BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc. 02/30.12.2019.K/B.37.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH ASOSIDAGI BIR MARTALIK ILMIY KENGASH

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

Bokova Anna Aleksandrovna

DORIVOR O‘SIMLIKLAR EKSTRAKTLARI ASOSIDA KARDIOPROTEKTIV TA’SIRLI BIOLOGIK FAOL QO‘SHIMCHALARNI ISHLAB CHIQISH

02.00.10 – Bioorganik kimyo
03.00.01 – Biokimyo

BIOLOGIYA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI

Toshkent – 2025

UDK: 615; 615.2; 616.1

Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi
Оглавление автореферата диссертации доктора философии по биологическим наукам
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on biological sciences

Bokova Anna Aleksandrovna
Dorivor o‘simliklar ekstraktlari asosida kardioprotektiv ta’sirli biologik faol qo‘shimchalarni ishlab chiqish 3

Бокова Анна Александровна
Разработка биологически активной добавки кардиопротекторного действия на основе экстрактов лекарственных растений ……..... 20

Bokova Anna Aleksandrovna
Development of a biologically active dietary supplement with cardioprotective effects based on medicinal plant extracts……..... 40

E’lon qilingan ishlar ro‘yxati
Список опубликованных работ
List of published works …….. 43

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc. 02.30.12.2019.K/B.37.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH ASOSIDAGI BIR MARTALIK ILMIY KENGASH

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

Bokova Anna Aleksandrovna

DORIVOR O‘SIMLIKLAR EKSTRAKTLARI ASOSIDA KARDIOPROTEKTIV TA’SIRLI BIOLOGIK FAOL QO‘SHIMCHALARNI ISHLAB CHIQISH

02.00.10 – Bioorganik kimyo
03.00.01 – Biokimyo

BIOLOGIYA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI

Toshkent – 2025

Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.2.PhD/B712 raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertatsiya Bioorganik kimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus va ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.biochem.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta’lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbarlar:	**Aripov Taxir Fatixovich** biologiya fanlari doktori, akademik **Gayibova Sabina Narimanovna** biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD), katta ilmiy xodim
Rasmiy opponentlar:	**Ergashev Nurali Agzamovich** biologiya fanlari doktori, katta ilmiy xodim **Shomurodov Shavkat Abduganiyevich** kimyo fanlari doktori, katta ilmiy xodim
Yetakchi tashkilot:	**O’zR FA Mikrobiologiya instituti**

Dissertatsiya himoyasi Bioorganik kimyo instituti huzuridagi DSc: 02.30.12.2019.K/B.37.01 raqamli Ilmiy kengashning 2025-yil «___» ___ soat ___ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi. (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 83. Tel.: 262-35-40, faks (99871) 262-70-63).

Dissertatsiya bilan Bioorganik kimyo instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro‘yxatga oligan). (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 83.Tel: 262-35-40, faks: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil «_____» _____ da tarqatildi.
(2025 yil _____dagi _____ raqamli reestr bayonnomasi)

Sh.I. Salixov
Ilmiy darajalar beruvchi bir martalik ilmiy kengash raisi, b.f.d., akademik

N.R. Xashimova
Ilmiy darajalar beruvchi bir martalik ilmiy kengash ilmiy kotibi, b.f.d.

M.B. Gafurov
Ilmiy darajalar beruvchi bir martalik ilmiy kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi, k.f.d., professor

Kirish (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zaruriyati. Hozirgi kunda dunyoda dorivor o‘simliklar ekstraktlari yurak va qon tomir kasalliklari guruhi bo‘lgan yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda muhim yo‘nalishga aylanib bormoqda. Biologik faol qo‘shimchalarda o‘simlik ekstraktlaridan foydalanish murakkab sintez va kimyoviy jarayonlarini chetlash imkonini beradi, bu esa dori vositalarining yanada arzonroq va ekologik toza bo‘lishini ta’minlaydi.Shu boisdan, qimmat va nojo‘ya ta’sirlarga ega sintetik analoglarga nisbatan xavfsizroq va tejamliroq bo‘lgan, mahalliy o‘simlik xom ashyolari asosida keng terapevtik ta’sirga ega va nojo‘ya ta’sirlari bo‘lmagan yangi mahalliy vositalarni ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi.

Dunyoda hozirgi vaqtda biologik faol qo‘shimchalar tarkibida dorivor o‘simliklar ekstraktlaridan foydalanish juda istiqbolli yo’nalish bo’lib, aynan ko‘p komponentli tarkibi tufayli keng terapevtik faollikka ega bo‘lgan ko‘plab biofaol komponentlarni o‘z ichiga olgan biologik faol qo‘shimchalar yaratishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada tabiiy ekstraktlar tarkibida flavonoidlar, organik kislotalar, alkaloidlar va fenol birikmalarini o‘z ichiga olgan faol moddalarning spektri, ularni sinergetik ta’sirini aniqlash asosida biologik faol qo‘shimchalarni ishlab chiqishga alohida etibor qaratilmoqda.

Respublikamizda hozirgi kunda mahalliy xomashyolar asosida yangi, samarali, import o‘rnini bosuvchi dori vositalarini ishlab chiqishga alohida e’tibor qaratilib, aholini sifatli biologik faol qo‘shimchalar bilan ta’minlash esa ham iqtisodiy, ham ijtimoiy nuqtai nazardan bir qator muhim strategik ahamiyatga ega. Mahalliy xom ashyolar asosidagi biologik faol qo‘shimchalar, ayniqsa, zamonaviy tibbiyotning nafaqat davolashga, balki profilaktikaga yo‘naltirilgan sharoitida kasalliklarning oldini olishning muhim qismiga aylanib, yurak-qon tomir kasalliklari, qandli diabet, semizlik, artrit, osteoporoz va boshqa surunkali kasalliklar bilan kasallanish holatlari ko‘payishi munosabati bilan, organizmni qo‘llab-quvvatlash va hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan bir qator chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasining 4-yo‘nalishida «Farmatsevtika tarmog‘ini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarini arzon, sifatli dori vositalari bilan ta’minlashni yaxshilash»[1] bo‘yicha muhim vazifalar belgilab berilgan. Bu borada mahalliy o‘simlik materiallari asosida jahon bozorida raqobatbardosh, yuqori samarali va arzon dori vositalari yaratish muhim ahamiyat kasb etadi.

Dissertatsiya tadqiqoti O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-sonli «O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasi to‘g‘risida»gi farmoni, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining «O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining farmatsevtika tarmog‘ini boshqarish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi PF-5229-son farmoni belgilangan vazifalarni bajarishga, 2018-yil 14-fevraldagi PQ-

[1] O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-con “2017-2021-yillarda O‘zbekiston respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi farmoni

2640-son «Farmatsevtika sanoatini jadal rivojlantirish bo‘yicha qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi qarori, shuningdek, ushbu sohada qabul qilingan boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlar xizmat qiladi.

Ilmiy-tadqiqot ishlarining Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlari bilan aloqasi. Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Ko‘pgina ilmiy markazlarda zamonaviy kardiologik tadqiqotlar va klinik amaliyotlar yurak-qon tomir tizimining sog‘ligiga ijobiy ta’sir ko‘rsatadigan, uning funksionalligini yaxshilaydigan va gipertoniya, ateroskleroz, yurak ishemik kasalligi, insult va miokard infarkti kabi turli kasalliklardan kelib chiqadigan zararlardan himoya qiladigan o‘simlik tarkibiy qismlariga e’tibor qaratmoqda. Jumladan, Kim va hamkasblari tadqiqotlarida ginkgo biloba ekstrakti kalsiyga bog‘liq kaliy kanallarining faoliyatini tartibga soluvchi ginsenozid komponenti tufayli kardioprotektiv xususiyatga ega ekanligini ko’rsatishgan. Ma va hamkasblari tomonidan *Astragalus membranaceus* (astragalosid IV ni o‘z ichiga olgan) oksidlovchi stress belgisi - malondialdegid (MDA) darajasini pasaytirishini, superoksid dismutaza (SOD) faolligini saqlab qolishini va erkin radikallar keltirib chiqaradigan miokard hujayralarining shikastlanishini kamaytirishini aniqladilar.

Respublikamizda N.A. Madatovning asarlari asosida xorijiy dori vositalarining o‘rnini bosadigan arslonquyruq o‘ti ekstraktidan «Leokom» xap dorisini ishlab chiqarish texnologiyasi yaratilgan.

Biroq, ko‘plab tadqiqot ishlariga qaramay, kardioprotektorlar sifatida ekstraktlardan foydalanish bo‘yicha ilmiy dalillar bazasi kam rivojlangan, garchi bunday tadqiqotlar keng ko‘lamli kasalliklarni davolash uchun dorivor o‘simlik ekstraktlarini qo‘llash asoslarini kengaytirishi mumkin.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan institut ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti PZ-2020102914 «*Herba leonuri, Gnaphalii uliginosi herba, Chamomillae recutitae flores, Crataégus sanguínea2* - dorivor o‘simliklar asosida yurak-qon tomir tizimi uchun yangi samarali dori yaratish» loyihasi doirasida bajarilgan (2022 – 2024 yillar.).

Tadqiqotning maqsadi Turkiston arslonquyrug‘i, Turkiston do‘lanasi, botqoq quritkichi (qo‘nog‘i) ekstraktlarining kardioprotektiv ta’sirini o‘rganish, faol metabolitlari va ularning ta’sir mexanizmlarini aniqlash hamda ular asosida kardioprotektiv ta’sirga ega biologik faol qo‘shimchani ishlab chiqishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari:

- Turkiston arslonquyrug‘i, Turkiston do‘lanasi, botqoq quritkichi (qo‘nog‘i)o‘rganilayotgan o‘simlik ekstraktlarining asosiy komponentlarini aniqlash;
- tadqiq etilayotgan o’simlik ekstraktlarining kardioprotektiv ta’sirini *in vivo* sharoitida adrenalin-indutsirlangan miokard, normobarik gipoksiya va oksidlovchi stress modellarida aniqlash;
- o‘rganilayotgan ekstraktlarning asosiy komponentlarini kalamush aorta preparatlariga ta’sir qilish mexanizmlarini va *in vitro* konduktometriya usulida,

shuningdek, *in silico* sharoitida kompyuter modellash usullari bilan aniqlash;

- kardioprotektor ta’sirga ega va fiziologik jarayonlarga maqsadli ta’sir ko‘rsatadigan biologik faol qo‘shimchani ishlab chiqish.

Tadqiqot obyektlari dorivor o‘simliklar Turkiston arslonquyrug‘i, Turkiston do‘lanasi, Botqoq quruq o'tlar ekstraktlari, ularning fitoaralashmasi, kalamush aorta preparatlari, kalamush jigar mitoxondriyalari, lipidlarning peroksidlanishi, qonning biokimyoviy ko‘rsatkichlari va koagulogramma parametrlari, ikkilamchi metabolitlar hisoblanadi.

Tadqiqot predmeti ekstraktlarning kardioprotektiv xossalari, maksimal terapevtik faollikka ega fitoaralashma olish uchun ekstrakt nisbatlarini tanlash, ekstraktlar va fitoaralashmaning kalamush aorta preparatlariga, qonning biokimyoviy ko‘rsatkichlariga, eksperimental hayvonlarning normobarik gipoksiyada omon qolishiga, oksidlanishli stressga ta’siri hisoblanadi.

Tadqiqot usullari. Tadqiqot davomida bioorganik kimyo, biokimyo va biofizikaning differensial sentrifugalash, UV-spektroskopiya, optik mikroskopiya, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, kompyuter modellashtirish kabi zamonaviy usullaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

Ilk bor adrenalin bilan chaqirilgan miokarditda kreatinfosfokinaza (KFK) va S-reaktiv oqsil (SRO) darajasini pasaytirish uchun ekstraktlarning maqbul dozalari aniqlangan;

ekstraktlarning oksidlovchi stressni kamaytiruvchi yuqori samaradorligi aniqlanib, ularning antioksidant va antiradikal ta’sir mexanizmi isbotlangan;

hujayrada kalsiy kanallarini ingibirlash va erkin kalsiyni bog‘lash orqali ekstraktlarning vazorelaksant (qon tomirlarini bo‘shashtiruvchi) ta’sir mexanizmi aniqlangan;

ekstraktlar og‘iz orqali yuborilganda normobarik gipoksiya sharoitida hayvonlarning yashovchanligini oshishi isbotlangan;

olingan ekstraktlar asosida yaxshilangan kardioprotektorlik xususiyatiga ega bo‘lgan biologik faol qo‘shimcha ishlab chiqilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat**:**

Leonurus turkestanicus (LT), *Crataegus turkestanica* (CT) va *Gnaphalium uliginosum* (GU) o‘simlik ekstraktlarining asosiy biologik faol komponentlari aniqlanib, biologik faol qo‘shimcha tarkibi optimallashtirildi hamda fiziologik jarayonlarga yo‘naltirilgan ta’siri isbotlangan;

fitokimyoviy tahlil natijasida ekstraktlar tarkibida rutin, olma kislotasi, xlorogen kislotasi, giperozid, tsinarin va tritsin kabi biologik faol moddalarning mavjudligi sababli ekstraktlarning yuqori biologik faolligi tasdiqlangan;

fitoaralashmaning optimal terapevtik dozasi 100 mg/kg va undagi komponintlarning samarali nisbati 1:1:3 (LT:GU:CT) ekanligi aniqlangan;

gistologik tadqiqotlar №3 fitoaralshma kardiomiotsitlarning funksional faolligini saqlashi, tomir jarayonlarini faollashi va mikrotsirkulyasiyasini yaxshilashi isbotlangan;

fitoaralashmaning toksikologik baholash natijasida u VI (past toksiklik darajasidagi moddalar toifasi) toksiklik sinfga kirishi aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Tadqiqot natijalari zamonaviy fizik-kimyoviy, biokimyoviy va biofizik usullar hamda zamonaviy laboratoriya jihozlaridan foydalangan holda olinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan ma'lumotlarning ishonchliligi ushbu natijalar rasmiy ilmiy jurnallarda chop etilganida ekspertlar tomonidan berilgan xulosalar bilan tasdiqlangan. Taqqoslanayotgan ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi farqlar statistik jihatdan St'yudent koeffitsienti, Origin 6.1 (OriginLab Corporation, AQSh) va Graph Pad Prism 8 (GraphPad Software, AQSh) dasturlari yordamida tahlil qilindi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, o‘simlik ekstraktlarining kardioprotektor (yurakni himoya qiluvchi) faolligi aniqlanib, polifenol kislotalar, flavonoidlar, taninlar va saponinlarning biologik faollik mexanizmlari aniqlandi. Fitomassaning yallig‘lanishga qarshi, oshqozon osti bezining β-hujayralarini tiklovchi, kreatinfosfokinaza (KFK) miqdorini kamaytiruvchi va protrombin vaqtini oshiruvchi xususiyatlarga ega optimal miqdoriy nisbati aniqlandi. *In silico* modellashtirishlar asosiy komponentlarning L-tipdagi kalsiy kanallariga (VGCC) yuqori darajada yaqinligi tasdiqlandi, bu esa ularning farmakologik faolligi molekulyar asoslarini taxmin qilish imkonini beradi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, kardioprotektor xususiyatga ega bo‘lgan biologik faol qo‘shimcha ishlab chiqildi. Ekstraktlarning toksiklik darajasini aniqlash ularning terapevtik dozadagi xavfsizligini tasdiqladi. Optimal dozalar va ekstraktlar nisbatlari asosida yurak-qon tomir tizimi kasalliklarini oldini olish va davolashga yo‘naltirilgan yangi farmatsevtik preparatlarni yaratish imkoniyatini yaratdi. Ushbu ekstraktlar asosida kuchli kardioprotektor ta'sirga ega biologik faol qo‘shimchaga doir texnologik yo‘riqnoma ishlab chiqishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarini joriy etish. O‘simlik ekstraktlarining kardioprotektor xususiyatlarini o‘rganish ilmiy natijalar asosida:

ekstraktlarning fitokimyoviy tarkibi va komponentlarining tuzilishini aniqlash boyicha olingan natijalar Barselonadagi Avtonomiya Universiteti (Universitat Autonoma de Barcelona), Biokimyo va molekulyar biologiya kafedrasida bajarilgan "Lipid-based nanosystems for biomedical applications" loyihasi doirasida faydalanilgan (2024 yil 19 noyabrdagi rasmiy ma'lumotnoma asosida). Natijada fitokomponentlar tuzilishi va biologik faolligi o‘rtasidagi bog‘liqlikligini aniqlash imkonini bergan;

o‘simlik ekstraktlarining kardioprotektiv faolligini aniqlash va komponentlar nisbatini optimallashtirish natijalari asosida "Herbal Cardio Harmony" nomli biologik faol qo‘shimcha uchun Texnologik yo‘riqnoma ishlab chiqilgan va O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo‘mitasi tomonidan tasdiqlangan (ТУ 03535393-55:2024, 2024 yil 14 noyabr, raqam: 31-8/1082). Natijada "Herbal Cardio Harmony" biologik faol qo‘shimchasini ishlab chiqarish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarini aprobatsiyasi. Tadqiqot natijalari xalqaro va respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

Tadqiqot natijalarning e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha

16 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini nashr etish uchun tavsiya etilgan xorijiy jurnallarda 5 ta ilmiy maqola va 11 ta ma’ruzalar tezisi xalqaro konferensiyalarda chop etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to‘rtta bob, xulosalar va foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatidan iborat. Dissertatsiya hajmi 106 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) har yili 17,9 milliondan ortiq o‘lim holatiga sabab bo‘lmoqda. Shu sababli, YQTK dunyo bo‘yicha, ayniqsa rivojlanayotgan davlatlar iqtisodiyotiga sezilarli darajada yuk solayotganini aytish mubolag‘a bo‘lmaydi. Mahalliy o‘simlik xomashyosiga asoslangan dori vositalarini ishlab chiqish iqtisodiy hamda ijtimoiy nuqtayi nazardan dolzarbdir, chunki bunday vositalar kasalliklarning oldini olishga va aholining sog‘lig‘ini saqlashga xizmat qiladi. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika sanoati va biologik faol qo‘shimchalar (BFQ) ishlab chiqarish faol rivojlanmoqda, bu esa aholining sifatli va arzon dori vositalari bilan ta’minlanishini ko‘zda tutuvchi davlatning import o‘rnini bosish strategiyasi tomonidan qo‘llab-quvvatlanmoqda. Shu nuqtayi nazardan, mahalliy o‘simlik ekstraktlari asosida samarali va iqtisodiy jihatdan foydali dori vositalarini yaratish sog‘liqni saqlash tizimini rivojlantirish va hayot sifatini oshirish uchun katta ahamiyatga ega.

Dissertatsiyaning **birinchi bobida** O‘zbekistonda va jahonda yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) bo‘yicha statistik ma’lumotlarni o‘z ichiga olgan adabiyotlar sharhi keltirilgan. Jahon statistikasi (2023) ma’lumotlariga ko‘ra, O‘zbekiston YQTK o‘lim darajasi bo‘yicha birinchi beshta davlat qatoriga kiradi. Shuningdek, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining sabablari ham ko‘rib chiqilgan. AQSh va Yaponiya kabi mamlakatlarda oziq-ovqat qo‘shimchalarini qo‘llash bo‘yicha ma’lumotlar keltirilgan, oziq-ovqat qo‘shimchalarini iste’mol qilish darajasi mamlakat aholisining 90% ni (Yevropada o‘rtacha 50%) tashkil qiladi. O‘zbekistonda o‘sadigan kardioprotektor ta’sirga ega dorivor o‘simliklarga misollar keltirilgan. Shuningdek, o‘simlik aralashmasini yaratish uchun qo’llaniladigan dorivor o‘simliklar tasvirlangan, masalan: Turkiston arslonquyrug‘i **(***Leonurus turkestanicus***),** do‘lana (*Crataegus turkestanica),* botqoq yoki torf quritkichi(*Gnaphalium uliginosum L.).*

«Tahlilning instrumental usullari (materiallar va usullar)» deb nomlangan **ikkinchi bobida** dissertatsiya tadqiqotida foydalaniladigan asbob-uskunalar va reagentlar tavsiflangan hamda antiradikal va antigipoksant faolligini o‘rganish usullari keltirilgan. Bundan tashqari yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YSSX) usuli, shuningdek, normoborik gipoksiya usullari, ekstraktlarning vazorelaksant ta’siri, shuningdek, biokimyoviy va gistologik usullar keltirilgan.

«O‘simlik ekstraktlari va ularning biologik faolligining fitokimyoviy

xususiyatlarining natijalari va muhokamasi» nomli **uchinchi bobda** dorivor ekstraktlarning sifat tarkibini o‘rganish natijalari keltirilib, Turkiston arslonquyrug‘i (*Leonurus turkestanicus*) LT, do‘lana (*Crataegus turkestanica*) CT, botqoq quritkichida (*Gnaphalium uliginosum L.*) polifenol kislotalar, taninlar, flavonoidlar va saponinlar aniqlandi. Shuningdek, umumiy flavonoidlarning miqdoriy tarkibi (n=10) LT da 58,73±2,9, GU da 21,7±1,1 va CT da 33,1±1,7 mg kversetin/g ekstrakt ekvivalentida aniqlandi. Umumiy taninlar miqdori esa LT da 323,50±16,2, GU da 240,83±12,0, CT da 242,21±12,1 mg epigallokatexin/g ekstrakt ekvivalentida ekanligi ma’lum bo‘ldi. Polifenol kislotalarning eng kam miqdori GU ekstraktida 169,98±8,5, eng ko‘p miqdori esa LT ekstraktida 244,92±12,2 va CT ekstraktida 246,03±12,3 mg gall kislotasi/g ekstraktga ekvivalent bo‘ldi.

LT ekstrakti uchun yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi va mass-spektrometriya usullari yordamida 269 nm ultrabinafsha spektr sohasida bir nechta aniq cho‘qqilar aniqlandi. Bular ekstraktning umumiy tarkibidan quyidagi ushlab turish vaqtlari bilan ifodalangan: 39,783 daqiqa (22,93%), 18,382 daqiqa (12,62%), 52,119 daqiqa (11,30%) va 34,114 daqiqa (11,16%). Mass-spektrometriya yordamida Rt 34,114 min dagi cho‘qqi rutinga, Rt 18,382 min dagi cho‘qqi olma kislotasiga (A) va Rt 52,119 min dagi cho‘qqi xlorogen kislotasiga to‘g‘ri kelishi aniqlandi. Xuddi shunday natijalar Zagurskaya va hammualliflar tomonidan besh bo‘lakli arslonquyruq (*Leonurus quinquelobatus* L.) tarkibi tahlil qilinganda va Kuchta tomonidan biologik faol fenol kislotalari *Leonurus japonicus, Leonurus cardiaca, Leonotis leonurus* o‘rganilganda olingan.

CT ekstrakti xromatogrammasida 254 nm to‘lqin uzunligidagi UF-spektr sohasida ikkita aniq ifodalangan pik kuzatildi: ushlab turish vaqti 34,071 daqiqa bo‘lgan cho‘qqi (10,14%) va 49,025 daqiqa bo‘lgan cho‘qqi (32,62%). Sigma-Aldrich firmasining rutin va giperazid standartlaridan foydalanilgan holda, 34,071 daqiqadagi cho‘qqi rutinga, 49,025 daqiqadagi pik esa giperazidga to‘g‘ri kelishi aniqlangan.

GU ekstraktining xromatogrammasida 269 nm UB-spektr sohasida ekstraktning umumiy tarkibidan 18,414 daqiqa (22,06%), 34,152 daqiqa (10,63%), 39,821 daqiqa (21,20%) ushlanish vaqtlari bilan bir nechta aniq choqqi qayd etildi. Mass-spektrometriya yordamida Rt 18,414 min dagi cho‘qqi xlorogen kislotasiga, Rt 34,152 min dagi cho‘qqi sinaringa, Rt 39,821 min dagi cho‘qqi esa tritsinga to‘g‘ri kelishi aniqlandi. Olingan natijalar Shikov A.N. va Rastrelli L. ma’lumotlariga mos keladi.

Dorivor ekstraktlarning o‘tkir zaharlilik ko‘rsatkichlari aniqlandi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, LT, GU va CT ekstraktlari past o‘tkir zaharlilikka ega va ular nisbatan zararsiz moddalar (VI zaharlilik sinfi) sifatida tasniflanadi.

1-jadvalda kalamushlarda adrenalin bilan chaqirilgan miokardit bo‘yicha tajriba natijalari keltirilgan. KFK darajasining eng katta pasayishi LT qo‘llanilganda kuzatildi (60% dan ortiq), 100, 200 va 400 mg/kg dozalar o‘rtasida statistik jihatdan sezilarli farqlar bo’lmadi. Xuddi shunday pasayish CT va GU ekstraktlari uchun ham qayd etildi: KFK mos ravishda 47% va 65% ga kamaydi, dozalar o‘rtasida sezilarli farqlar kuzatilmadi. «Kardioleks» preparati ham KFK

darajasini 47% ga kamaytirdi. SRB darajasining statistik jihatdan sezilarli pasayishi LT va GU (10% gacha) qo‘llanilganda kuzatildi, bunda «Kardioleks» SRB darajasini atigi 3% ga, ST esa 6% ga (400 mg/kg dozada) kamaytirdi. Shuningdek, GU ekstrakti 200 mg/kg dozada qondagi glyukoza miqdorini 6,13 dan 4,2 mmol/l gacha kamaytirdi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, ekstraktlar KFK darajasini samarali pasaytiradi, bu ularning tarkibiy qismlarining membranani barqarorlashtiruvchi ta’siridan dalolat berishi mumkin.

1-jadval

Adrenalin bilan qoʻzgaʻtilgan miokarditli eksperimental kalamushlarda integral koʻrsatkichlar (oʻrtacha±SD; n=6) (*p<0.05 sogʻlomga nisbatan; #p<0.05 nazoratga nisbatan)

Koʻrsatkich-lar	Sogʻlom	Nazorat	LT			CT			GU			Kardioleks
			100	200	400	100	200	400	100	200	400	300
ALT, U/l	54,0±2,08	64,6±2,5*	61,2±0,8	58,2±0,8#	56,0±1,5#	61,2±2,3	60,4±1,7	58,2±1,2#	65,1±2,7	63,1±2,7	57,5±1,8#	58,6±3,3#
AST, U/l	27,3±0,87	62,3±12,8*	71,6±4,3	54,6±4,3	54,0±2,5	67,6±4,3	57,6±1,3	55,6±1,5	75,6±4,7	58,6±4,7	53,0±3,5	70,8±20,5
SRB, mg/l	5,0±0,39	32,3±1,18	30,2±1,4#	29,2±1,4#	29,6±1,4#	33,2±0,9	31,0±0,4	30,2±0,7#	30,2±0,82#	29,1±0,75#	29,1±0,82#	31,2±0,67
KFKmkat/l	198,7±12,1	2807,8±564,3*	1002,2±47,7#	908,2±47,7#	1012,5±47,7#	1517,2±58,7#	1504,2±18,3#	1478,2±28,7#	1096,4±64,7#	1024,4±64,7#	1026,4±14,2#	1472±444,9#
Glyukoza m.mol/l	3,79±0,34	6,13±0.55*	5,4±1,2	5,2±0,68	5,1±0,8	6,0±0,8	5,8±0,5#	5,5±0,75	5,2±1,2	4,2±0,81#	4,9±1,2	5,5±0,73

Shuningdek, ekstraktlarning *in vivo* sharoitida oksidlanishli stressiga nisbatan ingibirlovchi faolligi o‘rganildi. Alloksanni yuborish yurak gomogenatlarida oksidlanish stressining markerlaridan biri bo‘lgan MDA darajasining oshishiga olib keldi. 14-kunga kelib, nazorat guruhida MDA darajasi 36,8±3,62 nmol/l dan 95,6±8,5 nmol/l gacha oshdi. Ekstraktlarni 2 hafta davomida og‘iz orqali yuborish tajriba guruhlarida yurak gomogenatida MDA darajasini pasaytirdi. Eng katta pasayish LT va GU ekstraktlarida qayd etildi: mos ravishda 66,5±2,4 nmol/l va 69,5±1,8 nmol/l.

Ekstraktlarning LPO ingibirlovchi faolligini tasdiqlash uchun Fe^{3}+-askorbat tizimidan foydalangan holda in vitro (M m; n=6) ($p<0.0001$) bir qator tajribalar o‘tkazildi. Ekstraktlar LPOning dozaga bog‘liq ingibirlanishini namoyon qildi: GU va LT LPOni 80% gacha ingibirladi, 700 mkg/ml konsentratsiyada faollik barqarorlashdi. CT ekstrakti LPO ni 40% gacha ingibirladi, konsentratsiyani yanada oshirish bilan ta’sir o‘zgarmadi. Fe^{2+}-xelatlovchi faollik, umumiy antioksidant faollik, DFPG va malondialdegid (MDA) darajasini aniqlash usullaridan foydalangan holda o‘tkazilgan tajribalar natijalari shuni ko‘rsatdiki, barcha o‘rganilgan ekstraktlar aniq antioksidant faollikka ega. Natijalar 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

Ekstraktlarning antioksidant faolligi

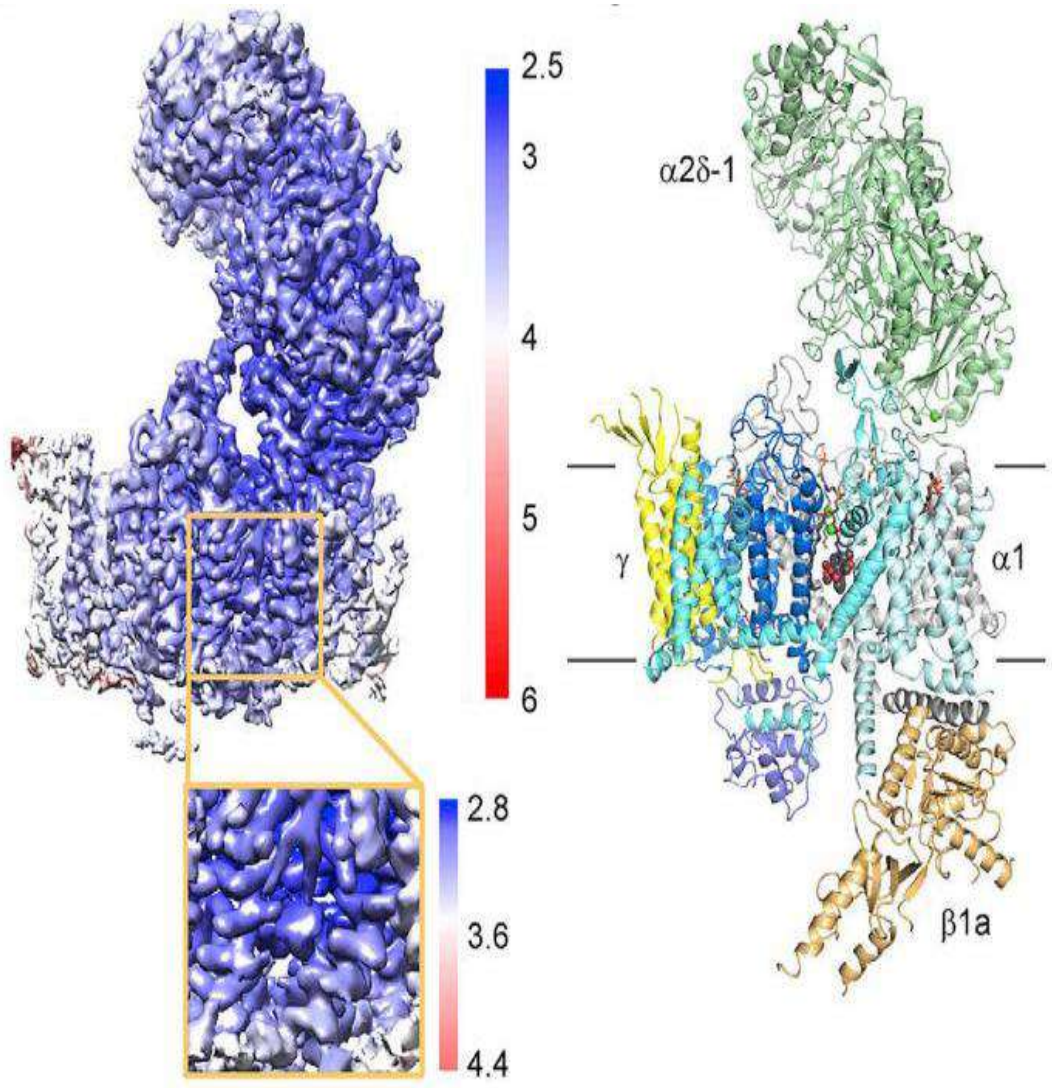
Ekstrakt	CT	GU	LT
Fe^{2+} xelatlovchi faollik	0,095±0,006	0,1295±0,007	0,0766±0,006
Umumiy antioksidant (tiklash) faolligi	150,24±11,2	196,94±15,1	2699,11±25,8
DFPG (IC_{50})	73,11±2,7	54,96±1,4	224,58±19,5

Shunday qilib, LT, CT va GU ekstraktlari oksidlovchi stressga qarshi ingibirlovchi faollikni namoyon qilib, kardiomiotsitlarning adrenalinli shikastlanishini tiklaydi, lipidlarning peroksidli oksidlanishini ingibirlash orqali KFK darajasini pasaytiradi. Ekstraktlar oraliq metall ionlarining xelatorlari vazifasini bajaradi va erkin radikallar hosil bo‘lish zanjirini tormozlaydi. Giperkapniya bilan normobarik gipoksiya modelida LT (120 mg/kg) va GU (60 mg/kg) ekstraktlari yashash vaqtini mos ravishda 26,5% va 34% ga, «Kardioleks» preparati esa 19,9% ga oshirdi.

Barcha ekstraktlar $CaCl_2$-indutsirlangan qisqarishlarni bostirib, aortaga dozaga bog‘liq relaksant ta’sir ko‘rsatadi. Ekstraktlar konsentratsiyasi 5 mkg/ml bo‘lganda qisqarish kuchi 5±2,2% (LT), 4±2,6% (CT) va 5±3,1% (GU) ga kamayadi. Ekstraktlar konsentratsiyasi 5 mkg/ml bo‘lganda qisqarish kuchi 5±2,2% (LT), 4±2,6% (CT) va 5±3,1% (GU) ga kamayadi. 80 mkg/ml konsentratsiyada qisqarish kuchi 69±2,8% (LT), 74±2,9% (CT) va 82,4±3% (GU) gacha kamayadi. LT, CT va GU uchun IC_{50} mos ravishda 45, 37,8 va 31 mkg/ml ni tashkil qiladi.

Ekstraktlar $CaCl_2$ tomonidan indutsirlangan qisqarishlarni bostiradi, bu Ca^{2+}L-kanallarining bloklanishini ko‘rsatadi. Verapamil bilan o‘tkazilgan tajribalarda ekstraktlarning ta’siri 10,5-15,7% ga susayadi. Bu ularning relaksant ta’sirida Ca^{2+}L-kanallarning rolini tasdiqlaydi. Shuningdek, ekstraktlar fenilefrin tomonidan indutsirlangan qisqarishlarni samarali bostiradi, bu Ca^{2+} ionlari silliq mushak hujayralariga kiradigan Ca^{2+}R-kanallarining bloklanishi bilan bog‘liq. Fentolamin bilan o‘tkazilgan tajribalar ekstraktlarning relaksant ta’sirida Ca^{2+}R-kanallarining ishtirokini tasdiqlaydi.

Ekstraktlarning vazorelaksant ta’sir mexanizmini tasdiqlash uchun AutoDock Vina dasturi yordamida molekulyar modellashtirish o‘tkazildi. Ekstraktlarning asosiy tarkibiy qismlarining (rutin, giperozid,) VGCC kalsiy kanalining α2δ-1 subbirligi bilan o‘zaro ta’siri o‘rganildi, bu uning faolligini tartibga soladi. Verapamil etalon ingibitor sifatida foydalanilgan. Dastur kalsiy kanali bilan komponentlarning o‘zaro ta’siri uchun sakkizta mumkin bo‘lgan konformatsiyalarni taklif qildi (1-rasm).



1-rasm. Ekstraktlarning VGCC kalsiy kanali bilan o‘zaro ta’sirini modellashtirish

Verapamil -6,8 kkal/mol bog‘lanish energiyasini ko‘rsatdi (3-jadval). Shunisi e’tiborga loyiqki, aniqlangan ikkita fitokimyoviy modda -11,9 dan -6,9 kkal/molgacha bo‘lgan oraliqda qulayroq bog‘lanish energiyalarini ko‘rsatdi (3-jadval). Eng yaxshi mosliklar orasida rutin eng yuqori bog‘lanish affinligini (-11,9 kkal/mol) ko‘rsatdi, undan keyin - 10,9 kkal/mol bog‘lanish energiyasi bilan Gln1033 qoldig‘i bilan vodorod bog‘lanishni o‘rnatdi (3-jadval va 1-rasm).

3-jadval

O‘rganilgan ekstraktlarning asosiy tarkibiy qismlarining potensialga

bog‘liq kalsiy kanali bilan bog‘lanish energiyasi

Molekulalar	Bog‘lanish energiyasi, kkal/mol							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Rutin	-5,98	41.33	- 8 .75	- 7 .3	-0,45	-6,57	4.77	-6,57
Olma kislotasi	-5.24	13.07	-8.23	-7,61	-0,62	-2,47	2.98	-2,47
Giperozid	-6,82	- 10.03	-10.4	-10.1	-0,3	-2.3	- 3.58	-2.3
Xlorogen kislota	-2,98	44.33	-5,75	-4.3	2.55	-3,57	7.77	-3,57
Sinarin	-3.24	15.07	-6.23	-5.61	1.38	-0,47	4.98	-0,47
Tritsin	-5,82	-9.03	-9.4	-9.1	0,7	-1.3	4.58	-1.3
Xin kislotasi	-4.32	-7.21	-6.24	-7,89	-1.12	1.74	2.91	-1,22
Verapamil	-6,97	-7,67	-7.12	-7,54	0,45	0,65	-1,25	-3,47

Olingan ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, rutin verapamilga o‘xshash bog‘lovchi cho‘ntakni egallaydi, bu esa uning yuqori bog‘lovchi affinligiga hissa qo‘shadi va uning VGCC α2δ-1 subbirligi ingibitori sifatida istiqbolli salohiyatini ko‘rsatadi. Ekstraktlarning kompleks hosil qilish xususiyatlari ham o‘rganildi. Shunday qilib, konduktometrik titrlashning eksperimental egri chiziqlari tahlili shuni ko‘rsatadiki, o‘rganilayotgan ekstraktlarning konsentratsiyasi ortishi bilan metall kationlarini o‘z ichiga olgan eritmaning elektr o‘tkazuvchanligi chiziqli ravishda ortadi. Ekstraktlar konsentratsiyasining ikki valentli kationlar konsentratsiyasiga ma’lum nisbatida egri chiziqning qiyalik burchagining pasayishi kuzatiladi. Olingan natijalar o‘rganilgan ekstraktlarning ikki valentli kationlar uchun kompleks hosil qiluvchi agent sifatida ishlash qobiliyatini ko‘rsatadi, bu esa o‘z navbatida aortaning silliq mushak hujayralarini bo‘shashtirishga yordam beradi.

«Dorivor o‘simliklar ekstraktlari asosida fitoaralashma yaratish» deb nomlangan **to'rtinchi bobda** ekstraktlar fitoaralashmasining sichqonlarning normobarik gipoksiyaga chidamliligiga ta’siri o‘rganib chiqildi. Adrenalin bilan chaqirilgan miokarditda barcha ekstraktlar 100 mg/kg dozada eksperimental hayvonlarda integral ko‘rsatkichlarning statistik jihatdan sezilarli pasayishini ko‘rsatganligi sababli, 100 mg/kg dozada ekstraktlarning 1:1:1 (LT:GU:CT) nisbatidan foydalanishga qaror qilindi. Bundan tashqari, S-reaktiv oqsil miqdorining kamayishi LT va GU ekstraktlarida 100 mg/kg, ST ekstraktlarida esa 400 mg/kg dozalarda kuzatilganligi sababli, fitomikstura aralashmasida aynan ST miqdorini quyidagi nisbatda (LT:GU: CT) - 1:1:2, 1:1:3, 1:1:4 oshirishga qaror qilindi.

4-jadvalda sichqonlarning hayot davomiyligi to‘g‘risida ma’lumotlar keltirilgan.

4-jadval

Normobarik gipoksiya sharoitida fitoaralashma ekstraktlarining sichqonlar umr ko‘rish davomiyligiga ta‘siri (o‘rtacha ± SD ; n = 5) (* sog’lomga nisbatan p < 0,05)

Guruhlar	Sichqonlarning umri	Sichqonlarning umri

	davomiyligi, min.	davomiyligi, %
Sog'lom	18,1±1,1	
Fitoaralashma 1 (LT:GU:CT – 1:1:1)	19,3±1,5	7,2
Fitoaralashma 2 (LT:GU:CT – 1:1:2)	21,3±0,5*	17,6
Fitoaralashma 3 (LT:GU:CT – 1:1:3)	26,4±2,4*	45,8
Fitoaralashma 4 (LT:GU:CT - 1:1:4)	22,3±0,5*	23,2
Kardioleks (300 mg/kg)	21,9±0,5*	19,9

4-jadvalda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, fitoaralashma 1 da sichqonlar hayot davomiyligini 7,2% ga (19,3±1,5 min), fitoaralashma 2 17,6% ga (21,3±0,5 min), fitoaralashma 3 45,8% ga (26,4±2,4 min), fitoaralashma 4 23,2% ga (22,3±0,5 min) uzaytiradi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, 2, 3 va 4 fitoaralashmalar gipoksiyaga chidamlilikni sezilarli darajada oshiradi, eng katta sinergetik ta'sir 3 fitoaralashmada kuzatiladi. Shu munosabat bilan keyingi tajribalarda 1:1:4 nisbatni chiqarib tashlashga qaror qilindi.

Shuningdek, fitoaralashmaning adrenalin bilan chaqirilgan miokard zararlanishiga *in vivo* ta'siri o'rganildi (5-jadval).

5-jadval

Adrenalin bilan chaqirilgan miokard zararlanishida fitoaralashmalarning biokimyoviy ko'rsatkichlarga ta'siri (o'rtacha ± SD ; n = 6) (* sog'lomga nisbatan p < 0,05)

Guruhlar						
Biokimyoviy ko'rsat-kichlar	Sog'lom	Nazorat	1:1:1	1:1:2	1:1:3	Kardio-leks
AST, U/l	54,0±2,08	64,6±2,5* p < 0,005	56,2±0,8** p < 0,005	58,2±2,3** p < 0,005	54,6±1,65** p < 0,005	58,6±3,3** p < 0,05
ALT, U/l	27,3±0,87	62,3±12,8* p < 0,005	54,6±4,3** p>0,05	55,3±4,3** p>0,05	46,2±4,9** p < 0,05	60,8±20,5** p > 0,05
SRB, mg/l	5,0±0,39	32,3±1,18* p < 0,005	29,4±1,4** p < 0,005	31,2±0,9** p=0,05	29,2±0,43** p < 0,005	32,1±0,67** p > 0,05
KFK mkat/l	198,7±12,1	2807,8±564,3* p < 0,005	1008,2±47,7** p < 0,005	1478,2±58,7** p < 0,005	962,8±417,3** p < 0,005	1472±444,9** p < 0,005
Qondagi glyukoza m.mol/l	3,79±0,34	6,13±0.55* p < 0,005	5,2±0,68** p=0,05	6,1±0,75** p>0,05	4,2±0,38** p < 0,005	5,5±0,73** p > 0,05
Troponin I	-	+	-	-	-	-
PV	21,1±2,0	14,5±1,2* p < 0,005	18,5±1,2** p < 0,005	16,5±1,2** p=0,05	22,0±1,5** p=0,05	25,6±1,4** P=0,05
Fibrinogen	409±35	614±56,0* p < 0,005	578±46,0** p <	554,0±36,0**	516±28,0** p < 0,005	627±48,088**

			0,005	p < 0,005		p < 0,005

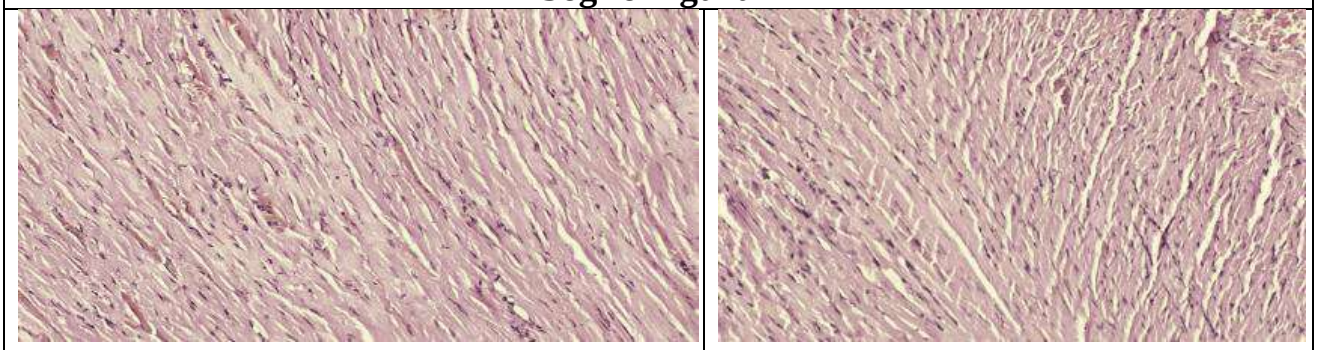
Nazorat hayvonlarida ALT darajasi 64,6 ± 2,5 U/l ni tashkil etdi, bu me'yordan 19,6% ga yuqori bo'lib, jigar va yurak hujayralarining shikastlanishini ko'rsatadi. «Kardioleks»ni qo'llash ALT darajasini 8% ga, fitoaralashma esa sog'lom guruh bilan taqqoslanadigan qiymatlargacha (54,6 ± 1,65 U/l) pasaytirdi, bu uning kuchli himoya ta'siridan dalolat beradi. Nazorat guruhida AST darajasi 128,2% ga oshdi, bu yurak to'qimalarining shikastlanishini tasdiqlaydi. Fitoaralashmani qo'llash nazoratga nisbatan o'rtacha o'sishga (38,3%) olib keldi, bu uning yurakni himoya qilish salohiyatini ko'rsatadi.

Nazorat guruhida SRO darajasi 32,3 ± 1,18 mg/l gacha ko'tarildi, bu yallig'lanishni ko'rsatadi va fitoaralashma uni 9% ga kamaytirdi (29,4 ± 0,43 mg/l), bu yallig'lanishga qarshi ta'sirni ko'rsatadi. Nazorat guruhida glyukoza darajasi me'yordan 61,7% ga yuqori bo'ldi, fitoaralashma esa uni 31,5% ga kamaytirdi (4,2 ± 0,38 mmol/l), bu uning oshqozon osti bezi β-hujayralarining tiklanishiga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi. Nazorat guruhidagi KFK darajasi 2807,8 ± 564,3 mkat/l gacha sezilarli darajada oshdi, bu yurak to'qimalarining shikastlanishini ko'rsatadi. Fitoaralashma qo'llanilgan guruhda KFK darajasi 962,8±417,3 mkat/l gacha pasaydi, bu yurak shikastlanishining sezilarli darajada kamayishini tasdiqlaydi.

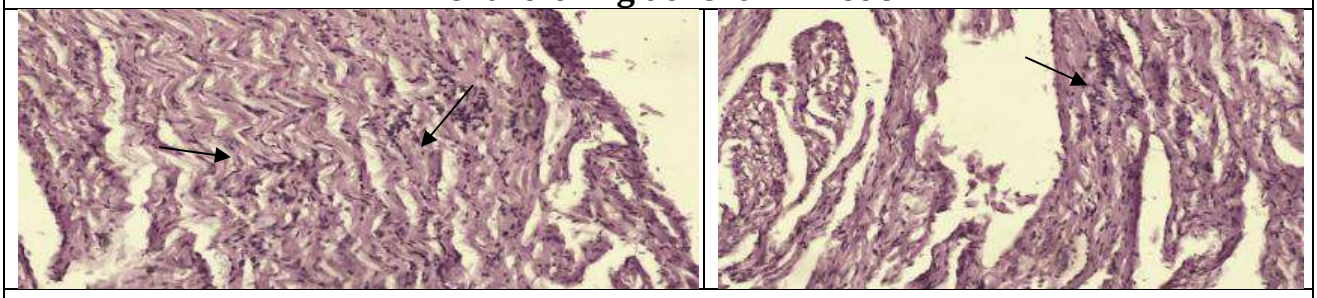
Nazorat guruhida protrombin vaqti 14,5 ± 1,2 soniyagacha kamaydi, bu qon ivishining tezlashishini ko'rsatadi va fibrinogen darajasi 614 ± 56,0 mg/dl gacha oshdi, bu yallig'lanishni tasdiqlaydi. Fitoaralashma qo'llanilgan guruhda PV 22,0±1,5 soniyagacha oshdi va fibrinogen darajasi 516±28,0 mg/dl gacha kamaydi, bu fitoaralashmaning yallig'lanishga qarshi ta'sirini ko'rsatadi. «Kardioleks» guruhida PV 25,6 ± 1,4 soniyani, fibrinogen darajasi esa 627 ± 48,1 mg/dl ni tashkil etdi, bu ham preparatning yallig'lanishga ta'sirini ko'rsatadi. Shunday qilib, fitoaralashma qon ivish parametrlarini samarali normallashtiradi va sezilarli yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega, bu esa uni miokarditda samarali vositaga aylantiradi.

Troponin I faqat nazorat guruhida ajralib chiqdi, bu miokardning shikastlanishini tasdiqlaydi. Boshqa guruhlarda troponin I darajasining oshishi kuzatilmadi, bu miokardning tiklanishini ko'rsatadi. Intakt guruhning gistologik tekshiruvi miokardning normal tuzilishini ko'rsatadi: yadrolari markazda joylashgan kardiomiotsitlar, shish yoki infiltratsiya belgilari yo'q, qon tomirlari saqlangan holda. Adrenalinli miokarditda gipertrofiya, kardiomiotsitlar distrofiyasi, gialinoz, limfotsitar infiltratsiya, to'qimaning bo'shashganligi, mushak tolalarining to'lqinsimon deformatsiyasi kuzatiladi, bu yurak ritmining buzilganligidan dalolat berishi mumkin. 3-guruhda kardiomiotsitlarning o'rtacha gipertrofiyasi va distrofiyasi, ko'ndalang chiziqlarning saqlanishi, arteriyalarning to'laqonligi va endoteliy proliferatsiyasi qayd etildi. «Kardioleks» taqqoslash preparatida ham kardiomiotsitlarning gipertrofiyasi va distrofiyasi, tolalarning bo'shashishi, ko'ndalang chiziqlarning saqlanishi, arteriyalarning to'laqonligi va endoteliy proliferatsiyasi qayd etildi.

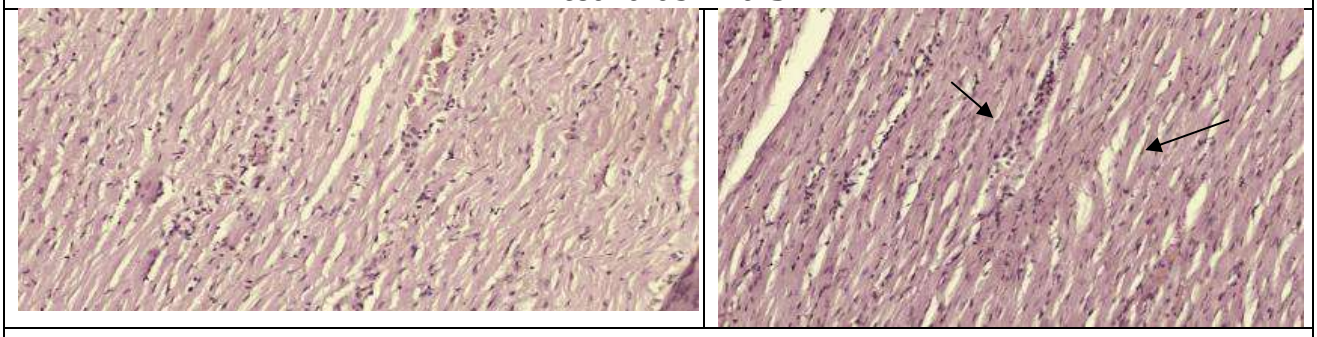
Sog‘lom guruh



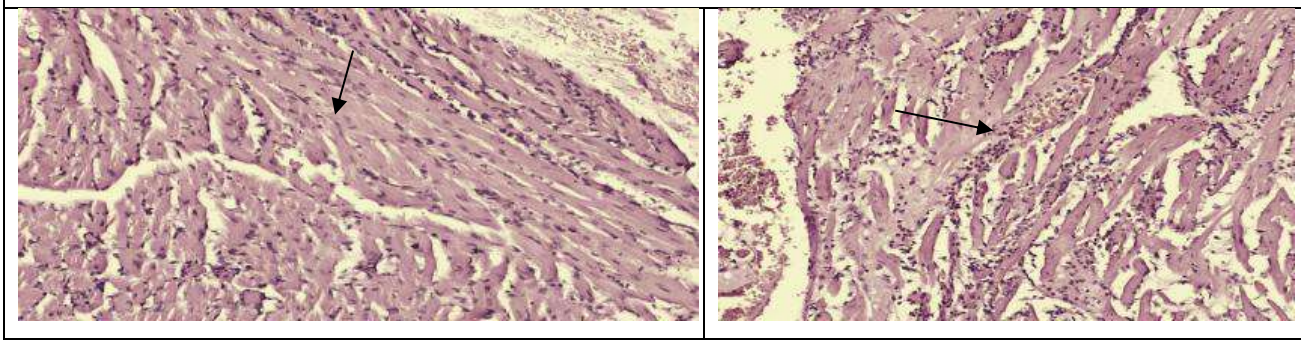
Miokarditning adrenalin modeli



Fitoaralashma 3



Kardioleks



2-rasm. Adrenalin bilan chaqirilgan miokarditda fitoaralashma 3 ning miokard gistologik ko‘rinishiga ta’siri (Gematoksilin-eozin bo‘yog‘i. Ob.10 ok.40).

Fitoaralashma-3ning o‘tkir zaharlilik sinfi aniqlandi, fitoaralashmaning o‘tkir zaharlilikni ko‘rsatkichi past va nisbatan zararsiz modda sifatida tasniflandi (VI zaharlilik sinfi).

Xulosalar:

1. *Leonurus turkestanicus, Crataegus turkestanica va Gnaphalium uliginosum L.* o‘simlik ekstraktlarining asosiy komponentlari aniqlangan. Ularning tarkibida biologik faol polifenol birikmalar, jumladan, rutin, giperozid va xlorogen kislotasi aniqlangan bo‘lib, bu ushbu o‘simliklarning kardiohimoya vositalari manbai sifatidagi salohiyatini ko‘rsatadi.
2. Tadqiq qilingan ekstraktlar va ularning fitooklamlari *in vivo* sharoitida, adrenalin bilan induktsiyalangan miokardit, normobarik gipoksiya va oksidlovchi stress modellarida kuchli kardiohimoya ta’siriga ega ekanligi aniqlandi. Eng samarali ta’sir 1:1:3 nisbatdagi komponentlardan iborat bo‘lgan fitooklama №3 tomonidan ko‘rsatildi. U laboratoriya hayvonlarining umr davomiyligini maksimal darajada oshirishga va malon dialdegid (MDA), qon glyukozasi, aminotransferazlar faolligi (ALT, AST), troponin I va kreatinfosfokinaza (KFK) darajasini ishonchli darajada kamaytirishga erishdi.
3. Ekstraktlarning asosiy komponentlari ta’sirining ehtimoliy mexanizmlari aniqlangan. Kaltsiy kanallari va tomir tonusiga ta’sir *in vitro* tajribalarda kalamushlarning aorta preparatlari yordamida va konduktometriya usuli bilan qayd etilgan. *in silico* modellashtirish natijalari ushbu birikmalarning L-turi kaltsiy kanallariga (VGCC) yuqori affinitetga ega ekanligini ko‘rsatdi, bu ularning farmakologik faolligining molekulyar asoslarini taxmin qilishga imkon beradi.
4. Farmakologik skrining ma’lumotlari va asosiy komponentlarning ta’sir mexanizmlariga asoslanib, kuchli kardiohimoya salohiyatiga ega fitoaralashma №3 ishlab chiqildi. Ushbu fitooklama yurak-qon tomir tizimi buzilishlarining asosiy patofiziologik bo‘g‘inlariga yo‘naltirilgan ta’sir ko‘rsatadi: tomir tonusini normallashtiradi, antioksidant ta’sirga ega va kaltsiy kanallarini modulyatsiya qiladi. Bu uning biologik faol qo‘shimchalar va kardiohimoya yo‘nalishidagi funksional mahsulotlar tarkibida qo‘llash uchun istiqbolli ekanligini asoslaydi.
5. Tadqiqot qilingan o‘simlik ekstraktlari va fitoaralashma №3 ning toksikligi baholandi. Toksikologik tadqiqotlar natijalari ularni toksiklik bo‘yicha VI xavf sinfiga kiritishga imkon berdi, bu esa ularning tavsiya etilgan dozalarda nisbatan xavfsizligini tasdiqlaydi.

РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Бокова Анна Александровна

РАЗРАБОТКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

02.00.10 – Биоорганическая химия
03.00.01 – Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером № B2022.2.PhD/B712

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещён на веб-странице Научного совета www.biochem.uz и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyonet.uz.

Научный руководители:	**Арипов Тахир Фатихович** доктор биологических наук, академик **Гайибова Сабина Наримановна** доктор философии (PhD) по биологическим наукам, старший научный сотрудник.
Официальные оппоненты:	**Эргашев Нурали Агзамович** доктор биологических наук, старший научный сотрудник **Шомуродов Шавкат Абдуганиевич** доктор химических наук, старший научный сотрудник
Ведущая организация:	**Институт микробиологии АН РУз**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в __:___ часов на заседании Научного совета DSc.02.30.12.2019.K/B.37.01 при Институте биоорганической химии (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № _____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «__:___» _____ 2025 г.
(реестр протокола рассылки № «_:___» от _____ 2025 г).

Ш.И. Салихов
Председатель разового Научного Совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Н.Р. Хашимова
Ученый секретарь разового Научного Совета по присуждению ученых степеней, д.б.н.

М.Б. Гафуров
Председатель разового Научного Семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире экстракты лекарственных растений становятся важным направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний**,** которые представляют собой группу заболеваний сердца и кровеносных сосудов. Использование растительных экстрактов в биологически активных добавках позволяет избежать сложных синтетических и химических процессов, что способствует более низкой стоимости и экологической чистоте лекарственных средств. Поэтому важно разрабатывать новые местные препараты на основе местного растительного сырья, которые обладают широким терапевтическим действием, не вызывают побочных эффектов и являются более безопасными и экономичными по сравнению с дорогими синтетическими аналогами, имеющими побочные эффекты.

В настоящее время использование экстрактов лекарственных растений в составе биологически активных добавок является очень перспективным направлением. Научные исследования направлены на создание биологически активных добавок, которые содержат множество биоактивных компонентов и обладают широким терапевтическим эффектом благодаря многокомпонентному составу. В этом контексте особое внимание уделяется спектру активных веществ, содержащих флавоноиды, органические кислоты, алкалоиды и фенольные соединения, а также определению их синергетического действия для разработки биологически активных добавок.

В Республике особое внимание уделяется разработке новых, эффективных, импортозамещающих лекарственных препаратов на основе местного сырья, а обеспечение населения качественными биологически активными добавками имеют ряд стратегически важных аспектов, как с экономической, так и с социальной точки зрения. Биологически активные добавки на основе местного сырья, особенно в условиях современной медицины, ориентированной не только на лечение, но и на профилактику, становятся важной частью предотвращения заболеваний. В связи с увеличением случаев заболеваний сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, ожирением, артритом, остеопорозом и другими хроническими заболеваниями, предпринимаются меры, направленные на поддержку организма и улучшение качества жизни. В 4-направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами». В этой связи создание высокоэффективных и дешевых лекарственных средств, конкурентоспособных на мировом рынке, на основе местного растительного сырья имеет важное значение.[2]

Диссертационное исследование служит для выполнения задач,

2 Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

указанных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан УП-5229 «О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической сетью» от 7 ноября 2017 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года ПП№-2640 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Во многих научных центрах современные кардиологические исследования и клинические практики акцентируют внимание на растительных компонентах, которые могут оказывать положительное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы, улучшая её функциональность и защищая от повреждений, вызванных различными заболеваниями, такими как гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульт и инфаркт миокарда. В частности, Kim и соавт. показали, что экстракт гингко билоба проявляет кардиопротекторные свойства благодаря компоненту гинсенозиду, который регулирует работу кальций-зависимых калиевых каналов. Ма и соавт. продемонстрировали, что экстракт *Astragalus membranaceus* (содержит астрагалозид IV) снижает уровни маркера окислительного стресса малонового диальдегида (МДА), поддерживает активность супероксиддисмутазы (СОД) и уменьшает повреждение клеток миокарда, вызванное свободными радикалами.

В нашей Республике на основе работ Н.А. Мадатова создана технология производства таблеток «Леоком» из экстракта пустырника, которые могут заменить зарубежные препараты.

Однако, несмотря на многочисленные исследовательские работы, научно-доказательная база использования экстрактов в качестве кардиопротекторов развита слабо, хотя такие исследования могут расширить обоснования применения экстрактов лекарственных растений для терапии широкого спектра заболеваний.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках проекта ПЗ-2020102914 «Создание нового эффективного лекарственного препарата для сердечно-сосудистой системы на основе лекарственных растений *Herba leonuri, Gnaphalii uliginosi herba, Chamomillae recutitae flores, Crataégus sanguínea*» (2022 – 2024 гг.).

Целью исследования является изучение кардиопротекторного действия экстрактов пустырника туркестанского, боярышника туркестанского, сушеницы топяной, установление активных метаболитов и их механизмов действия, а также разработка биологически активной добавки кардиопротекторного действия на их основе.

Задачи исследования:

Идентификация мажорных компонентов исследуемых растительных экстрактов;

- определение кардиопротекторного действия исследуемых растительных экстрактов на моделях адреналин-индуцируемого миокардита, нормабарической гипоксии и окислительного стресса в условиях *in vivo*;
- оопределение механизмов действия мажорных компонентов исследуемых экстрактов на препаратах аорты крыс и методом кондуктометрии в условиях *in vitro*, а также методами компьютерного моделирования в условиях *in silico;*
- разработка биологически активной добавки кардиопротекторного действия и целенаправленного влияния на физиологические процессы.

Объектами исследования являются экстракты лекарственных растений: Пустырник туркестанский; Боярышник туркестанский; Сушеница топяная, их фитосмеси; препараты аорты крыс, митохондрии печени крыс, перекисное окисление липидов, биохимические показатели крови и показатели коагулограмм, вторичные метаболиты.

Предметом исследования являются кардиопротекторные свойства экстрактов, подбор соотношений экстрактов для получения фитосмеси с максимальной терапевтической активностью, влияния экстрактов и фитосмеси на препараты аорты крыс, биохимические показатели крови, выживаемость экспериментальных животных в условиях нормабарической гипоксии, оксилительный стресс.

Методы исследования. В ходе исследования использованы современные методы биоорганической химии, биохимии и биофизики, такие как дифференциальное центрифугирование, УФ-спектроскопия, оптическая микроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, методы компьютерного моделирования.

адреналин таъсирида пайдо бўлган миокардитда креатинфосфокиназа (КФК) ва С-реактив оқсил (СРБ) даражасини пасайтириш учун экстрактларнинг оптимал дозалари илк бор аниқланди; экстрактларнинг оксидланиш стрессини камайтиришда юқори самараси аниқланди, уларнинг антиоксидант ва антирадикал таъсир механизми белгилаб берилди;
экстрактларнинг вазорелаксант (томирни бўшаштирувчи) таъсир механизми аниқланди, у ҳужайрадаги кальций каналларини ингибитсия қилиш ва эркин кальцийни боғлашда намоён бўлади;
экстрактларни перорал қабул қилганда нормобарик гипоксия шароитида ҳайвонларнинг омон қолиш даражаси ошгани қайд этилди;
ўрганилган экстрактлар асосида кардиопротектор хусусиятлари яхшиланган биологик фаол қўшимча ишлаб чиқилди.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определены оптимальные дозы экстрактов для снижения уровня креатинфосфокиназы (КФК) и С-реактивного белка (СРБ) при миокардите, вызванном адреналином;

выявлена высокая эффективность экстрактов в снижении оксидативного стресса, установлен механизм их антиоксидантного и антирадикального действия;

установлен механизм вазорелаксирующего действия экстрактов, заключающийся в ингибировании кальциевых каналов в клетке и связывании свободного кальция;

доказана увеличение выживаемости животных в условиях нормобарической гипоксии при пероральном введении экстрактов;

разработана биологически активная добавка с улучшенными кардиопротекторными свойствами на основе изученных экстрактов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены основные биологически активные компоненты экстрактов пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus*, LT), боярышника (*Crataegus turkestanica*, CT) и сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum*, GU), что позволило оптимизировать состав биологически активной добавки и целенаправленно воздействовать на физиологические процессы;

фитохимический анализ подтвердил наличие таких биологически активных компонентов, как рутин, яблочная и хлорогеновая кислоты, гиперозид, цинарин и трицин, что свидетельствует о высокой биологической активности экстрактов;

установлена оптимальная доза фитосмеси — 100 мг/кг — для достижения максимального терапевтического эффекта, а также соотношение экстрактов в фитосмеси — 1:1:3 (LT:GU:CT);

гистологическое исследование выявило выраженную адаптивную реакцию сердечной ткани на применение фитосмеси, свидетельствующую о поддержании функциональной активности кардиомиоцитов, что указывает на активизацию сосудистых процессов и улучшение микроциркуляции;

установлен класс токсичности фитосмеси, который составил VI, что соответствует веществам с низким уровнем токсичности.

Достоверность результатов исследований подтверждается тем, что они получены с применением современных физико-химических, биохимических и биофизических методов и приборов. Подтверждением достоверности полученных данных служит заключение экспертов при опубликовании результатов этих исследований в рецензируемых научных журналах. Для статистической обработки достоверности различий в сравниваемых показателях использовали коэффициент Стьюдента, компьютерные программы Origin 6.1 (OriginLab Corporation, США), Graph Pad Prism 8 (GraphPad Software, США).

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определены кардиопротекторные свойства экстрактов растений. Установлен механизм биологической активности полифенольных кислот, флавоноидов, танинов и сапонинов в экстрактах, а также выявлено эффективное количественное соотношение фитосмеси, обладающей противовоспалительным действием, восстанавливающей функцией β-клеток

поджелудочной железы, способствующей снижению уровня КФК и увеличению протромбинового времени. *In silico* моделирование подтвердило высокую аффинность основных компонентов экстрактов к кальциевым каналам L-типа (VGCC), что позволяет предположить молекулярные основы их фармакологической активности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке биологически активной добавки с выраженным кардиопротекторным эффектом. Установление класса токсичности экстрактов позволило подтвердить их безопасность при применении в терапевтических дозах. Оптимальные дозировки и соотношения экстрактов могут быть использованы для создания новых фармацевтических препаратов, направленных на профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. На основе исследованных экстрактов разработана технологическая инструкция на биологически активную добавку с выраженным кардиопротекторным действием.

Внедрение результатов исследований.

На основании проведённых исследований кардиопротекторного действия экстрактов:

Результаты по установлению фитохимического состава экстрактов и структуры их компонентов были использованы в рамках проекта *«Lipid-based nanosystems for biomedical applications»* кафедры биохимии и молекулярной биологии Университета Автономии Барселоны, Испания (справка Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Biochemistry and Molecular Biology от 19 ноября 2024 года). В результате была выявлена зависимость между структурой фитокомпонентов и их биологической активностью.

Результаты оценки кардиопротекторного действия исследованных экстрактов, а также оптимизация соотношений компонентов были использованы для разработки технологической инструкции на биологически активную добавку *«Herbal Cardio Harmony»*, утверждённой Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (ТУ 03535393-55:2024 от 14 ноября 2024 года, № 31-8/1082). В результате позволили организовать производства биологической активной добавки *«Herbal Cardio Harmony»*.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований были обсуждены на международных и республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 научных статьи в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации и 11 тезисов опубликованных в международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 17,9 миллионов ежегодных смертей. Поэтому не будет преувеличением сказать, что ССЗ оказывают значительное глобальное бремя на экономику развивающихся стран во всем мире. Разработка отечественных препаратов на основе местного растительного сырья актуальна как с экономической, так и с социальной точки зрения, поскольку такие средства способствуют профилактике заболеваний и поддержанию здоровья населения. В Республике Узбекистан активно развиваются фармацевтическая промышленность и производство биологически активных добавок (БАД), что поддерживается государственной стратегией по импортозамещению и обеспечению населения качественными и доступными лекарствами. В этом контексте создание эффективных и экономически выгодных препаратов на основе местных растительных экстрактов имеет важное значение для развития здравоохранения и повышения качества жизни.

В первой главе диссертации «Стресс и сердечно-сосудистые заболевания: вызовы современности» представлен обзор литературы, включающий статистику по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССЗ) в Узбекистане и в мире. По данным World of Statistics (2023), Узбекистан входит в пятёрку стран по смертности от ССЗ. Также рассмотрены причины возникновения заболеваний сердечно сосудистой системы. Представлены данные по использованию биологически активных добавок в таких странах, как США и Япония, уровень потребления БАД охватывает до 90% населения страны (в Европе в среднем 50%). Приведены примеры лекарственных растений с кардиопротекторным действием произрастающие на территории Узбекистана. Также описаны лекарственные растения, использованные для создания фитосмеси, такие как: Пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus),* Боярышник (*Crataegus turkestanica),* Сушеница топяная или болотная (*Gnaphalium uliginosum L.)*

Во второй главе «Инструментальные методы анализа (материалы и методы)» описаны аппаратура и реагенты, использованные в диссертационных исследованиях, представлены методы исследования антирадикальной и антигипоксантной активности. Метод ВЭЖХ.

Также, представлены методы нормоборической гипоксии, вазарелаксантного действия экстрактов, а также биохимические и гистологические методы.

В третей главе «Результаты и обсуждение фитохимическая характеристика растительных экстрактов и их биологическая активность». Был определен качественный состав экстрактов, Пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus) LT,* Боярышник (*Crataegus turkestanica) CT,* Сушеница топяная (*Gnaphalium uliginosum L.) GU* были выявлены – полифенольные кислоты, танины, флавоноиды, сапонины. Также определен количественный состав (n=10), содержание общих флавоноидов в LT

58,73±2,9 в GU 21,7±1,1 и CT 33,1±1,7 в эквиваленте мг кверцетина/г экстракта. Содержание общих танинов в LT 323,50±16,2, в GU 240,83±12,0, CT 242,21±12,1 в эквиваленте мг эпигаллокатехина/г экстракта. Содержание сапонинов в экстракте LT 0,769±0,04, в экстрактах GU и CT содержат около 0,05 мг глицирризиновой кислоты/г экстракта. Наименьшее количество полифенольных кислот было в экстракте GU 169,98±8,5, а наибольшее – в экстрактах LT 244,92±12,2 и CT 246,03±12,3, в эквиваленте мг галловой кислоты/г экстракта.

Методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и Масс-спектрометрии для экстракта LT были выявлены несколько выраженных пиков в области УФ-спектра 269 нм: пик с временем удержания 39,783 мин (22,93%), 18,382 мин (12,62%), 52,119 мин (11,30%) и 34,114 мин (11,16%) от общего состава экстракта. С помощью Масс-спектрометрии было установлено, что пик при Rt 34,114 мин соответствует рутину, пик при Rt 18,382 мин — яблочной кислоте (А), а пик при Rt 52,119 мин — хлорогеновой кислоте. Подобные результаты были получены Zagurskaya при анализе состава пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus L.)* и Kuchta, при исследовании биологически активных фенольных кислот *Leonurus japonicus, Leonurus cardiaca, Leonotis leonurus.*

На хроматограмме экстракта CT наблюдаются два выраженных пика в области УФ-спектра 254 нм: пик с временем удержания 34,071 мин (10,14%) и 49,025 мин (32,62%). С использованием стандартов рутина и гиперозида (Sigma-Aldrich) было установлено, что пик при Rt 34,071 мин соответствует рутину, а пик при Rt 49,025 мин — гиперозиду.

На хроматограмме экстракта GU зафиксировано несколько выраженных пиков в области УФ-спектра 269 нм с временами удержания: 18,414 мин (22,06%), 34,152 мин (10,63%), 39,821 мин (21,20%) от общего состава экстракта. С помощью МАСС-спектрометрии было установлено, что пик при Rt 18,414 мин соответствует хлорогеновой кислоте, пик при Rt 34,152 мин — цинарину, а пик при Rt 39,821 мин — трицину. Полученные результаты соответствуют данным Shikov A.N. и Rastrelli L.

Были определены параметры острой токсичности лекарственных экстрактов. Полученные результаты указывают на то, что экстракты LT, GU и CT имеют низкую острую токсичность и классифицируются их как относительно безвредные вещества (VI класс токсичности).

В таблице 1 представлены результаты экспериментов по адреналин-индуцированному миокардиту у крыс. Наибольшее снижение уровня КФК наблюдалось при применении LT (более 60%), без статистически значимых различий между дозами 100, 200 и 400 мг/кг. Подобное снижение было зафиксировано и для экстрактов CT и GU: КФК снизился на 47% и 65% соответственно, без значимых различий между дозами. Препарат «Kardioleks» также снизил уровень КФК на 47%. Статистически значимое снижение уровня СРБ наблюдалось при применении LT и GU (до 10%), при этом «Kardioleks» снизил уровень СРБ только на 3%, а CT на 6% (при дозе 400 мг/кг). Экстракт GU также снизил уровень глюкозы в крови с 6,13 до 4,2 ммоль/л при дозе 200

мг/кг. Исследования показали, что экстракты эффективно снижают уровень КФК, что может свидетельствовать о мембраностабилизирующем действии их компонентов.

Таблица 1

Интегральные показатели у экспериментальных крыс при адреналин-индуцированном миокардите (mean±SD; n=6) (*p<0.05 относительно интакта; #p<0.05 относительно контроля)

Показа-тели	Иинтактная	Контрольная	LT			CT			GU			Kardio-leks
			100	200	400	100	200	400	100	200	400	300
АЛТ, U/l	54,0±2,08	64,6±2,5*	61,2±0,8	58,2±0,8#	56,0±1,5#	61,2±2,3	60,4±1,7	58,2±1,2#	65,1±2,7	63,1±2,7	57,5±1,8#	58,6±3,3#
АСТ, U/l	27,3±0,87	62,3±12,8*	71,6±4,3	54,6±4,3	54,0±2,5	67,6±4,3	57,6±1,3	55,6±1,5	75,6±4,7	58,6±4,7	53,0±3,5	70,8±20,5
СРБ, мг/л	5,0±0,39	32,3±1,18	30,2±1,4#	29,2±1,4#	29,6±1,4#	33,2±0,9	31,0±0,4	30,2±0,7#	30,2±0,82#	29,1±0,75#	29,1±0,82#	31,2±0,67
КФКмкат/л	198,7±12,1	2807,8±564,3*	1002,2±47,7#	908,2±47,7#	1012,5±47,7#	1517,2±58,7#	1504,2±18,3#	1478,2±28,7#	1096,4±64,7#	1024,4±64,7#	1026,4±14,2#	1472±444,9#
Глюкоза м.моль/л	3,79±0,34	6,13±0.55*	5,4±1,2	5,2±0,68	5,1±0,8	6,0±0,8	5,8±0,5#	5,5±0,75	5,2±1,2	4,2±0,81#	4,9±1,2	5,5±0,73

Также была изучена ингибирующая активность экстрактов по отношению к окислительному стрессу in *vivo*. Введение аллоксана вызывало повышение уровня МДА, одного из маркеров окислительного стресса, в гомогенатах сердца. На 14 день уровень МДА в контрольной группе увеличился с 36,8±3,62 нмоль/л до 95,6±8,5 нмоль/л. Пероральное введение экстрактов в течение 2 недель снизило уровень МДА в гомогенате сердца в экспериментальных группах. Наибольшее снижение было зафиксировано у экстрактов LT и GU: 66,5±2,4 нмоль/л и 69,5±1,8 нмоль/л соответственно. Для подтверждения ПОЛ-ингибирующей активности экстрактов была проведена серия экспериментов *in vitro* (M±m; n=6) ($p<0.0001$) с использованием системы Fe^{3+}-аскорбат. Экстракты проявили дозо-зависимое ингибирование ПОЛ: GU и LT ингибировали до 80% ПОЛ, при концентрации 700 мкг/мл активность стабилизировалась. Экстракт CT ингибировал ПОЛ до 40%, при дальнейшем увеличении концентрации эффект не изменялся. Результаты проведенных экспериментов, выполненных с использованием методов определения Fe^{2+}-хелатирующей активности, общей антиоксидантной активности, ДФПГ и уровня малонового МДА, показали, что все исследованные экстракты обладают выраженной антиоксидантной активностью. Результаты приведены в (Таб .2).

Таблица 2

Антиоксидантной активности экстрактов

Экстракт	*CT*	*GU*	*LT*
Fe^{2+} хелатирующая активность	0.095±0.006	0.1295±0.007	0.0766±0.006
Общая антиоксидантная (восстановительная) активность	150,24±11,2	196,94±15,1	2699,11±25,8
ДФПГ (IC_{50})	73,11±2,7	54,96±1,4	224,58±19,5

Так, экстракты LT, CT и GU демонстрируют ингибирующую активность против окислительного стресса, восстанавливая адреналиновые поражения кардиомиоцитов, снижая уровень КФК через ингибирование перекисного окисления липидов. Экстракты действуют как хелаторы ионов переходных металлов и тормозят цепочку образования свободных радикалов. В модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией экстракты LT (120 мг/кг) и GU (60 мг/кг) увеличили время выживания на 26,5% и 34% соответственно. Препарат «Kardioleks» повысил выживаемость на 19,9%.

Все экстракты обладают доза-зависимым релаксантным действием на аорту, подавляя KCl–индуцированные сокращения. Сила сокращений при концентрации экстрактов 5 мкг/мл снижается на 5±2,2% (LT), 4±2,6% (CT) и 5±3,1% (GU). При концентрации 80 мкг/мл сила сокращения снижается до 69±2,8% (LT), 74±2,9% (CT) и 82,4±3% (GU). IC50 для LT, CT и GU составляют 45, 37,8 и 31 мкг/мл соответственно.

Экстракты подавляют сокращения, индуцированные $CaCl_2$, что указывает на блокаду Ca^{2+}L–каналов. В экспериментах с верапамилом эффекты экстрактов ослабляются на 10,5–15,7%. Это подтверждает роль Ca^{2+}L–каналов в их релаксантном действии. Также экстракты эффективно подавляют сокращения, индуцированные фенилэфрином, что связано с блокадой Ca^{2+}R-каналов, через которые ионы Ca^{2+} поступают в гладкомышечные клетки. Эксперименты с фентоламином подтверждают участие Ca^{2+}R-каналов в релаксантном эффекте экстрактов.

Для подтверждения механизма вазорелаксантного действия экстрактов было проведено молекулярное моделирование с использованием AutoDock Vina. Исследовались взаимодействия основных компонентов экстрактов (рутину, гиперозиду) с субъединицей α1 кальциевого канала VGCC, который регулирует его активность. Верапамил использовался как эталонный ингибитор. Программа предложила восемь возможных конформаций для взаимодействия компонентов с кальциевым каналом (Рис. 1).

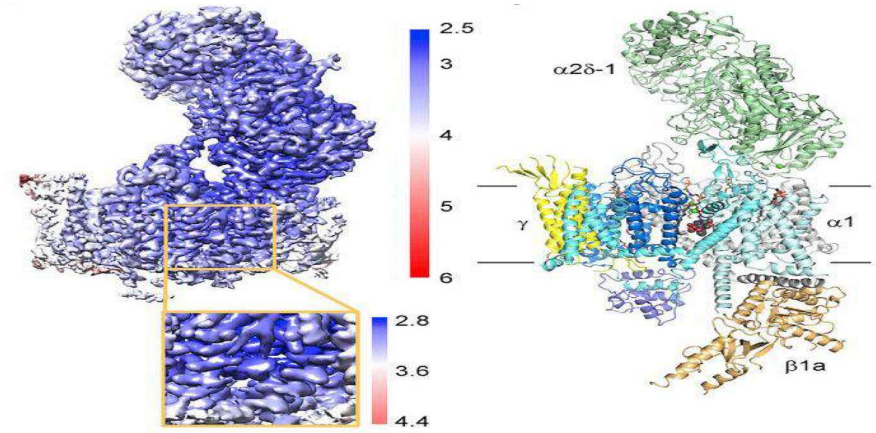


Рис 1. Моделирование взаимодействий экстрактов с кальциевым каналом VGCC.

Верапамил продемонстрировал энергию связывания -6,8 ккал/моль (Таб.3.8). Примечательно, что два идентифицированных фитохимических вещества показали более благоприятные энергии связывания в диапазоне от -11,9 до -6,9 ккал/моль (Таб.3.8). Среди лучших совпадений рутин продемонстрировал наивысшую аффинность связывания (-11,9 ккал/моль), за ним следует с энергией связывания -10,9 ккал/моль, установив водородную связь с остатком Gln1033 (Таб.3 и Рис .1).

Таблица 3.

Энергия связывания мажорных компонентов исследованных экстрактов с потенциал-зависимым кальциевым каналом.

Молекулы	Энергия связывания, ккал/моль							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Рутин	-5.98	41.33	-8.75	-7.3	-0.45	-6.57	4.77	-6.57
Яблочная кислота	-5.24	13.07	-8.23	-7.61	-0.62	-2.47	2.98	-2.47

Гиперозид	-6.82	-10.03	-10.4	-10.1	-0.3	-2.3	-3.58	-2.3
Хлорогеновая кислота	-2,98	44,33	-5,75	-4,3	2,55	-3,57	7,77	-3,57
Цинарин	-3,24	15,07	-6,23	-5,61	1,38	-0,47	4,98	-0,47
Трицин	-5,82	-9,03	-9,4	-9,1	0,7	-1,3	4,58	-1,3
Хинная кислота	-4,32	-7,21	-6,24	-7,89	-1,12	1,74	2,91	-1,22
Верапамил	-6,97	-7,67	-7,12	-7,54	0,45	0,65	-1,25	-3,47

Полученные данные предполагают, что рутин занимает аналогичный связывающий карман, что и верапамил, что потенциально способствует его высокой связывающей аффинности и указывает на его перспективный потенциал в качестве ингибитора субъединицы VGCC α-1. Также были изучены комплексообразующие свойства экстрактов. Так, анализ экспериментальных кривых кундуктометрического титрования показывает, что с увеличением концентрации исследуемых экстрактов электропроводность раствора, содержащего катионы металлов, линейно возрастает. При определённом соотношении концентрации экстрактов к концентрации двухвалентных катионов наблюдается снижение угла наклона кривой. Полученные результаты свидетельствуют о способности исследованных экстрактов функционировать как комплексующие агенты для двухвалентных катионов, что, в свою очередь, может способствовать расслаблению гладкомышечных клеток аорты.

В четвертой главе «Создание фитосмеси на основе экстрактов лекарственых растений». Было изучено влияние фитосмеси экстрактов на устойчивость мышей к нормобарической гипоксии. Поскольку все экстракты проявили статистически значимое снижение интегральных показателей при дозе 100 мг/кг у экспериментальных животных при адреналин-индуцированном миокардите, было решено использовать соотношение экстрактов 1:1:1 (LT:GU:CT) при дозе 100 мг/кг. Кроме того, поскольку снижение уровня С-реактивного белка наблюдалось с доз 100 мг/кг у экстрактов LT и GU, и 400 мг/кг у экстракта CT, было решено увеличить содержание именно CT в фитосмеси в следующем соотношении (LT:GU:CT) – 1:1:2, 1:1:3, 1:1:4.

В (Таб. 4.) представлены данные о продолжительности жизни мышей.

Таблица 4

Влияние фитосмесей экстрактов на продолжительность жизни мышей при нормобарической гипоксии (mean±SD; n=5) (*p<0.05 относительно интакта)

Группы	Продолжительность жизни мышей, мин.	Продолжительность жизни мышей, %
Интактная	18,1±1,1	
Фитосмесь 1 (LT:GU:CT – 1:1:1)	19,3±1,5	7,2
Фитосмесь 2 (LT:GU:CT – 1:1:2)	21,3±0,5*	17,6

Фитосмесь 3 (LT:GU:CT – 1:1:3)	26,4±2,4*	45,8
Фитосмесь 4 (LT:GU:CT – 1:1:4)	22,3±0,5*	23,2
Kardioleks (300 мг/кг)	21,9±0,5*	19,9

Согласно данным представленным в (Таб. 4.) Фитосмесь 1 увеличивает продолжительность жизни на 7,2% (19,3 ± 1,5 мин), фитосмесь 2 — на 17,6% (21,3 ± 0,5 мин), фитосмесь 3 — на 45,8% (26,4 ± 2,4 мин), а фитосмесь 4 — на 23,2% (22,3 ± 0,5 мин). Результаты показывают, что фитосмеси 2, 3 и 4 значимо повышают устойчивость к гипоксии, с наибольшим синергетическим эффектом у фитосмеси 3. В связи с этим в следующих экспериментах было решено исключить соотношение 1:1:4.

Также было изучено влияние фитосмеси на адреналин-индуцированное поражение миокарда *in vivo* (Таб. 5).

Таблица 5

Влияние фитосмесей на биохимические показатели при адреналин индуцированном поражении миокарда. (mean±SD; n=6) (*p<0.05 относительно интакта)

Группы						
Биохимические показатели	Интактная	Контрольная	1:1:1	1:1:2	1:1:3	Kardioleks
АСТ, U/l	54,0±2,08	64,6±2,5* p < 0,005	56,2±0,8** p < 0,005	58,2±2,3** p < 0,005	54,6±1,65** p < 0,005	58,6±3,3** p < 0,05
ALT, U/l	27,3±0,87	62,3±12,8* p < 0,005	54,6±4,3** p>0,05	55,3±4,3** p>0,05	46,2±4,9** p < 0,05	60,8±20,5** p > 0,05
СРБ, мг/л	5,0±0,39	32,3±1,18* p < 0,005	29,4±1,4** p < 0,005	31,2±0,9** p=0,05	29,2±0,43** p < 0,005	32,1±0,67** p > 0,05
КФК mkat/l	198,7±12,1	2807,8±564,3* p < 0,005	1008,2±47,7** p < 0,005	1478,2±58,7** p < 0,005	962,8±417,3** p < 0,005	1472±444,9** p < 0,005
Глюкоза крови м.моль/л	3,79±0,34	6,13±0.55* p < 0,005	5,2±0,68** p=0,05	6,1±0,75** p>0,05	4,2±0,38** p < 0,005	5,5±0,73** p > 0,05
Тропонин I	-	+	-	-	-	-
ПВ	21,1±2,0	14,5±1,2* p < 0,005	18,5±1,2** p < 0,005	16,5±1,2** p=0,05	22,0±1,5** p=0,05	25,6±1,4** P=0,05
Фибриноген	409±35	614±56,0* p < 0,005	578±46,0** p < 0,005	554,0±36,0** p < 0,005	516±28,0** p < 0,005	627±48,088** p < 0,005

У контрольных животных уровень АЛТ составил 64,6 ± 2,5 U/l, что на 19,6% выше нормы, указывая на повреждение клеток печени и сердца. Применение «Kardioleks» снизило уровень АЛТ на 8%, а фитосмесь — до значений, сопоставимых с интактной группой (54,6 ± 1,65 U/l), что свидетельствует о её выраженном защитном действии. Уровень АСТ в контрольной группе увеличился на 128,2%, что подтверждает повреждение сердечной ткани. Применение фитосмеси привело к умеренному увеличению (38,3%) по сравнению с контролем, что свидетельствует о её потенциале в защите сердца.

Уровень СРБ в контрольной группе повысился до 32,3 ± 1,18 мг/л, что указывает на воспаление, а фитосмесь снизила его на 9% (29,4 ± 0,43 мг/л), показывая противовоспалительный эффект. Уровень глюкозы в контрольной группе был на 61,7% выше нормы, в то время как фитосмесь снизила его на 31,5% (4,2 ± 0,38 ммоль/л), что указывает на её положительное влияние на восстановление β-клеток поджелудочной железы. Уровень КФК в контрольной группе значительно увеличился до 2807,8 ± 564,3 мкат/л, что указывает на повреждение сердечной ткани. В группе с фитосмесью уровень КФК снизился до 962,8 ± 417,3 мкат/л, что подтверждает выраженное уменьшение повреждений сердца.

Протромбиновое время в контрольной группе снизилось до 14,5 ± 1,2 секунд, что указывает на ускорение свертывания крови, а уровень фибриногена увеличился до 614 ± 56,0 мг/дл, подтверждая воспаление. В группе с фитосмесью ПВ увеличился до 22,0 ± 1,5 секунд, а уровень фибриногена снизился до 516 ± 28,0 мг/дл, что указывает на противовоспалительный эффект фитосмеси. У группы “Kardioleks” ПВ составил 25,6 ± 1,4 секунд, а уровень фибриногена — 627 ± 48,1 мг/дл, что также указывает на влияние препарата на воспаление. Таким образом, фитосмесь эффективно нормализует параметры свертываемости крови и обладает значительным противовоспалительным эффектом, что делает её эффективным средством при миокардите.

Тропонин I был выделен только в контрольной группе, что подтверждает повреждение миокарда. В других группах повышение уровня тропонина I не наблюдалось, что указывает на восстановление миокарда.

Гистологическое исследование интактной группы показывает нормальную структуру миокарда: кардиомиоциты с центрально расположенными ядрами, без признаков отека или инфильтрации, сосуды сохранены. При адреналин-индуцированном миокардите наблюдаются гипертрофия, дистрофия кардиомиоцитов, гиалиноз, лимфоцитарная инфильтрация, рыхлость ткани и волнообразная деформация мышечных волокон, что может свидетельствовать о нарушении сердечного ритма. В группе с фитосмесью 3 фиксируется умеренная гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, сохранение поперечной исчерченности, полнокровие артерий и пролиферация эндотелия. У препарата сравнения “Kardioleks” также отмечены гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, рыхлость волокон, сохранение поперечной исчерченности, полнокровие артерий и пролиферация эндотелия.

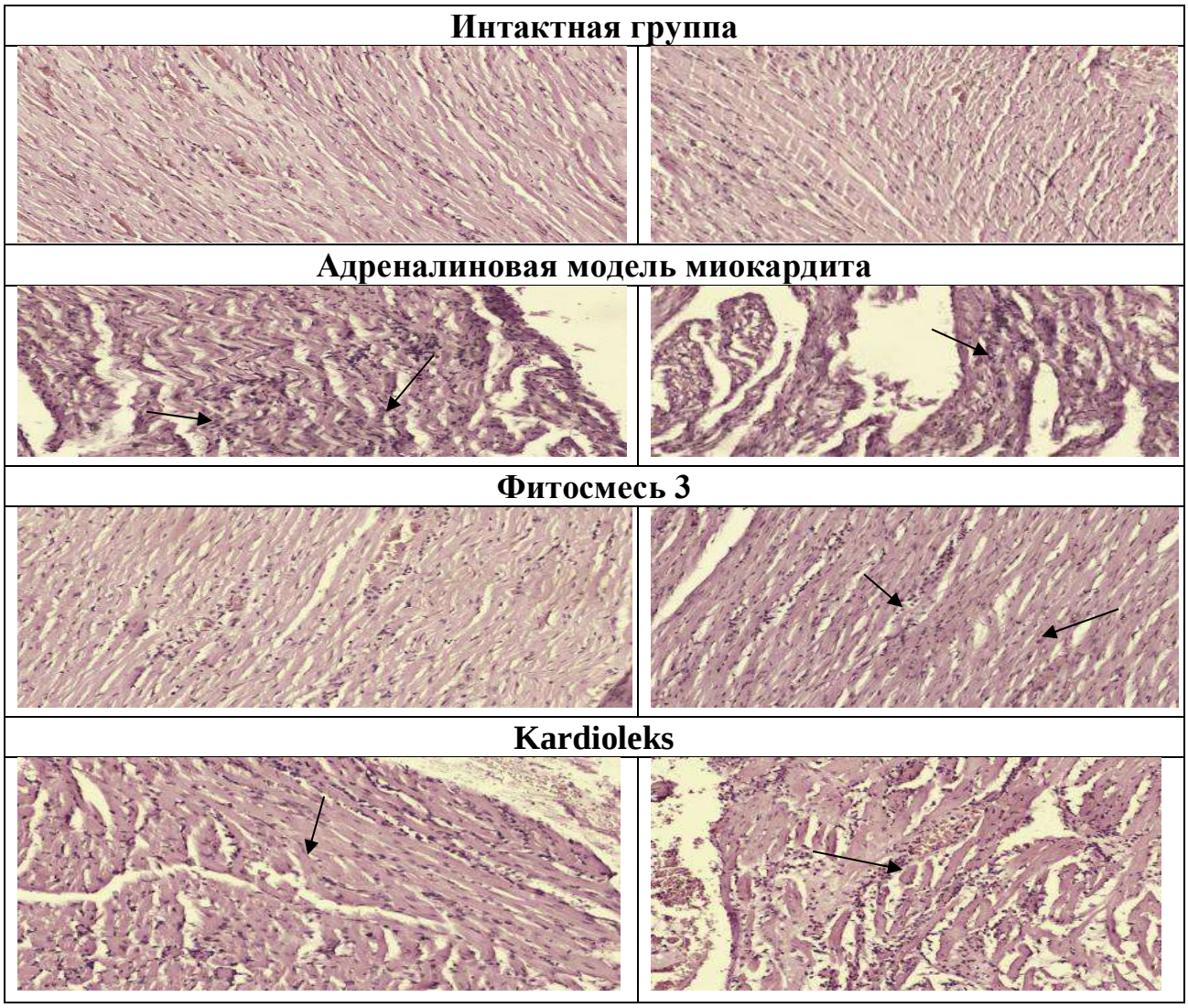


Рис.2. Влияние фитосмеси 3 на гистологическая картина миокарда при адреналин-индуцированном миокардите .Окраска гематоксилин-эозином. Об.10×, ок.40×. (Окраска ГЭ. Об.10ок.40).

Определен класс острой токсичности фитосмеси-3, фитосмесь показала низкую острую токсичность и классифицируется как относительно безвредное вещество (VI класс токсичности).

Выводы:

1. Проведена идентификация основных компонентов растительных экстрактов *Leonurus turkestanicus*, *Crataegus turkestanica* и *Gnaphalium uliginosum* L. В их составе обнаружены биологически активные полифенольные соединения, включая рутин, гиперозид и хлорогеновую кислоту, что свидетельствует о потенциале данных растений в качестве источников кардиопротекторных средств.

2. Установлено, что исследуемые экстракты и их фитосмеси обладают выраженным кардиопротекторным действием в условиях *in vivo* на моделях адреналин-индуцированного миокардита, нормобарической гипоксии и окислительного стресса. Наиболее выраженный эффект продемонстрировала фитосмесь №3 в соотношении компонентов 1:1:3, которая обеспечила максимальное увеличение продолжительности жизни лабораторных животных, а также достоверное снижение уровня малонового диальдегида (МДА), глюкозы крови, активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК).
3. Выявлены предполагаемые механизмы действия основных компонентов экстрактов. В *in vitro* экспериментах с использованием аортальных препаратов крыс и методом кондуктометрии зафиксировано влияние на кальциевые каналы и сосудистый тонус. Результаты *in silico* моделирования подтвердили высокую аффинность указанных соединений к кальциевым каналам L-типа (VGCC), что позволяет предположить молекулярные основы их фармакологической активности.
4. На основании данных фармакологического скрининга и установленных механизмов действия основных компонентов разработана фитосмесь №3, обладающая выраженным кардиопротекторным потенциалом. Данная фитосмесь оказывает направленное воздействие на ключевые патофизиологические звенья сердечно-сосудистых нарушений, включая нормализацию сосудистого тонуса, антиоксидантное действие и модуляцию кальциевых каналов, что обосновывает её перспективность для применения в составе биологически активных добавок и функциональных продуктов кардиопротекторной направленности.
5. Проведена оценка токсичности исследуемых растительных экстрактов и фитосмеси №3. Результаты токсикологических исследований позволили отнести их к VI классу опасности (по классификации токсичности), что подтверждает их относительную безопасность при применении в рекомендованных дозировках.

ON TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE SCIENTIFIC COUNCIL FOR THE SCIENTIFIC DEGREES AWARDING DSc 02/30.12. 2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

Bokova Anna Aleksandrovna

DEVELOPMENT OF A BIOLOGICALLY ACTIVE CARDIOPROTECTIVE ADDIT BASED ON MEDICINAL PLANT EXTRACTS

02.00.10 - Bioorganic chemistry
03.00.01 – Biochemistry

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON BIOLOGICAL SCIENCES

Tashkent – 2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2022.2.PhD/B712.

The dissertation was completed at the Institute of Bioorganic Chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.biochem.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Aripov Tokhir Fatihovich** doctor of biological sciences, academician
	Gayibova Sabina Nureimanovna doctor of philosophy (PhD) in biological sciences, senior research
Official opponents:	
	Ergashev Nurali Agzamovich doctor of biological sciences, senior researcher
	Shomurodov Shavkat Abduganiyevich doctor of chemistry, senior researcher
Leading organization:	**Institute of Microbiology of the Academy of Sciences of Uzbekistan**

Defense will take place on _____ 2025 year _____ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63., e-mail:shsha2@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on «_____» _____2025 year.
(protocol at the register №____ dated «_____» _____2025 year.)

Sh.I.Salikhov
Chairman of one-time scientific council on award of scientific degrees D.B. Sc., academican

N.R.Khashimova
Acting scientific secretary of one-time scientific scientific council on award of scientific degrees D.B.Sc.

M.B.Gafurov
Chairman scientific seminar under one-time scientific council on award of scientific degrees D.B. Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to investigate the cardioprotective effect of extracts Motherwort turkestanica **(*Leonurus turkestanicus*),** Hawthorn turkestanica (*Crataegus turkestanica),* Marsh cudweed (*Gnaphalium uliginosum L.),* to identify active metabolites and their mechanisms of action, and to develop a biologically active supplement with cardioprotective action based on them.

The objects of the research are extracts of medicinal plants: Moth turkestanica; Hawthorn turkestanica; Marsh cudweed, their phytomixtures; ra preparations, rat liver mitochondria, lipid peroxidation, biochemical blood para and coagulogram parameters, secondary metabolites.

Scientific novelty of the research:

-the major components of the studied extracts have been identified;

-the extracts of the indicated plants affect several physiological mechanisms, including a decrease in the levels of creatine kinase and C-reactive protein in adrenaline-induced myocarditis have been established;

-the extracts of the studied plants are highly effective in reducing oxidative stress, which is one of the key factors in the development of many pathologies, including cardiovascular diseases have been established;

-the studied extracts have a vasorelaxant effect, inhibiting calcium channels in cells, binding free calcium and reducing its concentration in the cell have been established;

-an increase in the survival of animals under conditions of oxygen deficiency under the influence of the studied extracts and their phytomixture have been established;

-a biologically active supplement with an improved cardioprotective effect have been developed.

Implementation of research results. Based on the studies of the cardioprotective effect of the studied extracts:

- the results of establishing the phytochemical composition of the studied extracts were used in the work of the Autonomous University of Barcelona, Spain (letter of support dated November 19, 2024). As a result, the data obtained made it possible to study the dependence of the structure of phytocomponents and the biological activity of the extracts;

- the results of determining the cardioprotective effect of the studied extracts, as well as the selection of ratios were used to develop the Technological instructions for the biologically active supplement "Herbal Cardio Harmony", approved by the "Committee of Sanitary and Epidemiological Well-being and Public Health under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan" (Ty 03535393-55: 2024).

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, findings, a list of references. The volume of the dissertation is 106 pages.

E’LON QILINGAN ISHLAR RO‘YXATI

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим, I part)

1. А.А.Бокова., С.Н.Гайибова., У. Г.Гайибов., М.Т.Тураходжаев., Т.Ф.Арипов. Фитохимический скрининг и антирадикальная активность экстарктов растений, произрастающих в Узбекистане/ Universum. Химия и Биология №8 (86) июль -2021. -С. 18-23.
2. Зарипова М.Р., Гайибов У.Г. Бокова А.А., Гайибова С.Н., Арипов Т.Ф. Антиамилолитическая Активность Экстракта *Rhodiola Heterodonta* условиях *in vivo* и *in vitro/* Universum: химия и биология. № 10 (100) 5-октябрь, 2022. -С. 48-53.
3. Бокова А.А., Абдуллаев А.А., Абдуазимова Д.Ш. Сравнительный фитохимический анализ и антиоксидантная активность экстрактов Crataegus Pontica, Gnaphalii Uliginosi Herba, Leonurus Turkestanicus. / Universum: химия и биология. № 12 (102) часть 2 декабрь. 2022.-С.34-39.
4. Бокова А.А., Абдуллаев А.А., Рахмонова Г.Г. Изучение острой токсичности и антиокисдантной активности экстрактов Leonurus Turkestanicus,*Crataegus Sanguinea, Gnaphálium Uliginósum./* “Universum: химия и биология“ 12(114) Москва 2023.- С.10-13.
5. Бокова А.А., Махмудов Р.Р., Омонтурдиев С.З., Гайибова С.Н. Фитохимические, фармакологические и биохимические свойства экстракта Сушеницы топяной (*Gnaphalium Uliginosum* L.): Потенциал для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. “ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ“. Ташкент.№2.2025.-С.68-75.

II часть (II бўлим, II part)

6. Bokova A., Gayibova S.,Vypova N.,Turakhodjaev M.,Aripov T., Hypoglycemic potential of Rhodiola Heterodonta collected In Uzbekistan. Abu Ali ibn Sino and innovations in modern pharmaceuticals” collection of the IV International scientific and practical conference. Tashkent - May 20, 2021.-P. 192.

7. Bokova A., Gayibova S., Turakhodjaev M., Aripov T., The screening analysis of antiradical activity of some plant extracts. Abu Ali ibn Sino and innovations in modern pharmaceutics” collection of the IV International scientific and practical conference. Tashkent - May 20, 2021.-P. 193.

8. Bokova A.A., Zaripova M.R., Gayibova S.N., Gayibov U.G., Turakhodjaev M., In vitro antioxidant activity of extract from the seeds of Silybum maruanum (L) Gaertn and its cyclodextrin formulations. / Academy of sciences of the Respublic of Uzbekistan/ S.Yu. Yunusov inctitute of the Chimistry of Plant Substances/ march 17.2022. -P.43.

9. Бокова А.А., Зарипова М.Р., Абдуазимова Д.Ш., Антиоксидантная активность экстрактов *Leonurus Turkestanicus и Ajuga turkestanica* из семейства *lamiaceae.* Сборник материалов международной научно-практической конференции на тему «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Ташкент 2022 .-С.140.

10. Зарипова М.Р., Гайибов У.Г., Бокова А.А., Гайибова С.Н., Арипов Т.Ф., Модифицированный колориметрический метод ингибирующей активности экстрактов лекарственных растений, Сборник материалов международной научно-практической конференции на тему «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике», Ташкент 2023.-С.157.

11. Бокова.А.А., Абдуллаев А.А., Гайибова С.Н., Арипов Т.Ф., Изучение действия экстракта Gnaphálіumuliginósum на окислительный стресс. «Янги Ўзбекистонда иммунофизиологиянинг муаммолари ва ривожланиши босқичлари» Илмий-амалий конференция материаллари. 2023.-С.38.

12. Bokova A.A., Rakhmonova G.G., Aripov T.F., Study of the effect of Gnaphálium Uliginosum, Leonurus Turkestanicus, Crataegus Sanguín extracts on normobaric hypoxia in mice. / Collection of materials of the international scientific and practical conference on the topic of Abu Ali ibn Sino and innovations in modern pharmaceuticals. 2023.-P.307.

13. Gayibova S.N., Izotova L.Yu., Bokova A.A., Zaripova M.R., Abduazimova D.Sh., Rahmonova G.O., Abdullaeva M.O., Urazova M., Preliminary antioxidant, antihypoxic and α- amylase activity of parsley / Сборник Докладов. Роль ученых женщин академии науки в развитии науки Узбекистана: Результаты и перспективы. 2023.-P. 129-133.

14. Gayibova S.N., Izotova L.Yu., Bokova A.A., Zaripova M.R., Abduazimova D.Sh., Antioxidant activity of oj endemic medicinal plants of Uzbekistan of Parsley/ Proceedings of the international scientific and practical conference "Sustainable Development Goals: Foreign Experience and Practice of Uzbekistan" Tashkent. Uzbekistan. 2024. -P. 452-456.

15. Bokova A.A., Aripov T.F., Effect of extracts from leonurus turkestanicus, crataegus turkestanica, gnaphalium uliginosum, and their phytocomplex on lipid peroxidati1on in vitro. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUz International Scientific And Technical Conference Actual Problems of the Chemistry of Natural Compound. Tashkent 2024.-P. 144.

16. Bokova A.A., Aripov T.F., DPPH Radical Scavenging Activity Of Gnaphalium Uliginosum Ethanolic Crude Extract/ S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances As Ruz International Scientific And Technical Conference Actual Problems of the Chemistry of Natural Compound. Tashkent 2024.-P. 143.