

**И.К. Ахунбаев атындагы  
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

**КР УИА БИОТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТУ**

Кол жазма укугунда  
УДК 615:615.014:615.4

**ИСМАИЛОВ ИСАБЕК ЗАЙЛИДИНОВИЧ**

**RADUS GRAYANAЕ МАХИМДИН ЖЕР ҮСТҮНКҮ БӨЛҮГҮНҮН  
НЕГИЗИНДЕГИ ФИТОПРЕПАРАТТЫН ДАЯР ДАРЫЛЫК ФОРМАСЫН  
АЛУУНУН ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫН ИЛИМИЙ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫК  
ЖАНА ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫК НЕГИЗДЕМЕСИ, АЛАРДЫН  
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК ЖАНА ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК  
КАСИЕТТЕРИН ИЗИЛДӨӨ**

**14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология**

**14.04.01 – дарыларды алуунун технологиясы**

**фармацевтика илимдеринин доктору илимий даражасын  
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын  
АВТОРЕФЕРАТЫ**

**Бишкек – 2018**

**Илимий эмгек И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик  
медициналык академиясында аткарылды**

**Илимий консультант:** КР УИАнын мүчө-корр., м.и.д., профессор  
Зурдинов Ашир Али Зурдинович

**Расмий оппоненттер:** фармацевтика илимдеринин доктору, профессор  
Сагиндыкова Баян Ахметовна

фармацевтика илимдеринин доктору, профессор  
Датхаев Убайдулла Махамбетович

медицина илимдеринин доктору, профессор  
Ишанкулова Бустон Астановна

**Жетектөөчү оппоненттик мекеме:** Башкыр мамлекеттик медициналык  
университети, Уфа шаары.

Диссертацияны коргоо 2018 жылдын “\_\_” июнунда И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы (Бишкек шаары, 720020, Ахунбаев көчөсү 92) менен УИАнын биотехнологиялар институтунун алдындагы Д 03.17.558 диссертациялык кенешинин кезектеги отурумунда өтөт.

Диссертация менен Бишкек шаары, 720020, Ахунбаев көчөсү 92 (<http://kgma.kg>) дарегинде жайгашкан И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын китепканасынан таанышууга болот.

**Диссертациялык кенештин  
окумуштуу катчысы,  
Д 03.17.558, м.и.к., доцент**

**Т.С. Сабирова**

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.** Өсүмдүктөр дүйнөсү дары каражаттарын алуунун негизги булактарынын бири болуп келген жана болуп кала берет. 2002-жылы БСУнун 2002-2005-жылдарга карата салттуу медицина боюнча стратегиясы иштелип чыккан, ал эми 2014-жылы анын 2014-2023-жылдарга карата жаныртылган редакциясы сунушталган [Селимзянова Л.Р., 2016; WHO, 2014]. БСУнун бул документтеринде гербалдык жана кошумча (альтернативдүү) медицинанын маанилүүлүгү белгиленген, ошондой эле калк арасында өсүмдүктөрдөн алынган препараттарга болгон суроо талаптын өсүү тенденциясы байкалгандыгы тастыкталган.

Иммундук-модулирленүүчү таасир бере турган жаны натыйжалуу дары каражаттарын табуу жана иштеп чыгуу иммунжетишсиздик абалы менен байланышкан оорулардын кенири жайылышын шарттаган [Борисов, А.Г., 2013; Хаитов Р.М., 2014].

Аталган адабияттарда келтирилгендей, иммунжетишсиздик абалды жөнгө салуу максатында синтетикалык дагы, жана табигый дагы дары каражаттары колдонулат. Мында өсүмдүктөрдөн алынган дары каражаттары өзгөчө кызыгууну туудурат, анткени алар узакка колдонууда уулуулугунун аздыгы, терапевтикалык таасиринин кенири спектри менен синтетикалык дарылардан айырмаланып турат [Головкин, Д.Н., 2017; Булаев, В.М., 2013].

Жаны фитопрепараттарды иштеп чыгууда өзгөчө көңүл дары формасын колдонуудагы анын коопсуздугуна, ыңгайлуулугуна жана натыйжалуулугуна бурулат.

Кургак өсүмдүк экстракттарынын негизинде даярдалган дары препараттары аталган критерийлерге толугу менен жооп берет. Аларды колдонуудагы артыкчылык катары колдонуунун ыңгайлуулугу, сактоонун туруктуулугу, дозасын так берүү мүмкүнчүлүгү эсептелинет [Сакаева И.В., 2013; Богоявленский А.П., 2013].

Өсүмдүк сырьелорунан алынган препараттарды ар тараптан изилдөө жана рационалдуу колдонуу өзгөчө биздин мамлекеттин фармакологиясын жана фармацевтикалык өндүрүшүн өнүктүрүүнүн маанилүү багыттарынын бири болуп саналат, анткени Кыргыз Республикасы өсүмдүк ресурстарына өтө бай өлкө, бул болсо аталган изилдөөнүн актуалдуулугун аныктайт.

**Диссертациянын темасынын илимий мекемелерде жүргүзүлгөн ири илимий программалар, негизги илимий-изилдөө иштери менен болгон байланышы.** Илимий эмгек И.К.Ахунбаев атындагы КММАнын базистик жана клиникалык фармакология кафедрасынын “Табигый жана синтетикалык нускадагы жаны фармакологиялык каражаттарды иштеп чыгуу жана практикалык медицинада дары каражаттарын колдонууну изилдөө” деген

темадагы илимий-изилдөө иштеринин алкагында аткарылды, мамлекеттик каттоо номери 0004828.

**Изилдөөнүн максаты:** *Padus Grayana Maxim* фитопрепаратынын даяр дары формасын алуунун технологиясын иштеп чыгуу жана алардын фармацевтикалык жана фармакологиялык касиеттерин изилдөөгө алуу.

#### **Изилдөөнүн алдыга койгон милдеттери**

1. Жергиликтүү өсүмдүк сырьесунан алынган *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын негизинде иммундук модуляторлорду түзүүнүн перспективдүүлүгүн негиздөө максатында Кыргыз Республикасындагы иммундук-модулирленген каражаттардын фармацевтикалык рыногуна фармакотерапевтикалык топтору, дарылык формалары, баалоо мүнөздөмөсү жана өндүрүүчү фирмалары боюнча анализ жүргүзүү.
2. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алуунун технологиялык параметрлерин иштеп чыгуу жана фармакопейлик талаптарга ылайык алынган кургак экстрактты (субстанция) стандартташтыруу.
3. *Padus Grayanae Maxim* дун жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактын физикалык, фитохимиялык жана технологиялык касиеттерин изилдөө. Даяр дары формасындагы БАЗ комплексин аныктоо жана ыкмасын иштеп чыгуу.
4. *Padus Grayana Maxim* кургак экстрактынын фармакологиялык активдүүлүгүнүн, иммунотропук касиетинин жана токсикологиялык мүнөздөмөсүнүн спектрине клиникага чейинки изилдөө жүргүзүү.
5. Саше, капсул, таблетка формасында ичүүгө арналган *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты менен оптималдык курамын теоретикалык жана эксперименталдык жактан негиздөө жана катуу дары каражаттарынын формасын алуунун рационалдуу технологиясын иштеп чыгуу.
6. Стандартташтыруу максатында иштелип чыккан дары формаларынын сапатынын негизги көрсөткүчүн тактоо боюнча изилдөө жүргүзүү, сактоо шартын жана жарамдуулук мөөнөтүн аныктоо.
7. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын негизинде даяр дары формаларынын жана субстанциясынын керектүү нормативдик документтерин ФСП долбоору түрүндө иштеп чыгуу.

**Алынган жыйынтыктардын илимий жанылыгы.** Кыргыз Республикасындагы иммундук-модулирленген каражаттардын фармацевтикалык рыногунда жүргүзүлгөн анализдин негизинде жергиликтүү өсүмдүк сырьелорунан алынган табигый иммундук модуляторлорду түзүү жана изилдөөнүн актуалдуулугу негизделди.

Биринчи жолу *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алуунун ыкмалары теориялык жактан негизделди жана тажрыйбалык жактан тастыкталды, ал өзүнө негизги стадияларды камтып турат: экстрагирлөө,

буулоо, тазалоо, кургатуу жана турукташтыруу. Алынган фитоэкстракттын фармакопейлик талаптарына ылайык стандартташтыруу үчүн зарыл болгон сапатынын көрсөткүчтөрү иштелип чыкты.

Алгачкы ирет *Padus Grayana Maxim* кургак экстрактынын фармако-токсикологиялык касиеттери жөнүндөгү маалыматтар алынды: курч жана өнөкөт уулуулугу, мутагендуулугу, иммунномодулирлөөчү жана шишикке каршы активдүүлүгү изилденди.

Биринчи жолу *Padus Grayana Maxim* кургак экстрактынан алынган фитопрепараттардын ичүүгө арналган таблеткалар, капсулдар жана саше түрүндөгү даяр дары формасынын экономикалык жеңилдиги, колдонууда ыңгайлуулугу жана сактоого туруктуулугунун рационалдык рецептурасы менен технологиясынын схемалары теориялык жана тажрыйбалык жактан негизделди. *Padus Grayana Maxim* кургак экстрактынан алынган ГЛФ фитопрепаратынын сапатын баалоонун методикасы иштелип чыкты, негизги таасир этүүчү заттары боюнча аларга стандартташтыруу жүргүзүлдү, сактоодогу туруктуулугу изилденди.

Эмгектин илимий жанылыгы 2 ойлоп табуу патенти менен тастыкталды: Патент № 20170100.1 «*Padus Grayana Maxim*дин жер үстүндөгү бөлүгүнөн кургак экстрактты алуунун ыкмалары» жана Патент № 20170104.1 «*Padus Grayana Maxim*дин жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстракттын негизиндеги таблетка түрүндөгү дары каражаты».

**Алынган жыйынтыктардын практикалык маанилүүлүгү.** Жүргүзүлгөн изилдөөнүн жыйынтыгында *Padus Grayana Maxim* кургак экстрактынан алынган фитопрепараттын катуу дары формасынын тажрыйбалык-өндүрүштүк стандартынын технологиясы жана методдору иштелип чыкты.

Изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча *Padus Grayana Maxim* фитопрепаратынын даяр дары формасына ишкананын фармакопейлик статьясынын долбоору иштелип чыкты жана иштелип чыккан даяр дары формасынын тажрыйбалык сериясы алынды.

*Padus Grayana Maxim*дин жер үстүндөгү бөлүгүнөн заманбап технологияларды колдонуу жолу менен алынган фитопрепараттын иштелип чыккан оптималдуу ГЛФ ичүүгө арналган иммунотроптук фитопрепараттардын арсеналын кенейтүүгө, жергиликтүү дары өсүмдүктөрдүн негизинде дары каражаттарын өндүрүүнү өздөштүрүүгө жана мекенибиздеги фармацевтикалык өндүрүштү өнүктүрүүгө жол ачат.

**Изилдөөнүн жыйынтыктарын жайылтуу (алынган жыйынтыктардын экономикалык маанилүүлүгү).** *Padus Grayana Maxim* фитопрепаратынын катуу дары формасын тажрыйбалык-өндүрүштүк өндүрүшүн стандартташтыруунун технологиясы жана ыкмалары иштелип

чыгып, «Биовит» ЖЧК Кыргыз Республикасы өндүрүштүк процесси жайылтылды.

**Диссертациянын коргоого алып чыгарылуучу негизги жоболору:**

1. Фармацевтикалык препараттардын ички базары иммуномодулятор-препараттар анча жетишсиз: дарыканаларда сатыкта Кыргызстанда катталган иммуномодуляторлор группасындагы препараттардын 50%га жакыны бар, муну менен иммуномодуляторлор группасындагы препараттарды жайылтуу жана иштеп чыгуу зарылчылыгын шарттап турат.
2. *Radus Grayanae* maximдин жер үстүндөгү бөлүгүнөн кургак экстракты натыйжалуу жана экологиялык коопсуз алуунун технологиялары иштелип чыкты, БАЗдын сапаттык жана сандык курамы жана фармакопейлик талаптарга ылайык аны стандартташтырууну жөнгө салуучу көрсөткүчтөрү аныкталды.
3. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын өтө уулуулугу чычкандарга жана келемиштерге ичирүү жолу менен изилдөө жүргүзүү изилдөөгө алынып жаткан фитоэкстракттын заттардын уулуулугунун классификациясынын эл аралык системасы боюнча уулуулуктун 5-классына кошулуусуна шарт түзөт (GHS).
4. 300, 600 жана 900 мг/кг дозасындагы *Radus Grayanae Maxim* фитоэкстрактынын коопсуздугунун профилин изилдөөдө 30 жана 90 күндүн ичинде тажрыйба жасалып жаткан жаныбардын жалпы абалына, денесинин салмагына, перифериялык кандын көрсөткүчтөрүнө, кандын сары суусунун биохимиялык параметрлерине жана ички органдарынын морфологиялык сүрөттөмөсүнө терс таасири аныкталган жок.
5. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын фармакологиялык активдүүлүгүн клиникага чейинки изилдөөдө изилденип жаткан фитоэкстракт сезгенүүгө каршы, иммуномодулирлөөчү, шишикке каршы жана оксидантка каршы таасирлерге ээ экендигин көрсөттү.
6. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынан алынган даяр катуу дары формасын өндүрүүнүн технологиясы жана оптималдык курамы, аларды стандартташтыруунун сапатынын негизги көрсөткүчтөрү иштелип чыкты.

**Издөнүүчүнүн кошкон жеке салымы:** диссертациялык ишти аткаруунун бардык этаптарында автор түздөн-түз өзү катышкан: изилдөөнүн планын жана дизайнын иштеп чыгуу, изилдөөнүн темасы боюнча илимий адабияттардын маалыматтарын талдоо жана жалпылоо, фактылык материалдарды топтоо жана иликтөө, жеке изилдөөлөрүнүн маалыматтарынын интерпретациясын жалпылоо, макалаларды жазуу жана диссертациялык ишти толук жасалгалоо.

**Изилдөөнүн жыйынтыктарынын апробациясы.** Изилдөөнүн жыйынтыктары төмөнкү конференцияларда сунушталган жана талкууланган:

XVII Эл аралык жаш окумуштуулардын жана студенттердин илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 2012); Түштүк-Казакстан фармацевтикалык академиясы «Биологиянын, медицинанын жана фармациянын өнүгүү келечеги» аттуу IV Эл аралык жаш окумуштуулардын жана студенттердин илимий-практикалык конференциясында (Шымкент, 2016); IV Москвалык эл аралык билим берүү салонунда (Москва 2017); II Эл аралык фармакологдордун илимий-практикалык конференциясында (Рига 2017); «Калктын саламаттыгын сактоодо заманбап фармакологиянын, клиникалык фармакологиянын жана фармациянын ролу» деп аталган КР УИАнын ардактуу академиги, профессор М.Т. Нанаеванын 90-жылдыгына арналган Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек 2017).

**Диссертациянын жыйынтыктарынын публикацияларда чагылдырылышынын толуктугу.** Диссертациянын негизги мазмуну КР ЖАК сунуштаган мезгилдүү басылмаларда 18 илимий макала чыгарылы, 2 ойлоп табуу патенттелди.

**Диссертациянын түзүмү жана көлөмү.** Илимий эмгек киришүүдөн, адабий серептен, «Изилдөөнүн материалдары жана ыкмалары», жеке изилдөөнүн жыйынтыктарын камтыган 5 баптан, корутундан, практикалык сунуштамалардан, колдонулган 303 адабияттардын тизмесинен, анын ичинен 183 ички жана жакынкы чет өлкөлөрдүн адабиятарынан, 120 алыскы чет өлкөлөрдүн адабиятарынан жана 4 тиркемеден турат.

Диссертациялык иштин тексти компьютерге терилген 409 беттен туруп, Times New Roman 14 шрифти менен, саптарынын арасы 1,5 интервалдан туруп, 38 таблица, 26 сүрөт, 28 микрофотографиялар менен жасалгаланган.

## **ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ**

**Биринчи бап «Заманбап этапта иммуномодуляторлорду иштеп чыгуу жана колдонуу: көйгөйлөр жана перспективалар»** деп аталып, анда иммун жетишсиздик абалдын көйгөйлөрүнүн азыркы абалы боюнча адабий маалыматтардын серептери берилди, мунун негизинде автор тарабынан өсүмдүктөрдөн алынган иммуномодуляторлорду изилдөө жана иштеп чыгуунун зарылдыгы негизделген.

**2 бап. «Изилдөөнүн материалдары жана ыкмалары».** Илимий эмгек И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын Тармак аралык окуу-илимий борборунда, базистик жана клиникалык фармакология кафедрасында, РК инфекцияларга каршы препараттар илимий борборунда, КР УИАнын биотехнологиялык өсүмдүктөр лабораториясында, «Биовит» ЖЧК фармацевтикалык заводунда аткарылды.

*Изилдөөнүн объектиси* болуп *Radus Graynae Maxim*дин жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстракт, *Radus Grayana Maxim* фитопрепаратынын даяр катуу дары формасы эсептелет.

*Изилдөөнүн предмети* Radus Graynae Maxim кургак экстрактынан алынган катуу дары формасын алуунун оптималдуу технологиясын жана курамын иштеп чыгуу. ДДФ сапатынын көрсөткүчтөрүн негиздөө жана тандоо, аларды аныктоонун методдорун иштеп чыгуу.

Radus Graynae Maxim кургак экстрактынан алынган ДДФ өндүрүшүнүн технологиялык регламентинин долбоорун иштеп чыгуу.

Radus Graynae Maxim кургак экстрактынан алынган фитопрепараттын токсикологиялык мүнөздөмөсүн жана фармакологиялык касиеттерин изилдөө.

*Изилдөөнүн ыкмалары:* органолептикалык, физико-химиялык, микробиологиялык, биохимиялык, технологиялык, фармакологиялык, морфологиялык ыкмалар.

Изилдөөнү жүргүзүүдө аналитикалык нормативдик документациялардын талаптарына жооп берген химиялык реактивдер жана эриткичтер, стандарттык үлгүлөр колдонулду.

Кыргыз Республикасындагы иммуномодулирлөөчү каражаттардын фармацевтикалык рыногуна маркетингдик анализ жасоодо *изилдөөнүн объектиси* болуп калкты иммуномодулирлөөчү каражаттар менен камсыз кылууга багытталган фармацевтикалык уюмдардагы өндүрүштүк процесстер эсептелди.

*Изилдөөнүн материалдары катары* Кыргыз Республикасынын фармацевтикалык каражаттарды каттоо жөнүндөгү (Мамлекеттик реестр, 2016-ж.), дүнүнөн сатуучу фармацевтикалык компаниялардын баа-барактары (Бишкек ш.) КР ССМ ДКЖМТДнын маалыматтары кызмат өтөдү.

Radus Graynae Maxim кургак экстрактынын *физика-химиялык мүнөздөмөсүн* жана анын манызын аныктоо дары өсүмдүктөрүнүн фитохимиялык анализдери боюнча фармакопейлик талаптар жана сунуштарга ылайык аткарылды [ГФ СССР 1968; ГФ СССР 1989; European Pharmacopoeia 6.0 2010].

Radus Grayanae Maxim экстрактындагы *рутиндин, кверцетиндин жана аскорбин кислотасынын* курамын изилдөө Aligent 1200 (Agilent Technologies, АКШ) прибору аркылуу диоддук-матрицалык детектирлөөчү жогорку эффективдүү суюк хроматография методу менен жүргүзүлдү.

Radus Grayanae Maxim кургак экстрактындагы *хлорогендүү жана кофе кислотасынын идентификациясын жана санын аныктоодо* ВЭЖХ ыкмасы колдонулду.

Radus Grayanae Maxim кургак экстрактындагы *химиялык элементтердин курамын аныктоодо* Optima 5300 DV атомдук эмиссиондук спектрометр аркылуу атомдук-абсорбциалык ыкма жүргүзүлдү.

*Кантты аныктоодо* Фелинга [Жданова Ю.А., 1973] реактивин колдонуу аркылуу Бертрандын ыкмасы боюнча жүргүзүлдү.

Radus Graynae Maxim кургак экстрактынын микробиологиялык тазалыгын изилдөөдө ОФС 42-0067-07 Мамлекеттик Фармакопея РФ XII 2008-ж.бас. жазылган дары препараттарынын жана субстанциялардын микробиологиялык тазалыгына ылайык жүргүзүлдү.



*Padus Graynae Maxim* кургак экстрактын *клиникага чейин изилдөө* «Фармакологиялык каражаттардын коопсуздугун клиникага чейинки баалоо эрежесине (GLP)», «Дары каражаттарына клиникага чейинки изилдөө жүргүзүү боюнча колдонмого [Миронова А.Н., 2012] ылайык жүргүзүлдү.

*Изилдөөнүн объектиси болуп* моногидрат менен турукташтырылган лактоза жана лиофилдик кургатуу ыкмасы менен алынган (1-бөлүк лактоза / 2 - бөлүгү *Padus Grayanae maxim* кургак экстракты) *Padus Grayanae maxim* кургак экстракты кызмат өтөдү.

Клиникага чейинки изилдөө жүргүзүүдө тажрыйбада эркек, ургаачысы аралаш 196 аутбреддик келемиштер жана 164 аутбреддик чычкандар колдонулду. Изилдөөнүн башталышында келемиштердин салмагы  $155 \text{ г} \pm 10\%$ , чычкандардыкы -  $20 \text{ г} \pm 10\%$  түзгөн.

*Курч уулуулук.* Бир питомниктен алынган жана виварийдеги эки жумалык карантинден өткөн 84 интактуу ак аутбреддик келемиштерге жана 84 ак аутбреддик чычкандарга тажрыйба жасалды.

*өнөкөт уулуулук.* *Padus Grayanae maxim* кургак экстрактынын уулуулугун изилдөө максатында өнөкөт эксперименттин шартында салмагы 125-200г болгон 112 аутбреддик келемиштерге тажрыйба жүргүзүлдү. Келемиштер 8 топко бөлүштүрүлдү:

I – көзөмөлдүк келемиштер; II – дене салмагына жараша бир ай бою 300мг/кг дозада кургак экстракт берилген келемиштер; III – бул топтогу келемиштерге бир ай бою дене салмагына жараша 600мг/кг дозада кургак экстракт берилген; IV – бул топтогу келемиштерге бир ай бою дене салмагына жараша 900мг/кг дозада кургак экстракт берилген; V – көзөмөлдүк келемиштер; VI – дене салмагына жараша үч ай бою 300мг/кг дозада кургак экстракт берилген келемиштер; VII – бул топтогу келемиштерге үч ай бою дене салмагына жараша 600мг/кг дозада кургак экстракт берилген;

VIII – бул топтогу келемиштерге үч ай бою дене салмагына жараша 900мг/кг дозада кургак экстракт берилген.

Изилдөөгө алынып жаткан препараттын суу кошулмасы жана тазартылган суу келемиштердин карынына эртен мененки тамактын алдында 2 саат мурда күнүнө 1 жолу зонддун жардамы аркылуу куюлган.

*Мутагендик активдүүлүк.* *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын мутагендүүлүгүн изилдөөдө типтүү культурдун Америкалык коллекциясынан алынган (ATCC) *Mus musculus* L5178Y Т-клеткалуу лимфомдордон алынган клеткалардын культуралары колдонулду.

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын *спецификалык активдүүлүгү.* *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын спецификалык активдүүлүгүн изилдөө үчүн  $20 \text{ г} \pm 10\%$  салмактагы эркек, ургаачысы аралаш 80 аутбреддик чычканга эки багытта тажрыйба жүргүзүлдү.

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын *спецификалык эмес резистенттүүлүккө тийгизген таасирин изилдөө* үчүн алдын алуу жана дарылоо схемасы боюнча изилденип жаткан фитопрепаратты бергенде *Staphylococcus aureus* клиникалык изолятын чакыра турган стафилококтук инфекциялардын эксперименталдык моделине тажрыйба жасалды.

*Padus Grayanae Maxim in vitro* кургак экстрактынын сезгенүүгө каршы активдүүлүгү адамдын моноклеардык клеткаларына ИФН-γ индуцирлөөчү жана IL-4 сезгенүүгө каршы цитокидин жөндөмдүүлүгү изилденип жаткан фитоэкстракттын тийгизген таасири аркылуу изилденди.

*Padus Grayanae Maxim in vitro* кургак экстрактынын ишишке каршы активдүүлүгүнө цитотоксикалуулугу боюнча МТТ-ыкмасы менен баа берилди. Изилденип жаткан заттын орточо цитотоксикалык концентрациясын GraphPad Prism версия 6.00 Windows үчүн программасы менен эсептедик (GraphPad Software, La Jolla California USA).

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын антиоксиданттык активдүүлүгү Beckman coulter DU-520 UV-Visible (Scanning Spectrophotometer, США) спектрофотометри аркылуу DPPH ыкмасы менен *in vitro* эксперименттеринин сериясында изилденди.

Өсүмдүктөн алынган иммуномодулятор Иммунал препарат катары колдонулду (Сандоз д.д. Любляна, Словения).

*Изилдөөнүн морфологиялык ыкмалары.* Цервикалдык дислокациянын таасиринен өлгөн жаныбарлардын курч жана өнөкөт уулуулугун изилдөө боюнча эксперименттер бүткөндөн кийин жаныбарлардын денесинин сыртына, баш сөөк, көкүрөк, ич көндөйүнүн ийне сайылган ордуларына баа берүү менен толук некропсия жасалды.

Ички органдары: боору, көк боору, карыны, ичегиси, жүрөгү, бөйрөктөрү жана өпкөсү нейтралдуу формалиндин 10% аралашмасына фиксирленди. Фиксирленген органдардан гематоксилин-эозин менен боёлгон жана микроскопирленген гистологиялык препараттар даярдалды.

*Изилдөөнүн статистикалык ыкмалары.* Технологиялык, физикалык, химиялык, микробиологиялык изилдөөлөрдү жүргүзүүдөн алынган маалыматтарды статистикалык талдоодо ГФ СССР X, XI; ГФ РФ XII жана Европалык фармакопеяда берилген жалпы кабыл алынган методдор менен изилдөө жүргүзүлдү.

Клиникага чейинки изилдөөлөрдүн маалыматтары орточо маңызда жана алардын стандарты түрүндө сунушталды. Орто маңыздагылардын айырмачылыктары жөнүндөгү гипотезаны текшерүү Стьюденттин при  $p < 0,05$  [Акынбеков К.У., 2006] критерийин колдонуу менен, ошондой эле Статистика 6.0 (StatSoft Inc, USA) программанын жардамы аркылуу жалпы кабыл алынган статистикалык ыкмалар менен аткарылды.

**3-бап. Кыргыз Республикасындагы иммуномодуляторлордун фармацевтикалык рыногуна анализ жасоо.** Иммуномодуляторлор тобунан алынган дары каражаттарынын номенклатурасына жүргүзүлгөн анализ 2016-жылдын ортосунда Кыргызстандын фармацевтикалык рыногунда иммуномодуляторлор тобундагы 32 препарат катталгандыгын, анын ичинде 14ү бренддик ДП, анын ичинде 3 дары өсүмдүктөрдөн (Иммунал, Иммунал плюс, Эхинацея) алынган ДК; 18 – генериктер экендигин көрсөттү. Дары каражаттарынын дары формасын, дозасы жана стандарттык тангактын ар түрдүүлүгүн эске алганда Кыргызстанда иммуномодуляторлордун 56 аталышы каттоодон өткөн.

Маалыматтарга караганда Дары каражаттарынын мамлекеттик реестрине киргизилген жана КРда колдонууга уруксат берилген препараттардын ассортиментинин көпчүлүк бөлүгүн «L03AX Иммуностимуляторлор» – 16 соода аталышы менен сунушталган, жана «L03AB Интерфероны» - 6 соода аталышы менен сунушталган топтор түзөт.

Кыргыз Республикасындагы өтө керектүү дары каражаттарынын тизмесине 2012-жылы иммуномодуляторлор тобундагы 3 дары каражаты киргизилген: адамдык рекомбинанттык интерферон альфа-2b, левамизол, филграстим.

БСУнун 2015-жылдагы редакциясында дары каражаттарынын негизги тизмесине иммуномодуляторлор тобундагы 2 дары каражаты киргизилген: левамизол, филграстим. БСУнун 2015-жылдагы редакциясында балдарга арналган дары каражаттарынын негизги тизмесине иммуномодуляторлор тобундагы 2 дары каражаты киргизилген: левамизол, филграстим.

*Кыргызстандагы иммуномодуляторлордун рыногуна өндүрүүчү-өлкөлөрдүн белгиси боюнча сегменттештирүү* рыноктук үлүш боюнча жүргүзүлдү. өндүрүүчү-өлкө белгилери боюнча дарыларды алып келүүчү өлкөлөрдүн ичинен жакынкы чет өлкөлөр – 71,43%ды түзөт жана бул препараттардын калган бөлүгүн алыскы чет өлкөлөрдөн алынып келгендер, башкача айтканда – 28,57%ын түзөт. Булардын ичинен биринчи орунда Россия турат – 60,71% (34 ДП), экинчи орунда - Словения, Грузия, Германия жана Кытай –5,36% 3төн ДП). Иммуномодулирлөөчү препараттар Франция, Швейцария, Румыния, Испания, Украина жана өзбекстандан да алынып келет.

Кыргыз Республикасынын фармацевтикалык рыногундагы иммуномодуляторлордун дары формасынын анализи, 26,79% каттоодон өткөн иммуномодуляторлор таблетка формасында, 23,21% - кошулмалар, лиофилизаттар – 10,71%, суппозиторий – 8,93%, порошок түрүндө - 7,14%, капсулдар – 7,14, спрейлер жана тамчылатмалар – 5,66%, майлоочулар – 3,57% жан драже -1,89%ды түзөөрүн көрсөттү. Кыргыз Республикасынын фармацевтикалык рыногундагы иммуномодуляторлордун башка катуу дары формаларынын ичинен таблетка түрүндөгү дары формалар көбүрөөк экендигин жүргүзүлгөн анализ көрсөттү. Иммуномодуляторлордун баалоо сегментациясын анализдөөдө иммуномодулятордун 1 тангакгынын дүн баасы изилденди. 1 тангакта 10 бирдик. Иммуномодулирлөөчү препараттардын баалоо сегментациясы соода аталышына жараша акыркы колдонуучунун алган баасы боюнча жүргүзүлдү. Препараттардын бардыгы шарттуу түрдө 3 баалоо сегментине бөлүштүрүлдү. Шарттуу тангагына жараша баасы 500 сомго (7,5\$) чейинки дары каражаттарына 10 препарат, алардын ичинен 7 препарат катуу дары формасы түрүндө берилген. Шарттуу тангактын орточо баасы 187 сомду (2,8\$) түздү. Шарттуу тангакы 500дон 1500 сомго (7,5\$ - 22,5\$) чейинки баадагы препараттардын сегментине 7 соода аталыш киргизилди. Бул сегментте бирдей үлүштөгү катуу, жумшак жана суюк дары формасындагылар сунушталды. Бул сегменттеги шарттуу тангактын орточо баасы 845 сомду

(12,6\$) түздү. Орточо баасы 3480 сом (50\$ ашык) турган кымбат баадагы сегменттердин катарына парентералдык колдонууга арналган 9 препарат сунушталды.

*Иммуномодуляторлордун жүгүртүлүшүнүн анализи.* Препарат-иммуномодуляторлорду колдонууну объективдүү баалоо максатында Бишкек шаарындагы дарыканаларда жүгүртүүнүн ылдамдыгынын коэффициенти аныкталды. Иммуномодуляторлор тобундагы дары каражаттарынын арасында жүгүртүү жай жүрүүчү препараттар жокко эсе. «Галавит», «Интерферон адамдык» дары каражаттары дайыма тез айлануучу препараттарга кирет. Калган бардык иммуномодулирлөөчү каражаттар жүгүртүүнүн коэффициенти  $K < 0,25$  түзөт жана ылдам айлануучу препараттарга кирет. Альтевир, Рибомунил, Полиоксидоний, Иммунал, Генферон Лайт препараттары айлануучу коэффициенти  $K < 0,1$  болуп, бул препараттар өтө көп суроо талапка ээ экендигин көрсөтүп турат.

Кыргызстандагы фармацевтикалык препараттардын рыногунда препарат-иммуномодуляторлор толук кандуу жетишсиз: дарыканаларда сатылып жаткан иммуномодуляторлор тобундагы Кыргызстанда каттоодон өткөн препараттар болгону 50%ды гана түзөт.

Кыргызстандын рыногуна дары каражаттарын ташып келүүчү фирмалар үчүн иммунитетти жөнгө салуучу жаны препараттарды алып келүү мүмкүнчүлүгү бар. Кыргыз Республикасындагы сырьелук запастарды жана практикалык мүмкүнчүлүктөрдү эске алуу менен өзгөчө өсүмдүктөрдөн алынган иммуномодуляторлорду иштеп чыгуу жана жайылтууга көңүл бурса болот.

**4 бап. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алуунун технологиясын иштеп чыгуу жана аны стандартташтыруу.** *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алуунун ыкмасы өзүнө негизги стадияларды камтыйт: экстрагирлоо, буулоо, тазалоо, кургатуу жана турукташтыруу.

Коюу суюк суу-спирт аралашмасы бар *Radus Grayanae maxim* экстрактын кургатуу үчүн лиофилдик кургатуу методу колдонулду. *Radus Grayanae maxim* экстрактынан коюу суу-спирт кошулмасын кургатуу бдан 7%га чейинкини түздү.

ГФ СССР X басылмасындагы (1968) макаладагы сунуштамага ылайык гигроскопиялуулунун көрсөткүчү жана камсыздуулугу боюнча турукташтыруу үчүн алынган *Radus Grayanae maxim* кургак экстрактына 1:2 үлүштөгү моногидрат лактозасы кошулган.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактындагы флавоноиддер жана аскорбин кислоталары ВЭЖХ методу менен аныкталды. *Radus Grayanae Maxim* экстрактынын курамында рутин - 5,96 мг/г; кверцетин - 3,24 мг/г; аскорбин кислотасы - 19,17 мг/г бар экендигин анализдин жыйынтыктары көрсөттү.

*Radus Grayanae Maxim* экстрактынын курамындагы хлорогендүү жана кофе кислотасы ВЭЖХ ыкмасы менен аныкталды. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын курамында: хлорогендүү кислота - 10,7 мг/1г; кофе кислотасы – 0,95мг/1г экендигин жүргүзүлгөн изилдөөнүн жыйынтыгы көрсөттү.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын курамындагы моно-, олиго- жана полисахариддерди аныктоо. Анализдин жыйынтыктары: 1 г *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын курамында моносахариддер - 5,8%, олигосахариддер - 8,2% жана полисахариддер -13%ды түздү.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын курамындагы химиялык элементтерди изилдөөнүн жыйынтыгында, анын курамында 26 химиялык элементтер бар экендиги аныкталды. *Grayanae Maxim* фитоэкстрактта Mn, B, Zn жана Fe биогендүү микроэлементтер бар экендиги ырасталды. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактындагы өсүмдүк негизиндеги биологиялык активдүү кошулмалар жана дары каражаттары үчүн арналган оор металлдардын курамына гигиеналык баа берүүдө оор металлдардын ПДК жогорулугу жок экендиги белгилүү болду [Бушуев Н.Н., 2011; СанПиН 2.3.2.1078-01, 2002].

Микробиологиялык тазалык *Radus Grayanae Maxim*дин жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактынын сапатынын көрсөткүчү катары. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын микробиологиялык тазалыгын изилдөөнүн жыйынтыгында ОФС 42-0067-07 Мамлекеттик Фармакопеи РФ XII басылмасынын талаптарына ылайык келе тургандыгы жана ичүүгө арналган дары каражаттарын даярдоо *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын – субстанциясынын сапатын камсыз кылуу үчүн колдонууга боло тургандыгы ырасталды.

Регламент көрсөткүчтөрү боюнча алынган кургак экстракты (субстанцияларды) стандартташтыруу. Алынган кургак экстракты (субстанцияны) стандартташтыруу Европалык Фармакопеянын 6-басылмасынын талаптарына ылайык жүргүзүлдү (2007-2010).

**1–таблица *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын сапатын жонго салуучу көрсөткүчтөр**

Көрсөткүчтөрдүн аталышы	Көрсөткүчтөрдүн мааниси
<b>Органолептикалык көрсөткүчтөр</b>	
Сүрөттөлүшү	Сцефикалык жыты аз ачык-көк түстөгү майда порошок. Узак убакытка сактоодо бир аз тоголоктоого болот, тоголоктолгон порошок бир аз ушалганда эле чачырап кетет.
<b>Физика-химиялык көрсөткүчтөр</b>	
Кургатуу учурунда салмактын азайышы (%)	6%дан ашык эмес
Оор металлдар (%)	0,01%дан ашык эмес
Хлорогендик кислоталар (%)	0,24%дан ашык эмес
Кофе кислотасы (%)	0,025%дан кем эмес

Стандартташтыруу үчүн *Radus Grayanae Maxim*дин аралыгы он беш күндөн: 15-июлда, 30-июлда жана 1-августта чогултулган жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактын үч партиясы изилденди.

**5 бап. «*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын фармако-токсикологиялык мүнөздөмөсү».** Курч уулуулукту изилдөө бир питомниктен алынган жана эки жумалык карантинден өткөн, салмактары  $155 \text{ г} \pm 10\%$  болгон, эркек, ургаачысы аралаш 84 интактуу аутбреддик ак чычкандарга жана 84 келемишке жүргүзүлдү. Изилденип жаткан зат  $500 \text{ мг/кг}$ ;  $1000 \text{ мг/кг}$ ,  $1500 \text{ мг/кг}$  жана  $2000 \text{ мг/кг}$  - өтө жогорку дозада эксперименттеги жаныбарлардын карынын ичине куюлду. Эксперименттин жыйынтыктарына баа берүү *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын куйгандан бир күндөн кийин жүргүзүлдү - мында өлгөн жаныбарлардын саны эске алынды. Тажрыйба жасалып жаткан жаныбарларга андан ары изилденип жаткан затты бергенден баштап 2 жума аралыгында байкоо жүргүзүлдү.

Уулуулукка баа берүүдө күн сайын төмөнкү интегралдык көрсөткүчтөр эске алынды: жаныбарлардын жалпы абалы; интенсивдүүлүгү жана кыймыл активдүүлүгүнүн мүнөзү; скелет булчундарынын тонусу, эстен тануунун мүнөзү жана болушу; тактилдик, ооруу, үн жана жарыкка болгон реакция; дем алуу кыймылынын тездиги жана терендиги; фекалдык салмактын саны жана консистенциясы; заара чыгаруунун тездиги жана зааранын өнү; жем-чөп жана суу ичүүсү.

Изилдөөгө алынып жаткан бардык дозалар боюнча *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын бергенден 24 сааттан кийин контролдук жана тажрыйбадагы жаныбарлардын 100% аман калгандыгы белгилүү болду.

Тажрыйбадагы жана көзөмөлөгү жаныбарлардын ички органдарынын некропсиясынын жыйынтыктары анча айырмаланган эмес.

Демек, *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын курч уулуулугун изилдөөдө чычкандар менен келемиштердин ооздорун куюу жолу менен жүргүзүлгөн тажрыйбада өлүмгө алып келүүчү орточо дозаны ( $LD_{50}$ ) коюуга мүмкүнчүлүк болгон жок, эн жогорку  $2000 \text{ мг/кг}$  доза дагы өлүмгө же ууланууга алып келген эмес.

Классификациянын эл аралык системасына GHS (2017) ылайык *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын уулуулуктун 5-классына киргизүүгө боло тургандыгын изилдөөнүн жыйынтыктары ырастады.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын өнөкөт уулуулугун изилдөө. Изилдөө 112 жыныстык жактан жетилген, салмагы  $155 \text{ г} \pm 10\%$  болгон аутбреддик келемиштерге 1 жана 3 ай аралыгында үч эксперименттеги дозада берүү аркылуу жүргүзүлдү.

*Дозаны тандоо жана берүү ыкмасы.* Изилденип жаткан зат күнүнө бир жолу тамакка чейин 2 саат калганда зонддун жардамы аркылуу жаныбарлардын карынына куюлган. Эксперименттин узактыгы: 30 күн (субхроникалык уулуулук) жана 90 күн (өнөкөт уулуулук) болду (2 таблица).

Субхроникалык жана өнөкөт уулуулукту изилдөө үчүн изилденип жаткан зат 900 мг/кг, 600 мг/кг жана 300 мг/кг дозада берилди. Эксперименттин жүрүшүндө төмөнкү көрсөткүчтөр эске алынды: жаныбарлардын дене салмагы жана жалпы абалы, гемоглобиндин, лейкоциттердин, СОЭнин өлчөмү, ошондой эле белок, углевод жана липид алмашуунун абалын мүнөздөөчү айрым биохимиялык көрсөткүчтөрү.

**2 таблица - *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын субхроникалык жана өнөкөт уулуулугун изилдөөнүн дизайны**

Изилдөө мөөнөтү	№ гр.	Жынысы	Жаныбарлардын саны			Изилденген зат	Препараттын дозасы (мг/кг)
			Жалпы	31-күндөгү некропсия	91- күндөгү некропсия		
1 ай	1	m	7	7		Тундурулган суу	4 мл/особь
		f	7	7			
	2	m	7	7		Padus Grayanae Maxim кургак экстракт	300
		f	7	7			600
	3	m	7	7			900
		f	7	7			
	4	m	7	7			
		f	7	7			
3 ай	5	m	7		7	Тундурулган суу	4 мл/особь
		f	7		7		
	6	m	7		7	Padus Grayanae Maxim кургак экстракт	300
		f	7		7		600
	7	m	7		7		900
		f	7		7		
	8	m	7		7		
		f	7		7		

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын дене салмагына тийгизген таасирин изилдөөдө, контролдук дагы, тажрыйбадагы дагы топтордогу жаныбарлардын изилдөөнүн бардык мезгилинде салмактары бир калыпта көбөйгөндүгү байкалды.

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кандын гематологиялык көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири.

Таблицада берилген статистикалык эсептер *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын 300мг/кг, 600 мг/кг жана 900 мг/кг дозада алган эксперименттик топтогу жаныбарлардын гематологиялык көрсөткүчтөрүн көзөмөлдүк топтогу

жаныбарлар менен салыштырганда, перифериялык канда гемоглобиндин жана эритроциттердин санынын так эмес көбөйгөндүгү аныкталды.

**3 таблица - *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын келемиштердин карынына бир ай бою куйгандан ( $M \pm m$ ) кийинки канынын гематологиялык көрсөткүчтөрүнө болгон таасири**

Изилденүүчү көрсөткүчтөр	Көзөмөл (n=10)	Фитоэкстракт 300 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 600 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 900 мг/кг (n=10)
Гемоглобин, г/л	117,4 ± 0,31	117,6 ± 0,31	118,8 ± 0,57	119,0 ± 0,63
	118,5 ± 0,37	124,9 ± 0,50	125,3 ± 0,56	124,8 ± 0,85
Гематокрит, %	42,3 ± 1,11	41,3 ± 0,7	43,5 ± 1,0	44,1 ± 1,3
	41,7 ± 1,5	44,1 ± 1,31	42,4 ± 1,05	42,8 ± 0,95
Эритроциттер, 10 <sup>12</sup> /л	7,6 ± 0,1	7,59 ± 0,09	7,91 ± 0,11	7,55 ± 0,11
	7,8 ± 0,05	8,7 ± 0,09	8,37 ± 0,11	8,5 ± 0,10
Лейкоциттер, 10 <sup>9</sup> /л	7,05 ± 0,08	7,28 ± 0,14	7,45 ± 0,14	7,37 ± 0,14
	7,34 ± 0,10	8,4 ± 0,14*	8,4 ± 0,18**	8,9 ± 0,19***
Лимфоциттер, %	62,20 ± 1,05	66,50 ± 1,2	64,30 ± 1,08	63,70 ± 1,4
	63,8 ± 1,25	66,50 ± 1,7	67,8 ± 1,5	67,70 ± 1,6
СОЭ, мм/саат	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,7	1,75 ± 0,4
	1,75 ± 0,17	1,8 ± 0,15	1,9 ± 0,12	1,62 ± 0,2
Тү сү нү н көрсөткүчү	0,904 ± 0,003	0,905 ± 0,004	0,911 ± 0,005	0,912 ± 0,005
	0,914 ± 0,004	0,919 ± 0,005	0,92 ± 0,005	0,917 ± 0,005

Эскертүү : \* – көзөмөлөгү жана 2-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05; \*\* – көзөмөлөгү жана 3-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05; \*\*\* – көзөмөлөгү жана 4-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05.

**4 таблица - *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын келемиштердин карынына үч ай бою куйгандан ( $M \pm m$ ) кийинки канынын гематологиялык көрсөткүчтөрүнө болгон таасири**

Изилденүүчү көрсөткүчтөр	Көзөмөл (n=10)	Фитоэкстракт 300 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 600 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 900 мг/кг (n=10)
Гемоглобин, г/л	118,6 ± 0,65	121,2 ± 0,96	120,8 ± 0,81	120,7 ± 0,79
	120,8 ± 0,77	123,5 ± 0,83	123,5 ± 0,90	125,1 ± 0,86
Гематокрит, %	41,3 ± 1,1	40,3 ± 0,5	42,5 ± 1,6	42,1 ± 1,8
	42,7 ± 1,05	43,2 ± 1,1	42,4 ± 1,05	43,8 ± 0,75
Эритроциттер, 10 <sup>12</sup> /л	7,61 ± 0,10	7,95 ± 0,12	8,03 ± 0,16	8,11 ± 0,20
	8,06 ± 0,08	8,6 ± 0,11	8,65 ± 0,15	8,62 ± 0,19
Лейкоциттер, 10 <sup>9</sup> /л	8,07 ± 0,15	7,84 ± 0,09	7,79 ± 0,05	7,78 ± 0,08
	8,31 ± 0,11	8,54 ± 0,08	8,99 ± 0,14**	9,94 ± 0,13***
Лимфоциттер, %	60,27 ± 1,5	64,57 ± 1,4	62,3 ± 1,15	61,6 ± 1,15
	62,5 ± 1,3	66,70 ± 1,35	68,8 ± 1,05	67,55 ± 1,5
СОЭ, мм/саат	1,5 ± 0,15	1,7 ± 0,34	1,8 ± 0,95	1,65 ± 0,7
	1,65 ± 0,1	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,05	1,7 ± 0,5
Түстүү көрсөткүч	0,899 ± 0,004	0,900 ± 0,006	0,899 ± 0,008	0,893 ± 0,01
	0,905 ± 0,004	0,911 ± 0,006	0,915 ± 0,006	0,97 ± 0,008

Эскертүү : \* – көзөмөлөгү жана 6-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05; \*\* – көзөмөлөгү жана 7-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05; \*\*\* – көзөмөлөгү жана 8-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы <0,05.



Изилденип жаткан фитоэкстрактты 300 мг/кг, 600 мг/кг жана 900 мг/кг дозада эксперименттеги жаныбарларга бир ай бою бергенде перифериялык канында лейкоциттердин санынын көбөйүшүнө алып келгендиги маалым болду. Фитоэкстрактты үч ай бою бергенде лейкоциттердин санынын көбөйүшү белгилүү болду (5 таблица).

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кандын сары суусунунун негизги биохимиялык көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири

**5-таблица.** - *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын бир ай бою карын ичине куйгандан кийинки келемиштердин канынын биохимиялык көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири (M±m)

Изилденүүчү көрсөткүч	Көзөмөл (n=10)	Фитоэкстракт 300 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 600 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 900 мг/кг (n=10)
Жалпы белок, г/л	68,6±0,37	80,67±0,57*	80,6±0,45**	80,94±0,35***
Холестерин жалпы, ммоль/л	2,2± 0,007	1,91± 0,04	1,72± 0,04**	1,59 ± 0,04***
Глюкоза, ммоль/л	4,97±0,13	3,30±0,12	3,85±0,07**	3,63±0,1***
Мочевина, ммоль/л	8,16±0,11	7,35±0,11	6,9±0,1	6,89±0,09
Креатинин, мг/дл	0,48 ± 0,004	0,5± 0,004	0,5 ± 0,001	0,5 ± 0,004

Эскертүү : \* – көзөмөлөгү жана 2-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы; \*\* – көзөмөлөгү жана 3-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы; \*\*\* – көзөмөлөгү жана 4-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы.

**6-таблица.** - *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын үч ай бою карын ичине куйгандан кийинки келемиштердин канынын биохимиялык көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири (M±m)

Изилденүүчү көрсөткүч	Көзөмөл (n=10)	Фитоэкстракт 300 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 600 мг/кг (n=10)	Фитоэкстракт 900 мг/кг (n=10)
Жалпы белок, г/л	68,84±0,5	82,21±0,85*	81,91±0,59**	82,33±0,66***
Холестерин жалпы, ммоль/л	2,12± 0,007	1,81± 0,05	1,72± 0,04**	1,61 ± 0,05***
Глюкоза, ммоль/л	4,91±0,05	3,99±0,06	3,69±0,07**	3,79±0,06***
Мочевина, ммоль/л	8,08±0,09	7,13±0,06	7,76±0,01	7,77±0,08
Креатинин, мг/дл	0,47 ± 0,01	0,49± 0,004	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,005

Эскертүү : \* – көзөмөлөгү жана 6-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы; \*\* – көзөмөлөгү жана 7-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы; \*\*\* – көзөмөлөгү жана 8-топтогулардын арасындагы айырмачылыктардын тактыгы.

Көзөмөлөгү жана тажрыйбадагы жаныбарлардын бардык калган гематологиялык көрсөткүчтөрү физиологиялык норманын чегинде болгон [Макаров В.Г., 2013; Трахтенберг И.Н., 1993].

Ошентип, эксперименттин жүрүшүндө фитоэкстракта *Radus Grayanae Maxim* фитопрепаратын изилденип жаткан дозада 30 жана 90 күндүн ичинде бергенде көзөмөлдөгүлөргө салыштырмалуу кандын сары суусундагы жалпы белоктун саны көбөйгөндүгү жана глюкоза менен холестериндин саны

азайгандыгы тастыкталды. Мунун менен бул түрдөгү жаныбарлар үчүн көрсөтүлгөн метаболиттердин санынын өзгөрүүсү физиологиялык норманын чегинен чыкпагандыгын баса белгилеп кетүү керек. [Макаров В.Г., 2013; Трахтенберг И.Н., 1993].

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын 300, 600 жана 900 мг/кг дозада 1 ай ичинде бергенде эксперименттеги жаныбарлардын ички органдарынын морфо-функционалдык абалына тийгизген таасиринин жыйынтыктарын изилдөө, изилденип жаткан фитоэкстракттын 300 мг/кг дозада бир ай ичинде жаныбарларга таасири изилденип жаткан органдардагы өзгөчө өзгөрүүлөр болбогондугун ырастады. Лимфоиддик ткань (өпкө, көк боор жана тимус) болгон жерлерде лимфоциттердин саны көбөйгөн.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын эксперименттеги жаныбарларга 600 мг/кг дозада 1 ай бою бергенде изилденип жаткан органдардын түзүлүшү өзгөргөн жок. Изилденип жаткан фитоэкстракт тамак синирүүчү түтүктүн жоондугунда лимфоиддик түйүндөрдүн жогорулоосуна алып келген, ичегинин былжырлуу катмарына лимфоциттер менен инфильтрациялоо, лимфоиддуу түйүндөрдүн реактивдүү борборлору активдешип, көк боордун ак пульпасы чонойгондугу жана тимустагы катмарлардын (кабыктуу жана мээ) жоюлушунун өтө активдүүлүгү анык болду. Бардык изилденген органдарда кан тамырлардын кенейгендиги жана алардын канга толгондугу байкалган.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын 900 мг/кг дозада жүрөккө, боорго, бөйрөктөргө, бөйрөк үстүндөгү бездерге алган эксперименттеги жаныбарлардын органдарынын түзүлүшүнө гистологиялык изилдөө жүргүзүүдө кан тамырлардын канга толуп, кенейип кеткендиги байкалган. Аталган органдарда морфологиялык түзүлүштүн бузулгандыгы байкалган жок.

Изилденип жаткан фитоэкстрактты 300 мг/кг дозада 3 ай бою алышкан жаныбарлардын тамак синирүүчү органдарында, дем алуучу жана кан жаратуучу системаларында лимфоиддик ткандардын чонойгондугу, органдардын стромунун лимфоциттер менен инфильтрация болгондугу байкалган. Көк боордо лимфоиддик түйүндөрдүн көлөмү чонойгон, реактивдүү борборлор өзгөргөн. Тимуста катмарлуу жана мээнин катмарларынын чеги аныкталган жок. Карында былжырлуу кабыкчанын жооноюушу, ичке ичегинин криптинин терендиги азайышы жана ворсинкалардын ичкерүүсү билинди. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын 600 мг/кг дозада 3 бою бергенден кийин жаныбарлардын ички органдарынын морфо-функционалдык абалын изилдөөдө изилденип жаткан органдарда патологиялык өзгөрүүлөр табылган жок.

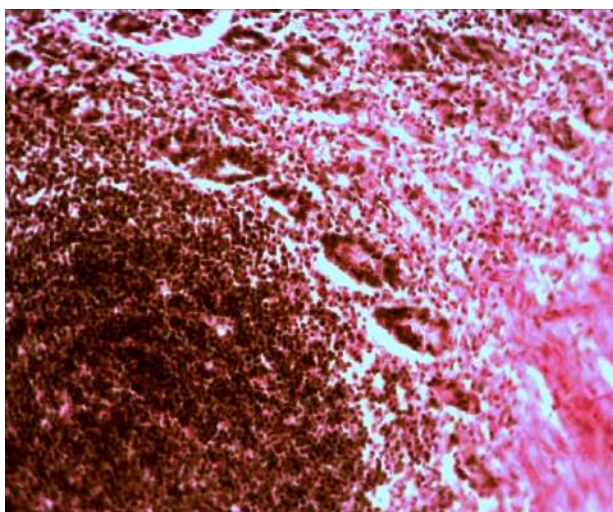
Лимфоиддик фолликулдар кирген органдарда алардын көлөмү чонойгондугу жана активдүү реактивдүү борборлор пайда болгондугу байкалган.

Тамак синирүү системасынын органдарында, карында былжырлуу кабыкчанын калындаганы, ал эми ичке ичегиде – былжырдын жукаргандыгы аныкталган.

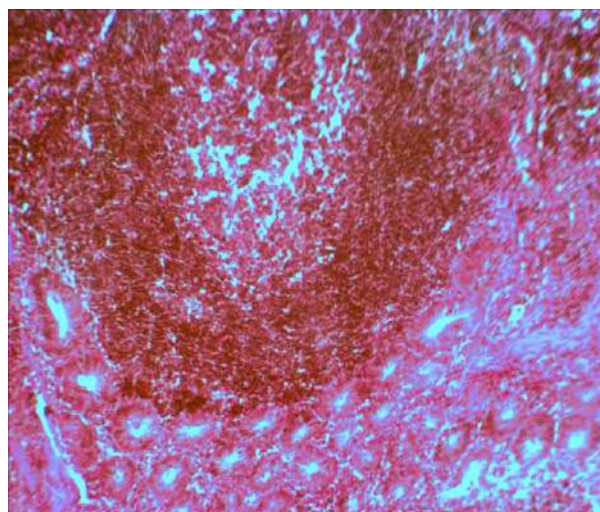
Тимуста катмарлардын чектери билинбей калгандыгы белгилүү болгон. Изилденип жаткан бардык органдарда кан тамырлардын бир топ кенейгендиги байкалган. Көк боордо реактивдүү борбору бар ири лимфоиддик түйүндөр, кызыл пульпанын аянты азайгандыгы байкалды.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты 900 мг/кг доза менен 3 ай бою берилген эксперименттеги жаныбарлардын ички органдарына микроскопиялык изилдөө жүргүзгөндө, изилденип жаткан органдарда патологиялык өзгөрүүлөр болбогондугу белгилүү болгон.

Морфологиялык изилдөө жүргүзгөндө изилденип жаткан фитоэкстаркттын лимфоиддик ткандардын функциясына шыкак берүүчү таасири барынан мурда 1 айдын ичинде 600 мг/кг дозада берилген жаныбарларда көрүнгөн.



**Микрофото 1.** Интактуу келемиштин ичке ичегисинин былжырлуу кабыкчасындагы лимфоиддүү фолликулу. Сүрөттөлүшү: гематоксилин-эозин. Ув.Ок.7.Об.20.



**Микрофото 2.** Тажрыйбадагы келемиштердин ичегисинин ичке бөлүгү ири лимфоиддик түйүнү. Сүрөттөлүшү: гематоксилин-эозин. Ув.Ок.7.Об.10.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын мутагендик касиеттерин изилдөө микроядронун түзүлүшүн эске алуу методунуну жардамы аркылуу жүргүзүлдү (7, 8 таблицалар).

Позитивдүү көзөмөл катары белгилүү мутаген – митомицин С колдонулду. Микроядронун түзүлүшүнүн тездиги Фишердики жана Стьюденттики боюнча эки критерий менен гипотеза кылганда статистикалык айырмачылыктары анализден өткөн 1000 клеткага 7,5ды түзөт.

7 таблицада берилген микроядронун түзүлүшүн инцудирлөө жөндөмдүүлүгүнө баа берүү боюнча *Padus Grayanae* Maxim кургак экстракты генотокикалуулуктун метаболикалык активдүүлүгүнө ээ эместигин ырастады.

**7 таблица – L5178Y клеткаларынын культурасындагы метаболикалык активациясы жок *in vitro* шартындагы *Padus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын микроядролук анализинин жыйынтыктары**

Изилденүүчү зат	Концентрация	1000 клеткага микроядронун орточо эсеби	P <sub>F</sub>	P <sub>S</sub>
Тазартылган суу	0	0	-	-
Митомицин	0,1 мкг/мл	7,5±0,7	0,015*	0,04*
<i>Padus Grayanae</i> Maxim кургак экстракт	0,039 мг/мл	0,7±0,5	1	0,5
	0,078 мг/мл	1±0	1	0,5
	0,156 мг/мл	0,5±0,7	1	0,5
	0,312 мг/мл	0,5±0,7	1	1
	0,625 мг/мл	0,5±0,7	1	1
	1,25 мг/мл	1±0	1	0,5

Эскертүү: \* p < 0,05; P<sub>F</sub> – Фишер боюнча p мааниси, P<sub>S</sub> – Стьюдент боюнча p мааниси.

L5178Y клеткаларынын культурасындагы S9 метаболикалык активациясы бар *in vitro* шартындагы *Padus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын микроядролук анализ жасоонун жыйынтыктарында, изилденип жаткан фитоэкстракттын метаболикалык активациясынан кийин анын мутагендик потенциалы дагы тескери жыйынтык бергендиги ырасталды (8 табл.).

**8 таблица – L5178Y клеткаларынын культурасындагы S9 метаболикалык активациясы бар *in vitro* шартындагы *Padus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын микроядролук анализ жасоонун жыйынтыктары**

Изилденүүчү зат	Концентрация	1000 клеткага микроядронун орточо эсеби	P <sub>F</sub>	P <sub>S</sub>
Тазартылган суу	0	0	-	-
Митомицин	10 мкг/мл	12,0±1,4	0,0004*	0,05**
<i>Padus Grayanae</i> Maxim кургак экстракт	0,039 мг/мл	3,0±1,4	0,25	0,02
	0,078 мг/мл	3±0	0,25	1
	0,156 мг/мл	3,5±0,7	0,25	0,5
	0,312 мг/мл	1,5±0,7	1	0,1
	0,625 мг/мл	2,0±1,4	0,5	0,7

Эскертүү: \* p < 0,0001; \*\* p ≤ 0,05; P<sub>F</sub> – Фишер боюнча p мааниси, P<sub>S</sub> – Стьюдент боюнча p мааниси.

8 таблицада көрүнүп тургандай, 0,039 мг/мл фитоэкстракттын минималдуу концентрациясын түздү. Фишер жана Стьюденттин критерийлери боюнча алынган жыйынтыктардын тууралыгын текшерүүнүн жыйынтыгында  $p = 0,02$  тууралыкты көрсөттү.  $p = 0,25$  мааниси бар Фишердин критерийинин жыйынтыктарын текшерүү үчүн жыйынтыктарына көңүл бурууда S9 фракциясындагы изилденип жаткан фитоэкстракттын метаболикалык активациясына кийин мутагендик активдүүлүк жок экендигин ишеним менен тастыктоого болот.

Мында циклофосфамид, белгилүү алкилирлөөчү ДНК-агент менен позитивдүү контролдо, 1000 анализден өткөн клеткаларга микроядролордун саны 12ни түзөт, бул изилденип жаткан фитоэкстракттын терс контролдон, тажрыйбалык үлгүсүнөн дагы статистикалык айырмачылыкка ээ.

Демек, L5178Y клеткасынын культуурасына микроядролук тест аркылуу фитоэкстракттын мутагендик активдүүлүгүн изилдөөнүн жыйынтыктарынын негизинде келемиштердин боорунун микросомалдык фракциясынын цитохромунун метаболикалык активдүүлүгүнүн шартында клеткалардын хромосомдуу аппаратындагы бузулууну чакырууга *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын жөндөмдүүлүгү жок экендигин ырастаган чечимге келүүгө болот.

**6 бап. «*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын фармакологиялык активдүүлүгүн изилдөө».** *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын спецификалык активдүүлүгүн изилдөө эки этапта жүргүзүлдү.

*Изилдөөнүн биринчи этабында Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын чычкандардын спецификалык эмес резистенттүүлүгүнө баа берилди. Мында инфекциялык моделдин изилденип жаткан фитоэкстракттын спецификалык эмес иммунду шыктандыруучу активдүүлүгү изилденди. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты бул сериядагы тажрыйбада алдын алуучу схема боюнча эксперименталдык жаныбарларга берилген.

*Экинчи этапта Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты *Staphylococcus aureus* изоляты чакырган чычкандардын генерализирленген инфекциясын дарылоодо колдонулду. Муну менен катар септикалык моделдеги дарылоочу сезгенүүгө каршы эффекти изилденди.

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын чычкандардын спецификалык эмес резистенттүүлүгүнө тийгизген таасирине баа берүү.

Эксперименттин биринчи стадиясында 4 топтогу жаныбарлардын бардыгына үч күндүн ичинде металл ийненин жардамы менен 10мг/кг, 100 мг/кг жана 200 мг/кг дозада изилденип жаткан фитоэкстракт бир ирет карындарынын ичине куюлду.

Эксперименттин экинчи стадиясында (4- күндүн) чычкандарга 0,2 мл көлөмдөгү тазартылган суу менен изолятты аралаштырып курсактарына киргизүү жолу менен  $1,5 \times 10^9$  КОЕ/ дозада *Staphylococcus aureus* клиникалык вируленттик изолят менен жүктүрүлдү.

Андан ары 10 күн ичинде жаныбарларга байкоо жүргүзүлдү: өлүп башташты, стафилококтуу инфекциянын өөрчүүсүнүн клиникалык белгилери жана дене салмактарынын динамикасы байкалды.

Алдын алуучу схема боюнча стафилококтуу инфекция учурунда фитоэкстракттын таасирин изилдөө боюнча жүргүзүлгөн эксперименттердин сериясында 40 аутбреддик ак чычкандарга колдонулду.

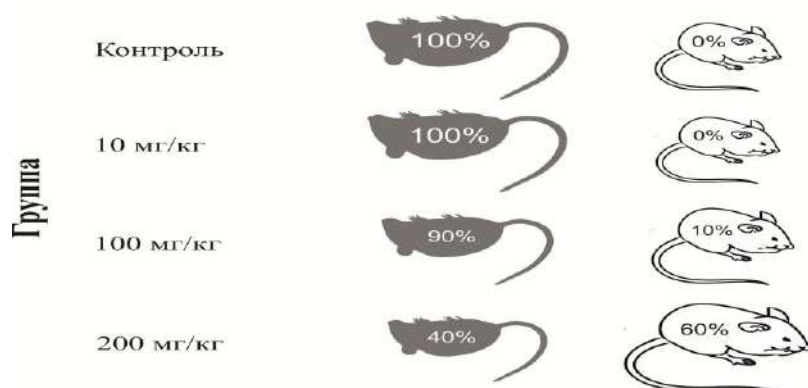
Байкоонун жыйынтыктарынын анализи көрсөткөндөй жуктурулгандан эки сутка өткөндөн кийин көзөмөлдүк топтогу жаныбарлардын, ошондой эле 10 мг/кг жана 100 мг/кг дозада изилденип жаткан фитоэкстракт берилген жаныбарларда дагы инфекциялык процесстин өөрчүшүнүн ачык-айкын сүрөттөлмөсү белгилүү болду. Жуктурулгандан 3-4 саат өткөндөн кийин жаныбарлар аз кыймылдашып, жем жешпей, бир бурчка топтолушуп, күндүн көп убактысында жатышып, жүндөрү күнүрт тартып жана тескери айланып калган. 2-6 күндүн ичинде жаныбарлар өлүп башташкан (9-табл.).

Изилденип жаткан фитоэкстракттан 200 мг/кг берилген чычкандардын тобунда инфекциянын клиникалык белгилери бир топ азыраак даражада болгон: чычкандар жемдиначар жешип, азыраак кыймылдашып, көбүрөөк жатып калышкан.

**9 таблица – *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын чычкандарга стафилококтуу инфекциянын учурунда алдын алуу схемасы боюнча берилишине тийгизген таасири (n=10)**

Топтор	Байкоо жүргүзүү суткасы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Көзөмөл	0/10	3/10	4/10	3/10	-	-	-	-	-	-
10 мг/кг	0/10	2/10	3/10	4/10	1/0	-	-	-	-	-
100 мг/кг	0/10	1/10	3/10	3/10	2/10	-	-	-	-	-
200 мг/кг	0/10	0/10	1/10	2/10	1/10	-	-	-	-	-

10 мг/кг жана 100 мг/кг дозадагы изилденип жаткан фитоэкстракт эксперименттеги жаныбарлардын өлүмүнө анчалык таасир тийгизген эмес. 5 күндөн кийин бул топтордогу жаныбарлардын бардыгы өлүштү. Клиникалык байкоонун жыйынтыктарында бул топтогу жаныбарларда стафилококтуу инфекциянын өөрчүшүнүн женил симптомдору белгилүү болгон.



**3-сүрөт. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын стафилококтуу инфекция учурунда алдын алуу схемасы боюнча (n=10) бергенден кийинки чычкандардын өлүмү.**

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын 200мг/кг дозада алышкан жаныбарлардын тобунда чычкандардын өлүмүнүн массасы контролдук топтогуларга салыштырмалуу 60%га төмөндөгөн (3сүрөт).

10 таблицада берилген маалыматтарда көрүнүп тургандай көзөмөлүк жана 1-топтогу жаныбарлардын бардыгы 4 күнүнүн аягында өлүшкөн. Изилденип жаткан фитоэкстракттан 100 мг/кг дозада алышкан жаныбарлардын тобунун дене салмактары азайып, байкоонун 5 күнүнүндө өтө катастрофалык жана өлүмгө дуушар болгондор 30%дан ашык болгон. Гумандуулук принциби боюнча ошол эле күнү алар цервикалдык дислокацияланган.

**10 таблица –*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын стафилококтуу инфекциясы бар чычкандарга алдын алуу схемасы боюнча (n=10) бергенден кийин алардын дене салмагынын динамикасы**

Топтор	Байкоо жүргүзүү суткасы			
	Жугузууга 3 күн калганда	Жугузуу күнү	5	10
Көзөмөл	20,1±1,2	20,2±1,1	-	-
10 мг/кг	19,8±0,9	19,5±1,2	-	-
100 мг/кг	20,8±1,3	20,2±0,8	14,4±2,1	-
200 мг/кг	20,3±1,4	20,5±1,2	15,9±1,9	17,2±2,2

Изилденип жаткан фитоэкстракттан 200 мг/кг дозада алышкан жаныбарлар тобунда жуктурулгандан 5 күн өткөндөн кийин чычкандардын денесинин салмагы азайып кеткендиги байкалган. Байкоонун 10 күнүнүндө өлбөй калган 6 чычкандын денесинин салмагы 15,9±1,9г до17,2±2,2г чонойгондугу байкалды.

Алынган жыйынтыктар, *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракттан 200мг/кг дозада алдын алуу максатында берилген эксперименттеги жаныбарларга бергенден кийин өлүм 60%га азайган жана чычкандардын стафилококтуу инфекциясы учурунда клиникалык симптомдор женилдеген, бул болсо изилденип жаткан фитоэкстракттын терапевтикалык активдүүлүгүн изилдөөнү улантуу үчүн негиз болуп берди.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын чычкандардын стафилококтуу генерализерленген инфекциясында сезгенүүгө каршы активдүүлүгүнө баа берүү.

Патологиялык абалдын бирден бир ыңгайлуу жана жакшы изилденген эксперименталдык моделдеринин бири катар *S. Aureus* вируленттик штаммын венанын ичине куйганда чакыра турган чычкандардагы бактерия болуп саналат.

Эксперименталдык жаныбарларга бул моделдик патологияны колдонууда реакциянын жана клиникалык белгилердин кенири спектри байкалган. Божомолдоочу белгилүү бир кызыгууну лейкоцитоз же лейкопения, мындан сырткары ФНО-α, ИЛ-6 сезгенүүгө каршы цитокиндерди, С-реактивдүү белокторду иштеп чыгууда туудурат [De Oliveira T.H.C., 2015].

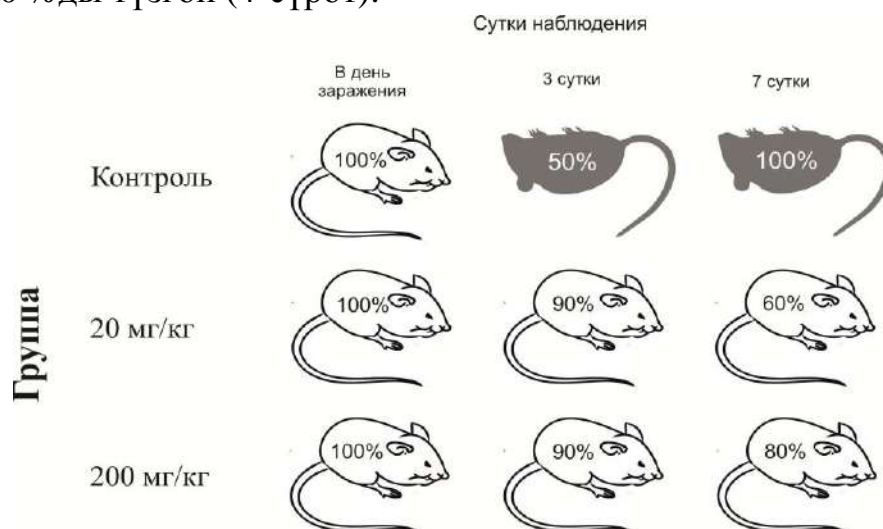
Негизги экспериментти баштаардын алдында алдын ала  $12 \times 10^9$  КОЕ/мл концентрациядагы *S. Aureus* жуктуруучу доза коюлган, бул болсо жуктурулгандан 7 күн өткөндөн кийин чычкандардын 90%ын өлүмгө дуушар кылган.

Стафилококтуу инфекциянын жүрүшү учурунда фитоэкстракттын таасирин изилдөө боюнча эксперименттин сериясында аны дарылык схема боюнча колдонууда 40 аутбреддик ак чычкан колдонулду.

Жаныбарларга инфекция жуктуруу 0,2 алтын түстөгү стафилокок менен 0,9% хлолуу натрийдин стерилденген аралашмасы чычкандын куйругунун венасына саюу жолу менен аткарылган.

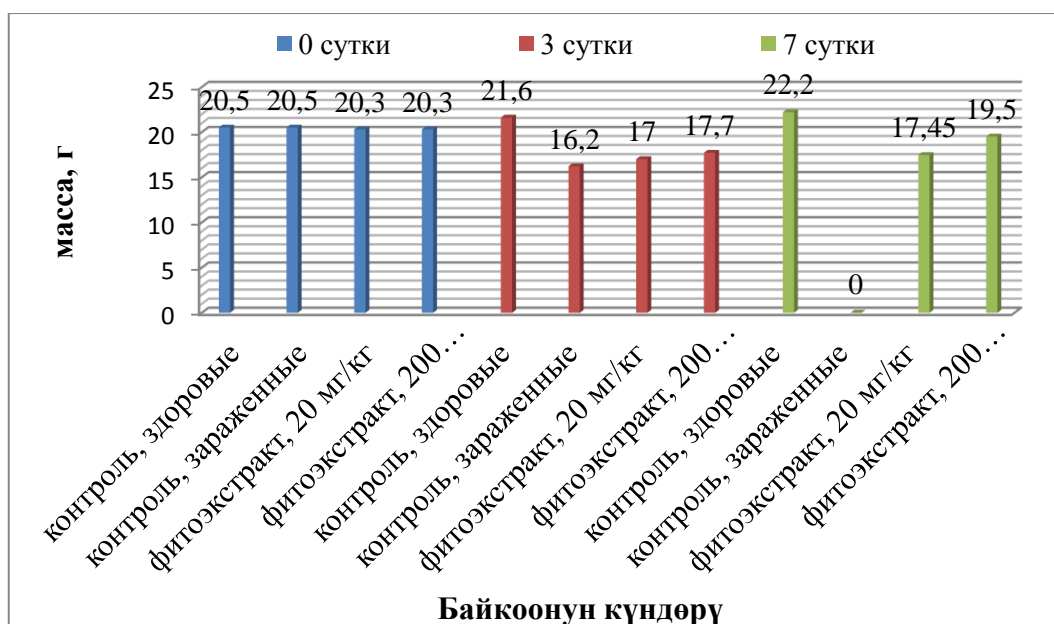
Эксперименттеги жаныбарлардын инфекциялык процесстеги жүрүшүнүн натыйжалуулугу клиникалык симптомдор жана жуктуруудан 3 сутка өткөндөн кийин чычкандардын денесинин салмагы 1,2 эсеге азайып кетиши менен тастыкталган. Генерализирленген стафилококтуу инфекциянын өөрчүшүнөн кийинки 4 күнүндө чычкандарга *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кошулмасы 20 мг/кг жана 200 мг/кг 7 күн бою бериле баштаган.

Контролго жуктурулган, бирок дарыланбаган жаныбарлар колдонулду. Жуктурулган жана дарыланбаган жаныбарлар эксперименттин 3 күнүндө өлүп башташты. Байкоонун 7 күнүндө бул топтогу бардык жаныбарлар өлүштү. Ошол эле убакта, изилденип жаткан фитоэкстракты алышкан жаныбарлардын тобунун жашоосу узарып, өлүмү азайган. 20 мг/кг дозада фитоэкстракт алган жаныбарлар тобунун өлүмү эксперименттин 7 күнүндө 40%га жеткен. Дарылоо схемасы боюнча 200 мг/кг дозада *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кошулмасын алган чычкандардын жашоосун улантуу денгээли эксперименттин 7 күнүндө 80 %ды түзгөн (4-сүрөт).



**4 сүрөт. Стафилококтуу инфекция учурунда дарылоо схемасы боюнча чычкандардын *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алгандан кийинки жашоосун улантуусу (n=10)**





**5 сүрөт. Стафилококтуу инфекция маалында дарылоо схемасы боюнча *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын бергенден кийин чычкандардын дене салмагынын динамикасы (n=10)**

5 сүрөттө көрүнүп тургандай чычкандарга инфекция жуктурулгандан кийин алардын салмагы жана денеси аябай кичирейип кеткен. Азыктануулары начарлап, жаныбарлар жем жебей, суу ичпей башташкан. Инфекция жуктурулган чычкандардын бардыгынын дене салмагы 3 күнү дени сак жаныбарларга салыштырмалуу абдан төмөндөп кеткен.

Терапиянын 7 күнүндө 20 мг/кг дозада изилденип жаткан фитоэкстрактты алышкан чычкандардын дене салмагы 18,8%га көбөйгөн, ал эми 200 мг/кг дозада *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын алышкан жаныбарлар тобунда дене салмактары аябай эле чонойгондугу байкалган.

Чычкандардын дене салмагынын динамикасын изилдөөдө алардын дене салмагынын массасы түздөн-түз *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынан алган дозаларынан көз каранды экендиги аныкталды.

Септикалык инфекция учурунда гематологиялык өзгөрүүлөр ири болжолдуу мааниге ээ. Лейкоцитоз ( $12 \times 10^9$ /л көбүрөөк) же лейкопения ( $4 \times 10^9$ /л азыраак) организмдин системдик сезгентүүчү реакциясынын синдромунун бирден бир критерийи болуп саналат (systemic inflammatory response syndrome, SIRS).

11,12 таблицаларда моделдешкен стафилококтуу инфекция жуктурулган эркек жана ургаачы чычкандардын гематологиялык көрсөткүчтөрүн изилдөөдө дени сак жаныбарларга салыштырмалуу жыйынтыктары берилген.

Инфекция жуктурулган жаныбарларга 20 мг/кг дозада *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактын бергенден кийин ургаачыларында моноцитоз жана тромбоцитопения байкалган.

Бирок башка көрсөткүчтөр контролдук топтогу жаныбарлардын көрсөткүчтөрү нөн анча айырмаланган эмес.

**11 таблица – Стафилококтуу инфекция учурунда *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кошулмасын бергенден кийин 7 күн ичинде ургаачы чычкандардын гематологиялык көрсөткүчтөрү**

Көрсөткүч	Дени сактар (n=10)	Кургак экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> , 20 мг/кг(n=10)	Кургак экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> , 200 мг/кг(n=10)
Эритроциттер	10,2±1,3	8,4±0,1	10,5±1,3
Лейкоциттер	4,5±1,4	8,45±1,8	5,5±0,8
Лимфоциттер	3,7±1,5	5,5±0,4	4,6±0,6
Гранулоциттер	2,2±0,6	1,45±0,40	1,6±0,5
Моноциттер	1,05±0,40	2,6±0,1**	1,0±0,4
Тромбоциттер	1041,0±59,0	552,5±137,9*	965,5±138,0

Эскертүү: \* p<0,05, \*\* p < 0,01

Тескерисинче, эркектеринде лейкоциттердин саны бир топ жогорулаганы (p<0,01) байкалган, бирок лейкоцитардык формалары онго же солго да кыймылсыз болгон. Бул болсо, инфекциялык процесстин өөрчүшүнүн курч фазасынын мезгили өткөндүгүн билдирет, микробдорду нейтралдаштырууга багытталган организмдин коргонуу реакциясын калыптануусу, ошондой эле гомеостаздын калыбына келиши байкалган.

**12 таблица – Стафилококтуу инфекция учурунда *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын кошулмасын бергенден кийин 7 күн ичинде эркек чычкандардын гематологиялык көрсөткүчтөрү**

Көрсөткүч	Дени сактар (n=10)	Кургак экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> , 20 мг/кг (n=10)	Кургак экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> , 200 мг/кг (n=10)
Эритроциттер	10,58±1,0	9,05±1,6	10,4±1,7
Лейкоциттер	4,52±1,3	12,2±0,4**	4,9±1,2
Лимфоциттер	2,82±1,0	5,3±0,8	5,0±1,6
Гранулоциттер	2,86±0,6	1,85±0,60	1,9±0,7
Моноциттер	1,18±0,4	2,45±0,4	1,4±0,3
Тромбоциттер	1005,4±110,0	654,0±185,3	892,3±117,8

Эскертүү: \*\* p<0,01

Жуктурулган жаныбарларда 200 мг/кг дозада *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынан 7 күн ичинде дарылоо схемасы бонча алгандан кийин бардык гематологиялык көрсөткүчтөрү контролдук топтогу жаныбарлардын көрсөткүчтөрүнөн айырмаланбаган денгээлге жеткен.

200 мг/кг дозада изилденип жаткан фитоэкстракттан алган жуктурулган жаныбарлардын лейкоциттеринин санын нормалдаштыруу жана тромбоциттеринин денгээлин калыбына келтирүү, көпчүлүк органдардын жана организм системаларынын дисфункциясы байкалган учурда, системалык сезгендирүүчү синдромдо маанилүү позитивдүү белгиси болуп саналат.

Алынган жыйынтыктар фитоэкстракттардагы көптөгөн полифенолдуу бирикмелер менен шайкеш келе турган адабий маалыматтар менен ылайыкташтырылат, сезгенүүгө каршы жана иммунду шыктандыруучу активдүүлүктөргө ээ болот. Алар IL-1, TNF- $\alpha$  сезгендирүүчү цитокиндердин секрециясын басандатат жана фагоцитозду күчтөндүрөт [Tang N.Y., 2006; Nair, M. P., 2006].

Жуктурулган жаныбарлардын бардык топторунда эксперименттин 8-суткасында жүргүзүлгөн жаныбарлардын некропсиясы алардын өпкөсүндө жана бөйрөктөрүндө инфекциялык процесстин очоктору сакталып калгандыгын көрсөттү. Мында 200 мг/кг дозадан изилденип жаткан фитоэкстракттан алган жаныбарларда бул очоктор анча көп эмес болгон.

Демек, *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты дозасына ылайык эксперименттеги жаныбарлардагы септикалык стафилококтуу инфекция учурунда ири сезгендирүүчү реакцияны басандатат, аны дарылоо схемасы боюнча бергенде чычкандардын жашоосун улантуусу 80%га чейин жогорулайт жана перифериялык канынын көрсөткүчтөрү калыбына келтирилет.

*Staphylococcus aureus* клиникалык изоляты менен индуцирленген чычкандардын эксперименталдык септикалык моделинде *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты иммуномодулирлөөчү таасирге ээ боло тургандыгы тастыкталган.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын адамдын цитокинмононуклеардуу клеткаларын ИФН- $\gamma$  индуцирлөөгө жана IL-4 цитокиндин сезгенүүгө каршы жөндөмдүү үлгүнү таасирлери изилденди.

13 таблицада цитокиндердин клеткаларды азыктандыруу жөндөмдүүлүгүнө ишенимдүү баа берүүнү камсыз кыла турган стимуляциясы менен жана стимуляциясы жок кандын *in vitro* цитокиндеринин продукцияларын аныктоонун жыйынтыктары берилген. Бул үчүн 5 мкг/мл концентрациядагы универсалдуу Т-клеткалуу индуктор конканавалин А (Кона) колдонулган.

**13 таблица – *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын *in vitro* 24 сааттын ичиндеги таасиринин астындагы цитокиндердин продукциясы**

Radus Grayanae Maxim кургак экстрактынын концентрациясы, мг/мл	Цитокиндердин концентрациясы, пг/мл			
	ИФН- $\gamma$		IL-4	
	Кона «-»	Кона «+»	Кона «-»	Кона «+»
Контроль	9,4 $\pm$ 2,5	7,4 $\pm$ 5,4	2,8 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,8
0,625	7,8 $\pm$ 1,6	8,7 $\pm$ 2,9	3,6 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 1,2
0,312	13,1 $\pm$ 2,6	14,1 $\pm$ 1,9	4,3 $\pm$ 2,9	6,3 $\pm$ 1,5
0,156	10,3 $\pm$ 0,8	9,5 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 2,5	4,5 $\pm$ 1,7
0,078	-	10,1 $\pm$ 2,1	4,5 $\pm$ 2,5	5,9 $\pm$ 1,5

Изилдөөнүн жыйынтыктары *in vitro* МНКга *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын таасиринин астында IL-4 дагы, ИФН-γ дагы продукцияларынын чонойгондугу байкалган эмес.

Бул адабияттарда кездешкен айрым маалыматтар менен дал келет, флавоноиддер, маселен, кверцетин, IL-4 продукциясын басат [Nair M.P., 2002].

Ошентип, *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты иммунитеттин сезгендирүүчү же сезгенүүгө каршы балансына таасир этпей тургандыгын ырастоого болот. IL-4 индукциясы жок болгон учурда жакшы божомол белгилери болуп эсептелет, анткени IL-4 В-клетканы эле активдештирбестен, IgE продукцияларынын денгээлин дагы жогорулатат. Мындан сырткары, ал антиапоптоикалык касиетке ээ жана шишик клеткаларынын аракетинин фактору болуп саналат. Анткен менен плейотроптун эффект IL-4 продукциянын ингибирлөөчү тарабындагы алынган жыйынтыктардын өзгөрүүсүнө жол бербейт [Hougee S., 2005].

Мында, IL-1β, IL-8, TNF-α сыяктуу сезгенүүгө каршы цитокиндердин МНК продукцияларын ингибирлөөнүн эсебинен флавоноиддер сезгенүүгө каршы эффектке жетиши мүмкүн экендигин белгилеп коюу керек [Oh Y.C., 2009; Yamana A., 2004].

IL-1β индуцибелдик цитокин болуп санала тургандыгы жана mRNA IL-1β дагы, IL-1β клетка ичиндеги белоктордун дагы шыктандыруучу нейтрофилдери аныкталбай тургандыгы белгилүү. Мында IL-1β синтезинин негизги индуктору болуп LPS жана бактериялардын клеткалуу стенкаларынын компоненттери эсептелинет.

14 таблицада МНК IL-1β индукциясына *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын таасирин изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөтүлгөн.

**14 таблица – МНК IL-1β индукциясына *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын *in vitro* 24 сааттын ичиндеги таасири**

<b>Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын концентрациясы, мг/мл</b>	<b>Концентрация IL-1β, пг/мл</b>
Контроль (суу)	80,5±25,1
Контроль (болгону LPS – 0,005)	952,5±70,3
0,625	640,8±68,8
0,312	561,3±42,1*
0,156	515,0±34,3*
0,078	421,2±85,2*
0,039	489,5±68,7*

Эскертүү : \*p<0,05 Көзөмөлгө каршы

14 таблицада берилген маалыматтарда көрүнүп тургандай, 0,312мг/мл дан 0,039 мг/мл чейинки статистикалык мааниси бар (p<0,05) концентрациядагы *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты IL-1β негизги сезгенүүгө каршы цитокининин жардамы менен МНК симулирлөөчү продукциясын ингибирлейт.

IL-1, TNF- $\alpha$  аутоиммундук процесстерди камтыган ар түрдүү этиологиядагы оорулардын патогенезиндеги жана иммундук жооп берүүсүндөгү негизги ролду ойнойт [Postal. M., 2011; Dinarello, C.A. 2000]. Бул эки цитокин тен кан тамырдын стенкасынын эндотелиясынын адгезивдүү молекуласынын продукциясын индуцирлейт. Жыйынтыгында майда кан тамырлардын өткөрүмдүүлүгүнүн өзгөрүүсүнө алып келе турган реакциялардын каскады ишке киришет, башка цитокиндердин продукциялары, заттарды жеткирүү, клетка ичиндеги кальций бошоп, кычкылдандыруучу “жарылууга” алып келе турган НАДН-оксидаздардын активдүүлүгү жогорулайт. Жыйынтыгында IL-1 менен TNF- $\alpha$  ортосунда синергетикалык эффект пайда болот [Wang J., 2002].

TNF- $\alpha$  ролун изилдөө боюнча эксперименталдык моделдерде боордун клеткаларынын активдүүлүгүн тастыктоодо макрофагдардын, Т- жана В-лимфоциттердин пролиферациясын шыктандыра турган ConA лектин колдонулат [Herath H.M., 2003].

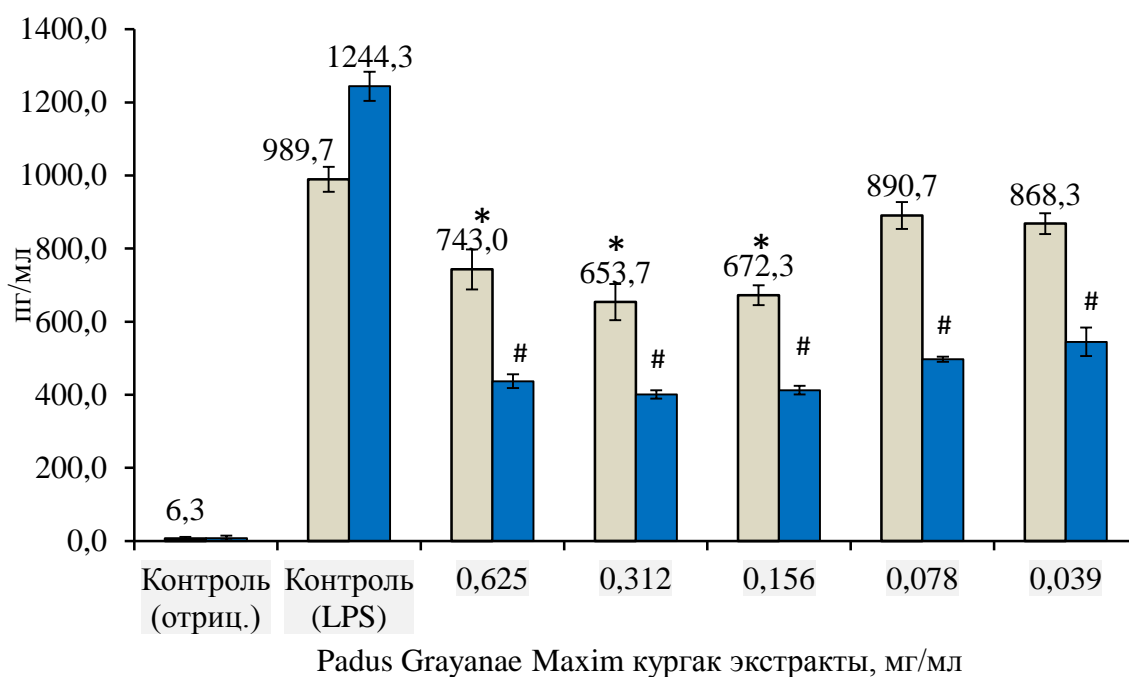
TNF- $\alpha$  продукциясын шыктандыруу үчүн тажрыйбалардын кийинки сериясында LPS колдонулат. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактын адамдын активдешкен МНКсынын ар түрдүү концентрациясына коштук, 24 жана 48 сааттын ичинде иммунферменттик анализ менен LPS инкубирледик, супернатанттагы TNF- $\alpha$  курамын аныктадык (6-сүрөт).

Эксперименттин бул сериясында *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты 625 мг/мл дан 0,156 мг/мл чейинки концентрацияда 24 сааттын ичиндеги таасири астында ( $p < 0,05$ ), МНКнын LPS таасири астында TNF- $\alpha$  индукциясын ингибирлей тургандыгы белгилүү болду.

Мындан сырткары, 48 саатка чейин изилденип жаткан фитоэкстракт менен МНКны тазалоо убактысын көбөйтүү анын ингибирлөөчү активдүүлүгүнүн өсүшүнө алып келе тургандыгы аныкталды ( $p < 0,05$ ).

Адабий булактрадагы маалматтарга ылайык табигый полифенолдор, антоциандар жана флавоноиддер TNF- $\alpha$  караганда ар түрдүү активдүүлүккө ээ болушат, ал эми айрымдары аталган цитокидин продукциясын шыктандырышат [Hwang S.J., 2014].

Фитоэкстракттардын полифенолдук фракцияларынын бирден бир маанилүү компоненттеринен болуп LPS стимуляциясындагы чычкандардын макрофагдарынын моделиндеги IL-1 $\beta$  менен TNF- $\alpha$  продукцияларын дозага жараша төмөндөтө турган хлорогендүү кислоталар саналат [Sak K., 2014].



**6 сүрөт –Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын таасири астында 24 жана 48 сааттын ичинде TNF-α продукциясынын ингибирлениши**

Эскертүү : \* p<0,05 LPS менен Көзөмөлгө каршы – 24 с, # p<0,05 LPS менен контролго каршы – 48 с

Ошентип, *in vitro* шартында жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн жыйынтыгынын негизинде сезгендирүүчү процесстин негизги факторлору катары грамотрицателдүү бактериялардын липополисахариддери менен шыктандырылган МНКнын IL-1β жана TNF-α продукцияларынын басымында ИФН-γ активдүүлүгүнүн жок экендиги тастыктоого мүмкүнчүлүк түзүлдү, бул болсо Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын сезгенүүгө каршы активдүүлүгүн түздөн-түз көрсөтүп турат.

*Padus Grayanae Maxim in vitro* кургак экстрактынын ишишке каршы активдүүлүгүн изилдөө MDCK культуурасында (иттин бөйрөгүнүн эпителиалдык клеткалары), ошондой эле төмөнкү ишиктин клеткалык линияларында: HeLa (адамдын цервикалдык аденокарциномасы), AGS (карындын аденокарциномасы), RD (чычкандын рабдомиосаркомасы), HepG2 (адамдын гепатоцеллюлярдык карциномасы) жана MiaPaCa2 (адамдын панкреатикалык карциномасы) жүргүзүлдү.

Ишик клеткаларынын бардык культуралары типтүү культуралардын Америкалык коллекцияларынан алынды (ATCC). Культивирлөө эрежеси ар бир культура үчүн өз-өзүнчө ATCC сунуштамаларына ылайык келтирилди. Эксперименттин алдында ар бир культуранынын жашоого жөндөмдүүлүгү текшерилди. Эксперименттин бардык түрүндө 90 %дан ашык жашоого жөндөмдүүлүк пайызы менен ишик клеткаларынын суспензиясы колдонулду.

Биздин изилдөөбүздө доксорубицин позитивдүү контролдук препарат катары кызмат өтөдү. Бирок изилденип жаткан фитоэкстракттын шишикке каршы активдүүлүгүн аны менен салыштыруу такыр туура болбос эле, анткени бул заттар ар түрдүү химиялык өзгөчөлүктөргө ээ, бардык тарабынан алганда да таасир этүү механизмдери ар башка. Белгилеп кетүүчү нерсе, шишик клеткаларынын бардык линиялары эки затка тен окшош бир багыттуу сезгичтигин көрсөттү.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты үчүн орточо цитотоксикалык концентрациялар жана доксорубицин позитивдүү контролдук препараты 15-таблицада берилди.

**15 таблица - *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты үчүн ЦТК<sub>50</sub> жана ар кандай шишик клеткаларынын культурасы үчүн доксорубицин**

Клеткалык линия	<i>Radus Grayanae Maxim</i> кургак экстракт (мг/мл)	Доксорубицин (мг/мл)
MDCK	2,20±0,08	0,103±0,012
HeLa	0,55±0,10	0,006±0,001
AGS	0,65±0,06	0,0004±0,0001
RD	0,50±0,10	0,0048±0,0015
HepG2	2,06±0,10*	0,006±0,002
MiaPaCa2	0,51±0,07	0,0028±0,0011

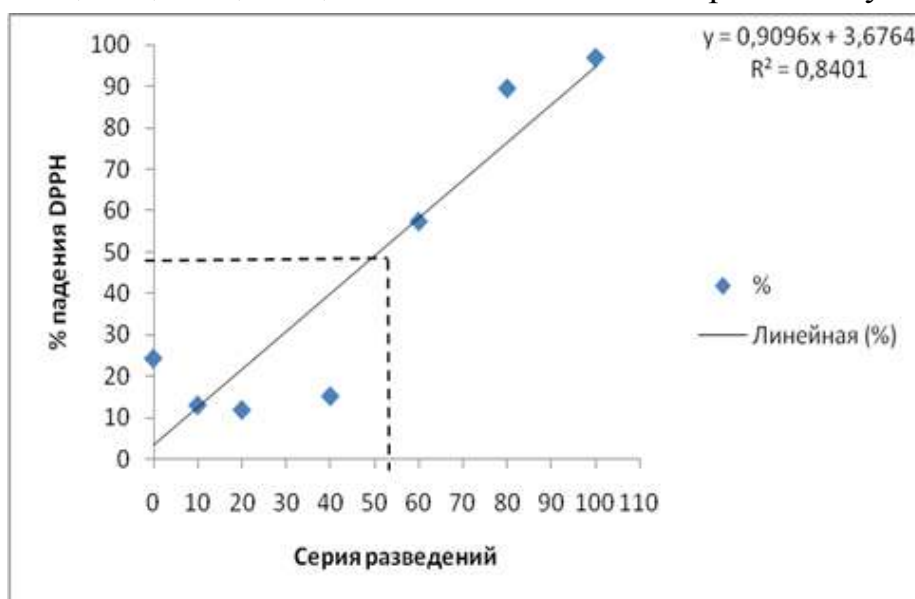
Эскертү ү : \*p<0,05 клеткага каршы AGS

15 таблицада көрүнүп тургандай, *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын ЦТК<sub>50</sub> караганда нормалдуу клеткалар үчүн MDCK 3,4 жолу 0,50 – 0,65 мг/мл концентрациядагысы спецификалык жана эффективдүү түрдө адамдын цервикалдык аденокарциномасынын, карындын аденокарциномасынын, адамдын панкреатикалык карциномасынын жана чычкандын рабдомиосаркомасынын шишик клеткаларынын пролиферациясын басандатат.

*Radus Grayanae Maxim in vitro* кургак экстрактынын антиоксиданттык активдүүлүгүн изилдөө IC<sub>50</sub> чондугу боюнча аныкталды (PI<sub>50</sub>% болгондогу экстракттын концентрациясы, DPPH радикалынын баштапкы концентрациясы жана кошулмалардын көлөмүнүн фиксирленген катышы).

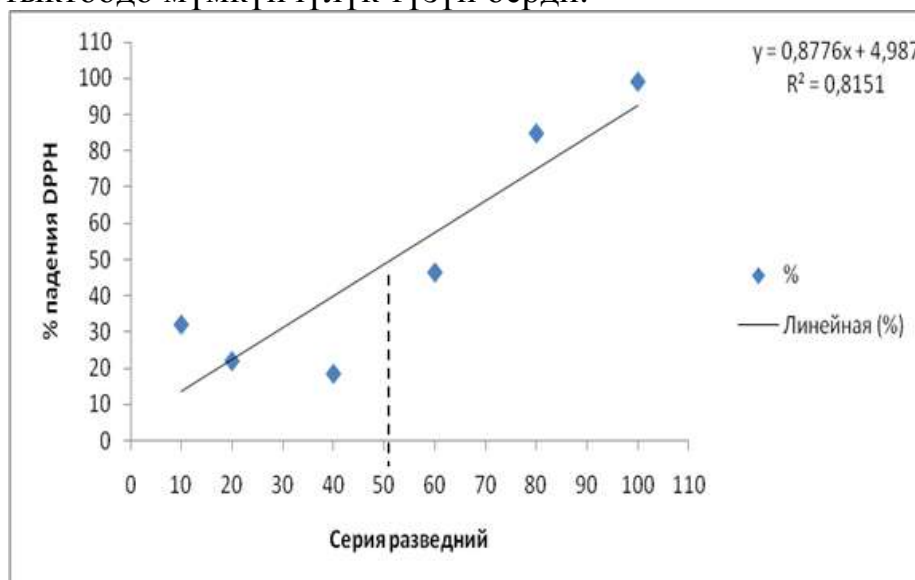
Препарат катары салыштыруу үчүн өсүмдүктөрдөн ичинен пурпурдук эхинацей чөбү нөн алынган 1 мл 0,8 мл ширеси бар, медициналык колдонууга уруксат берилген, иммунду шыктандыруучу Иммунал дары препараты колдонулду. Алгачкы кошулманы алуу үчүн 0,5 мл *Echinaseae purpurea* фитопрепаратына 4,5 мл 70% этанол кошулду.

Андан ары IC50 чондугунун маанисин аныктоо үчүн тестирилөөчү үлгүлөр 1:10, 1:20, 1:40, 1:60, 1:80, 1:100 катыштыгына жараша кошулду.



**7 сүрөт - *Padus Grayne Maxim* кургак экстракты үчүн IC50<sup>DPPH</sup> орточо мааниси**

Алынган маалыматтар *Padus Grayne Maxim* кургак экстрактынын орточо антиоксиданттык активдүүлүгү IC50 DPPH ө 51,2 мкг/мл менен барабар экендигин тастыктоодо мүмкүнчүлүк түзүп берди.



**8 сүрөт. Иммунал препараты үчүн IC50<sup>DPPH</sup> орточо мааниси**

Келтирилген маалыматтарда көрүнүп тургандай, өсүмдүктөн алынган иммунду шыктандыруучу Иммуналдын орточо антиоксиданттык активдүүлүгү IC50 DPPH ө 52,33 мкг/мл менен барабар.

Демек, DPPH ыкмасын колдонуу менен *in vitro* шартында жүргүзүлгөн эксперименттин жыйынтыгы *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты менен пурпурдук Эхинацея (Иммунал) фитопрепараттарынын IC50<sup>DPPH</sup> орточо



мааниси бирдей жана анчалык айырмаланбайт. Изилденип жаткан фитоэкстракттардын экөөсү тен антиоксиданттык касиеттерге ээ.

**7-бап. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын катуу дары формасын иштеп чыгуу жана аларды стандартташтыруу.** *Radus Grayanae Maxim* жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстракт менен катуу дары формасын алуу үчүн түз ныктоо үчүн атайын иштелип чыккан көмөкчү заттарды колдонуу менен түз ныктоо ыкмасы аркылуу таблеткаларды алуу технологиясы колдонулду.

*Ингредиенттер:*

1. *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты – ачык-сары, сары же ачык күрөн түстөгү анчалык жыты жок майда порошок.
2. *Super Tab 30 GR* – моногидраттын тоголоктошкон лактозалары, толуктагыч. АКШнын Фармакопеясынын, Улуттук Формулярынын, Европалык фармакопеянын жана Япониялык фармакопеянын талаптарына туура келет. өндүрүүчү - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.
3. *Pharmacel 102* – микрокристалликалык целлюлоза, толуктагыч. АКШнын Фармакопеясынын, Улуттук Формулярынын, Европалык фармакопеянын жана Япониялык фармакопеянын талаптарына туура келет. өндүрүүчү - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.
4. *Aerosil 200* – диоксид коллоиддүү кремний, гидрофилдүү жогорку дисперстүү , (50-60 г/л), глидант. АКШнын Фармакопеясынын, Улуттук Формулярынын, Европалык фармакопеянын талаптарына туура келет. өндүрүүчү - Evonik Degussa GmbH, Германия.
5. *Магний стеарат*, майлоочу. Европалык фармакопеянын талаптарына туура келет. өндүрүүчү – Vega Pharma Limited, КНР.

Активдүү заттарды жана көмөкчү заттарды өлчөө полимер материалдан жасалган өз-өзүнчө идиштерде жүргүзүлдү, аналиткалык салмактары A&D GR202 = 0.01/0.1mg, салмакка болгон жогорку жүк 210 г (Япония).

Таразага тартуу бөлмөсүнүн курчап турган чөйрөсүнүн шарты: температура - 21°C, салыштырмалуу нымдуулук - 65-70%. Кошумча майдалоону жана ингредиенттерди кошууну талап кылбайт.

*Аралаштыруу.* Таразага тартылган моногидрат лактозасынын жарымына жакынын (*Super Tab 30GR*) таза полиэтилен пакетине салып (болжолдуу 5 кг чейин бата турган), өлчөлүү *Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын коштук. Полиэтилен пакетинин оозун бекем жаап туруп, 5-7 мүнөт колдо аралаштырдык. Андан кийин пакетке микрокристаллдык целлюлоздор (*Pharmacel 102*) жана диоксид кремний (*Aerosil 200*) аралаштырылып өлчөнгөн моногидрат лактозасынын калган бөлүгүн коштук жана кайра дагы 7-10 мүнөт аралаштырдык. Андан сон алынган аралашмага стеарат магнийинен ченеп коштук дагы 3-4 мүнөт аралаштырдык.

Бул аралашма түздөн-түз ныктоо үчүн арналган атайын көмөкчү заттарды колдонуу менен даярдалгандыктан нымдуу грануляция талап кылынбайт.

*Ныктоо.* Алынган аралашма 9 мм диаметрдеги таблеткаларды ныктоо үчүн алдын ала даярдалган жана жабдылган ротордук таблет-пресс бункерине салынды ZP1100 (КНР). Пуансондор жука, четтери фаскаланган, үстүнкү пуансондордо таблеткалардын чийини үчүн домпок линиялары болот. Таблеткалардык ныктоо 3,8 тонналык басым менен жүргүзүлдү. Болжолдуу ныктоонун басымы – 0,8-1,0 тоннаны түздү. Алгачкы 100-200 таблеткалардын орточо салмагы 300 мг боло тургандай кылып өндүрүлдү. Таблет-пресссти толук жөнгө салгандан кийин таблетка жасоо процесси ишке ашырылып, ачык-күрөндөн күрөн түскө чейинки күнүрт түстөгү бир бетинде чийини жана фаскасы бар жука цилиндр түрүндөгү таблеткалар алынды.

Андан ары атайын даярдалган “таблеткалардын чанын тазалагыч” (TEDD02, КНР) менен алынган таблеткалардын чанын тазалоо иши аткарылды. Алынган таблеткалар полиэтилен пакеттерге салынып, ооздорун бекем бекитип анан коробкаларга салынды.

*Сапатына баа берүү.* Radus Graynae Maxim кургак экстрактынан алынган таблеткалардын сапатын баалоо төмөнкү көрсөткүчтөр боюнча жүргүзүлдү: сүрөттөө (сырткы көрүнүшү); нукуралуулугу; орточо салмагы; бекемдиги; майдалануучулугу; эритмеси; БАЗ сандык курамы; микробиологиялык тазалыгы (таблеткаларды тангактагандан кийин).

*Сүрөттөлүшү.* Ачык-күрөндөн күрөн түскө чейинки күнүрт түстөгү бир бетинде чийини жана фаскасы бар жука цилиндр түрүндөгү таблеткалар.

*Нукуралуулугу.* Алынган таблеткалардын нукуралуулугун баалоо ВЭЖХ методун колдонуу менен стандарттуу үлгүдөгү препараттар менен кошулмалардын эритмелеринин хроматограммдарына хлорогендүү жана кофе кислоталарынын негизги жогорку чегин кармап туруу убактысы менен салыштыруу жолу аркылуу жүргүзүлдү.

*Эскертүү:* Препараттын нукуралуулугу биологиялык активдүү заттардын саны менен бир убакта текшерүү жолу менен аныкталат (хлорогендүү жана кофе кислоталары). Нукуралуулукту текшерүүнү ыкмасы “санын аныктоо” бөлүгүндө берилген.

*Орточо салмагы.* Таблеткалардын орточо салмагын аныктоо үчүн A&D GR202 d0.01/0.1mg аналиткалык таразасы колдонулду, таразанын ээ жогорку жүк көтөрүмдүүлүгү 210 г (Япония). Таблеткалардын орточо салмагы 300 мг. Таблеткалардын орточо салмагынын айырмачылыгы  $\pm 2,5\%$  түзөт, ашып кетсе ( $\pm 5\%$ ), Европалык Фармакопеянын алтынчы басылмасына туура келет (2007-2010).

*Бекемдиги.* Алынган таблеткалардын майдаланып кетүүгө бекемдиги таблеткалардын майдалануучулугун аныктоочу прибор аркылуу (TAR20, ERWEKA, Германия) алтынчы басылыштагы Европалык Фармакопеянын талаптарына ылайык изилденди (2007-2010). Алынган таблеткалардын

майдалануучулугу 0,6 %ды түздү, бул болсо Европалык Фармакопеянын чегиндеги талаптарга жооп берет (1,0 %дан ашык эмес).

Алынган таблеткалардын *бөлүнүүчүлүгү* таблеткалардын бөлүнгүчтүгүн аныктоочу прибордун (ZT31, ERWEKA, Германия) жардамы менен ГФ Х (1968) талаптарына ылайык изилденди. Алынган таблеткалардын бөлүнгүчтүгү  $6 \pm 0,2$  минутту түздү, бул болсо ГФ Х чегиндеги (15 мин. ашык эмес) коюлган талаптарга туура келет.

*Эригичтиги.* Алынган таблеткалардын эригичтигин изилдөө таблеткалардын эригичтигин аныктоочу прибордун жардамы менен (LID 6D, Vanguard Pharmaceutical Machinery, LLC, США, прибор 2 «Лопастная мешалка») алтынчы басылыштагы Европалык Фармакопеянын талаптарына ылайык жүргүзүлдү (2007-2010).

Таблеткалардын эригичтигине баа берүү бир таблетканын курамындагы биологиялык активдүү заттардын – эриткичке айланып кетүүчү хлорогендүү кислоталардын курамы боюнча жүргүзүлдү.

*Орточо эригичтиги* – ацетаттуу буфердик эритме рН 4,5, ээрүүнүн көлөмү – 500 мл, корзинкага айлануу ылдамдыгы – 50 об/мин, ээрүү убактысы – 45 мин. Ар бир идишке бирден таблетка жайгаштырылды.

*Сыноодогу эритме.* 45 минутадан кийин алгачкы 10 мл фильтратты төгүп таштап, мембрандык фильтр (0,22  $\mu\text{m}$ ) аркылуу чыпкалап, эритүү үчүн идиштин борборунан 50 мл алынды.

*Хлорогендүү кислотанын стандарттык эритмеси.* 5,0 мг (так тартылган) хлорогендүү кислотаны 100 мл бата турган өлчөөчү колбага куюп, 70 мл кыймылдуу фазага кошоубуз. 10 ультрадобуштуу мончодо тазалайт. Эритменин көлөмүн хлорлуу-суутек кислотасынын эритмеси менен 0,1 М чекке жеткиребиз жана аралаштырабыз. 2 мл алынган эритмени 20 мл бата турган өлчөгүк колбага куюп, кыймылдуу фаза чегине чейин жеткиребиз. Мембрандык фильтр (0,22  $\mu\text{m}$ ) аркылуу чыпкалайбыз. Аныктоо ВЭЖХ методу аркылуу жүргүзүлөт.

45 мүнөттөн кийин эритмеге айланып кетүүчү хлорогендүү кислотанын саны бир таблеткадагы хлорогендүү кислотанын курамынан 75%дан кем болбошу керек.

Препараттагы аракеттеги заттардын *БАЗ курамынын саны* ВЭЖХ методу менен хлорогендүү жана кофе кислоталарынын активдүү субстанцияларындагы эки биоактивдүү зат боюнча бааланды.

Бир таблеткадагы хлорогендүү жана кофе кислотасынын курамы 0,15 мг жан 0,01 мг кем болбоого тийиш.

*Микробиологиялык тазалыгы.* Микробиологиялык тазалыгын текшерүүдө алынган таблеткалар ГФ РФ XII, Бөлүк 1, 160-б. талаптарына ылайык келе тургандыгын көрсөттү.

*Тангактоо.* Сапатын баалагандан кийин таблеткалар 20 микрон калыныктагы алюминден жасалган (эки бети термолак менен капталган, бир бетинде мөөрү бар) жана 250 микрон калыныктагы поливинилхлориддүү пленка менен капталган контурдук уячалуу тангакка (блистер) 10 таблеткадан салынып тангакталды.

5 блистерден ГОСТ 7933-89 боюнча даярдалган, картондон жасалган индивидуалдуу коробкаларга салынды.

*Маркировкалоо.* Алгачкы тангактарга: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук) көрсөтүлдү. Индивидуалдуу коробкада: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук), *Radus Grayanae maxim* кургак экстрактынын алынган таблеткаларды алуунун технологиясы боюнча иш аткарылган эксперименталдык аянтчанын аталышы көрсөтүлдү.

*Radus Grayanae Maxim* кургак экстрактынан капсул формасындагы дарыны алуу үчүн толтуруучу жана сыйлыгышкан түрдөгү ылайыктуу көмөкчү заттар жана активдүү ингредиенттер менен катуу желатин капсулуну толтуруу жолу аркылуу классикалык технология колдонулду.

*Ингредиенттер:*

- *Radus Grayanae Maxim* кургак экстракты – ачык-сары, сары же ачык күрөң түстөгү, анчалык жыттанбаган порошок, гигроскопиялуу. Гигроскопиялуулук 1 : 2 катнаштагы моногидрат лактозанын жардамы менен турукташтырылган.
- *моногидрат лактозасы*, толуктагыч. Европалык фармакопееынын талаптарына ылайык келет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.
- *pharmacel 102* – микрокристаллдык целлюлоза, толуктагыч. АКШнын, Европанын фармакопееынын жана Япониянын фармакопееынын талаптарына жооп берет. өндүрүүчү – DMV - Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.
- *стеарат магний*, майлоочу. Европалык фармакопееынын талаптарына ылайык келет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.

**Активдүү субстанцияларды жана көмөкчү заттарды даярдоо.**

*Активдүү заттарды жана көмөкчү заттарды өлчөө* A&D GR202  $d\pm 0.01/0.1\text{mg}$  өндүрүшүнөн чыккан аналитикалык тараза менен жүргүзүлдү, таразанын эн жогорку жүк көтөрүмдүүлүгү 210 г (Япония). Таразага тартуучу бөлмөнүн курчап турган чөйрөсүнүн шарты: температурасы 18-22°C, салыштырмалуу нымдуулук 65-70%. Ингредиенттер полимерден жасалган өз-өзүнчө идиштерде өлчөндү.

**Эскертүү:** ингредиенттер кошумча майдалоону жана электен өткөрүүнү талап кылбайт.

Ингредиенттерди аралаштыруу төмөнкүдөй болуп жүргүзүлдү: таразага тартылган моногидрат лактозасынын жарымына жакыны таза полиэтилен

пакетине салынды (5 кг чейин бата турган көлөмдөгү), таразага тартылган *Radus Grayanae maxim* кургак экстрактынан кошулду.

Полиэтилен пакетинин оозун бекем жаап туруп, 5-7 минут колдо аралаштырдык. Андан кийин пакетке микрокристаллдык целлюлоздор (Pharmacel 102) жана өлчөнгөн моногидрат лактозасынын калган бөлүгүн коштук жана кайра дагы 7-10 минут аралаштырдык. Андан сон алынган аралашмага стеарат магнийинен ченеп коштук дагы 3-4 минут аралаштырдык.

*Капсулдарды толтуруу* колго жасалган капсулятордо жүргүзүлдү. №1 көлөмдөгү катуу желатин капсулдар механикалык ыкма аркылуу колго жасалган капсулятордо аралаштырылды (капсуляторду колдонуу боюнча инструкцияга ылайык), аягы өйдө каратылып, капсулдун өйдөнкү бөлүгү капсулятордун үстүнкү горизонтунда бирдей жаткандай болуп капсулдун теласы капсулятордун уячасына тигинен жайгаштырылды.

Алынган аралашма бөлүк бөлүгү менен шпател аркылуу капсуляторго салынды, капсулдун ачык бөлүгү этияттык менен толтурулду. Андан кийин, механикалык процедуралар аркылуу капсулдун капкагы жабылды. Капсулду толтуруу процедурасы капсулдоо үчүн ингредиенттердин аралашмасы колдонулмайынча кайталана берди. Алынган капсул атайын жасалган TEDD02, КЭР маркадагы “капсулдун чанын тазалагыч” аркылуу өткөрүү жолу менен тазаланды. Толук эмес катуу желатин капсулдар полиэтилен пакетке салынып, оозун бекем бекитип анан коробкага салынды.

*Radus Grayanae maxim* кургак экстрактынан алынган капсулдун сапатын баалоо төмөнкү көрсөткүчтөр боюнча жүргүзүлдү.

*Сүрөттөлүшү.* № 1 цилиндр формасындагы четтери тоголоктолгон, кызыл капкагы бар ак түстөгү катуу желатин капсулдар. Капсулдун курамы – күрөн жана ачык-күрөн бөлүкчөлөрү менен дээрлик ак түстөгү порошок.

Капсулдун курамынын *нукуралуулугун текшерүү* ВЭЖХ методун колдонуу менен стандарттуу үлгүдөгү препараттар менен кошулмалардын эритмелеринин хроматограммдарына хлорогендүү жана кофе кислоталарынын негизги жогорку чегин кармап туруу убактысы менен салыштыруу жолу аркылуу жүргүзүлдү.

*Эскертүү:* Препараттын нукуралуулугу биологиялык активдүү заттардын саны менен бир убакта текшерүү жолу менен аныкталат (хлорогендүү жана кофе кислоталары). Нукуралуулукту текшерүүнү методикасы “санын аныктоо” бөлүгүндө берилген.

*Капсулдун орточо салмагы.* Капсулдун орточо салмагы 250 мг. Капсулдун орточо салмагынын айырмачылыгы  $\pm 3,36$  %, чектен ашпайт ( $\pm 10$  %), Европалык фармакопееянын жетинчи басылышы менен аныкталган (2007-2010). Капсулдун орточо салмагы алгач толтурулган, андан кийин курамындагыларды алып салып, курамындагылардын салмагын кемиткенден кийинки 20 капсулду индивидуалдуу аныктоо жолу менен өлчөнөт.

*Бөлүнгүчтүгү.* Алынган капсулдун бөлүнгүчтүгүн изилдөө жетинчи басылыштагы Европалык фармакопеянын (2007-2010) талаптарына ылайык таблеткалардын жана капсулдардын бөлүнгүчтүгүн аныктай турган прибордо (ZT31, ERWEKA, Германия) жүргүзүлдү. Алынган капсулдардын фактылык бөлүнгүчтүгү 10 минутадан ашпаган убакытты түзөт, бул болсо жетинчи басылыштагы Европалык фармакопеянын (30 мүнөттөн ашпаган) нормаларындагы чекке кирет.

*Эригичтиги.* Алынган капсулдун эригичтигин изилдөө жетинчи басылыштагы Европалык фармакопеянын талаптарына ылайык капсулдун эригичтигин аныктай турган прибордо (LID 6D, Vanguard Pharmaceutical Machinery, LLC, США, прибор 2 «Лопастная мешалка») жүргүзүлдү. Эригичтиги бир капсулдагы биологиялык активдүү заттардын – хлорогендүү кислотанын курамы боюнча изилденди.

Эрүү чөйрөсү – рН 4,5 ацетаттуу буфердик эритме, эрүү көлөмү – 500 мл, корзинкага айлануу ылдамдыгы – 50 об/мин, эрүү убактысы – 45 мин. Ар бир идишке бирден капсул салынды.

45 мүнөттөн кийин эритмеге айланып кетүүчү хлорогендүү кислотанын саны бир капсулдагы хлорогендүү кислотанын курамынан 75%дан кем болбошу керек.

*Микробиологиялык тазалыгы* – сыноо ГФ РФ XII талаптарына ылайык өткөрүлдү.

- Аэробдуу бактериялардын жалпы саны  $10^4$  в 1 г азыраак;
- Грибылардын жалпы саны  $10^2$  в 1 г азыраак;
- Энтеробактерий жана башка грамотрицателдуу заттар  $10^2$  в 1 г азыраак;
- *Escherichia coli*, *Salmonella* жана *Staphylococcus* 1 г препаратта жок.

Препараттагы аракеттеги заттардын *санын аныктоо* БАЗ курамынын саны ВЭЖХ ыкмасы менен хлорогендүү жана кофе кислоталарынын активдүү субстанцияларындагы эки биоактивдүү зат боюнча бааланды.

Бир капсулдун курамындагы хлороген жана кофе кислотасы 0,15 мг жана 0,01 мг азыраак болууга тийиш.

*Тангактоо.* Сапатын баалагандан кийин капсулдар 20 микрон калыныктагы алюминден жасалган (эки бети термолак менен капталган, бир бетинде мөөрү бар) жана 250 микрон калыныктагы поливинилхлориддүү пленка менен капталган контурдук уячалуу тангакка (блистер) 10 капсулдан салынып тангакталды. 5 блистерден ГОСТ 7933-89 боюнча даярдалган, картондон жасалган индивидуалдуу коробкаларга салынды.

*Маркировка.* Алгачкы тангактарга: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук) көрсөтүлдү. Индивидуалдуу коробкада: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук), *Radus Grayanae maxim* кургак экстрактынын алынган капсулдарды алуунун технологиясы боюнча иш аткарылган эксперименталдык аянтчанын аталышы көрсөтүлдү.

*Саше үчүн Radus Grayanae Maxim кургак экстрактынан гранул алуу үчүн* анча жогорку эмес температурада тез кургай турган, женил учуучу эритмени колдонуу аркылуу нымдуу грануляция технологиясы колдонулду.

*Ингредиенттер:*

1. *Radus Grayanae Maxim* эталондуу (40%) суюк экстракты сумлимациондуу кургатуу жолу менен алынган *Radus Grayanae Maxim кургак экстракты*, ачык-сары, сары же ачык-күрөн түстөгү, жыты анчалык жыттанбаган, гигроскопичен. Гигроскопиялуулук моногидрат лактозун колдонуу аркылуу турукташтырылган. Кургак экстракт менен моногидрат лактозанын орточо салыштымалуулуг 1:2.
2. *Моногидрат лактозасы, толуктагыч.* Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.
3. *Сорбитол – толуктагыч.* Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.
4. *Коллидон CL-M* – дезинтегрант жана стабилизатор. Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – (өндүрүүчү) – компания BASF, Германия.
5. *Аспартам – таттуу кылуучу.* Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – Panteley Toshev Ltd., Кытай.
6. *Лимондуу ароматизатор* – ароматизатор. ЕАЭС 021/2011 жана FCC (Food Chemical Codex) техникалык регламенттин талаптарына туура келет. Алып келүүчү – «Техника жана Логистика» ЖЧК, Кыргызстан.
7. *Цитрат натрийи* – даамына келтиргич. Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.
8. *Лимон кислотасы (суусуз)* – кычкылдуулукту жөнгө салуучу. Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – Vega Pharma Limited, Кытай.
9. *Коллидон 90 F* – байланыштыруучу. Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү (өндүрүүчү) – компания BASF, Германия.
10. *Этанол (этил спирти)* - эриткич. Европалык жана америкалык фармакопееянын талаптарына жооп берет. Алып келүүчү – «Аю» ЖЧК, Кыргызстан.

Активдүү заттарды жана көмөкчү заттарды өлчөө (сорбитолдон башкасы) аналитикалык тараза (A&D GR202 d0.01/0.1mg Япония) менен жүргүзүлдү. Таразага тартуучу бөлмөнүн курчап турган чөйрөсүнүн шарты: температурасы 18-22°C, салыштырмалуу нымдуулук 65-70%. Ингредиенттер полимерден жасалган чөйчөктөрдө жана полиэтилен пакеттеринде өз-өзүнчө өлчөндү. өлчөөчү цилиндр 500 мл этанол 96% өлчөндү.

*Эскертүү:* ингредиенттер кошумча майдалоону жана электен өткөрүүнү талап кылбайт.

*Ааралаштыруу. өлчөнгөн сарбитолдун 1/5 жакын бөлүгү таза полиэтилен пакетке салынды (5 кг чейин бата турган), андан кийин өлчөнгөн бардык ингредиенттер кошулду, 90 F коллидондон жана этанолдон башкасы. Андан сон полиэтилен пакеттен оозун бекем бекитип туруп, 7-10 минут колдо аралаштырылды. Андан кийин аралашмасы бар пакетке калган сорбитол кошулуп, 7-10 дагы аралаштырылды.*

*Грануляция. Нымдагычты даярдоо.* 1000 мл жакын бата турган нержавейкадан жасалган идишке 96% этанолду куюп, андан кийин 90 F коллидонду кошуп, андан кийин аралаштырылып, нымдоочу эритме алынды. *Нымдуу грануляция.* 7 кг жакын бата турган дат баспай турган идишке порошок аралашмасын салып, ага нымдагычтан  $\frac{1}{2}$  бөлүгүн кошуп, стерилдүү кол кап кийип алып колдо аралаштырабыз. Аралаштырганга жараша нымдагычтын калган бөлүгүн кошуп, колго жабышпай тургандай болуп, мыкчыгында жакшы бириге турган, нымдуу масса болгончо аралаштырабыз. Алынган нымдуу массаны нержавейкадан жасалган 1,5 мм өлчөмүндөгү уячалуу электен өткөрөбүз.

*Гранулятты кургатуу.* Алынган нымдуу гранулду дат баспаган болоттон жасалган калыңдыгы 1 см болгон идишке салып, 55°C температурада 0,5 % нымдуулугу калганча, тынбай аралаштырып кургатабыз. *Кургак грануляция.* Кургатылган гранулдарды дат баспаган болоттон жасалган уячасынын өлчөмү 0,8 мм болгон электен өткөрөбүз жана андан ары сапатын баалоо жана расфасовка үчүн полиэтилен пакетке салабыз.

Radus Grauae Maxim кургак экстрактынан алынган гранулдун сапатына баа берүү төмөнкү көрсөткүчтөр боюнча жүргүзүлдү: сүрөттөлүшү (сашенин сырткы көрүнүшү); нукуралуулугу; сашенин орточо салмагы; хлороген жана кофе кислотасынын сандык курамы; микробиологиялык тазалыгы (биринчи тангактоодон кийин).

*Сүрөттөлүшү.* Сашенин көрүнүшү – мүнөздүү жыты аз, күрөн жана ачык-күрөн темгилдери бар дээрлик ак түстөгү гранулдар.

*Гранулдун нукуралуулугун* аныктоо ВЭЖХ методун колдонуу менен стандарттуу үлгүдөгү препараттар менен кошулмалардын эритмелеринин хроматограммдарына хлорогендүү жана кофе кислоталарынын негизги жогорку чегин кармап туруу убактысы менен салыштыруу жолу аркылуу жүргүзүлдү..



*Эскертүү:* Препараттын нукуралуулугу биологиялык активдүү заттардын саны менен бир убакта текшерүү жолу менен аныкталат (хлорогендүү жана кофе кислоталары). Нукуралуулукту текшерүүнү ыкмасы “санын аныктоо” бөлүгүндө берилген.

Сашенин орточо салмагы 20 сашенин курамындагыларды индивидуалдуу өлчөө жолу менен аныкталды. Бир сашенин орточо салмагы 3,0 г түздү. Сашенин орточо салмагынын айырмачылыгы  $\pm 3,50$  %ды түздү, жетинчи басылыштагы (2007-2010) Европалык фармакопееянын талаптарына ( $\pm 7,5$  %) туура келет. Сашенин орточо салмагын өлчөө A&D GR202  $d\pm 0.01/0.1mg$  өндүрүшүнөн чыккан аналитикалык тараза менен жүргүзүлдү, таразанын эн жогорку жүк көтөрүмдүүлүгү 210 г (Япония).

*Микробиологиялык тазалыгы.* Микробиологиялык тазалыгын текшерүүдө алынган гранулдар ГФ РФ XII, Бөлүк 1, 160-б. талаптарына ылайык келе тургандыгын көрсөттү.

Препараттагы аракеттеги заттардын санын аныктоо БА3 курамынын саны ВЭЖХ ыкмасы менен хлорогендүү жана кофе кислоталарынын активдүү субстанцияларындагы эки биоактивдүү зат боюнча бааланды.

Бир капсулдун курамындагы хлороген жана кофе кислотасы 0,15 мг жана 0,01 мг азыраак болууга тийиш.

*Тангактоо.* Сапатын баалагандан кийин капсулдар 20 микрон калыныктагы алюминден жасалган (эки бети термолак менен капталган, бир бетинде мөөрү бар) жана 250 микрон калыныктагы поливинилхлориддүү пленка менен капталган контурдук уячалуу тангакка (блистер) 10 капсулдан салынып тангакталды. 5 блистерден ГОСТ 7933-89 боюнча даярдалган, картондон жасалган индивидуалдуу коробкаларга салынды.

*Маркировкалоо.* Алгачкы тангактарга: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук) көрсөтүлдү. Индивидуалдуу коробкада: препараттын аталышы, дозасы, дарылык формасы, сериясынын номери (лаборатордук), Radus Grayanae maxim кургак экстрактынын алынган капсулдарды алуунун технологиясы боюнча иш аткарылган эксперименталдык аянтчанын аталышы көрсөтүлдү.

## ТЫЯНАКТАР

1. Иммуномодуляторлордун рыногуна жасалган анализ КР фармацевтикалык рыногунда 56 соода аталышындагы иммуномодуляторлор бар экендигин, ассортименттин дээрлик көпчүлүк бөлүгүн дары каражаттарынын 16 соода аталыштары менен сунушталган «L03AX Иммуностимуляторлор » жана дары каражаттарынын 6 соода аталышы менен сунушталган «L03AB Интерферондор» түзө тургандыгын көрсөттү. Иммуномодуляторлорду алып келүүчүлөрдүн арасынан алдынкы орунда Россия турат (60,71%). Кыргыз Республикасынын фармацевтикалык базарында экономикасындагы жактан

бир топ арзан иммуномодуляторлор болуп катуу дары формалары эсептелинет (53,57%).

2. *Radus Grayanae* Maxim бдан 7%га чейинки кургак субстанциясынын жер үстүндөгү бөлүгүнөн эффективдүү жана экологиялык жактан коопсуз алуунун технологиялык параметрлери жана анын фармакопейлик талаптарга ылайык стандартташтыруу үчүн регламенттик көрсөткүчтөрү иштелип чыкты.
3. *Radus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын БАЗ сандык жана сапаттык курамы аныкталды: аскорбин кислотасы, хлороген кислотасы, кофе кислотасы, рутин, кверцетин, олиго-, моно- жана полисахариддер, макро- жана микроэлементтер, аны стандартташтыруу үчүн ыкмасы иштелип чыкты.
4. *Radus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын курч уулуулугун чычкандар менен келемиштерге ичирүү жолу менен аныктоодо орточо өлтүрүүчү дозасы (LD<sub>50</sub>) аныкталган жок, максималдуу доза 2000 мг/кг жаныбарларды өлтүрө алган жок, демек *Radus Grayanae* Maxim кургак экстрактын эл аралык уулуулук классификациясынын GHS 5 классына киргизүүгө болот.
5. *Radus Grayanae* Maxim фитоэкстракттын 300, 600 жана 900 мг/кг дозада в течение 30 жана 90 сутканын ичинде берүү менен өнөкөт уулуулукту изилдөөдө изилденип жаткан фитоэкстракттын эксперименттеги жаныбарлардын жалпы абалына, дене салмагына, перифериялык канынын көрсөткүчтөрүнө, кандын сары суусунун биохимиялык параметрлерине жана ички органдарынын морфологиялык сүрөттөмөсүнө терс таасир эткендиги тастыкталган жок.
6. *Radus Grayanae* Maxim кургак экстракты эксперименттеги жаныбарлардын септикалык стафилококтуу инфекциясы учурунда дозасына жараша өтө сезгичтик реакциясын басандатып, чычкандардын жашоосун 80 %га узартып жана перифериялык канынын көрсөткүчтөрүн нормага келтире тургандыгын ырастады. *Staphylococcus aureus* индуцирленген клиникалык изоляттагы чычкандардын эксперименталдык септикалык моделинде *Radus Grayanae* Maxim кургак экстракт иммуномодулирлөөчү касиетке ээ экендиги тастыкталды.
7. *in vitro* изилдөөдө ИФН-γ активдүүлүгү жана грамотрицателдүү бактериялардын липополисахариддер менен МНК шыктандырган IL-1β жана TNF-α продукцияларынын басандашы *Radus Grayanae* Maxim кургак экстрактынын сезгенүүгө каршы активдүүлүгүн түздөн-түз көрсөтүп тургандыгына далилденди.
8. *Radus Grayanae* Maxim кургак экстракты *in vitro* шартында адамдын карынын аденокарциномунун, цервикалдык аденокарциномунун, панкреатикалык карциномунун жана чычкандын рабдомиосаркомасынын шишиктүү

клеткаларынын линияларынын шишикке каршы таасирине ээ экендиги тастыкталды.

9. *in vitro* шартындагы *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты пурпурдук Эхинацея фитопрепараты (Иммунал) менен салыштырганда антиоксиданттык касиеттерге өтө бай экендигин көрсөттү.
10. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракты менен иштелип чыккан даяр катуу дары формасын таблетка, капсул жана саше түрүндө ичүү фармакопейлик талаптарга туура келет.

## **ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАМАЛАР**

*Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактынын сезгенүүгө каршы, иммунду модулирлөөчү жана шишикке каршы таасири жөнүндөгү алынган маалыматтар анын фармакологиялык активдүүлүк спектрин тактап, анын иммунду модулирлөөчү каражат катары клиникалык эффективдүүлүгүн жана коопсуздугун мындан ары изилдөөгө жол ачат.

*Padus Grayanae Maxim* жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактынын катуу дары формасынын иштелип чыккан технологиясы жана стандартташтыруу ыкмасы болуп эксперименталдык-теоретикалык негизде *Padus Grayanae Maxim* фитопрепаратынын өндүрүштүк-тажрыйбалык партияларын алуу үчүн өндүрүштүк процессин жайылтуу саналат.

### **Диссертациянын темасы боюнча жарыкка чыккан илимий эмгектердин тизмеси**

1. Исмаилов, И.З. Иммуномодуляторлорду азыркы этапта колдонуу жана иштеп чыгуу: көйгөйлөрү жана келечеги [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова // Илимий журнал. – 2017. – № 1 (14). – С. 83-87.
2. Исмаилов, И.З. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактындагы флавоноиддердин жана аскорбин кислотасынын курамын ВЭЖХ методу менен аныктоо [Текст] / И.З. Исмаилов // Modern Science. – 2016. - № 9. – P. 78 – 80.
3. Исмаилов, И.З. *Padus Grayanae Maxim* биологиялык активдүү заттарын жана алардын антиоксиданттык касиеттерин изилдөө [Текст] / И.З. Исмаилов // Илим жана билим жарчысы. – 2017. - № 4 (28). – С.105-109.
4. Исмаилов, И.З. *Padus Grayanae Maxim* кургак экстрактындагы моно-, олиго- жана полисахариддердин сандык курамын анализ жасоо [Текст] / И.З. Исмаилов // ЖОЖдор жанылыгы. – Бишкек, 2017. - № 7. – С. 45-47.
5. Исмаилов, И.З. Карбоксиполиацеталдин курч уулуулугу [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // ЖОЖдор жанылыгы. – 2006. - № 3-4. – С. 28-29.
6. Орточо кычкылөндүрүштүк целлюлозанын курч уулуулугу [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // Илим жана жаны технологиялар. – 2006. - № 3-4. – С. 106-107.
7. Исмаилов, И.З. «ИММУНАЗ» жаны препараты жөнүндө [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // Авиценна жарчысы.- Душанбе, 2006. – С. 206 - 211.

8. Исмаилов, И.З. Жаны өсүмдүк иммуномодулятору [Текст] / И.З. Исмаилов, А.А. Зурдинова // XXI кылымдын медициналык кадрлары. – 2007. - №1. – С. 33-35.
9. Исмаилов, И.З. Padus Grayana Maxim фитоэкстрактынын курамындагы химиялык элементтерди изилдөө [Текст] / И.З. Исмаилов // Кол.жана фундам.изилд. эл аралык журналы. – 2017. – № 7. – С. 117-120.
10. Исмаилов, И.З. Микробиологиялык тазалык Padus Grayanae Maxim жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактын сапаттык көрсөткүчү катары [Текст] / И.З. Исмаилов, А.А. Кравцов // Илим жана билим бүгүн. – 2017. – № 1 (12). – С. 94-99.
11. Исмаилов, И.З. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын курчуулуулугун изилдөө [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов // ЖОЖдор жанылыг. – Бишкек, 2017. – № 7. – С. 38-40.
12. Исмаилов, И.З. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын антиоксиданттык касиетин изилдөө [Текст] / И.З. Исмаилов, Т.С. Сабирова // Илим жана билимдин жетишкендиктери. – 2017. – № 1 (14). – С. 62-67.
13. Исмаилов, И.З. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынан таблетка жасоо технологиясын иштеп чыгуу [Текст] / И.З. Исмаилов // Илим жана жаны технологиялар. – Бишкек, 2017. – № 7. – С. 119-122.
14. Исмаилов, И.З. Кыргыз Республикасындагы иммуномодуляторлордун фармацевтикалык рыногуна анализ жасоо [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова // EUROPAISCHE FACHHOCHSCHULE Издательство: ORT Publishing (Штутгарт). – 2016. - №7. – С. 11 – 16.
15. Исмаилов, И.З. Кыргыз Республикасындагы иммуномодуляторлор тобундагы дары препараттарды маркетингдик изилдөө [Текст] / И.З. Исмаилов // Кол.жана фундам.изилд.эл аралык журналы. – 2016. – № 8,-часть 5. – С. 764-766.
16. Исмаилов, И.З. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактын алуунун технологияларын иштеп чыгуу [Текст] / И.З. Исмаилов // Наука, техника и образование. – 2016. – № 10 (28). – С.100-102.
17. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын эксперименттеги жаныбарлардын перифериялык кандарынын жана биохимиялык параметрлеринин көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасирине баа берүү [Текст] / И.З. Исмаилов, Зурдинов А.З., Сабирова Т.С., Ануварбекова А.А. // Intrinsic Activity, 2017; Riga, Latvia, vol. 5 (Suppl. 2) P. 26-27
18. Исмаилов, И.З. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын капсул түрүндөгү формасын технологиялык иштеп чыгуу жана стандартташтыруу [Текст] / И.З. Исмаилов // И.К. Ахунбаев ат.КММАнын Жарчысы – 2017. – № 5. – С. 53-55.
19. Патент № 20170100.1 Padus Grayanae Maxim жер үстүндөгү бөлүгүнөн кургак экстракты алуунун ыкмасы [Текст] / И.З. Исмаилов А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова. Заявл. 28.09.2017
20. Патент № 20170104.1 Padus Grayanae Maxim жер үстүндөгү бөлүгүнөн алынган кургак экстрактын негизинде жасалган таблетка түрүндөгү дары каражаты [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова Заявл. 28.09.2017

**И.З.Исмаиловдун «Padus Grayanae Maximдин жер үстүнкү бөлүгүнүн негизиндеги фитопрепараттын даяр дарылык формасын алуунун технологиясынын илимий технологиялык жана эксперименталдык негиздемеси, фармацевтикалык жана фармакологиялык касиеттерин изилдөө» деген темадагы 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология жана 14.04.01 – дары жасоонун технологиясы адистиктери боюнча фармацевтика илимдеринин доктору илимий даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**  
**КОРТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** иммуномодуляторлор, Padus Grayanae Maxim кургак экстракты, фармакологиялык активдүүлүк, фармацевтикалык мүнөздөмөсү, даяр дары формалары.

**Изилдөөнүн объектиси:** эки башка жыныстагы 196 аутбреддүү келемиштер жана 164 аутбреддүү чычкандар. Келемиштердин изилдөөнүн башталышындагы салмагы  $155 \text{ г} \pm 10\%$ , чычкандардыкы -  $20 \text{ г} \pm 10\%$  болгон.

**Изилдөөнүн предмети.** Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынан алынган катуу дары формаларды алуунун оптималдык технологиясын жана курамын иштеп чыгуу.

**Изилдөөнүн максаты:** Padus Grayanae Maxim фитопрепаратынын даяр дары формасын алуунун технологиясын иштеп чыгуу жана алардын фармацевтикалык жана фармакологиялык касиеттерин изилдөө.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** фармакологиялык, органолептикалык, физика-химиялык, микробиологиялык, биохимиялык, технологиялык, морфологиялык, гистологиялык, статистикалык.

**Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы.** Биринчи жолу Padus Grayanae Maxim кургак экстрактын алуунун ыкмасы теориялык жактан негизделди жана тажрыйбалык жактан тастыкталды, алынган фитоэкстракттын сапаттык көрсөткүчтөрү иштелип чыкты, Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын фармако-токсикологиялык касиеттери жөнүндөгү маалыматтар алынды. Ошондой эле Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынан алынган даяр дары формаларынын экономикалык жактан женил, колдонууга ыңгайлуу жана сактоого туруктуу болгон ичүүгө арналган таблеткалар, капсулдар жана сашелердин технологияларынын жана рационалдык рецептурасынын схемалары теориялык жана тажрыйбалык жактан негизделди. Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынан алынган фитопрепараттын катуу дарылык формасынын тажрыйбалык-өндүрүштүк өндүрүшүн стандартташтыруу методдору жана технологиялары иштелип чыкты. Изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча Padus Grayanae Maxim фитопрепаратынын даяр дары формасына ишкананын фармакопиялык статьясынын долбоорлору иштелип чыкты жана даяр дары формалардын тажрыйбалык сериялары алынды.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayanae Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств**

**Ключевые слова:** иммуномодуляторы, сухой экстракт *Radus Grayanae Maxim*, фармакологическая активность, фармацевтическая характеристика, готовые лекарственные формы.

**Объект исследования:** 196 аутбредные крысы и 164 аутбредные мыши обоих полов. Масса тела крыс к началу исследования составляла  $155 \text{ г} \pm 10\%$ , мышей -  $20 \text{ г} \pm 10\%$ .

**Предмет исследования** - разработка состава и оптимальной технологии получения твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim*.

**Цель исследования:** обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Radus Grayanae Maxim* и исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

**Методы исследования:** фармакологические, органолептические, физико-химические, микробиологические, биохимические, технологические, морфологические, гистологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim*, разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*. Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении.

В результате проведенных исследований разработаны технология и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых лекарственных форм фитопрепарата из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*. По результатам исследований разработаны проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Radus Grayanae Maxim* и получены опытные серии разработанных готовых лекарственных форм.

**Область применения:** фармакология, фармация, здравоохранение.

## SUMMARY

**of dissertation of Ismailov I.Z. on the topic «Scientific - technological and experimental substantiation of the technology for the preparation of ready-made medicinal forms of phytopreparation on the basis of overground parts of *Padus Grayanae Maxim*, the study of their pharmaceutical and pharmacological properties» for attainment of a scientific degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in 14.03.06 - Pharmacology, Clinical Pharmacology and 14.04.01 - Technology of obtaining medicines.**

**Keywords:** immunomodulators, *Padus Grayanae Maxim* dry extract, pharmacological activity, pharmaceutical characteristics, ready-made dosage forms.

**The object of the study:** 196 outbred rats and 164 outbred mice of both sexes. The body weight of rats at the beginning of the study was  $155 \text{ g} \pm 10\%$ , mice -  $20 \text{ g} \pm 10\%$ .

**The subject of the study** is the development of the composition and optimal technology for the preparation of solid dosage forms from dry extract of *Padus Grayanae Maxim*.

**The purpose of the study:** the rationale and development of technology for the preparation of ready-made dosage forms of phytopreparatus *Padus Grayanae Maxim* and the research of their pharmaceutical and pharmacological properties.

**Research methods:** pharmacological, organoleptic, physicochemical, microbiological, biochemical, technological, morphological, histological and statistical.

**Scientific novelty.** For the first time, the method of obtaining the dry extract of *Padus Grayanae Maxim* was theoretically substantiated and experimentally confirmed, the quality indices of the obtained phytoextract were developed, and the pharmacological and toxicological properties of the *Padus Grayanae Maxim* dry extract were obtained.

The schemes of rational formulation and technology of ready-made dosage forms of phytopreparations from dry extract *Padus Grayanae Maxim* for oral application - tablets, capsules and sachets, economically accessible, convenient to use and stable during storage, are theoretically and experimentally proved for the first time.

**Results of the study.** As a result of the research, a technology and methods for standardizing the experimental industrial production of solid dosage forms of phytopreparation from the dry extract of *Padus Grayanae Maxim* have been developed. Based on the results of the research, the manufacturer's monograph for ready-made dosage forms of phytopreparation of *Padus Grayanae Maxim* were developed and experimental series of developed ready-made dosage forms were obtained.

**Field of application:** pharmacology, pharmacy, health.