

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

*Jurnalga 1992 yilda asos solingan
Yilda 4 marta chiqadi*

PHARMACEUTICAL JOURNAL

*Founded in 1992
Published 4 times a year*

№ 4. 2020 _____

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Основан в 1992 г.
Выходит 4 раза в год*

TOSHKENT
2020

Назаркулов Мирсодиқжон Санжар угли, Илхамова Наргиза Бахтиёрвна. Изучение технологических свойств прессуемых масс таблеток против диареи.....80
Номозов Фаррухжон Шухратович, Таджиева Аипаиша Джаббаровна, Алланазарова Моҳира Бахтиёр қизи. Технология и контроль качества жидкого экстракта растропша (Silybum marianum).....83

Фармакология

Аймураева Бибизада Қурбанбаевна, Халилова Шахноза Рашиановна, Имамалиев Бахтиёр Алишерович. Скрининговая оценка противогельминтной активности различных фитокомбинаций на основе пижмы, календулы, бессмертника, ромашки и полыни.....86
Исаев Юсуп Тоғжаматович, Рустамов Санжар Аширалиевич, Аскарлов Ибрагим Раҳманович. Изучение токсичности и антиоксидантной активности супрамолекулярного комплекса моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с мочевиной.....89
Азимова Бахтигул Жовли кизи, Касимова Муниса Бакиевна, Аскарлов Акмалжон Надирбек угли, Хулибақтова Зайнаб Абдурахмановна. Изучение активности фермента ароматазы у экспериментальных животных с синдромом гиперандрогении с использованием местного препарата экистена.....94
Тулаганов Рустам Турсунович, Зупарова Зулфия Ахрор кизи, Олимов Немат Каюмович. Исследования острой токсичности препарата «Травы Эхинацеи».....101

Isaev Yusup Tojimatovich*, Rustamov Sanjar Ashiralievich, Askarov Ibragim Rakhmanovich

STUDY OF TOXICITY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF MONOAMMONIUM SALT OF GLYCIRRHIZINIC ACID WITH UREA

Andijan State University

e-mail: yusufjon_67@inbox.ru

This work presents the results of studying the degree of toxicity and antioxidant activity of the supra-molecular complex of the monoammonium salt of glycyrrhizic acid with urea. The antioxidant activity of the obtained product was determined using phytochemical analyzes, and was also assessed using a method for determining the antioxidant activity of a compound by inhibiting the autooxidation reaction of adrenaline in vitro, as well as preventing the formation of free oxygen form. The results of the determination showed that the antioxidant activity of the test compound at a concentration of 500 mg / ml is comparable to that of quercetin and almost 4 times higher than that of gliclazide. At concentrations of 800-1000 mg / ml, the activity index of the test compound is between quercetin and gliclazide. The method of Lichfield and Wilcoxon was used to determine the parameters of acute toxicity of the obtained complex compound. The average lethal dose LD_{50} after oral administration in mice for the test compound is 3500 mg / kg, LD_{10} 2700 mg / kg and LD_{84} 4500 mg / kg, toxicity class IV.

Key words: licorice, glycyrrhizic acid, monoammonium salt of glycyrrhizic acid, antioxidant activity, acute toxicity.

18.11.2020 йилда қабул қилинди.

УДК 612.433.076:612.62.062:615.35.07

Азимова Бахтигул Жовли кизи^{1*}, Касимова Муниса Бакиевна¹,
Аскарлов Акмалжон Надирбек угли¹, Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна²

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА АРОМАТАЗЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕСТНОГО ПРЕПАРАТА ЭКДИСТЕНА

¹Ташкентский фармацевтический институт

²Институт химии растительных веществ, Академия наук Республики Узбекистан

*e-mail: baxt_gulim@rocketmail.com

Гиперандрогения – является одним из наиболее распространенных гормональных патологий у женщин, которые находятся в детородном возрасте, также может быть одной из наиболее частых причин увеличения бесплодия из-за овуляторной дисфункции и поликистоза яичников. В ходе данного исследования было выяснено, что введение экдистена экспериментальным животным приводит к значительному снижению концентрации гормона тестостерона в сыворотке периферической крови. Накопление эндогенного тестостерона в крови возникает из-за снижения активности ароматазы. Можно предположить появление превентивных методов коррекции предрасположенности к широкому спектру заболеваний.

Ключевые слова: гиперандрогения, ароматаза, тестостерон, экдистен, синдром поликистозных яичников, гирсутизм.

В настоящее время современная медицина уделяет огромное внимание репродуктивному здоровью человека. Физиология и патология репродуктивной функции человека являются основной составляющей частью современной медицины. Фертильность-это не только медицинская, но и социальная проблема, влияющая на демографию страны, что еще раз подчеркивает ее значение [1].

Гиперандрогения (ГА) является одной из

наиболее часто встречающейся эндокринопатий у женщин детородного возраста. Среди гинекологических заболеваний частота ГА составляет 1,3-4% [2-5]. В научной литературе можно найти различные определения понятия «гиперандрогения», но в основном этим термином обозначается нарушение в сфере специфических и метаболических эффектов андрогенов в женском организме, обусловленных патологией биосинтеза, транспорта и метаболизма стероидов.

В ходе возникновения заболевания ГА проблемы возникают в разные периоды жизни женщины: понижение функции яичников, нерегулярные менструации или их отсутствие, прерывание беременности, косметические проблемы (акне, гирсутизм) и практически всегда – бесплодие [6-9]. Исходя из этого гиперандрогению с ее характерными признаками, такими как акне, алоpecia, гирсутизм можно отнести не только к медицинской, но и социально-экономической проблеме. У женщин с синдромом ГА наблюдаются психоэмоциональные реакции, снижается качество жизни, а также возникают связанные с этим ограничения в выборе профессии и трудоустройстве [10, 11].

Одной из часто встречающихся болезней, связанной с избытком андрогенов, является патология поликистозных яичников (СПЯ), которая наблюдается у 4 – 10% всех женщин детородного возраста [12,13]. В 2003 году был принят в Роттердаме Консенсус по диагностическим критериям, СПЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются своеобразными клиническими признаками гиперандрогении [14, 15].

В ходе гиперандрогении наблюдается повышенная чувствительность тканей к гормону инсулин, что в свою очередь значительно повышает вероятность развития сахарного диабета 2 типа и приводит к метаболической патологии, повреждению сосудов нервной системы, а также наблюдаются патологические изменения в различных органах и тканях. [16].

Исходя из этого, для определения нарушения репродуктивной функции в начале нужно доказать факт гиперандрогении, а после выяснить ее генез. Диагностика ГА затруднена из-за различных причин. В одном случае это известные многообразные клинические признаки, а в другом же они неспецифичны и субъективны при оценке. Без своевременного анализа клинических данных использовать дополнительные методы диагностики для своевременной верификации диагноза бесполезно, поскольку есть некоторые специфичные сложности лабораторной диагностики гиперандрогении [17, 18].

В ходе повседневной работы гинеколога часто наблюдаются спорные ситуации, относящиеся к интерпретации лабораторных тестов для оценки гиперандрогении. Это связано с биологическими свойствами андрогенов, их относительно низкой концентрации по сравнению с мужчинами, а также отсутствием подлинных референтных значений. Из-за этих причин в настоящее время отсутствуют общепринятые специ-

фичные стандарты лабораторной диагностики. В итоге это приводит к тому что в разных лабораториях получают разные результаты уровня андрогенов. Если использован ошибочный анализ, то в лучшем случае диагностика может оказаться безуспешной, а в худшем привести к врачебным ошибкам, которые скажутся на здоровье пациентки. Результаты после определения уровня андрогенов, полученные лабораторным путем, необходимо анализировать совместно с клинической картиной и анамнезом женщины [19, 20].

Ароматаза – фермент, отвечает за связывание С19 андрогенных стероидов субстрата и катализирует ряд реакций в ходе которых образуются фенольные кольца характерных эстрогенам [21, 22].

Ароматаза экспрессируется в тканях и в некоторых органах: фибробласты кожи, плацента, семенники, яичники, жировая ткань, мышцы, печень и головной мозг. Мутации гена, отвечающего за образование этого фермента, приводят к нарушению синтеза женских гормонов в плаценте, в результате чего наружные половые органы плода женского пола развиваются по мужскому типу, а у матери в период беременности отмечаются симптомы чрезмерного образования мужских половых гормонов надпочечниками (андрогенизация) [23, 24].

Экдистен (Ecdistenum) — природное соединение стероидной структуры, которое было выделено из корней и корневищ левзеи сафлоровидной (рапонтникума сафлоровидного) [25, 26].

Несмотря на наличие большого количества медикаментозных средств, при лечении синдрома поликистозных яичников до сегодняшнего дня не решена проблема нормализации содержания соотношений андрогенов и эстрогенов в организме.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют алгоритмы, позволяющие врачу при первичном осмотре и обследовании пациентки с определенной вероятностью прогнозировать наличие ГА и определить пути ее диагностики. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы, а также необходимость усовершенствования методов диагностики обсуждаемой патологии. Исходя из сказанного, определена цель и сформулированы задачи настоящей работы.

Проведение исследований в этой сфере дает возможность получить результаты, которые будут иметь большую научную и практическую значимость. Полученные данные позволят разработать метод повышения активности фер-

мента ароматазы у женщин с синдромом гиперандрогении с использованием отечественного препарата экдистен, что приведет к появлению нового препарата для повышения эффективности лечения данной патологии.

Цель исследования: разработка метода повышения активности фермента ароматазы у женщин с синдромом гиперандрогении с использованием отечественного препарата экдистен.

Экспериментальная часть

Использовали тестостерон энантат 250, производства компании Абурайхан фармасютикал Ко. ((Aburayhan Pharmaceutical Co.), Иран), экдистен (ИХРВ АН РУз, Узбекистан), мыши линии BALB/c, массой 20-25 г, содержались в пластмассовых клетках (по 5 в клетке) при стандартизированных условиях: относительной влажности (50-60%), температуры (22°C) и светового режима (по 12 ч темноты и света). Мыши получали стандартный коммерческий корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с лабораторными животными проводились в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным (Всемирная Медицинская Ассоциация, Эдинбург, 2000 г.).

Все операции при работе с ростовыми средами и препаратами проводили в стерильных условиях с использованием ламинарного бокса. Буферы были приготовлены на бидистиллированной воде, отфильтрованы через мембранные фильтры (0,22 мкм «Millipore», Германия) и автоклавированы при 1,2 атм 30 мин.

Стеклопосуда перед использованием предварительно стерилизована при 1600С в течение 120 мин.

Оборудование, приспособления, посуда из полимерных материалов подвергались облучению ультрафиолетовым светом в течение 30 мин.

При заборе отбирали кровь, щитовидную железу, надпочечники.

Была создана модель гиперандрогении у самок мышей. Для этого экспериментальным животным внутривенно в течение 40 дней вводили препарат тестостерона энантат. После достижения гиперандрогении воздействовали экдистеном в терапевтической дозе в течение 10 и 20 дней. В ходе проведения эксперимента у мышей каждые 2 недели определяли массу тела и уровень эндогенного тестостерона в сыворотке крови. Экспериментальные животные были разбиты на 3 группы: I группа (7 мышей) – животные получали экдистен в дозе 50 мг/кг *per os* в физиологическом растворе (10 инъекций); II группа (7 мышей) – животные получали эк-

дистен в дозе 50 мг/кг *per os* в физиологическом растворе (20 инъекций) в течение 10 дней; III группа (5 мышей) – контроль, животные получали растворитель (физиологический раствор, 20 инъекций).

В ходе проведения эксперимента и по его окончании у мышей опытной группы констатировали клинические признаки проявления гиперандрогении: островковая алопеция, агрессивное поведение, избыточная масса тела. У 19 мышей были отобраны образцы периферической крови для контроля биохимических изменений.

Концентрацию эндогенного тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «СтероидИФА-тестостерон-01» (ООО «Алкорбио», Россия). Определение детекции полиморфизма ((TTTA)n) гена CYP19/CYP19A1 Ароматазы (цитохрома P450) из сыворотки крови мышей с помощью диагностического набора CYP19 (ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия).

Результаты и обсуждения: Ключевым и конечным этапом синтеза эстрогенов является конверсия андростендиона до эстрона и конверсия тестостерона до эстрадиола, катализируемая ферментом ароматазой (эстрогенсинтазой). Интерес к данному ферменту обусловлен его способностью влиять на локальный уровень эстрогена в ткани молочной железы. В норме ароматазная активность выявлена в жировой ткани, в фибробластах кожи, в строме и паренхиме ткани молочной железы, в плаценте, мышечной и костной ткани, в гонадах [27-30].

Локальное образование эстрогенов в тканях организма следует рассматривать как важный детерминирующий фактор эстроген-индуцированного канцерогенеза, а повышенная активность ароматазы, например, в опухоли, может являться неблагоприятным прогностическим критерием при онкопатологиях [31, 32].

Результаты определения эндогенного тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных опытных групп на протяжении 75 суток представлены на рис.1. Как видно из полученных данных, в контрольных группах мы наблюдали уровень концентрации эндогенного тестостерона в сыворотке крови на уровне 7 нмоль/л (III группа), а в опытных группах (группа I, группа II) на уровне 9 нмоль/л. Через 2 недели концентрация тестостерона осталась на прежнем уровне, т.е 1 и 2 группа - 9 нмоль/л и 3 группа - 7 нмоль/л. На 30 день концентрация

тестостерона в группах II и III не изменилась, а в группе I снизился до 8 нмоль/л. Спустя ещё 2 недели концентрация тестостерона во всех группах снизилась на 1 нмоль/л, т.е стала равной 7 нмоль/л, 8 нмоль/л и 6 нмоль/л в группах 1, 2, 3 соответственно. На 60 день концентрация те-

стостерона в группах II и III не изменилась, а в группе I снизилась до 6 нмоль/л. На 75 день в группах I и III не наблюдались изменения уровня тестостерона, а у группы II концентрация снизилась до 7 нмоль/л.

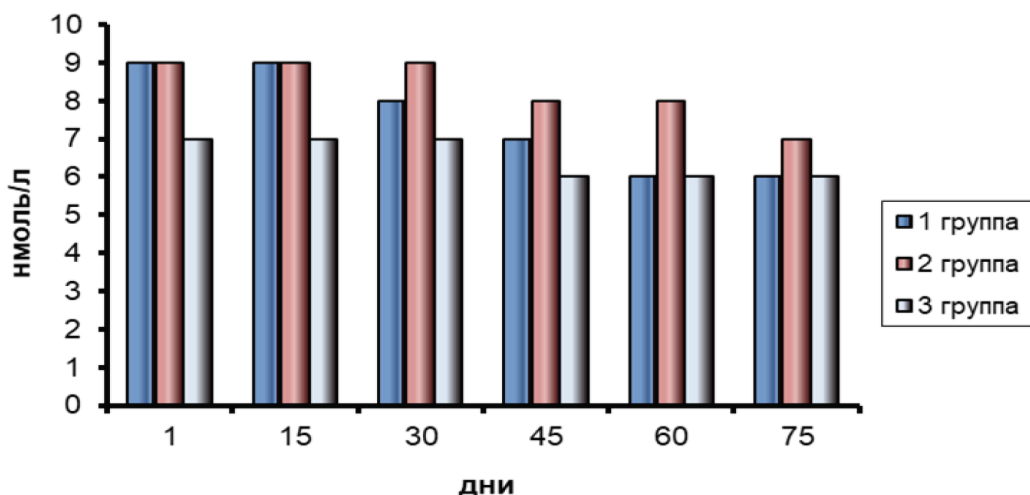


Рисунок 1. Определение тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных: группа I – введение экдистена в дозе 50 мг/кг (10 инъекций); группа II – введение экдистена в дозе 50 мг/кг (20 инъекций); группа III – контроль, животные получали растворитель (физиологический раствор, 20 инъекций) в объемах и режимах опытных групп.

Таким образом, введение экспериментальным животным экдистена приводит к значительному снижению концентрации гормона в сыворотке периферической крови, что говорит о влиянии экзогенного введения стероидных гормонов на активность ароматазы: снижение активности фермента приводит к накоплению эндогенного тестостерона в крови.

Определение детекции полиморфизма ((TTTA)_n) гена CYP19/CYP19A1 Ароматазы (цитохрома P450) из сыворотки крови мышей. Была создана модель гиперандрогении у самок белых беспородных мышей. Для этого экспериментальным животным внутривенно в течение 40 дней вводили препарат тестостерона энантат. После достижения гиперандрогении было проведено воздействие экдистеном в терапевтической дозе в течение 10 и 20 дней. В ходе проведения эксперимента у мышей каждые 2 недели определяли массу тела и уровень эндогенного тестостерона в сыворотке крови.

Для выяснения роли ферментов метаболизма эстрогенов одним из подходов является исследование генетического полиморфизма. В этом эксперименте было проанализировано 14 проб

ДНК с полиморфными праймерами CYP19 гена ароматазы цитохрома P450 и результаты приведены на Рис.2.

Аmplификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом ПЦР с использованием специфических праймеров с последовательностью генов CYP19. Учет результатов амплификации начали с анализа дорожек геля, содержащих контроль рестрикции. Нами были определены генотипы ферментов цитохромов CYP19 ароматаза из сыворотки крови мышей. Мутантные генотипы CYP19 встречаются в пробах 12 и 14. Это свидетельствует о том, что при длительном воздействии экдистеном (20 дней) происходит экспрессирование фермента ароматазы геном, соответствующего последовательностям нуклеотидов CYP19A1. Аллели A1 ассоциированы с повышением генетического риска развития онкопролиферативных заболеваний эндометрия и эндометриоза. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о нецелесообразности длительной терапии экдистеном (свыше 10 дней) патологических состояний, связанных с гиперандрогенией у женщин.

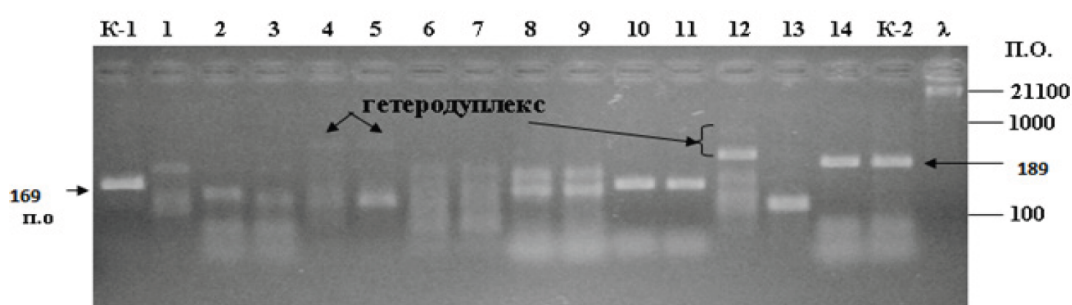


Рис-2. Электрофореграмма детекции полиморфизма ((TTTA)*n*) гена *CYP19/CYP19A1* Ароматазы (цитохрома P450). Дорожки: К-1, (*CYP19*) положительный контроль 169 п.о. (пар олигонуклеотид); К-2 (*CYP19A1*) положительный контроль 189 п.о.; λ – нативная ДНК фага лямбда; 1 – 14 ПЦР продукты исследуемой ДНК. Расшифровка дорожек: К 1-контрольный генотип A1A2; 1 – 1 группа 1 день генотип A1A6; 2 – 2 группа 1 день генотип A1A1; 3 – 1 группа 15 день генотип A1A1; 4 – 2 группа 15 день генотип A1A1; 5 – 1 группа 30 день генотип A1A1; 6 – 2 группа 30 день (-); 7 – 1 группа 45 день (-); 8 – 2 группа 45 день генотип A2A6; 9 – 1 группа 60 день генотип A2A6; 10 – 2 группа 60 день генотип A1A6; 11 – 1 группа 75 день генотип A1A6; 12 – 2 группа 75 день генотип A7A8; 13 – 1 группа 1 забой генотип A1A1; 14 – 2 группа 1 забой генотип A5A7; К 2-контрольный генотип A5A7

Между тем тестирование аллельных вариантов гена предрасположенности дает не только богатую информацию о состоянии систем организма, но и позволяет оценить предрасположенность пациента сразу к нескольким различным, зачастую патогенетически далеко стоящим друг от друга заболеваниям. Важно подчеркнуть, что само наличие неблагоприятного аллеля не позволяет судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Нельзя утверждать, что обследуемое лицо наверняка заболеет именно этой болезнью. Генетическое тестирование позволяет в досимптомный период выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию болезней и наметить пути их ранней профилактики [33-35].

Выявлено, что введение самкам мышей тестостерона позволило создать экспериментальную модель гиперандрогении. Данная патология подтверждается как клиническими проявлениями (алопеция, агрессивное поведение, избыточная масса), так и повышенным содержанием тестостерона.

Таким образом, исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к различным заболеваниям человека открывают новые горизонты в выявлении групп риска и выборе наиболее оптимальной терапии для каждого пациента. В будущем можно ожидать появление превентивных методов коррекции предрасположенности к широкому спектру заболеваний. Подобный подход будет, по видимому, связан с геной терапией, которая позволяет проводить манипуляцию генетического аппарата клетки. Несмотря на определенную отрывочность наших знаний о генетической

предрасположенности к заболеваниям, подобные исследования необходимы и лягут в основу качественного прорыва в области биомедицины.

Выводы. Введение экспериментальным животным экдистена приводит к снижению концентрации тестостерона в сыворотке периферической крови, что говорит о влиянии экзогенного введения стероидных гормонов на активность ароматазы: снижение активности фермента приводит к накоплению эндогенного тестостерона в крови, дискриминационный уровень активности фермента, свидетельствующий о начале заболевания, проявляется в установлении концентрации тестостерона на уровне выше 15,0 нмоль/л.

При длительном воздействии экдистеном (20 дней) происходит экспрессирование мутантного генома фермента ароматазы, соответствующего последовательностям нуклеотидов *CYP19A1*, что является показателем побочных эффектов длительного применения препарата. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о целесообразности длительной терапии экдистеном (свыше 10 дней) патологических состояний, связанных с гиперандрогенией у женщин.

Разработан метод применения экдистена в терапии гиперандрогении, заключающийся в диагностике заболевания на досимптомном этапе развития. Схема введения экдистена заключается в применении препарата *per os* в дозе 50 мг/кг длительностью курса 10 дней. Именно такой подход к терапии позволяет свести к минимуму неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов, сохранить здоровье пациенту. Увеличение дозы или времени использования препарата может приводить к нежелательным побочным эффектам.

Литература:

1. Серов В.Н., Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н. Гинекологическая эндокринология. //М.: - 2008. - М.: ОАО «Медпресс-информ», 2008. – С. 7-16 с.
2. Бозатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности. // Бюллетень сибирской медицины, 2016, том 15, 1, С. 14–21. DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-14-21
3. Yildiz B. O. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria //Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. – 2006. – Т. 20. – №. 2. – С. 167-176. doi:10.1016/j.beem.2006.02.004
4. Caldwell A. S. L. et al. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models //Endocrinology. – 2014. – Т. 155. – №. 8. – С. 3146-3159. doi: 10.1210/en.2014-1196.
5. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020 Mar;502:214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
6. Rosenfield R. L., Ehrmann D. A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited //Endocrine reviews. – 2016. – Т. 37. – №. 5. – С. 467-520. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. Am Fam Physician. 2019 Aug 1;100(3):168-175. https://academic.oup.com/edrv/article/37/5/467/2567094
7. Bracho G. S. et al. Hyperandrogenism induces histo-architectural changes in the rat uterus //Reproductive Sciences. – 2019. – Т. 26. – №. 5. – С. 657-668. doi: 10.1177/1933719118783881.
8. Karrer-Voegeli S. et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism //Medicine. – 2009. – Т. 88. – №. 1. – С. 32-45. doi: 10.1097/md.0b013e3181946a2c.
9. Piraccini B. M., Alessandrini A. Androgenetic alopecia //Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. – 2014. – Т. 149. – №. 1. – С. 15. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566563/
10. Sharma A. et al. Diagnostic Thresholds for Androgen-Producing Tumors or Pathologic Hyperandrogenism in Women by Use of Total Testosterone Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry //Clinical chemistry. – 2018. – Т. 64. – №. 11. – С. 1636-1645. doi: 10.1373/clinchem.2018.290825.
11. Lizneva D. et al. Androgen excess: investigations and management //Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2016. – Т. 37. – С. 98-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003.
12. Meek C. L. et al. Polycystic ovary syndrome and the differential diagnosis of hyperandrogenism //The Obstetrician & Gynaecologist. – 2013. – Т. 15. – №. 3. – С. 171-176. DOI: 10.1111/tog.12030
13. Zeng X. et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity //Clinica Chimica Acta. – 2020. – Т. 502. – С. 214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
14. Goverde A. J. et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria //Human Reproduction. – 2009. – Т. 24. – №. 3. – С. 710-717. doi: 10.1093/humrep/den433.
15. Lauritsen M. P. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone //Human reproduction. – 2014. – Т. 29. – №. 4. – С. 791-801. doi: 10.1093/humrep/det469.
16. М.М.Рахматуллаева, З.Т.Файзилова, С.Н.Аминов Изучение фармако-токсикологических свойств субстанции Диагликона // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2016. - №1, С. 108-112.
17. Semeniuk L. M. et al. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism //Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). – 2018. – Т. 71. – №. 8. – С. 1550-1553.
18. Karakas S. E., Surampudi P. New biomarkers to evaluate hyperandrogenemic women and hypogonadal men //Advances in clinical chemistry. – Elsevier, 2018. – Т. 86. – С. 71-125. doi: 10.1016/bs.acc.2018.06.001.
19. Stanczyk F. Z. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Т. 20. – №. 2. – С. 177-191. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.007.
20. Ambroziak U. et al. Salivary testosterone may not serve as a screening test in the diagnosis of biochemical hyperandrogenism //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2018. – Т. 44. – №. 6. – С. 1118-1125. doi: 10.1111/jog.13628.
21. Blakemore J., Naftolin F. Aromatase: contributions to physiology and disease in women and men //Physiology. – 2016. – Т. 31. – №. 4. – С. 258-269. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.
22. Czajka-Oraniec I., Simpson E. R. Aromatase research and its clinical significance //Endokrynologia Polska. – 2010. – Т. 61. – №. 1. – С. 126-134.
23. Shaw K. Aromatase expression and function in the brain and behavior: A comparison across communication systems in teleosts //Journal of chemical neuroanatomy. – 2018. – Т. 94. – С. 139-153. doi: 10.1016/j.jchemneu.2018.10.004.
24. Cisternas C. D., Garcia-Segura L. M., Cambiasso M. J. Hormonal and genetic factors interact to control aromatase expression in the developing brain //Journal of neuroendocrinology. – 2018. – Т. 30. – №. 2. – С. e12535. doi: 10.1111/jne.12535.
25. Islamova ZhI, Syrov VN, Khushbaktova ZA, Osipova SO. The efficacy of ecdystene versus metronidazole in the treatment of lamblia. Med Parazitol (Mosk). 2010 Apr-Jun;(2):14-7. Russian.
26. Osipova SO, Islamova ZhI, Syrov VN, Badalova NS, Khushbaktova ZA. Ekdisten v lechenii liamblioza Ecdysten in the treatment of giardiasis// Med Parazitol (Mosk). 2002 Jan-Mar;(1):29-33. Russian.
27. Ghosh D., Egbuta C., Kanyo J.E., Lam T.T. Phosphorylation of human placental aromatase CYP19A1 //Biochemical Journal. – 2019. – Т. 476. – №. 21. – С. 3313-3331. doi: 10.1042/BCJ20190633.
28. Hong Y. et al. Molecular characterization of aromatase //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2009. – Т. 1155. – С. 112. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03703.x.

29. Di Nardo G., Gilardi G. Human aromatase: perspectives in biochemistry and biotechnology // *Biotechnology and Applied Biochemistry*. – 2013. – Т. 60. – №. 1. – С. 92-101. doi: 10.1002/bab.1088.
30. Bulun S. E., Simpson E. R. Aromatase expression in women's cancers // *Innovative Endocrinology of Cancer*. – Springer, New York, NY, 2008. – С. 112-132. doi: 10.1007/978-0-387-78818-0_8.
31. Huhtinen K. et al. Estrogen biosynthesis and signaling in endometriosis // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2012. – Т. 358. – №. 2. – С. 146-154. doi: 10.1016/j.mce.2011.08.022. Liang J., Shang Y. Estrogen and cancer // *Annual review of physiology*. – 2013. – Т. 75. – С. 225-240.
32. Samavat H., Kurzer M. S. Estrogen metabolism and breast cancer // *Cancer letters*. – 2015. – Т. 356. – №. 2. – С. 231-243. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018.
33. Wang H. et al. A common polymorphism in the human aromatase gene alters the risk for polycystic ovary syndrome and modifies aromatase activity in vitro // *Molecular human reproduction*. – 2011. – Т. 17. – №. 6. – С. 386-391. DOI: 10.1093/molehr/gar007
34. Maier P. S., Spritzer P. M. Aromatase gene polymorphism does not influence clinical phenotype and response to oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome women // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2012. – Т. 74. – №. 2. – С. 136-142. DOI: 10.1159/000339317
35. Hemimi N., Shaafie I., Alshawa H. The study of the impact of genetic polymorphism of aromatase (CYP19) enzyme and the susceptibility to polycystic ovary syndrome (575.5) // *The FASEB Journal*. – 2014. – Т. 28. – №. 1_supplement. – С. 575.5. doi: org/10.1096/fasebj.28.1_supplement.575.5

Азимова Бахтигул Жовли кизи^{1*}, Қосимова Муниса Боқиевна¹, Асқаров Акмалжон Надирбек ўғли¹, Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна²

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ СИНДРОМИГА ЭГА ТАЖРИБА ҲАЙВОНЛАРИДА МАҲАЛЛИЙ ЭКДИСТЕН ПРЕПАРАТИДАН ФЙДАЛАНИБ АРОМАТАЗА ФЕРМЕНТИ ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

¹Тошкент фармацевтика институти

²Ўсимлик моддалари кимёси институти, ЎЗР ФА

*e-mail: baxt_gulim@rocketmail.com

Гиперандрогения - репродуктив ёшидаги аёлларда энг кўп учрайдиган гормонал касалликлардан бири бўлиб, бетунитлик касаллигининг кўпайишига сабаб бўлаётган овуляцион дисфункция ва тухумдон поликистозига олиб келиши мумкин. Ушбу тадқиқот натижалари шунни кўрсатадики, экдистенни экспериментал ҳайвонларга юбориши периферик қон зардобда тестостерон гормони концентрациясининг сезиларли даражада камайишига олиб келади. Ароматаза фаоллигининг пасайиши қонда эндоген тестесторонининг йиғилишига олиб келади. Келгусида биз инсонларнинг кўплаб касалликларга бўлган мойилликларини тўғрилаш имкониятига олиб келувчи усулларга эришамиз деб умид қилишимиз мумкин.

Таянч иборалар: гиперандрогения, ароматаза, тестостерон, экдистен, тухумдон поликистози синдроми, гирсутизм.

Azimova Bahtigul Jovli kizi^{1*}, Kasimova Munisa Bakiyevna¹, Askarov Akmaljon Nadirbek ugli¹, Khushbaktova Zaynab Abduraxmanovna²

STUDY OF ACTIVITY OF THE AROMATASE ENZYME IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH HYPERANDROGENISM SYNDROME USING THE LOCAL PREPARATION ECDISTEN

¹Tashkent pharmaceutical institute

²Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of sciences of the RUZ

*e-mail: baxt_gulim@rocketmail.com

Hyperandrogenism is one of the most common hormonal disorders in women still within their reproductive age and it may also be among the most common causes of increase infertility via an ovulatory dysfunction and polycystic ovaries. The results of this study show that the administration of ecdisten to experimental animals leads to a significant decrease in the concentration of testosterone hormone in the serum of peripheral blood. When aromatase activity decreases it leads to the accumulation of endogenous testosterone in the blood. In the future, we can assume the emergence of preventive methods for correcting predisposition to a wide range of diseases.

Key words: hyperandrogenism, aromatase, testosterone, ecdisten, polycystic ovary syndrome, hirsutism.

27.11.2020 йилда қабул қилинди.