматериалов. Определяется броуновское движение (коэффициент диффузии) частиц в жидкости и с помощью уравнения Стокса-Эйнштейна получается гидродинамический диаметр частиц. Для оценки должны быть известны температура и вязкость.

При анализе частиц с динамическим светорассеянием образец освещается лазерным лучом, и рассеянный свет регистрируется под одним углом обнаружения (в большинстве случаев в направлении обратного светорассеяния) в течение обычно 30-120 секунд. Движение частиц вызывает колебания интенсивности рассеянного света. По этим флуктуациям можно определить коэффициент диффузии, а, следовательно, и размер частиц. Диапазон измерения динамического светорассеяния составляет от 0,3 нм до 10 мкм. Это в значительной степени перекрывается с лазерной дифракцией, которая имеет диапазон измерений от 10 нм до миллиметрового диапазона. С уменьшением размера частиц метод

динамического светорассеяния становится все лучше и лучше по сравнению с лазерной дифракцией. С другой стороны, для более крупных частиц лазерная дифракция имеет преимущества перед динамическим светорассеянием. В дополнение к возможности анализа чрезвычайно мелких частиц динамическое светорассеяние также дает преимущество измерения в широком диапазоне концентраций от нескольких частей на миллион до 40 об. % (в зависимости от образца). Измерения можно проводить в различных сосудах или даже погружать зонд непосредственно в исследуемый образец. Кроме того, многие приборы для динамического светорассеяния предлагают возможность дополнительного измерения дзета-потенциала.

Метод динамического светорассеяния для анализа размера частиц и измерения распределения частиц по размерам описан в стандарте ISO 22412. Кроме того, анализ дзета-потенциала, который часто может проводиться с помощью анализатора динамического светорассеяния, описан в стандарте ISO 13099. Существуют различные методы получения и оценки сигнала динамического светорассеяния. Технология гетеродина (или опорного биения), которая использует часть падающего луча в качестве эталона для рассеянного света, доказала свое превосходство с точки зрения отношения сигнал / шум. Зависящий от времени сигнал преобразуется в частотный спектр мощности с помощью преобразования Фурье. Размер частиц может быть получен из этого спектра мощности.

**БЛАГОДАРНОСТЬ.** Данная работа была проведена в Университете Ёнсей (Южная Корея) при спонсорстве Азиатского Банка Развития и Национального института исследований и подготовки по биопроцессам Кореи, я очень благодарен за эти созданные прекрасные условия.

#### **ЛИТЕРАТУРА.**

1. Farrugia A, Robert P. Белковая терапия плазмы: текущие и будущие перспективы. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006 г.; 19: – С. 243-258.
2. Toubi E, Etzioni A. Внутривенный иммуноглобулин при иммунодефицитных состояниях: современное состояние. *Клин Рев Аллергия Иммунол.* 2005 г.; 29 : – С.167-172.
3. Бонагура В.Р. Использование внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) для лечения пациентов с первичным иммунодефицитом. *Дж. Клини Иммунол.* 2013; 33 (Приложение 2): – С. 90-94.

4. Симоэнс С. Фармакоэкономика иммуноглобулинов при первичном иммунодефиците. Экспертиза исследований фармакоэкономики и результатов. 2009 г.; 9: –375-386.

5. Маллик Р., Хендерсон Т., Лахью Б.Дж. и соавт. Подкожный иммуноглобулин при первичном иммунодефицит – влияние характеристик тренировки и инфузии на результаты, о которых сообщают пациенты. Иммунология БМЦ. 2020; 21: – С.1-15.

### LEARN THE BASICS OF PROTEIN FORMULATION STUDIES, INCLUDING BUFFER EXCHANGE, DIALYSIS AND FILTRATION, PROTEIN CONCENTRATION AND ANALYSIS

*Annotation.* In order to develop optimized protein formulations in reasonable amounts and timing without compromising physical or chemical integrity, formulation development in the biopharmaceutical process is considered. A certain volume of the medicinal substance with various excipients and stabilizers has been formulated. Using samples from a formulated liquid drug, concentration was performed by protein quantification UF-spectrophotometry and dynamic light scattering to measure the nanosized particles formed.

*Key words:* immunoglobulin, buffer solution, dialysis, Amicon<sup>R</sup> filter, UF-spectrophotometry, dynamic light scattering.

### ОҚСИЛ ТАРКИБИНИ ТАДҚИҚ ЭТИШ АСОСЛАРИНИ, ШУ ЖУМЛАДАН БУФЕРЛАШ, ДИАЛИЗ ВА ФИЛЬТРЛАШ УСУЛЛАРИНИ, ОҚСИЛНИ КОНЦЕНТРАЦИЯЛАШ ВА ТАҲЛИЛИНИ ЎРГАНИШ

*Аннотация.* Оптималлаштирилган оқсил формулаларини физик ёки кимёвий яхлитликни бузмасдан оқилона миқдорда ва вақт ичида биофармацевтика жараёнида формулани ишлаб чиқиш кўриб чиқилди. Доривор модданинг формула миқдори турли хил ёрдамчи моддалар ва стабилизаторлар билан тузилган. Формуляцияланган суюқ дори намуналаридан фойдаланиб, ҳосил бўлган нано ўлчамдаги заррачаларни ўлчаш учун оқсил миқдорини аниқлаш УФ-спектрофотометрияси ва динамик ёруғлик тарқалиши орқали концентрация амалга оширилди.

*Калит сўзлар:* иммуноглобулин, буфер эритмаси, диализ, Amicon<sup>R</sup> филтри, УФ-спектрофотометрияси, ёруғликнинг динамик тарқалиши.

МУНДАРИЖА

*Тиббиёт фанлари бўлими*

*бет*

- 1 Гулямов Нариман Гулямович, Саъдинов Пахлавон Омонович. ТУҒИШ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРНИНГ ОРГАНИЗМИДАГИ ПАТОЛОГИЯ ОЛДИ ВА ПАТОЛОГИЯ ЖАРАЁНЛАРИНИ ИММУНОЛОГИК СКРИНИНГ ЁРДАМИДА АНИҚЛАШ..... 3
- 2 Гулямов Наримон Гулямович, Долимов Тохир Кенжабекович, Эргашов Озоджон Илхомович. ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ ОҒИР КЕЧИШИ ҲОЛАТИДА ЖИГАРДАГИ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИ ВА ГОРМОНАЛ ТЕРАПИЯ..... 12

*Фармацевтика фанлари бўлими*

- 1 Мадатова Назира Абдугаффаровна, Ибрагимова Гулмира Бозор кизи, Халимова Замира Юсуфовна. КУШИНГ СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИНГ ФАРМАКОИҚТИСОДИЙ ТАҲЛИЛИ..... 26
- 2 Сафарова Диёра Толибовна, Назарова Зарифа Алимджановна, Мадрахимов Шермухаммади Нуруллаевич. ЎСИМЛИК ХОМАШЁЛАРИДАН ГИПЕРТОНИЯГА ҚАРШИ ТАЪСИРГА ЭГА БЎЛГАН ПРЕПАРАТНИ ЯРАТИШ..... 33
- 3 Туреева Галия Матназаровна, Кодирова Хосият Шавкат кизи. ТАРКИБИДА МЕТРОНИДАЗОЛ ВА ДАЛАЧОЙ МОЙИ САҚЛОВЧИ СТОМАТОЛОГИК ПОЛИМЕР ПАРДАЛАРНИНГ МУЪТАДИЛ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ..... 46
- 4 Назарова Зарифа Алимджановна, Зиямухамедова Муножот Миргиясовна. ГЕЛ ДОРИ ШАКЛИНИ ЯРАТИШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ БОРАСИДАГИ ТАДҚИҚОТЛАР..... 55
- 5 Акбаралиев Мирзохид Абдурахмонович, Абдугаффарова Дилноза Гулямовна, Рахманова Гульнора Гулямовна, Камбаров Хусан Джахангирович, Иногамов Уткир Кудратуллаевич. *ERYX MILIARIS* ИЛОНИ БИОМАСАСИ АВТОЛИЗАТИ СУБСТАНЦИЯЛАРИНИНГ ТОЗАЛАНГАН ЭРИКСИН-1 ВА ТОЗАЛАНМАГАН ЭРИКСИН-2 НИНГ ИММУНОТРОПЛИК ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ..... 61
- 6 Имамалиев Бахтиёр Алишерович, Хасанов Икром Тоирович, Эркинов Жамшид Тулкинович, Исаджанов Музаффар Суннатович. «ТРИЗИМ ФОРТЕ» ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ

	БИОЭКВИВАЛЕНТЛИГИ (ЎТҚИР ЗАҲАРЛИЛИК ВА ФЕРМЕНТАТИВ ФАОЛЛИК)НИ ЎРГАНИШ.....	68
7	Зупарова Зулфия Ахрор кизи, Исмоилова Гузалой Мухутдиновна, Хакимова Малохат Сайфутдиновна. “ИММУНАЦЕЯ” ДОРИ ШАКЛИНИНГ КАПСУЛАЛАНГАН МОДДАСИНИНГ ПОЛИСАХАРИДЛАРИ ТАРКИБИНИ АНИҚЛАШ.....	81

**Биология фанлари бўлими**

1	Уткурова Вазира Саттаровна, Нормуродова Кундуз Тогаевна, Якубов Миракбар Даниярович. <i>IN VITRO</i> ШАРОИТИДА ГОЛУБИКИ ( <i>VACCINIUM MYRTILLUS L.</i> ) ЎСИМЛИГИНИ МИКРОКЛОНАЛ КЎПАЙТИРИШ.....	88
2	Тоштемирова Гулноза Абдурафиевна, Циферова Наргиза Александровна, Рустамова Сарвиноз Исломовна, Курбанназарова Раънохон Шараповна, Мерзляк Петр Григорьевич, Сабиров Равшан Заирович. КАЛАМУШ ТИМОЦИТ ХУЖАЙРАЛАРИ ПРОЛИФЕРАЦИЯСИДА $K^+$ ва $Ca^{2+}$ ИОН КАНАЛЛАРИНИНГ РОЛИ.....	94
3	Хамидова Озода Жохонгировна, Рустамова Сарвиноз Исломовна, Курбанназарова Раънохон Шараповна, Мерзляк Петр Григорьевич, Сабиров Равшан Заирович. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ОДАМ ЭРИТРОЦИТЛАРИНИНГ ОСМОТИК ВА КОЛЛОИД-ОСМОТИК СТРЕССГА ЧИДАМЛИЛИГИ.....	101
4	Сақиев Қобилжон Босимович, Тўракулова Дилноза Эгамбердиевна, Низамова Дилрабо Одилловна, Саттаров Музаффар Эштемирович. ЗОМИН МИЛЛИЙ ТАБИАТ БОҒИДА ЎСАДИГАН ВА ХАЛҚ ТАБОБАТИДА ИШЛАТИЛАДИГАН МУРАККАБГУЛДОШЛАР – <i>ASTERACEAE</i> ОИЛАСИГА МАНСУБ НОЁБ ДОРИВОР ЎСИМЛИКЛАР.....	109
5	Тухтаев Фарходжон Хакимович, Кушназарова Нигора Асомутдиновна, Thadiyan Parambil Ijini, Каюмов Феруз Собир ўғли, Зоирова Хулкар Туйгуновна, Азимова Комола Бахтиёровна. ОҚСИЛ ТАРКИБИНИ ТАДҚИҚ ЭТИШ АСОСЛАРИНИ, ШУ ЖУМЛАДАН БУФЕРЛАШ, ДИАЛИЗ ВА ФИЛЬТРЛАШ УСУЛЛАРИНИ, ОҚСИЛНИ КОНЦЕНТРАЦИЯЛАШ ВА ТАҲЛИЛИНИ ЎРГАНИШ.....	120

**СОДЕРЖАНИЕ**

<i>Медицинские науки</i>		<i>стр</i>
1	Гулямов Нариман Гулямович, Саъдинов Пахлавон Омонович. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ПРЕДПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	3
2	Гулямов Наримон Гулямович, Долимов Тохир Кенжабекович, Эргашов Озоджон Илхомович. ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В ПЕЧЕНИ И ГОРОМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ.....	12
<i>Фармацевтические науки</i>		
1	Мадатова Назира Абдугаффаровна, Ибрагимова Гулмира Бозор кизи, Халимова Замира Юсуфовна. ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КУШИНГА.....	26
2	Сафарова Диёра Толибовна, Назарова Зарифа Алимджановна, Мадрахимов Шермухаммади Нуруллаевич. СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	33
3	Туреева Галия Матназаровна, Кодирова Хосият Шавкат кизи. РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК, СОДЕРЖАЩИХ МЕТРОНИДАЗОЛ И МАСЛО ЗВЕРОБОЯ.....	46
4	Назарова Зарифа Алимджановна, Зиямухамедова Муножот Миргиясовна. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ГЕЛЕЙ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА.....	55
5	Акбаралиев Мирзохид Абдурахмонович, Абдугаффарова Дилноза Гулямовна, Рахманова Гульнара Гулямовна, Камбаров Хусан Джахангирович, Иногамов Уткир Кудратуллаевич. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ОЧИЩЕННОГО ЭРИКСИН-1 И НЕОЧИЩЕННОГО ЭРИКСИН-2 СУБСТАНЦИИ АВТОЛИЗАТА ИЗ БИОМАССЫ ЗМЕИ <i>ERYX MILIARIS</i> .....	61

- 
- 6 Имамалиев Бахтиёр Алишерович, Хасанов Икром Тоирович, Эркинов Жамшид Тулкинович, Исаджанов Музаффар Суннатович. ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ (ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ) КАПСУЛ «ТРИЗИМ ФОРТЕ»..... 68
- 7 Зупарова Зулфия Ахрор кизи, Исмоилова Гузалой Мухутдиновна, Хакимова Малохат Сайфутдиновна. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА КАПСУЛИРУЕМОГО ВЕЩЕСТВА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ «ИММУНАЦЕЯ»..... 81

*Биологические науки*

- 1 Уткурова Вазира Саттаровна, Нормуродова Кундуз Тогаевна, Якубов Миракбар Даниярович. МИКРОКЛОНАЛЬНОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ РАСТЕНИЙ ГОЛУБИКИ (*VACCINIUM MYRTILLUS L.*) В УСЛОВИЯХ IN VITRO..... 88
- 2 Тоштемирова Гулноза Абдурафиевна, Циферова Наргиза Александровна, Рустамова Сарвиноз Исломовна, Курбанназарова Раънохон Шараповна, Мерзляк Петр Григорьевич, Сабилов Равшан Заирович. РОЛЬ ИОНОВ  $K^+$  И  $Ca^{2+}$  В ПРОЛИФЕРАЦИИ ТИМОЦИТОВ КРЫС..... 94
- 3 Хамидова Озода Жохонгировна, Рустамова Сарвиноз Исломовна, Курбанназарова Раънохон Шараповна, Мерзляк Петр Григорьевич, Сабилов Равшан Заирович. УСТОЙЧИВОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА К ОСМОТИЧНОМУ И КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОМУ СТРЕССУ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ..... 101
- 4 Сакиев Кобилжон Босимович, Туракулова Дилноза Эгамбердиевна, Низамова Дилрабо Одилловна, Саттаров Музаффар Эштемирович. УНИКАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ СЕМЕЙСТВА *ASTERACEAE*, ПРОИЗРАСТАЮЩИЕ В ЗААМИНСКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ ПАРКЕ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ..... 109
- 5 Тухтаев Фарходжон Хакимович, Кушназарова Нигора Асомутдиновна, Thadiyan Parambil Ijini, Каюмов Феруз Собир углы, Зоирова Хулкар Туйгуновна, Азимова Комола Бахтиёровна. ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СОСТАВА БЕЛКА, ВКЛЮЧАЯ ЗАМЕНУ БУФЕРНОГО РАСТВОРА, ПРОВЕДЕНИЕ ДИАЛИЗА И ФИЛЬТРОВАНИЕ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ БЕЛКА И ЕГО АНАЛИЗ..... 120

**“ФАРМАЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНА”**

**научно-практический журнал**

e-mail: [yak.immun@mail.ru](mailto:yak.immun@mail.ru)

**3 / 2022**

*Главный редактор – профессор Х.М.Камилов*

*Заместитель главного редактора – к.ф.н., доц. А.А.Ашуров*

*Ответственный секретарь – к.б.н., доц. М.Э.Саттаров*

*Дизайнер – У.М.Мамаажонов*

*Международная стандартный номер издания – ISSN 2181-2470*

Отпечатано в ЧП ААБ.

Подписан к печати \_\_\_\_\_ 2022 г.

Формат А4. Тираж: 30 экз.

Цена договорная.

Г.Ташкент, Юнусабадский район, ул.Ч.Айтматова, дом 37.