

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА**  
**ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ**

**УДК 577.1**  
**ББК 28.072**  
**У-17**

**На правах рукописи**

**УБАЙДУЛЛО МУХАММАДХОФИЗИ ОДИНА**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ГОРЛЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ**  
**(*LAGENARIA SICERARIA* (MOLINA) STANDL.) ПРИ ГЕПАТИТАХ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук,  
Курбанов М.М.

**Научный консультант:**

доктор биологических наук,  
профессор, академик НАНТ

Якубова М.М.

**ДУШАНБЕ – 2021**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |          |
|---|----------|
| Список использованных сокращений.....   | 4        |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>  | <b>5</b> |
| <b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ .....</b>  | <b>6</b> |
| <b>ГЛАВА 1 АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>  |          |
| 1.1. Обзор встречаемости различных заболеваний печени.....  | 12       |
| 1.2. Ботанико-фармакогностический и химико-фармакологический скрининг горлянки обыкновенной.....                              | 24       |
| 1.3. Лечебные свойства горлянки обыкновенной, применение в народной медицине.....   | 28       |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>   |          |
| 2.1. Материалы исследования .....   | 34       |
| 2.2. Определение выхода суммы экстрактивных веществ горлянки обыкновенной.....  | 35       |
| 2.3. Методы качественного анализа биологически активных веществ.....  | 37       |
| 2.4. Методика количественного определения суммы флавоноидов в мякоти плодов горлянки обыкновенной.....                        | 43       |
| 2.5. Определение острой токсичности горлянки обыкновенной.....  | 45       |
| 2.6. Методика изучения действия настойки горлянки обыкновенной при экспериментальном вирусном гепатите В.....                 | 45       |
| 2.7. Методика оценки гепатозащитного действия настойки горлянки обыкновенной при экспериментальном токсическом гепатите ..... | 46       |

|  |    |
|--|----|
| 2.8. Биохимические методы исследования, использованные в работе..... | 46 |
| 2.9. Статистическая обработка полученных результатов.....            | 50 |

### **ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЕ**

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Выход суммы экстрактивных веществ горлянки обыкновенной.....                               | 51 |
| 3.2. Количественное определение суммы флавоноидов в мякоти плодов<br>горлянки обыкновенной..... | 55 |
| 3.3. Определение острой токсичности настойки мякоти горлянки<br>обыкновенной.....               | 58 |
| 3.4. Влияние настойки лагенария на белых мышей зараженные HBV.....                              | 60 |
| 3.5. Влияние сухого экстракта лагенария при остром токсическом<br>поражении печени .....        | 63 |
| Заключение.....   | 72 |
| Основные научные результаты диссертации .....   | 74 |
| Рекомендации по практическому использованию результатов.....                                    | 76 |
| Список использованной литературы.....   | 77 |
| Список опубликованных работ.....  | 94 |

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ И ТЕРМИНОВ**

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

БАВ – биологически активное вещество

БАД – биологически активная добавка

В/ж – внутрижелудочный

ВГВ - вирус гепатита В

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЛД – летальная доза

ЛС - лекарственные средства

ПЦР- полимеразной цепной реакции

СЭВ - сумма экстрактивных веществ

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

HBV - hepatitis B virus

## Введение

**Актуальность темы.** Вирус гепатита «В» (ВГВ) является одним из самых распространенных гепатотропных, вирусов, вызывающих хроническое поражение печени [Ивашкин В.Т. 2002., Мансуров Х.Х. и соавт. 2007., D. Lavanchy, 2004., S. Pungpramong, W. Ray Kim et al. 2007., Pungpramong S, Kim WR, Poterucha J. 2007].

В качестве лекарственных средств, способствующих нормализации метаболических процессов печени и структурно – функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов, широко применяются гепатопротекторные препараты, обладающие антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным, желчегонным и иммуномодулирующим действиями [Г.К. Мироджов и соавт. 2016].

Проблема терапии при поражении печени (особенно гепатитах) продолжает оставаться самой сложной, несмотря на имеющиеся и разрабатываемые эффективные препараты. [Г.К. Мироджов и соавт. 2015]. Следует констатировать увеличение числа больных хроническими поражениями печени, которые распространены преимущественно у людей работоспособного возраста. В Таджикистане за последние 10 лет заболеваемость хроническим гепатитом В, составила около 0,8 – 0,9%. В то же время среди подростков их уровень увеличился почти на 10% [Г.К. Мироджов и соавт. 2015].

В Республике Таджикистан из растений, обладающих лечебными свойствами, горлянка до настоящего времени не исследованы его биохимические, физиологические и фармакологические параметры. Известно, что в народной медицине горлянки обыкновенной широко используется. Таким образом, изучение биохимических и фармакологических свойств горлянки выращиваемое в Таджикистане и

выявление ее лечебных свойств является актуальным, наряду с другими лекарственными растениями, произрастающие в Таджикистане.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Целью исследования** является изучение физико – химических и биохимических свойств мякоти лагенарии обыкновенной, разработка на его основе безопасного и эффективного гепатопротекторного препарата.

### **Задачи исследования:**

Изучить физико –химические свойства мякоти лагенарии обыкновенной и определить в его составе биологически активные вещества.

- Выявить безопасность применения настойки лагенарии обыкновенной до клинического исследования;
- Определить терапевтическую эффективность настойки лагенарии обыкновенной при вирусном гепатите В на экспериментальных животных.
- Исследовать терапевтическое действие настойки лагенарии обыкновенной на ферментную систему печени при токсическом гепатите у экспериментальных животных.

**Объект исследования.** Лагенария обыкновенная (*Lagenaria siceraria* (Molina) Standl.) - однолетнее растение семейства тыквенных Cucurbitaceae Juss., выращенная на опытном участке Центра инновационной биологии и медицины НАНТ. Для проведения экспериментальных исследований были использованы беспородные крысы (150 – 220гг), - в количестве 120 штук, а также белые мыши, 60 штук средней массой тела 18 – 22г.

**Тема исследования.** Эффективность действия горлянки обыкновенной (*Lagenaria siceraria* (Molina) Standl.) при гепатитах.

**Методы исследования.** Исследования проведены с использованием классических и современных методов – проведен с помощью полимеразной цепной реакции – ПЦР, (Rede Time Mini Opticon США, фирма (Bio Rad).

Физико – химические исследования проведены по общепринятым методикам. Полностью методология описана в главе диссертации «Объекты и методы исследования».

**Область исследования.** Диссертация выполнена в соответствии с паспортам ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 03.01.04 – биохимия. Содержание диссертации полностью соответствует поставленным целям и задачам исследования по изучению биохимических и фармакологических свойств для лечения и профилактики гепатобилиарной системы.

**Этапы исследования.** Выполнение диссертации проводилось поэтапно.

На первом этапе (2016-2017гг.) проведен анализ литературы по проблеме исследования; определена актуальность темы диссертации; сформулированы цель и задачи исследования.

На втором этапе (2017-2018гг.) осуществлено составление программы экспериментального исследования по выбранной проблематике, подбор и обоснование методов исследования, обработки полученных результатов, проведен анализ и обобщение данных, полученных в эксперименте; подведены итоги, сделаны выводы по проведенному исследованию.

На третьем этапе (2019-2020гг.) осуществлялась систематизация, обобщение и статическая обработка экспериментальных данных. Сформулированы выводы, завершено оформление диссертации.

**Основная информационная и экспериментальная база исследований:** Основная часть диссертационной работы выполнена самостоятельно в рамках темы Центра инновационной биологии и медицины Национальной академии наук Таджикистана «Разработка инновационных подходов, определяющих биобезопасность живых организмов» (№ ГР 0116 ТЈ00628).

**Достоверность результатов диссертации.** Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлена применением в ходе

исследовании современных биохимических методов. Полученные результаты в диссертации являются новыми и достоверными, представляют несомненный научный интерес. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на многочисленных конференциях и научных семинарах с 2015 по 2021 год

**Научная новизна исследований.** Изучены физико – химические свойства и биологически активные вещества настойки лагенарии обыкновенной. Установлена острая токсичность настойки лагенария на лабораторных животных. Впервые обнаружено факт влияния настойки мякоти лагенарии на уровень ДНК вируса гепатита В, а именно снижение репликации ДНК вируса и виремии. Эти данные получены на экспериментальной модели вирусного гепатита В с использованием метода генетического анализа – полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлено, что сухой экстракт плодов горлянки обыкновенной достоверно снижает активность ферментов процесса переаминирования, уменьшает содержание билирубина и щелочной фосфатазы, а также восстанавливает обменные процессы и предотвращает развитие анемии у крыс с подострым токсическим гепатитом. По эффективности сухой экстракт горлянки обыкновенной превосходит известный препарат Карсил.

**Теоретическая значимость.** Предложен новый лекарственный препарат, полученный на основе мякоти лагенарии обыкновенной, обладающий выраженным гепатопротекторным эффектом.

Экспериментально доказана безопасность и эффективность применения, обоснована схема назначения препарата при заболеваниях вирусным гепатитом В у животных.

В работе, в эксперименте на лабораторных животных установлены степень острой токсичности настойки мякоти лагенарии обыкновенной, а также получены сведения о её переносимости и фармакокинетике, которые



свидетельствуют о том, что данный препарат обладает высокой биодоступностью и относится к препаратам 5-го класса опасности.

### **Практическая значимость.**

Настойки мякоти лагенарии могут быть рекомендованы в качестве биологически активной добавки (БАД) для лечения и профилактики гепатобилиарной системы.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Было установлено, что в составе настойки лагенарии содержатся различные биологически активные вещества типа сапонинов, флавоноидов, гликозидов, а также в незначительной степени витамины, минералы, кумарины и аминокислоты, обладающие гепатопротекторными свойствами, а также повышающие иммунный статус.

2. Определена острая токсичность настойки лагенарии обыкновенной применяемой как гепатопротекторное средство для лечения заболеваний печени вирусной этиологии.

3. Впервые установлен факт влияния настойки мякоти лагенарии на ДНК вируса гепатита В. При этом снижается репликация ДНК вируса и виремии. Эти данные получены на экспериментальной модели вирусного гепатита В с использованием современного метода генетического анализа – полимеразной цепной реакции (ПЦР).

4. Выявлено, что сухой экстракт плодов горлянки обыкновенной достоверно снижает активность ферментов процесса переаминирования, уменьшает содержание билирубина и щелочной фосфатазы, а также восстанавливает обменные процессы и предотвращает развитию анемии у крыс с подострым токсическим гепатитом. По эффективности сухой экстракт горлянки обыкновенной превосходит известный препарат Карсил.

**Личный вклад соискателя.** При проведении исследований автором самостоятельно осуществлялась разработка дизайна и проведение экспериментальных исследований, анализ и обобщение данных литературных источников. Самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных, написание статей и оформление диссертационной работы.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты диссертации доложены (или представлены) на международных конференциях: посвящённой 25 – летию государственной независимости республики Таджикистан, «Роль молодых учёных в развитии науки, инноваций и технологий» (Душанбе, 2016); Республиканской научной конференции «Состояние биологических ресурсов горных регионов в связи с изменениями климата» (Хорог, 2016); Материалы второй международной научно – практической конференции «Роль молодых учёных в развитии науки, инноваций и технологий» (Душанбе, 2017); 20 – летию Дня национального Единства. Достижения современной биологии в Таджикистане (Душанбе, 2017); Достижения современной биохимии: теоретические и прикладные аспекты. (Душанбе, 2017); «Адаптация живых организмов к изменяющимся условиям окружающей среды» (Душанбе, 2019).

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 работы в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ, а также 1 статья в периодическом издании индексируемых РИНЦ за рубежом и 7 тезисов в материалах международных научно-практических конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 3 глав, результатов и их обсуждений, выводов и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 95 страницах компьютерного текста, включая 12 таблиц, и 7 рисунков. Список

литературы включает 162 наименований, из них 93 на русском и 68 на иностранных языках.

## ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1.1 Обзор встречаемости различий заболеваний печени

Вирусный гепатит представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения из-за его широкого распространения и высокого уровня заболеваемости, особенно среди молодых людей трудоспособного возраста [87, 89, 88]. В настоящее время вирус гепатита В занимает доминирующее место среди всех этиологических факторов заболеваний печени. Согласно статистическим данным, в мире насчитывается от 350 до 400 миллионов «носителей» вируса гепатита В [91, 92, 50]. Считается, что этим вирусом инфицирована почти треть населения мира. По данным ВОЗ, ежегодно около 50 миллионов человек в мире заболевают гепатитом В. Более 2 миллионов человек умирают от хронических заболеваний печени, вызванных этим вирусом [22, 59, 10, 72]. Лечение вирусного гепатита В по-прежнему остается одной из актуальных задач медицины и практического здравоохранения. Отсутствие специфического лечения хронического гепатита с его повсеместным распространением побуждает к настойчивому поиску новых препаратов, взаимодействующих с основными звеньями патогенеза болезни. Многие химические препараты токсичны для клеток печени или вызывают аллергическую реакцию [51]. На данный момент в медицине официально известны два препарата, которые используются для лечения вирусных гепатитов В и С - препараты альфа-интерферон и рибоверин. Однако из-за недостаточной терапевтической эффективности этих препаратов, их дороговизны и побочных эффектов, таких как развитие анемии, нейтропении, лейкопении, диспепсических явлений и развитие резистентности при повторных курсах терапии, поиск новых лекарственных средств растительного происхождения с противовирусное действие имеет практическое значение. значение [40].

Авторы, рассматривая патогенетические механизмы хронических диффузных поражений печени обсуждают терапевтическую эффективность гепатопротекторов растительного происхождения. Последние, благодаря содержанию флавоноидов, полифенолов, микроэлементов и различных биологически активных веществ оказывают антиоксидантное, противовирусное, мембранстабилизирующее, иммуномодулирующее и желчегонное действия. Гепатопротекторы растительного происхождения, по сравнению с синтетическими, не обладают побочными эффектами. Рассмотрены перспективы создания новых гепатопротекторов растительного происхождения [161].

Гепатопротекторы растительного происхождения с противовирусным действием повышают резистентность гепатоцитов к токсическим воздействиям и нормализуют их метаболизм. Подобная гепатопротективная терапия оправдана тем, что она не только ускоряет регенерацию гепатоцитов, но и приводит к регрессии фиброзной ткани [28].

Гепатопротекторы – средства, нормализующие метаболизм печеночных клеток, представляют значительный интерес в комплексной терапии хронических диффузных поражениях печени. В настоящее время потребность в гепатопротекторных средств остается высокой. Это связано с тем, что среди вызывающих поражение печени кроме вирусов, ведущее значение имеют токсические и метаболические факторы. В профилактике метаболических поражений печени (неалкогольная болезнь печени) особое место занимают фосфолипиды растительного происхождения, ненасыщенные жирные кислоты и жирорастворимые витамины. В связи с этим представляется актуальным поиск и изучение механизма действия новых, наиболее эффективных растительных гепатопротекторов с выраженными гиполипидемическими и антиоксидантными свойствами [6, 69].

Установлено, что  $CCl_4$ , даже в малых дозах, вызывает значительные патоморфологические изменения в клетках печени, которые приводят к заметным нарушениям метаболизма соединительной ткани печени, жировой и белковой дистрофии печеночных клеток с развитием некроза [8, 7, 17, 33, 3].

В настоящее время для лечения и профилактики различных заболеваний печени, наряду с синтетическими препаратами, широко используются лечебные средства на основе лекарственных растений, содержащих в своем составе флавоноиды, полифенолы, эфирные масла и др.

В настоящее время во многих отечественных и зарубежных научных центрах ведутся целенаправленные исследования по разработке и внедрению новых гепатопротекторов растительного происхождения. [135, 53, 68, 67, 153, 139].

На основе лагинарии обыкновенной разработан препарат синотек. Эффективность синотека изучалась у 27 пациентов с ОВГ. Синотек назначался по 10 - 15 мл 3 раза в день за 30 минут до приема пищи в течении 20 дней. Контрольную группу составили 23 больных, получавшие комплексную терапию без использования синотека.

Всем больным назначали постельный режим, диету №5, дезинтоксикационную терапию (5% раствор глюкозы и гемодез) с добавлением 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. Больные жаловались на желтушность кожных покровов и склер, различной интенсивности, кожный зуд, периодически усиливающиеся боли в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо, руку, боли в эпигастрии, горечь во рту, тошноту, плохой аппетит, темный цвет мочи и светлый кал. При объективном обследовании у всех больных отмечалась: гепатомегалия, обложенность языка и болезненность при пальпации области правого подреберья. Болезненность в эпигастральной области наблюдалась у 68,4%, в левом подреберье - у 42% и по ходу восходящего отдела толстой кишки – у 73,6%. Со стороны биохимических показателей сыворотки крови

наблюдалось повышение уровня общего билирубина и активности АлАТ и АсАТ в обеих группах больных. На фоне приема синотека у всех больных на 4-6 день горечь во рту и тошнота, а на 6-8 день боли в правом подреберье и эпигастрии исчезли. Кожный зуд уменьшился на 5-6 день и практически исчез к концу курса терапии, что видимо свидетельствует о холеретическом действии препарата.

Через две недели терапии у больных основной группы, которые получали препарат синотек биохимические показатели снизились до контрольных величин. Достоверно снизился не только уровень билирубина, но и активность ферментов переаминирования. Уменьшение уровня общего билирубина и активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови больных свидетельствует о спазмолитическом и противовоспалительном свойствах лагинарии обыкновенной.

Сдвиги биохимических показателей сыворотки крови больных ОВГ коррелировали с изменениями содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотки крови больных острым вирусным гепатитом.

Как известно, перекиси липидов образуются в тканях ферментативным и неферментативным путем, причем существуют системы, блокирующие этот процесс на уровне инициации перекисей или конечных продуктов липоперекисления. Результаты этих процессов является появление перекисей липидов, которые в физиологических условиях низки и устойчиво повышаются при патологических процессах. В результате накопления липоперекисей возникает изменение активности ферментов, нарушается структурная целостность мембран клеток и усугубляется патологическое состояние органов. Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных ОВГ превысило значение ПОЛ значительно повышались. Если до лечения содержание ПОЛ составило  $6,89 \pm 0,4$  нмоль/мл и  $6,65 \pm 0,29$  нмоль/мл соответственно, то у практически здоровых лиц равными  $2,17 \pm 0,22$  нмоль/мл.

Терапия лагенарией заметно снизила концентрацию продуктов

переокисления липидов в сыворотке крови больных ОВГ основной группы (с  $6,89 \pm 0,4$  нмоль/мл до  $2,94 \pm 0,2$  нмоль/мл), что свидетельствует о противовоспалительном свойстве препарата. В то же время в сыворотке крови больных контрольной группы подобной положительной динамики не наблюдалось - количество продуктов ПОЛ снизилось лишь с  $6,65 \pm 0,29$  нмоль/мл до  $3,77 \pm 0,18$  нмоль/мл. Помимо клинико-биохимических данных, методом ультразвукового исследования документировано исчезновение густой застойной желчи с элементами желчного сладжа, что несомненно, способствует значительному улучшению сократительной способности желчного пузыря. Помимо исчезновения густой, застойной желчи, у пациентов зарегистрировано усиление моторноэвакуаторной функции желчного пузыря на 10-15%. Сравнительный анализ показал, что при сочетанном применении препарата синотек на фоне базисной терапии, активность трансаминаз сыворотки крови перед выпиской из стационара среди пациентов I группы была достоверно ниже, чем при лечении общепринятой терапией. Таким образом, анализируя полученные данные, можно заключить, что лагинария обыкновенная может быть с успехом использована в терапии больных острым вирусным гепатитом благодаря спазмолитическому, противовоспалительному и холеретическому свойствам. Препарат синотек из лагинарии обыкновенной обладает выраженными гепатопротекторными свойствами. Так в терапии вирусных заболеваний печени может быть широко рекомендован синотек, который значительно эффективно способствует выздоровлению больных и ликвидирует эпидемиологические очаги вирусного гепатита. [43,42].

На основе фитоэкстрактов с компонентами животного происхождения, органических кислот, солей, макроэлементов и витаминов в Германии разработан препарат Гепар, который обладает гепатопротективным, дезинтоксикационным, метаболическим действием [69].



Сравнительного исследования гепатопротекторных свойств растительного лекарственного сбора «Гепатрил» при экспериментальном гепатите, вызванном интоксикацией  $CCl_4$ . Установлено, что трехмесячное введение  $CCl_4$ , способствует повышению активности маркеров цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ) и холестаза (ЩФ, билирубин), а также нарушается обмен белков, углеводов и развивается анемия. Выявлено, что лекарственный сбор «Гепатрил» достоверно снижает активность ферментов процесса переаминирования, уменьшает содержания билирубина и щелочной фосфатазы, а также восстанавливает обменные процессы и предотвращает развитие анемии у крыс с подострым токсическим гепатитом. По эффективности лекарственных сбор «Гепатрил» превосходит известному препарату карсил [44, 21].

К настоящему времени в Индии созданы целый ряд многокомпонентных растительных гепатопротекторов: Дипана (Promed exports), содержащий пикрорхиза курроа, андрографис метельчатый, паслен черный, филлянтус нирури, тиноспора сердцелистная, имбирь и перец; ЛИВ52 (Himalaya drug) в состав которого входят цикорий обыкновенный, каперс колючий, тысячелистник обыкновенный, кассия западная, терминалия аржуна, паслен черный, тамарикс галльский [69, 55].

В качестве источника получения новых фитогепатопротекторов может служить трава гороха посевного. На основе травы гороха посевного разработаны препараты Пифламин и Альтан, которые обладают антиоксидантным, гепатопротекторным действием [3, 62].

В гепатологической практике известен фитопрепарат Тыквеол (Европа-Биофарм, Россия). Его фармакологическую активность определяют биологически активные вещества, получаемые из семян тыквы: токоферолы, каротиноиды, эссенциальные фосфолипиды [69].

На основе солодки голой созданы два растительных гепатопротектора. Результаты химико-фармакологического исследования солодки голой позволили выделить из этого растения глицирризин и глицирризиновую кислоту, которые обладают высокой биологической активностью: гепатопротекторной, противовоспалительной, противовирусной, иммуномодулирующей. В Японской фармакопее уже более 60 лет включен препарат минофоген-С, который используется для лечения заболеваний печени. В составе этого препарата содержится глицирризин и аминокислоты типа глицина и цистеина [69]. В связи с этим, Япония импортирует солодку голую из других стран. В Таджикистане функционирует совместное с Японией предприятие по выращиванию и импорту солодки голой.

В качестве комбинированного фосфолипидного средства можно рассматривать препарат фосфоглив, который сходен по составу с японским препаратом нео-минофаген С (SNMC) и состоит из эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты [3].

Рассматривая механизм действия гепатопротекторов, следует отметить, что препараты с абсолютной специфичностью не существуют. Но даже, если бы таковые и существовали, то в силу вовлечения в патологический процесс многочисленных механизмов, любой гепатопротектор неизбежно вызывал бы побочный эффект [98, 73].

Среди лекарственных растений, на основе которых разработаны многие гепатопротекторы, важное место занимает расторопша пятнистая. Плоды расторопши пятнистой характеризуются высоким содержанием флаволигнанов (силибинин, изосилибинин, дигидросилибинин и др.), которые обладают гепатопротективным действием. Препараты расторопши оказывают антиоксидантное, детоксицирующее, мембраностабилизирующее действие, стимулируют биосинтез белков и фосфолипидов. Флавоноиды расторопши обладают иммуномодулирующими свойствами. Показано, что

Силибинин при алкогольной болезни печени подавляет цитотоксические лимфоциты CD8+, повышает бласттрансформацию В лимфоцитов и продукцию  $\gamma$ -глобулинов [45].

Фармацевтическая промышленность предлагает большое количество монопрепаратов из расторопши пятнистой: Гепарсил (Стиролбиофарм, Украина); Дарсил (Дарница, Украина); Карсил (Sopharma, Болгария); Легалон (Madaus, Германия) и др. [69, 39]. Разработана технология комплексной переработки сырья расторопши пятнистой, позволяющая получать лекарственные формы, содержащие порошок нативных плодов расторопши пятнистой [39].

Клиническая эффективность монопрепаратов расторопши пятнистой не вызывает сомнения и позволяет сделать вывод, что данное растение является перспективным источником для получения новых гепатопротекторов. Однако, биологически активные вещества плодов расторопши, обладая мощными гепатопротекторными свойствами, не проявляют выраженного желчегонного, спазмолитического, анальгетического эффекта.

В связи с вышесказанным создан целый ряд комбинированных фитопрепаратов, содержащих расторопшу пятнистую и лекарственные растения с желчегонной, спазмолитической, анальгезирующей, противовоспалительной активностью. Такой подход осуществлен в следующих препаратах: Гепатофальк планта (Dr. Falk, Германия) – расторопша пятнистая, куркума яванская, чистотел большой; Галстена (R.Bittner, Австрия) – расторопша пятнистая, чистотел большой, одуванчик лекарственный; Гепабене (Merckle, Австрия) – расторопша пятнистая, дымянка лекарственная; Сибектан (Вилар, Россия) – расторопша пятнистая, пижма, зверобой, береза и др [69,39]. Представляет интерес фармацевтическая композиция, **содержащая масло расторопши пятнистой** и кверцетин. Последний относят к изофлавоноидам, он оказывает

противовоспалительное, диуретическое, спазмолитическое, кардиопротекторное, седативное, антиоксидантное и антиатеросклеротическое действие. Кверцетин в составе композиции потенцирует эффект расторопши. Успешно развивается направление по созданию гепатопротекторов, содержащих фитоконпонент и комплекс органических кислот, витаминов, микроэлементов. Так, установлена высокая эффективность «тройной антиоксидантной схемы»: тиоктовая кислота, силимарин, селен, при вирусном гепатите С [102]. На указанном подходе основан состав препарата Симепар (Merpha, Швейцария), содержащий комплекс витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, никотинамид, кальция пантотенат) и экстракт расторопши пятнистой [69]. В Государственном научном центре лекарственных средств МЗ Украины (Харьков) разработан гепатопротектор Липофен (Дарница, Украина), в состав которого входят фосфолипиды сои, флакумин, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Е и масло соевое. Сочетание фитоэкстрактов и компонентов животного происхождения, органических кислот и солей, макроэлементов, витаминов в гомеопатических дозах обуславливает гепатопротективное, дезинтоксикационное, метаболическое действие препарата Гепар композитум (Heel, Германия) [102].

Антиоксидантное действие фитопрепаратов в значительной мере обусловлено непосредственным участием химически активных соединений, в частности биофлавоноидов, которые реализуют свое действие через систему фенол-се- михинон-хинон. В этой системе важнейшая роль отводится нестойкому семихиноновому радикалу, играющему роль ловушки для других реакционно способных радикалов [35,36]. Лекарственные растения содержат целый комплекс биологически активных соединений (алкалоидов, терпенов, хлорофиллов, каротиноидов, витаминов, макро и микроэлементов), способных влиять на свободнорадикальные соединения и тем самым улучшают метаболизм гепатоцитов.

К комбинированным растительным средствам, используемым в качестве гепатопротекторов, относится также российский препарат Сибектан, содержащий в своем составе сухой экстракт пижмы, плодов расторопши пятнистой, травы зверобоя и листьев березы. Трава зверобоя содержит флавоноиды, эфирные масла, танины, которые оказывают вяжущее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Цветки пижмы также содержат различные флавоноиды, эфирные масла и органические кислоты, которые оказывают желчегонное действие (повышают сократительную активность желчного пузыря). Экстракт листьев березы оказывает антисептическое, желчегонное и мочегонное действие [70]. Гепатопротективное действие Лохеина подтверждено в клинике при хроническом активном гепатите вирусной и алкогольной этиологии. Лохеин дает более выраженный клинический эффект по сравнению с Карсилом [90].

На основе экстракта травы люцерны посевной разработан лекарственный препарат люцерон и изучено его влияние на функциональное состояние гепатобилиарной системы. На всех моделях экспериментальных гепатитов, вызванных тетрахлорметаном, алкоголем и тетрациклином, Люцерон по сравнению с Силибором оказывает более выраженный гепатопротекторный эффект. Установлено, что Люцерон восстанавливает синтез желчных кислот [12].

Изучено антиоксидантное действие дигидрокверцетина при экспериментальном гепатите, вызванном тетрахлоридом углерода [79, 93].

В Институте гастроэнтерологии Республики Таджикистан было разработано средство «Гепатоман» для лечения и профилактики острого и хронического гепатита С. Средство содержит биологически активные вещества березы повислой, шиповника, корни цикория обыкновенного, родиолы розовой, девясила высокого, клубни топинамбура и траву зверобоя

продырявленного. Опыты, проведенные на мышах, показали, что Гепатоман у 70 % мышей с экспериментальным гепатитом HCV-этиологии подавляет репликацию вируса и нормализует активность ферментов процесса переаминирования. Предлагаемое средство, позволяет использовать для лечения HCV – инфекции [57]. В Центре инновационной биологии и медицины АН Республики Таджикистан проведено исследования гепатопротекторных и противовирусных действий плодов лагенарии обыкновенной. Водно-спиртовая настойка плодов лагенарии обыкновенной, содержит флавоноиды, тритерпеновые гликозиды, сапонины, эфирные нелетучие масла, витамины, микроэлементы, такие как цинк и селен. Лагенарии обыкновенной обладает выраженными гепатопротекторными свойствами, и может быть широко рекомендована в клинической практике [78].

Таким образом, в настоящее время на основе лекарственных растений созданы эффективные гепатопротекторы, которые широко используются в гепатологии. В связи с тем, что в Таджикистане произрастают огромное количество лекарственных растений, содержащих биологически активные соединения, микроэлементы и витамины, то имеется реальная возможность в разработке новых высокоэффективных гепатопротекторов.

Благодаря высокому темпу развития фармакологии и фармацевтической промышленности практическая медицина обогатилась множеством высокоэффективных синтетических препаратов, но всё же фитопрепараты, созданные на основе лекарственных растений продолжают занимать определённое место в комплексе лечебных средств [74,47]. Применение лекарственных растений для укрепления здоровья человека и лечения заболеваний началось ещё в глубокой древности [1, 29, 65, 48, 18, 71, 34]. Преимуществом лекарственных растений являются их низкая токсичность, доступность, широкий спектр фармакологического действия, кроме того они в организме более физиологично вмешиваются в обмен

веществ [81, 5, 64, 35]. Выдающийся таджикский учёный – энциклопедист, гениальный врач Абуали ибни Сино в «Каноне врачебной науки» описал более 800 лекарственных растений, в том числе и дикорастущие. Великий учёный отмечает, что многие дикорастущие растения более богаты и полноценны по содержанию биологически активных веществ (БАВ), чем некоторые культивируемые растения [14, 77, 15, 2].

О пользе дикорастущих растений отмечено также в произведениях современных учёных [82, 13, 41]. В Республике Таджикистан (РТ) произрастает 4513 видов растений, среди которых 640 являются эндемическими [63].

## **1.2. БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ И ХИМИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ГОРЛЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ**

### **СМЕЙСТВО ТЫКВЕННЫЕ, ОИЛАИ КАДУ (тадж.) -**

#### **CUCURBITACEAE Juss.**

Растения одно и двудомные. Цветки однополые, реже обоеполые, правильные, 5-членные, пазушные, одиночные или собраны в небольшие пучки, кисти, метелки, зонтики. Околоцветники тычиночных и пестичных цветков сходны, немного отличаются размером. Тычиночные цветки у однодомных растений нижней, реже в одной пазухе. Цветоложе колокольчатое, воронковидное, бокаловидное, плоское, кубарчатое, конусовидное, опушенное. Чашечка лопастная. Венчик сростнолепестный, колокольчатый, воронковидный, лопастный, раздельный или рассеченный, желтый, белый, зеленоватый, иногда красный. Тычинки в числе (2—3) 5, обычно 4 из них попарно сросшиеся, одна свободная или все сросшиеся и образующие центральную колонку (*Cucurbita* L.), реже все свободные (*Luffa* Adans.); нити короткие; пыльники (1) 2-гнездные, извилистые, вскрываются продольно; пыльцевые зерна 3-бороздно-оровые, 3—8-

поровые, шаровидные, эллипсоидальные или слегка сплюснутые с полюсов, борозды широкие, с гладкой или зернистой мембраной, оры эллиптические или округлые, поры ободковые, округлые, рисунок поверхности мелко- или крупносетчатый либо шиповатый. В тычиночных цветках имеется рудимент пестика, в пестичных — зачатки тычинок (стаминодии). Гинецей состоит из 3 (4—5) плодолистиков; завязь нижняя, иногда полунижняя, б. ч. 3-гнездная, плацента париетальная, мясистая, разрастающаяся, далеко вдаётся в полость. Семяпочки многочисленные, реже их немного, анатропные. Столбик 1, короткий, с 3 2-лопастными подкововидными толстоватыми мясистыми рыльцами. Плод — тыква с твердым наружным слоем околоплодника и мясистым сочным внутренним или ягода. Семена многочисленные, без эндосперма.

Травянистые растения, реже кустарники и небольшие деревья. Стебли стелющиеся или лазящие при помощи спирально закрученных усиков (видоизмененных побегов), реже без усиков. Листья очередные, без прилистников, черешковые, цельные, угловатые, пальчато-лопастные, пальчато-раздельные, пальчатое рассеченные и перистые.

Семейство включает 130 родов и до 900 видов (Jeffrey, 1980), распространенных главным образом в тропических и субтропических областях обоих полушарий. В СССР 15 родов и 29 видов, в Таджикистане 8 родов и 15 видов, из них дико произрастают 4 вида, остальные широко культивируются.

Многие представители тыквенных — ценные пищевые, так называемые бахчевые культуры (арбузы, дыни, огурцы, тыквы), а также лекарственные, медоносные (опыляются пчелами, осами и шмелями) и декоративные растения; из представителей некоторых родов получают растительную губку (*Luffa Adans.*), посуду (*Lagenaria Ser.*) [80].

#### **Род ГОРЛЯНКА, ЧИЛИМКАДУ (тадж.) - LAGENARIA Ser.**

Растения однодомные. Цветки однополые, одиночные. Тычиночные цветки на длинных цветоножках. Цветоложе воронковидное, бокаловидное.



Чашелистиков 5. Венчик белый, рассеченный почти до основания. Тычинок 5, из них 4 попарно сросшиеся и одна свободная, имеется зачаток пестика в виде железки. Пестичные цветки на более коротких цветоножках, с 3 слабо развитыми стаминодиями. Завязь яйцевидная или цилиндрическая. Плоды нераскрывающиеся, многосемянные, различной формы, с твердой одревесневающей наружной оболочкой, внутри мясистые. Семена обратнойяйцевидные, сплюснутые.

Однолетние растения с лазящими или лежачими стеблями, мягко опушенные, с мускусным запахом. Усики 2-раздельные. Листья очередные, зубчатые, черешковые. Черешки сверху с 2 железками.

Монотипный род, культивируется в теплых странах. [80]

#### **Г. обыкновенная, тыква-горлянка, чилимкаду, обкаду (тадж.).**

Лагенария обыкновенная [46], или Горлянка [24. 20], или Горлянка обыкновенная [63], или Тыква горлянка [63] или Тыква бутылочная [24,66], или Лагенария змеевидная [46], или Огурец индийский [46], или Кабачок вьетнамский [46], - Растение 2—15 м дл. Стебель толстый, угловатый, густо железисто опушенный. Листья бархатисто опушенные; черешки полые, цилиндрические, толстые, жесткие; пластинка 10—40 см в диам., округло-сердцевидная, угловатая или 3-лопастная, неравномерно зубчатая, острая или тупая, бархатисто опушенная. Цветки пазушные, одиночные. Тычиночные на цветоножках длиннее черешка, пестичные на цветоножках, равных черешку или немного короче его. Доли чашечки 2—3 см дл., узкотреугольные. Венчик 3—4 см дл., 2—3 см шир., наверху б. м. выемчатый, с остроконечием, курчавый, войлочно опушенный. Завязь мохнатая от густых длинных волосков. Плоды разнообразной формы и величины, голые. Семена 7—20 мм дл., яйцевидные, продолговатые или треугольные, наверху усеченные или 2-зубчатые, реже округлые. Цв. VI—X; пл. VIII—XI.

Родина — Америка. Культивируется во всех теплых зонах земного шара, нередко в Таджикистане. [80]

Тыква – древнее растение, ученые спорят о том на каком континенте она появилась. Одни полагают, что ее родина тропики Америки, однако было установлено, что бутылочная тыква (горлянка) произрастала в Китае, где использовалась как овощная культура [83. 81. 120. 158. 86. 85. 16. 37].

Хоз. значение. Тыква-горлянка («бутылочная», или «посудная», тыква) относится к числу древнейших и оригинальнейших растений; плоды этого растения находят применение в качестве удобной дешевой легкой и портативной «посуды», имеющей вид фляги или графина, употребляются для хранения воды, поменьше размером как табакерки для хранения насвоя. В семенах до 50 % невысыхающего масла (Васильченко, 1957; Комаров, 1967).



**Рис 1. Внешний вид лагенария обыкновенной *Lagenaria siceraria***

**Химический состав** В плодах лагенарии содержится 3,0-4,0 % сахаров, 0,5 % клетчатки, 0,5-0,6 г протеина. В минеральном составе преобладают соединения калия (218-225 мг на 100 г сырого вещества), кальция (15-18 мг), натрия (1,5-2 мг), железа (0,5 мг). Мякоть богата витаминами (мг%): С – 15-17; В3 – 12; В6 – 0,11; В1 и В2 – по 0,03; РР – 0,5; каротин – 0,2 [76].

В составе лагенарии содержатся аминокислоты, в количестве, мг в 100 г Аргинин 0,1, Валин 0,2, Гистидин 0,06, Изолейцин 0,4, Лейцин 0,42, Метионин 0,07, Треонин 0,76, Триптофан 0,4, Лизин 0,7, Фенилаланин 0,2 [76].

По данным литературы известно, что *L. siceraria* содержит углеводы, белок, жир и минералы, включая кальций и фосфор [133, 126], и является хорошим источником аскорбиновой кислоты,  $\beta$ -каротина, витамина В комплекс, пектиновые растворимые пищевые волокна и аминокислоты [104., 108, 119, 121, 133]. Семена содержат алкалоиды, стероиды, углеводы, жиры, белки, калий, натрий, кальций, цинк и железо [65]. Он также содержит высокий уровень холина (липотропный фактор), который необходим для функции мозга [129, 137]. Плод содержит флавоноиды, алкалоиды, кукурбитацины, стероиды, сапонины и полифенольные соединения [117, 123]; тритерпеноиды и гликозиды С-флавонов [100, 108]; эллагитаннины [107]; тритерпеноид кукурбитацины В, D, G, H, 22-дезоксикукурбитацин [108, 110, 156]; и фукостерин и кампестерин [154]. В соке содержится фермент  $\beta$ -гликозидаза-эластераза [121, 152] изолировали слизь из плодов *L. siceraria*, которые используются в качестве связующего, загустителя, эмульгатора, суспендирующего и стабилизирующего агента в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности из-за их способности поглощать воду, биосовместимости, нетоксичности и низкой стоимости по сравнению с синтетическими препаратами [122].

### **1.3. Лечебные свойства горлянки обыкновенной, применение в народной и традиционной медицине**

В народной медицине используют и листья, и плод растения. Плоды используют для лечения желудка, кишечника, очищения организма. Настои из мякоти помогают укрепить иммунитет, повысить защитные силы организма. Из листьев готовят настойки и выжимают сок. Применяют их для лечения кожных заболеваний, дерматитов, высыпаний [32].

Лагенария имеет чрезвычайные лечебные свойства. Ее употребление в пищу предупреждает склероз, ожирение, улучшает обмен веществ, лечит желудочно-кишечный тракт, усиливает иммунитет, выводит радионуклиды, соли, снижает давление, помогает при заболевании почек.

Плоды используют как диетический продукт при заболеваниях печени. Они способствуют предупреждению склероза, а также выведению из организма шлаков. В народной медицине молодые плоды и зеленые побеги применяют для лечения катара желудка. Семена служат в качестве лекарственного сырья для изгнания глистов. Они нетоксичны для организма [31].

Лагенария используется в качестве лекарственного средства в Бангладеш, Индии, Китае, европейских странах, Бразилия, Гавайские острова и т.д. для его кардиотонических, общеукрепляющих и мочегонных свойств. Кроме того, противодиабетическая [116], антигиперлипидемический [148], антигепатотоксический [134], обезболивающее [155], активность ЦНС [151], противораковое [94], кардио защитные [149], противовоспалительное [111], иммуномодулирующее и антиоксидантная активность его фруктовый экстракт была оценена. Во многих странах это растение традиционно используется в качестве единственного метода лечения сахарный диабет.

По данным литературы известно, что лагенария обыкновенная используемая в традиционной медицине. Сообщается иметь иммуномодулирующее, гепатопротекторное, кардио защитное, антиоксидантное, антистрессовое и адаптогенные, антигиперлипидемические, анальгезирующие и противовоспалительные свойства. А новый белок, лагенин (20 кДа), выделенный из семян, как сообщается, обладает противоопухолевым, противовирусная, антипролиферативная и анти-ВИЧ активность. Потребление бутылочной тыквы можно считать улучшающим здоровье человека, но требуются дополнительные исследования [122].

Антиоксидантные и гепатозащитные свойства Лагенария обыкновенного. Частое употребление овощей, содержащих антиоксиданты, связано с пониженным риском рака, сердечных заболеваний, гипертонии и инсульта [132, 159, 161]. Основные группы фитохимических веществ, которые, как считается, действуют как антиоксиданты, включают полифенолы, каротиноиды, и витамины С и Е. Плоды *L. siceraria* содержат эти антиоксидантные соединения [106, 109, 124]. Этанольный экстракт *L. siceraria* содержит антиоксидантные соединения, эквивалентные 50 мг / кг -1 витамина С плюс 50 мг /кг -1 витамина Е [106]. Антиоксидантная активность фруктов, улавливающая радикалы, находится в основном в эпикарпе, из которого он может быть извлечен [106]. Ацетоновый экстракт плодов *L. siceraria* обладал более высокой антиоксидантной активностью, чем сок мякоти плодов [106].

Иммуномодуляторное свойство биоактивные молекулы растительного происхождения усиливают иммуномодуляцию [95, 99]. Регулирование иммунных ответов посредством стимуляция или подавление могут помочь сохранить безболезненное состояние [118, 114] обнаружили, что экстракты плодов *L. siceraria* при 100, 200 и 500 мг/кг- 1 ингибированная реакция гиперчувствительности замедленного типа у крыс. Они также сообщили о повышении уровня как начального, так и среднего образования титры антител во фракции, растворимой в н-бутаноле, при 500 мг · кг - 1 по сравнению до соответствующих значений для растворимой в этилацетате фракции. Обе фракции увеличение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, и незначительные изменения наблюдались в моноцитах, эозинофилах и базофилах подсчитывает. Дозозависимое увеличение титров первичных и вторичных антител указали, что *L. siceraria* обладает иммуномодулирующей активностью [106, 114]. Смеси стеролов и флавоноидов были изо-из н-бутанол и этилацетат растворимых фракций последовательных метанольный экстракт плодов *L. siceraria*,

идентифицированный как олеаноловая кислота (I), смесь ситостерина (II) и кампестерина (III), изокверцитрина (IV) и каемпеферол (V). Соединения I и IV увеличивают анти-гемагглютинацию титры тела и подавление реакции гиперчувствительности замедленного типа у крыс. Они увеличили скорость выведения углерода из крови мышей, что свидетельствует об увеличении фагоцитоз [113]. Аналогичным образом водорастворимые полисахариды, изолированные из горячего водного экстракта стеблей *L. siceraria*, сообщается, что иммуномодулирующее действие [127].

Оценка гепатопротекторной активности экстрактов плодов *Lagenaria siceraria* в отношении тетрахлорида углерода ( $CCl_4$ ) индуцированная гепатотоксичность была исследована на крысах. Гепатотоксичность индуцировали у самцов крыс линии Вистар внутрибрюшинным путем. инъекция  $CCl_4$  (1 мл / кг / день в течение 7 дней). Этаноловый экстракт *Lagenaria siceraria* и высушенный под вакуумом экстракт сока *Lagenaria siceraria* вводили экспериментальным крысам (400 мг / кг / день, перорально в течение 10 дней). В гепатопротекторный эффект этих экстрактов оценивали путем анализа биохимических показателей функции печени (общий билирубин, сывороточный белок, аланинаминотрансаминаза, аспаратаминотрансаминаза и щелочной активность фосфатазы), вес печени и гистопатологические исследования печени. У животных, получавших этаноловый экстракт LS, токсичный эффект  $CCl_4$  в значительной степени контролировался восстановлением уровней билирубина, белка и ферментов в сыворотке крови. по сравнению с группами, принимавшими силимарин в нормальном и стандартном режиме. Гистология срезов печени животные, получавшие экстракты, показали наличие нормальных печеночных канатиков, отсутствие некроза и жировых отложений. инфильтрация, что дополнительно свидетельствует о гепатопротекторной активности. В заключение этаноловый экстракт LS и экстракт сока LS обладают значительными гепатопротекторная активность [103].

Печень, которая занимает центральное положение в организме, играет важную роль в лекарственном и метаболизм ксенобиотиков и поддержание биологического равновесия организма. Роль играет роль этого органа в удалении веществ из портального кровообращения, делает его подвержены постоянным атакам чужеродным (ксенобиотическим) соединением, что приводит к нарушению функции печени. Несмотря на огромные успехи современной медицины, мало лекарств, которые стимулируют функцию печени, защищают печень от повреждений или способствуют регенерации печени клетки. Однако многие травяные составы доступны для лечения заболеваний печени на индийском рынке. Основан на аюрведических принципах [144]. Растительные препараты часто считаются менее токсичными и без побочных эффектов, чем синтетические препараты. Лекарственные растения, такие как *Andrographis paniculata*, *Boerhaavia diffusa* [145] *Hibiscus rosasinensis* [112], *Phyllanthus amarus* [150] хорошо известны по их гепатопротекторные эффекты.

Растение *Lagenaria siceraria*, используемый по всей Индии. С незапамятных времен плод используется как мочегонное, кардиотоническое, кардиозащитное и питательное средство. Сообщается также о фрукте иметь хороший источник комплекса витаминов В и холина наряду с хорошим источником витамина С и  $\beta$ -каротин. Сообщается также, что он содержит кукурбитацины, волокна и полифенолы [97, 96, 128, 136]. LS имеет Сообщалось, что обладают антиоксидантной активностью [125], гиполипидемическим и антигиперлипидемическим действием у крыс с нормохолестеринемией и тритон-индуцированной гиперлипидемией [115]. ВЭЖХ анализ метанольный экстракт из растений показывает присутствие гликозидов флавоноидов [111]. Лагенин, рибонуклеопротеин был выделен из лиофилизированного экстракта семян [160]. Обзоры литературы указаны что гепатопротекторная активность этих видов до сих пор не исследована клинически. Для лечения гепатита нужен активный и безопасный препарат. В

связи с этим настоящее исследование была направлена на оценку гепатопротекторной активности плодов *L. siceraria* против углерода гепатотоксичность, вызванная тетрахлоридом  $CCl_4$  у крыс-альбиносов.

Тетрахлорметан использовался в качестве средства для индукции гепатотоксичности в экспериментальных животные. Это токсичное химическое вещество вызвало перекисное разложение в жировой ткани, что привело к образованию жировой ткани инфильтрация гепатоцитов. Увеличение трансаминаз и щелочной фосфатазы было значительным, четкое указание на утечку клеток и потерю функциональной целостности клеточной мембраны [140]. В повышение уровня билирубина в сыворотке крови отражало выраженность желтухи [131]. Углерод тетрахлорид, который является внутренним гепатотоксином, был использован для того, чтобы вызвать повреждение печени при этом исследования, поскольку ранее было показано, что он оказывает токсическое действие на печень [130]. Введение  $CCl_4$  вызывает серьезное повреждение печени крыс. Этот ущерб признан увеличение сывороточных уровней печеночных ферментов глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза и глутамино-пировиноградная трансаминаза, которые являются показателями клеток печени повреждение [157]. Биохимические механизмы, участвующие в развитии гепатотоксичности  $CCl_4$  давно исследованы. Обычно считается, что это связано с перекисным окислением липидов, вызванным: углеродный трихлорметильный радикал ( $CCl_3$ ).  $CCl_4$  биотрансформируется цитохромом P-450 в свободный трихлорметил-радикал, который вызывает перекисное окисление липидов мембран и нарушает  $Ca^{2+}$  гомеостаз, вызывающий гепатоцеллюлярное повреждение [146]. Применение фруктовых экстрактов показало значительная гепатопротекторная активность, которая была сопоставима со стандартным препаратом силимарин. Это известно, что SGOT может быть обнаружен в печени, сердечной мышце, почках, головном мозге, поджелудочной железе, легких, скелетные мышцы, лейкоциты и



эритроциты (в порядке убывания концентрации) [143]. В то время как глутамино-пировиноградная трансаминаза присутствует в наибольшей концентрации в печени. В тканях ГПТ происходит двумя способами локации, цитозоль и митохондрии [147]. ГПТ кажется более чувствительным и специфическим показателем острого гепатоцеллюлярного повреждения, чем глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза [130]. Следовательно, возможные гепатопротекторный механизм экстрактов *Lagenaria siceraria* на СС1 4-индуцированную печень травмы могут быть в результате следующих действий; ингибирование активности цитохрома Р-450, предотвращение процесса перекисного окисления липидов, стабилизация гепатоцеллюлярной мембраны и усиление синтеза белка [141].

Обобщение и анализ литературных данных показали, что вещества, содержащиеся в лагенария обыкновенная, обладают разносторонним терапевтическим действием, что позволяет рассматривать это растение как перспективный источник лекарственных средств.

2. Приведенные данные показывают, что химический состав мякоти *Lagenaria*, произрастающей на территории Республики Таджикистан, изучен недостаточно, а содержащиеся в ней биологически активные вещества обладают широким спектром фармакологического действия, а именно несомненным интерес для дальнейших исследований.

3. Широкое использование лекарственных средств в народной медицине и официальной медицине зарубежных стран указывает на перспективность углубленного изучения мякоти плодов *lagenaria* с целью расширения ассортимента и внедрения новых видов лекарственного растительного сырья

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Материалом для исследования служила мякоть плодов лагенарии обыкновенной выращенной на опытном участке Центра инновационной биологии и медицины НАНТ. Согласно описанию, в IX-ом томе Флоры Таджикистана, лагенария является однолетним растением с лазящими или лежачими стеблями, мягко опушенные, обладающим мускусным запахом. Стебель лиана, может достигать длины до 10 – 15 м, листья гофрированные, пятиугольные, цветки мелкие, белые, трубчатые, одиночные с колесообразным венчиком, располагаются в пазухах листьев, причем цветки раскрываются только ночью. Плод – тыква, как и у других представителей семейства тыквенных. Форма плода у разных видов и подвидов лагенарии различна. Встречаются плоды разнообразной формы вытянутые, круглые, грушевидные, бутылковидные и др. Родиной лагенарии является Южной Америка. Культивируется она во всех теплых зонах земного шара, и особенно в Таджикистане [80]. Настойка разработана нами на основе мякоти лагенарии обыкновенной и приготовлена на 30% ом спирте при соотношении 1:10 [4, 49, 26]. Для проведения фармакологических экспериментальных исследований были использованы беспородные крысы (150 – 220гр.), - количестве 120 штук, белые мыши – количестве 60 штук средней массой тела 18 – 22г.

Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам лабораторной практики доклинических исследований (по ГОСТ № 51000.3-96- 51000.4-2008 при соблюдении Международной рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных)

Способ получения средства состоит из двух этапов. На первом этапе проводят экстракцию биологически активных соединений мякоти плода

лагенарии обыкновенной примеры 1 и 2. Затем на втором этапе из сухого остатка отвара и экстракта мякоти лагенария был получен раствор.

**Пример 1.** 100,0г воздушно – сухого и измельченного мякоти плода лагенария до размера 2-3 мм помещают в круглодонную колбу на 3л с обратным холодильником и заливают 1000,0 мл дистиллированной воды. Далее настаивают на кипящий водяной бане в интервале температур 70-80°С в течение 3 ч, оставляют до комнатной температуры, процеживают через трехслойную марлю и получают 765,0 мл отвара.

**Пример 2.** К остатку ингредиента (жом) в колбе заливают 1000,0 мл 30% - ного водно – спиртового раствора и нагревают в на кипящей водяной бане течение 3 ч. После охлаждения процеживают через трехслойную марлю и получают 854,0 мл экстракта. Полученный отвар и экстракт объединяют, фильтруют через бумажный фильтр. Объединённые фильтраты перегоняют на роторном вакуумной испарителе при температуре 60-70°С и при вакууме 100-200 мм рт. ст. до сухого остатка. Для проведения эксперимента на животных сухой остаток растворяли в дистиллированной воде в соотношении 1:10.

## **2.2 Выход суммы экстрактивных веществ горлянки обыкновенной**

Для экстракции мякоти плодов лагенарии были использованы этиловый спирт, ацетон и вода.

Исследование проведено известными методами определения суммы экстрактивных веществ согласно литературе [25]. Влажность высушенных и измельченных трав составила 8,67%. Затем пропускали сырье через сито размеров отверстий 1-7 мм. По одному грамму исследуемого объекта помещали в семи конических колбах для экстрагирования. С осторожностью, по 50мл этанола с концентрацией 10%, 20%, 30%, 40%,50%,60% ,70%, 80%, 90% и дистиллированной воды на трех средах, соответственно, добавили по стенкам каждой колбы так, чтобы отдельные частицы сырья не остались на

их стенках. После настаивания в течение часа, колбы присоединили с обратного холодильника и нагревали, поддерживая слабое кипение в течение 2 часов, их содержимое хорошо взболтали и профильтровали с помощью бумажного фильтра. По 25 мл фильтрата из каждой колбы пипеткой перенесли в точно взвешенные фарфоровые чашки и выпарили его на водяной бане до постоянной массы. Затем в эксикаторе, на дне которого находился безводный хлорид кальция, охлаждали чашки в течение 30 минут. Выход суммы экстрактивных веществ, для каждой из шести проб вычисляли по формуле:

$$X = (m \cdot 100 \cdot 100 \cdot V) / (a \cdot (100 - W) \cdot 25)$$

где

$m$  – масса сухого остатка, Г;

$a$  – навеска лекарственного растительного сырья, г;

$V$  – объем экстрагента, используемый при однократной обработке лекарственного сырья/ препарата, мл,

$W$  – влажность лекарственного растительного сырья, %.

Измерение рН проводилось на приборе рН – метр марки **METLER TOLEDO**

#### **Методика определения показателя преломления (рефрактометрия) в лекарственном растительном сырье.**

Показателем преломления ( $n$ ) называют отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в испытуемом веществе. Это абсолютный показатель преломления. На практике определяют так называемый относительный показатель преломления, т.е. отношение скорости распространения света в воздухе к скорости распространения света в испытуемом веществе.

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Рефрактометрия применяется для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации. На графике выбирают интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию можно вычислить по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{F}$$

где  $X$  – концентрация раствора;  $n$  – показатель преломления раствора;  $n_0$  – показатель преломления растворителя при той же температуре;  $F$  – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1% (устанавливается экспериментально) [25].

Приборы, применяемые для определения показателя преломления, называются рефрактометрами. Определение проводится при температуре  $(20 \pm 0,3)$  °C и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм). Показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначается индексом  $n_D^{20}$ .

### **2.3. Методы качественного анализа биологически активных веществ**

#### **Основные реактивы для проведения качественной реакции на алкалоиды.**

*Реактив Майера:* 1,4 г Hg CL<sub>2</sub> растворяют в 60 мл воды, приливают раствор 5г йодида калия (KJ) в 10 мл воды и общий объем доводят водой до 100 мл.

*Реактив Вагнера* 1,3 г йода растворяют в 100 мл раствора 2 г йодида калия (КJ) в воде.

*Реактив Драгендорфа:* Раствор 1 – 0,85г нитрата висмута основного растворяют в 40 мл воды и добавляют 10 мл уксусной кислоты: раствор 2 – 20гр йодида калия растворяют в 50 мл воды. Смешивают равные объемы растворов 1и2. К 10 мл полученной смеси добавляют 100мл воды и 20 мл уксусной кислоты (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

*Реактив КВК* (кремневольфрамовая кислота); 1 гр кремневольфрамовой кислоты растворяют в 100мл дистиллированной воды и фильтруют.

Раствор пикриновой кислоты: 1,0 гр пикриновой кислоты растворяют в 100 мл дистиллированной воды.

### **Обнаружение алкалоидов в спиртовой настойк в лекарственном растительном сырье.**

1. В пробирку настойки 1 мл добавили несколько капель 1% - ного HCL для подкисления, а затем 0,1 – 0,2 мл реактив Вагнера и Бушарда образовался бурый осадок.

2. к 1 мл подкисленной настойки добавили несколько капель реактив Драгендорфа образуется оранжево – красный осадок.

3. к 1 мл подкисленной настойки добавили 0,5 мл 1%- ной кремневольфрамовой кислоты образовалась белый осадок.

4. к 1 мл подкисленному раствору настойки добавили 1% раствор пикриновой кислоты образовалась желтый осадок (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983). (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

## **Основные реактивы для проведения качественных реакций на флавоноиды**

### *Цианидиновая проба (проба Хинодди)*

К 2 мл извлечения настойки добавляют 5 – 7 капель концентрированной HCL и 10 – 15 мг металлического Mg или Zn, через 3 – 5 мин наблюдается красное или розовое окрашивание это положительное реакция на флавоноиды.

Реакция с раствором основного ацетата свинца. К 1 мл извлечения добавляют 3 – 5 капель 2% - ного основного ацетата свинца. Появление желто – оранжевого окрашивания свидетельствует о наличие флавоноидов(Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

### **Обнаружение флавоноидов в спиртовой настойки в лекарственном растительном сырье.**

К 2 мл настойки добавляют 5 – 7 капель концентрированной соляной кислоты и 10 – 15 мг металлического магния или цинка, через 5 – 10 мин наблюдается красное окрашивание. Для ускорения реакции и усиление окраски подогревают на водяной бане. (Цианидиновая проба).

Реакция с раствором 2% - ного основного ацетата свинца. К 2 мл настойки астрагала добавляют 3 -5 капель основной свинца появляются желто – оранжевое окраска раствора (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

### **Определение гликозидов в лекарственном растительном сырье.**

#### *Реакции на гликозиды*

Для определения гликозидов получают сухой остаток из настойки

- Реакция Келлер – Килиани. Готовят два раствора:

А) ледяная уксусная кислота, содержащая следы  $Fe_2(SO_4)_3$

Б) концентрированная серная кислота со следами  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ . Сухой остаток очищенного извлечения растворяют в растворе А и осторожно по стенке пробирки вливают раствор В. При наличии дезоксисахара верхний слой через несколько время окрасится в васильково – синий цвет.

2. Реакция Розенгейма. Сухой остаток очищенного извлечения растворяют в хлороформе и смешивают с 90% - ным водным раствором трихлоруксусной кислоты. Появляются сменяющие друг друга окраски от розовой до лиловой и интенсивно синей.

3. Реакция Легалья. Готовят два раствора: 1 - 5 % - ный раствор нитропрусида натрия; 2 – 10 – ный раствор едкого натра. Сухой остаток очищенного извлечения растворяют в 0,5 мл 100% - ного метилового спирта. Полученный раствор вливают в пробирку и добавляют 1 – 2 капли раствора 1. Затем осторожно (не взбалтывая) по стенке добавляют 1 – 2 капли раствора 2. На границе 2х растворов появляется красное окрашивание в виде кольца (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

### **Определение сапонинов в лекарственном растительном сырье.**

#### *Реакции на Сапонины*

- Реакция на пенообразование. Берут две пробирки, одну приливают 0,1 мл  $\text{HCl}$ , а в другую – 5 мл 0,1 н  $\text{NaOH}$ . Затем в обе пробирки добавляют по 2-3 капли извлечения и сильно встряхивают. При наличии в сырье тритерпеновых сапонинов в обеих пробирках образуется пена по объему и стойкости. Если сырье содержит сапонины стероидной группы, то в щелочной среде образуется пена в несколько раз больше по объему и с той кисти.
- К 2 мл водного настоя в пробирке прибавляют несколько капель ацетата свинца. Образуется осадок.



- К 1 мл спиртового раствора настойки прибавляют несколько капель 15% – ного спиртового раствора холестерина. Образуется осадок.

Реакция Лафона. К 2 мл водного настоя прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 1 мл этилового спирта и 1 капли 10%- ного раствора сернокислого железа. При нагревании появляется сине – зеленое окрашивание.

К 2мл водного настоя прибавляют 1 мл 10 % - ного раствора нитрата натрия и 1 каплю концентрированной серной кислоты. Появляется кроваво – красное окрашивание (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

### **Определение дубильных веществ в лекарственном растительном сырье.**

#### *Реакции на дубильные вещества*

К 2-3 мл настойки добавляют по каплям 1% - ный раствор желатины. Появляется муть, исчезающая при добавление избытка желатины.

К 2 – 3 мл настойки 4 -5 капель раствора железо – аммониевых квасцов в случае гидролизуемых дубильных веществ появляется черно – синее окрашивание или осадок, а конденсированных - черно – зеленое окрашивание или осадок.

К 2 -3 мл настойки прибавляют несколько капель 1 % - ного хлорида хирина (антипирина). Появляется аморфный осадок.

К 10 мл настойки прибавляют 5 мл смеси (2 мл HCL, разведенный в соотношении 1:1 и 3 мл 40% ного раствора формальдегида). Полученную смесь кипятят 30 мин в колбе, снабженной обратным холодильником. При наличии конденсированных дубильных веществ они выпадают в осадок. Осадок отфильтровывают. К 2 мл фильтрата добавляют 10 – капель 1%-

ных железоммониевых квасцов и около 0,2г криссталлического ацетата свинца, раствор перемешивают. В случае наличия гидролизуемых дубильных веществ появляется синее или фиолетовое окрашивание, в нейтральной среде.

К 2 – 3 мл настойки прибавляют по каплям бромную воду (5 гр брома в 1 л воды) до того момента, когда в жидкости станет ощущаться запах брома. При наличии конденсированных дубильных веществ сразу образуется осадок.

К 2 мл настойки прибавляют несколько кристаллов  $\text{NaNO}_3$  и 2 капли 0,1 н  $\text{HCl}$ . При наличии гидролизуемых дубильных веществ появляется коричневое окрашивание (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

### **Определение кумаринов в лекарственном растительном сырье.**

#### *Реакции на кумарины*

- К 3 – 5 мл спиртового извлечения прибавляют 10 – капель 10% - ного КОН в метиловом спирте и нагревают в течение 5 мин на водяной бане (при наличие кумаринов раствор желтеет), затем прибавляют 5 капель свеже приготовленного диазореактива Паули по Кутачеку. При наличии кумаринов раствор приобретает окрашивание от коричнево – красного до вишневого.
- К 3 – 5 мл спиртового извлечения прибавляют 10 – капель 10% - ного КОН в метиловом спирте, раствор нагревают на водяной бане. Затем добавляют 5 – 10 мл дистиллированной воды и хорошо перемешивают, после чего раствор нейтрализуют 10% - ным  $\text{HCl}$  до кислой реакции. Если при этом наблюдается помутнение или выпадение осадка, то это указывает на присутствие кумарина в настойке (лактонная проба) (Н.И. Гринкевич и соавт. 1983).

#### **2.4. Методика количественного определения суммы флавоноидов в мякоти плодов горлянки обыкновенной**

Раствор СО рутина. Около 0,05 г (точная навеска) рутина, предварительно высушенного при 130 - 135 °С в течение 3 ч, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют при нагревании на кипящей водяной бане в 85 мл спирта 96 %, охлаждают, доводят объем раствора тем же спиртом до метки и перемешивают (раствор А СО рутина).

мл раствора А СО рутина. 4 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 % и 1 каплю уксусной кислоты разведенной 30 %, помещенных в мерную колбу вместимостью 25 мл доведенных спиртом 96 % до метки (раствор Б СО рутина).

Аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих через сито с отверстиями размером 7 мм. Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 60 мл спирта 70 %. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Горячее извлечение фильтруют через бумажный складчатый фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. После охлаждения фильтр промывают 40 мл спирта 70 %, объем извлечения доводят до метки и перемешивают (раствор А испытуемого раствора).

5 мл раствора А испытуемого раствора, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 4 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 %, 1 каплю уксусной кислоты разведенной 30 %, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (раствор Б испытуемого раствора).

Оптическую плотность раствора Б испытуемого раствора измеряют через 30 мин на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл раствора А испытуемого раствора и 1 капли уксусной кислоты разведенной 30 % доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Б СО рутина в таких же условиях. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл раствора А СО рутина, 1 капли уксусной кислоты разведенной 30 %, доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Далее анализ осуществляют в соответствии с методикой, описанной в литературе [25].

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot a \cdot 5 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 40}{A_0 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

Где А- оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора;

A0 - оптическая плотность раствора Б СО рутина:

a - навеска сырья, г;

a0 - навеска СО рутина, г;

P - содержание основного вещества в СО рутина, %;

W—влажность сырья, %.

**2.5. Определение острой токсичности лагенарий обыкновенной по методу Кербера:  $LD_{50} = LD_{100} \sum(zd)/m$ ,**

На базе Института ветеринарии ТАСХ нами проведены работы по изучению токсикологического действия 30% - ной спиртовой настойки из мякоти лагенария. Предварительно 30% - ную спиртовую настойку мякоти лагенарий обыкновенной упаривали и остаток растворяли в дистиллированной воде в соотношении 1:10.

Исследования острой токсичности проводили на беспородных мышах обоего пола массой 20-22 г. Животные были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой.

Мышам 1 группы вводили внутривентриально 1 мл настойки мякоти плодов лагенария на, что соответствует дозе 5000 мг/кг. Мышам 2 группы вводили внутривентриально 0,8 мл на, что соответствует дозе 4000 мг/кг. Мышам 3 группы вводили внутривентриально 0,4 мл на, что соответствует дозе 2000 мг/кг

## **2.6. Методика изучения противовирусного действия настойки горлянки обыкновенной при экспериментальной вирусной гепатите В**

Одним из современных методов вирусологического анализа является полимеразная цепная реакция (ПЦР-Rede Time Mini Opticon США, фирмы (Bio Rad).) - исследование, позволяющее определить уровень виремии, уточнить взаимосвязь вирусов.

### **Характеристика эксперимента**

Эксперименты были проведены на 40 беспородных белых мышах обоего пола весом 18-22 г. Животные были распределены на следующие серии:

1 – интактные; 2 – контрольные животные, которым подкожно вводили HBV (сыворотки больных с высоким титром антител HBV) из расчета 0.2мл / на 20 грамм массы животных 1раз в течение 3 месяцев содержащихся на отдельной виварии; 3 – группа; мыши, которым наряду с HBV ежедневно в течение 2 месяцев внутрижелудочно (в/ж) вводили настойку лагенарии в дозе 0,5 мл (100 мг/кг массы). 4 – группа; мыши, которым наряду с HBV ежедневно в течение 2 месяцев внутрижелудочно вводили настойку лагенария в дозе 1 мл 100 мг/кг массы.

### **2.7. Методика оценки гепатозащитного действия настойки горлянки обыкновенной при экспериментальном гепатите CCL4**

В качестве экспериментальной модели токсического поражения печени был выбран четырёххлористый углерод (CCL4), который считается признанным и всесторонне изученным гепатотоксином (А.И.Арчаков, 1978). Животные были распределены на следующие группы: 1 – здоровые или интактные получавшие дистиллированную воду из расчёта 5 мл/кг веса; 2 – контрольные (нелеченные) животные, которым **внутрижелудочно вводили CCL4** из расчета 2 мл/кг массы через день в течение 14 /дней; 3 группы – крысы, которым наряду с CCL4 ежедневно в течение 14 дней **внутрижелудочно (в/ж)** вводили растворенный в дистиллированной водой сухой экстракт горлянки обыкновенной в дозе 50 мг/кг массы; 4 группа – крысы, с острой интоксикацией CCL4, леченные по той же схеме препарат «Карсил» дозе 50 мг/кг.

### **2.8. Биохимические методы исследования, использованные в работе**

У животных всех опытных групп определяли в крови активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего билирубина и его фракций, холестерина. Определение всех биохимических показателей крови выполнялось на автоматическом биохимическом анализатора (STAT FAXC)

с использованием стандартных наборов жидких реактивов фирмы «Vital» (Россия).

### **Определение активности аланинаминотрансферазы**

При изучении степени безвредности активность аспаратаминотрансферазы (АсАт) и аланинаминотрансферазы (АлАт) определяли методикой Райтмана и Френкеля

Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови унифицированным методом Райтмана-Френкеля. Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови данным методом основано на том, что в результате реакции трансаминирования между L-аланином и  $\alpha$ -кетоглутаратом, протекающей под действием АЛТ, образуются L-глутамат и пировиноградная кислота (ПВК). При добавлении в реакционную смесь 2,4-динитрофенилгидразина образуются гидразоныпировиноградной кислоты, которые в щелочной среде дают окрашивание, интенсивность которого пропорциональна количеству образовавшейся кислоты и активности АЛТ. Активность АЛТ выражали в U/л ( $1 \text{ U/л} = 16,67 \text{ нмоль/с л}$ ), где с – секунда; л – литр [38].

### **Определение активности аспаратаминотрансферазы**

Определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови унифицированным методом Райтмана-Френкеля. Принцип данного метода основан на реакции трансаминирования между L-аспаратом и  $\alpha$ -кетоглутаратом, протекающей под действием аспаратаминотрансферазы (АСТ), в результате которой образуются L-глутамат и оксалоацетат, который подвергается декарбоксилированию с образованием пировиноградной кислоты. При добавлении в реакционную смесь раствора 2,4-динитрофенилгидразина образуются гидразоныоксалоацетата и пировиноградной кислоты, которые в щелочной среде дают окрашивание, интенсивность которого пропорциональна количеству образовавшихся кислот и активности АСТ. Активность АСТ выражали в U/л ( $1 \text{ U/л} = 16,67 \text{ нмоль/(с л)}$ ), где с – секунда; л – литр. [38].

### **Определение концентрации общего и прямого билирубина**

Определение концентрации общего и прямого билирубина в сыворотке крови методом Ендрассика-Грофа. Метод определения концентрации общего билирубина основан на реакции с диазотированной сульфаниловой кислотой, после диссоциации неконъюгированного (непрямого, свободного) билирубина при участии кофеинового реагента. Определение содержания конъюгированного (прямого, связанного) билирубина проводится таким же образом, но из реакционной смеси исключается кофеиновый реагент. Содержание неконъюгированного билирубина рассчитывается по разнице концентраций между общим и конъюгированным билирубином. Полученные результаты выражали в мкмоль/л сыворотки крови [54].

### **Определение содержания общего холестерина**

По методике Ильком реакции Либермана – Бурхарда был определен уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови животных

Определение содержания общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом. Данный метод основывается на реакции гидролиза эфиров холестерина (ЭХС) холестеринэстеразой с образованием неэтерифицированного холестерина (НЭХС). Образовавшийся в результате гидролиза и имеющийся в пробе НЭХС под действием холестеролоксидазы окисляется кислородом воздуха с образованием эквимольного количества перекиси водорода, которая под действием пероксидазы окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски продукта, определяемая фотоэлектроколориметрически, пропорциональна концентрации содержания общего холестерина (ОХС) в исследуемой пробе сыворотки крови. Результаты исследования выражали в ммоль/л сыворотки крови [9].

### **Определение активности щелочной фосфатазы**

Определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови унифицированным методом. Принцип метода основывается на определении количества р-нитрофенола, образовавшегося в результате



энзиматического расщепления р-нитрофенилфосфата. Паранитрофенол в щелочной среде дает желтое окрашивание, интенсивность окраски фотометрируемого раствора которого пропорциональна активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Активность ЩФ выражается в U/л ( $1 \text{ U/л} = 16,67 \text{ нмоль/с л}$ ), где с – секунда; л – литр [54].

### **Определение содержания общего белка**

Определение содержания общего белка в сыворотке крови. Принцип метода основан на переходе исходного оранжевого цвета красителя Кумасси G-250 при связывании с белком в синий. При этом максимум поглощения при фотоколориметрировании реакционной смеси изменяется соответственно с 465 нм на 595 нм. Результаты исследования содержания общего белка в сыворотке крови выражали в граммах белка на 1 л сыворотки крови [54].

### **Определение содержания альбумина**

Определение содержания альбумина в сыворотке крови. Метод основан на избирательной способности альбумина образовывать окрашенный комплекс с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента. Результаты определения выражали в г/л сыворотки крови [54].

### **Определение концентрации глюкозы**

Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом. Принцип метода основан на реакции окисления  $\beta$ -D-глюкозы под действием глюкозооксидазы кислородом воздуха, образующееся при этом эквимольное количество перекиси водорода окисляет хромогенные субстраты под действием энзимапероксидазы с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски образовавшегося продукта реакции прямо пропорциональна концентрации глюкозы в пробе сыворотки крови. Полученные результаты выражали в ммоль/л сыворотки крови [54].

### **Определение концентрации мочевины**

Мочевина образца, благодаря сопряженным реакциям, описанным ниже, взаимодействует с NADH, оптическая плотность на 340 нм которого может быть измерена спектрофотометрически [54].

Мочевина + H<sub>2</sub>O уреаза 2NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + CO<sub>2</sub> глутаматдегидрогеназа 2-оксоглутарат Глутамат H<sub>2</sub>O 2NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + CO<sub>2</sub> NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + NADH + NAD<sup>+</sup>

### **Определение концентрации креатинин.**

Креатинин пробы реагирует с пикратом в щелочной среде с образованием окрашенного комплекса. Скорость образования цветного комплекса измеряется за короткий промежуток времени для того, чтобы избежать интерференции. Изменение оптической плотности при 505 нм образующегося комплекса пропорционально концентрации креатинина в пробе [54].

Креатинин свободно фильтруется через клубочки (небольшие количества реабсорбируются и также секретируются почечными канальцами). Измерение креатинина используется почти исключительно в оценке функции почек (замедленная почечная перфузия, нарушение функционирования нефронов) и в мониторинге почечного диализа [54].

## **2.9. Статистическая обработка полученных результатов**

Статическую обработку производили по Стьюденту (Ойвин, 1962).

Результаты экспериментов обработаны с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента с определением среднего арифметического значения *M* и его стандартной ошибки *m*. Анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 5.0 for Windows.

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЕ

### 3.1. Выход суммы экстрактивных вещества горлянки обыкновенной

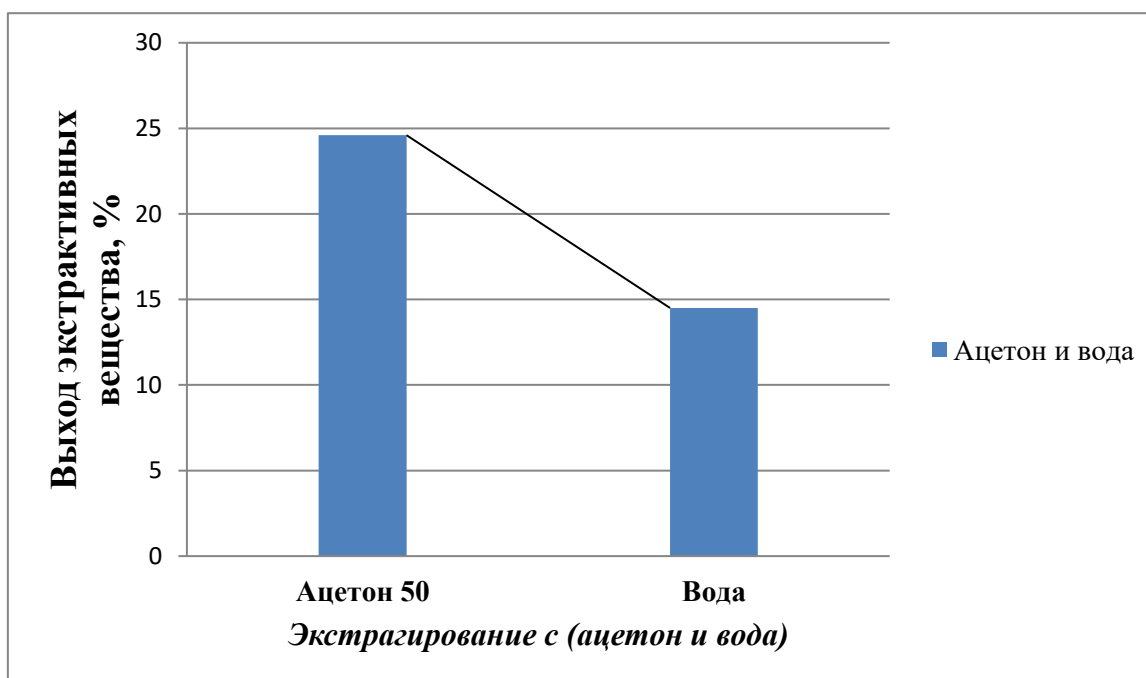
Содержание экстрактивных веществ является одной из важных характеристик, которая дает возможность установить качество экстракта, получаемого из лекарственного растительного сырья. Известно, что процесс извлечения экстрактивных веществ зависит от ряда факторов, таких как размер сырья, продолжительность экстракции и температура. Ввиду этого возникает необходимость изучения влияния технологических факторов на выход экстрактивных веществ из состава лагенария, позволяющий выбрать наиболее предпочтительный режим экстрагирования.

В лекарственном растительном сырье лагенарии была определена сумма экстрактивных веществ (СЭВ) 10, 20, 30, 40, 50 60, 70, 80% и 90% этиловым спиртом, 50% водным ацетоном и водой (рис .1, 2), параллельно была определена влажность внутренней части плода горлянки (мякоти), которая составляла 10%.



Рис 1. Экстрагирование с этанолом в различных концентрациях.

Как видно из рисунка 1, максимальное количество экстрактивных вещества из лагенарии (34,40%) извлекается 30 % этиловым спиртом, а минимальный выход – при использовании этилового спирта 90 % концентрацией (18,35%).



**Рис 2. Экстрагирование с ацетоном и водой.**

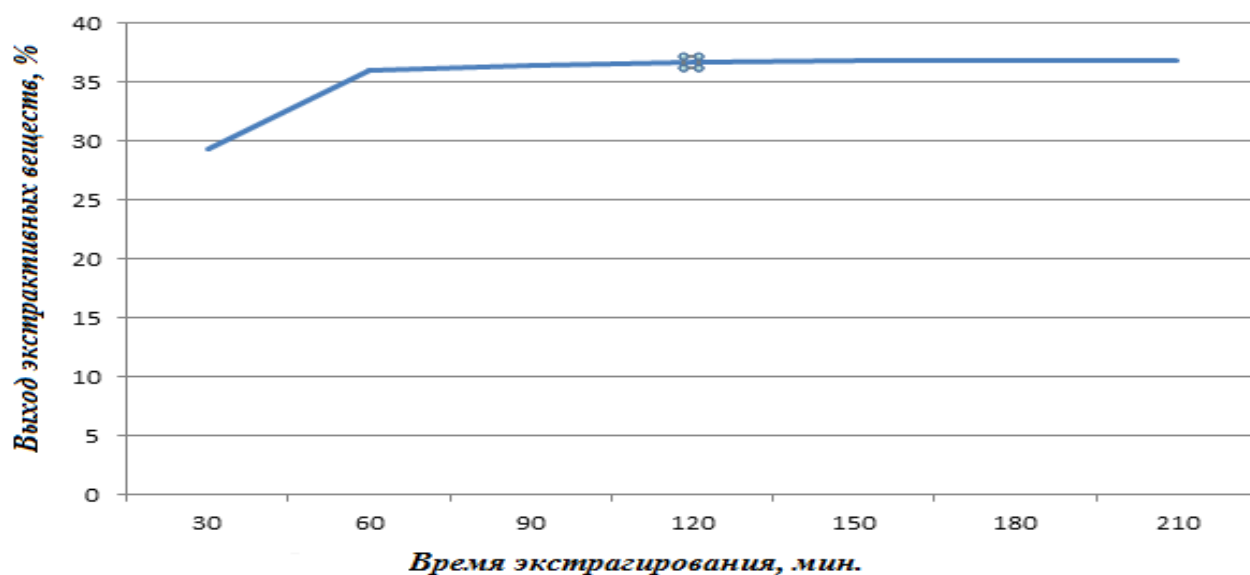
Как видно из рисунка 2 в 50%- ном водно-ацетоновом растворе извлекается – 24.6 %, а в экстракции воды выход экстрактивных веществ составил до 14.5%.

При разработке получения фитовеществ, наряду с соответствующим экстрагентом, размер частиц также является важным технологическим фактором. Для определения размера частиц мы провели эксперименты на исследуемом сырье с размерами частиц 0,5 мм, 1 мм, 2 мм, 3 мм и 5 мм. Для каждого размера частиц выход экстракторов в 30% этаноле определяли отдельно в соответствии с описанным выше методом, результаты которого приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Зависимость выхода экстрактивных веществ от размера частиц.**

|                                |      |      |      |             |      |
|--------------------------------|------|------|------|-------------|------|
| Размер частиц сырья, мм        | 0,5  | 1    | 2    | 3           | 5    |
| Выход экстрактивных веществ, % | 28,5 | 30,6 | 33,3 | <b>35,4</b> | 29,2 |

С целью изучения динамики экстрагирования проводили экстрагирование с разной продолжительностью (30, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 минут). Самая приемлемая продолжительность экстрагирования, согласно полученным результатам считается 120 минут (рис 2.), так как в это время выход составляет 35,4%. В трех последующих точках времени выход незначительно повышается.



**Рис.3. Динамики экстрагирования *Lagenaria Siceraria***

На основе проведенных экспериментов было доказано, что самый подходящий экстрагент получения фитосубстанций из мякоти LS.,

произрастающей в Таджикистане, является 30 % этанола самый приемлемый размер частиц для данного сырья – 3 мм, самое приемлемая продолжительность экстрагирования является 120 минут.

С целью выяснения некоторых свойств, характеризующих их физические параметры у исследованного растения, были определены физико-химические свойства (табл.2).

**Таблица 2. Некоторые физико-химические показатели экстракта лагенарии обыкновенной**

| Настойка  | Сухой остаток, % | pH  | Показатель преломления $n_D^{20}$ |
|-----------|------------------|-----|-----------------------------------|
| Лагенарии | 12.6             | 8.1 | 1.352                             |

Как видно из таблицы 2, процентное содержание сухого остатка составляет 12.6 процента, показатель преломления равен  $1.352n_D^{20}$ , pH 8.1, что указывает на содержание в настойке веществ щелочного характера. В связи с этим, представлялось важным изучить их качественное содержание, с использованием качественных реакций, характеризующий химический состав экстракта лагенарии (таблице 3).

**Таблица 3. Содержание биологически активных веществ в составе лагенарии обыкновенной**

| Алкалоиды | Сапонины | Флавоноиды | Гликозиды | Витамины | Минералы | Кумарины | Аминокислоты | Эфирные масла, | Дубильные ве-ва, |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|----------|----------|--------------|----------------|------------------|
| -         | ++       | ++         | ++        | +        | +        | +        | +            | Следы          | +                |

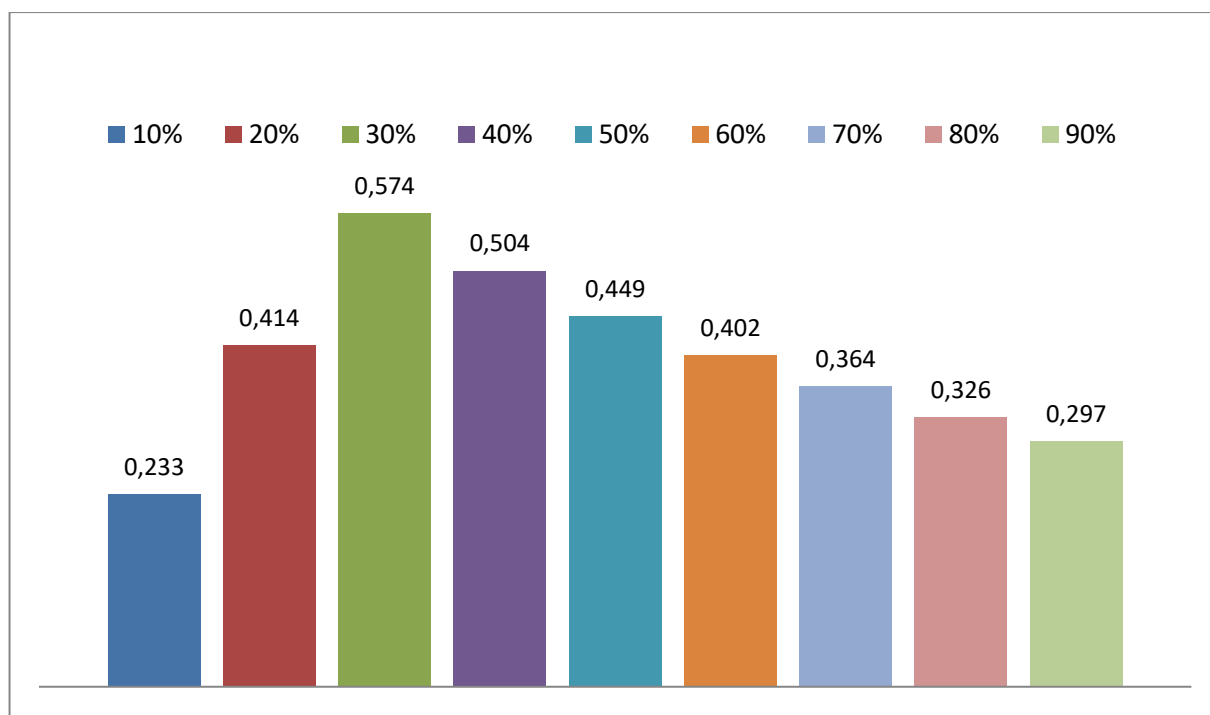
Как видно из представленной таблицы в составе настойки лагенария в достаточном количестве множество биологически активных веществ типа сапонинов, флавоноидов, гликозидов, а также в незначительной степени витаминов, минералов, кумарины и аминокислоты. Подобное сочетание биологически активных веществ с витаминами, минералами и аминокислотами в составе лагенарии обыкновенной позволяет предложить ее для всестороннего фармакологического исследования в качестве эффективного гепатопротективного средства.

Таким образом, можно отметить, что в составе лагенарии обыкновенной обнаружены практически все биологически активные соединения, действие которых влияет на повышение иммунного статуса. Дальнейшее изучение биологически активных соединений в составе лагенарии и проведение опытов на животных позволят создать лекарственные средства, обладающие гепатопротекторными свойствами для лечения заболеваний вирусного гепатита.

### **3.2. Количественное определение суммы флавоноидов в мякоти плодов *lagenaria siceraria***

Следующим этапом исследований было выявление количественного состава флавоноидов в мякоти плодов лагенария.

Результаты исследование, проведенные с использованнее спектрофотометрического метода с различной концентрацией спирта в мякоти плода лагенарии и, представлены на (рис. 4).



***Рисунок 4. Показатели извлечения флавоноидов в зависимости от концентрации экстрагента.***

Из результатов, представленных на рисунке 4, спектрофотометрического анализа было обнаружено, что в составе мякоти плодов лагенарии обыкновенной полученной при 30% этиловом спирте извлекались максимальное количество флавоноидов до 0,57%.

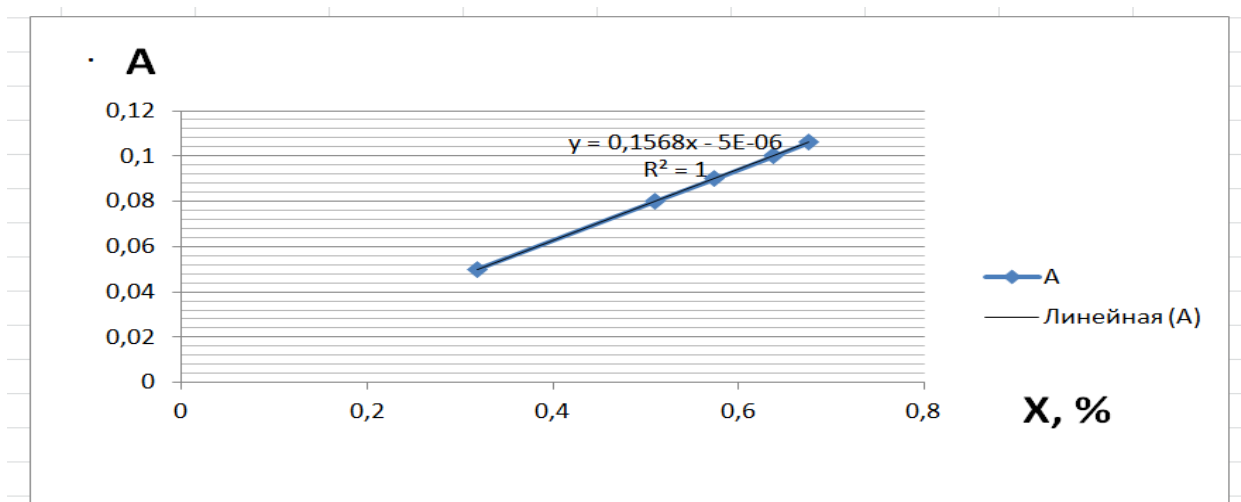
Чтобы определить общее количество флавоноидов в плане корреляционной зависимости, были приготовлены пять экстрагированных образцов с 30% спиртом. Кроме того, в пять мерных колб объемом 25 мл и объемами 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 и 3,0 мл экстрагированного раствора в каждую из них добавляют сначала 10 мл 95% спирта, а затем 2 мл 2% раствора хлорида алюминия. В остальном операция проводилась аналогично. Результаты представлены в таблице 4 и на рисунке 5.



**Таблица 4. Методика определения в плане корреляционной зависимости количества флавоноидов в экстрагированном растворе мякоти плода лагенария 30 % спиртом.**

| Указание предлагаемого объема, мл | Индикатор устройства А средний (U) | Общее количество флавоноидов, % (X) |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1,0                               | 0,050                              | 0,319                               |
| 1,5                               | 0,080                              | 0,510                               |
| 2,0                               | 0,090                              | 0,574                               |
| 2,5                               | 0,100                              | 0,638                               |
| 3,0                               | 0,106                              | 0,676                               |

Используя результаты, полученные из таблицы 4, мы построили прямую линию корреляционной таблицы в MS Excel, которая показана на (рис.5).



**Рис. 5. Зависимость общего количества флавоноидов (X,%) от плотности (A) в экстракте мякоти плода лагенария с 30% этиловым спиртом.**

Как видно из рисунка 5, корреляция правильная и безошибочная.

Были исследованы флавоноиды в различных концентрациях: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% в соотношении 1: 100. Результаты показали, что 30% спирт по сравнению с другими концентрациями для извлечения флавоноидов из мякоти плода лагенария составляет до 0,57% по сравнению с рутином.

### **3.3. Определение острой токсичности настойки мякоти лагенария**

При создании новых препаратов растительного происхождения одним из обязательных критериев при проведении доклинических испытаний является оценка их безопасности. Целью работы явилось определение острой токсичности новых перспективных видов лекарственного растительного сырья мякоти лагенарии обыкновенной.

Исследования острой токсичности проводили на беспородных мышах обоего пола массой 20-22 г. Животные были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой.

Мышам 1 группы вводили внутривентриально 1 мл настойки мякоти плодов лагенария на, что соответствует дозе 5000 мг/кг. Мышам 2 группы вводили внутривентриально 0,8 мл на, что соответствует дозе 4000 мг/кг. Мышам 3 группы вводили внутривентриально 0,4 мл на, что соответствует дозе 2000 мг/кг.

После введения мышам настойки мякоти плодов лагенарии мы проводили наблюдение за активностью и реакцией мышей на механические раздражители в течение 2-х часов, животные активно подходили к пище, поведение соответственно было нормальным.

В течение первых суток наблюдения гибель во всех группах не отмечалась. В первой группе одна мышь погибла во второй день опыта. На третий день опыта отмечалась гибель по одной мышке в первой и второй группе. На четвертый день в первой группе пали две мыши, а во второй одна

мышь. На пятый день отмечалась гибель по одной мыши в первой и второй группе. На десятый день эксперимента отмечалась гибель одной мыши в первой группе. На тринадцатый день пала одна мыш в первой группе.

При внутрижелудочном введении белым мышам настойки мякоти плодов лагенария ЛД<sub>50</sub> составила в среднем 4000 мг/кг массы тела. ЛД<sub>100</sub> при внутрижелудочном введении настойки мякоти плодов лагенария составила 5000 мг/кг массы, данная доза вызвала гибель всех подопытных белых мышей.

Проведен расчет методу Кербера:  $ЛД_{50} = ЛД_{100} \sum(zd)/m$ ,

$z$  – Половина суммы числа погибших, от двух последующих доз;

$d$  - Разница между двумя последующими дозами;

$m$  – Количество животных, взятых в опыт на каждую группу.

$$ЛД_{50} = 4000 - \sum - (5000 + 6500 + 4000)/24 = 4000 - 645,8 = 3354,1 \text{ мг/кг}$$

Общая продолжительность наблюдения за животными опытных групп составила 14 суток.

**Таблица 5. Показатели острой токсичности настойки (1:10) лагенария обыкновенной для белых мышей**

| № | Доза,<br>мг/кг | Путь<br>введения | Кол-во павших<br>Животных | Всего животных |
|---|----------------|------------------|---------------------------|----------------|
| 1 | 5000           | Внутрь           | 6                         | 6              |
| 2 | 4000           | Внутрь           | 3                         | 6              |
| 3 | 2000           | Внутрь           | 0                         | 6              |

Таким образом, изучение острой токсичности настойки мякоти лагенарии обыкновенной показало, что летальная доза настойки лагенарии при которой гибнет 50% подопытных животных при оральном введении составила 3354,1 мг/кг. В соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития настойку лагенария можно отнести к V классу, т.е. практически нетоксичной позволяет судить о безопасности данных видов сырья, и дает основания для дальнейших исследований.

#### **3.4. Влияние настойки лагенария на белых мышах зараженных HBV**

Следующим этапом наших исследований было изучения влияния настойки лагенарии обыкновенной на белых мышах зараженных вирусом гепатита В. Используя метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови были исследованы биохимические показатели активности ферментов АлАТ, АсАТ и билирубин.

Экспериментальная модель вирусного гепатита В была вызвана введением 0,2 мл сыворотки крови содержащий высокий уровень (более 1млн. копий на мл) ДНК вируса гепатита В, в результате чего через 30 дней у мышей развился острый гепатит В.

В таблице 6 представлены данные влияния настойки лагенарии на экспериментальных мышах, зараженных ВГВ. Как видно из таблицы в случае введения настойки в дозе 0,5 мл 100 г/ массы тела животного отмечалось резкое снижение уровня виремии. При повышении дозы настойки до 1 мл 100 г/ массы тела животного наблюдалось дальнейшее снижение степени виремии.

**Таблица 6. Влияние настойки лагенария на уровень ДНК вируса В при экспериментальном гепатите у мышей**

| Показатели | Серия опытов и дозы                |                                     |                                       |
|------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|            | Контрольные<br>(n=10)              | 0,5 мл 100 г/ веса<br>(n=10)        | 1 мл 100 г/ веса<br>(n=10)            |
| ДНК HBV    | $4.11 \cdot 10^5 \pm 0,03$<br>100% | $4.33 \cdot 10^2 \pm 0,01$<br>- 64% | $3.33 \cdot 10^1 \pm 0,02$<br>- 48,4% |

В связи с этим нами было интересно исследовать влияние настойки лагенарии на такие важные биохимические показатели состава крови, как АсАТ, АлАТ, билирубин, содержания общего белка, альбумины и глюкоза. Результаты исследования ферментов печени аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза (АсАТ, АлАТ) и билирубина представлены в табл. 7.

**Таблица 7. Влияние настойки лагенарии на некоторые биохимические показатели функции печени у белых мышей, при экспериментальном ВГВ**

| Серия опытов                | АсАТ-<br>Ед/л | АлАТ-<br>Ед/л | Билирубин<br>мкмоль/л | Общий<br>белок<br>г/л | Альбумин<br>г/л | Глюкоза<br>ммоль/л |
|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| Интактный<br>(n=10)         | 30±0,44       | 43±1,48       | 16,4±0,10             | 56,4±1,2              | 34±1,15         | 4,8±0,1*           |
| Контрольный<br>(n=10)       | 70±0,86*      | 94±2,33*      | 25±0,33*              | 50±1,4*               | 29±1,11*        | 6,4±0,5*           |
| 0,5мл 100 г/<br>весы (n=10) | 48±0,6**      | 51±1,60**     | 22±0,29**             | 52±1,27               | 32±1,0          | 5,7±0,7**          |
| 1 мл 100 г/<br>весы (n=10)  | 43±0,51**     | 46±1,55**     | 19,4±0,26**           | 55,3±1,5              | 34,6±1,10       | 5,2±0,4**          |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой

\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Как видно из данных представленных в таблице 7 через 30 дней после заражения мышей вирусом гепатита В обнаружилось резкое повышение

активности ферментов печени, билирубина и умеренное повышение глюкозы в крови у животных контрольной группы. Особенно резкое повышение АсАТ и АлАТ (больше чем в 2 раза) и билирубина (почти на 58%) свидетельствует о печеночно-клеточном повреждении. Наблюдалась также тенденция к снижению общего белка (на 10,7%) и особенно фракции альбуминов (на 14,7%). Это свидетельствует о повреждении клеток печени и печеночно-клеточной недостаточности органа. При введении средства во всех сериях опыта наблюдалась типичная картина с более выраженным протективным свойством в дозе 0,5 мл на 100 г/кг массы тела. Однако существенной разницы в терапевтическом эффекте между разными дозами препарата (0,5 мл и 1 мл на 100 г/кг массы) не наблюдалось. Препарата в дозе 0,5 мл на 100 г/кг массы снижало степень увеличения уровня ферментов (АсАТ и АлАТ) на 31 и 45% по отношению к животным контрольной группы, а уровень общего белка и его альбуминовая фракция снижалась меньшей степени по отношению к той же контрольной группе. Такая же картина наблюдалась относительно к уровню глюкозы крови у этой серии животных в сравнении с контрольными.

Таким образом, при внутрижелудочном введение настойки из лагенария наблюдается уменьшение степени виремии и снижение активности ферментов у опытных групп животных по отношению к контрольной группе. Это косвенно свидетельствует о действии препарата на вирус и уменьшении ее отрицательного влияния на функцию печени (в определенной степени о цитопротективном его свойстве по отношению к клеткам печени), что свидетельствует о перспективном использовании лагенария как лекарственного (гепатопротекторного) средства.

### 3.5. Влияние сухого экстракта лагенария при остром токсическом поражении печени CCL4

Следующим этапом наших исследований были изучение влияния сухого экстракта лагенарии при остром токсическом поражении печени CCL<sub>4</sub> на экспериментальных крысах. Нами установлено, что 14- дневное введение CCL<sub>4</sub>, способствует повышению активности маркеров цитолитического синдрома (АЛАТ, АсАТ) и холестаза (ЩФ, билирубин), а также нарушается обмен белков, углеводов и развивается анемия. Выявлено, что сухой экстракт плодов горлянки обыкновенной достоверно снижает активность ферментов процесса переаминирования, уменьшает содержание билирубина и щелочной фосфатазы, а также восстанавливает обменные процессы и предотвращает развитие анемии у крыс с подострым токсическим гепатитом. По эффективности сухой экстракт горлянки обыкновенной превосходит известному препарату Карсил.

Как видно из таблицы 8 крысы тяжело переносили отравление CCL<sub>4</sub>. В результате острой интоксикации CCL<sub>4</sub> в контрольной серии в течение 14 дней интоксикации – погибло 50 % животных. В живых осталось 5- 50% белых крыс.

**Таблица 8. Выживаемость крыс острым поражением печени CCL<sub>4</sub>, лечённых в течение 14 дней**

| Серия опытов и дозы на кг массы              | Число крыс в серии, принятые за 100 % | Из них выжило |     | Из них погибло |     |
|--|---------------------------------------|---------------|-----|----------------|-----|
|  |                                       | Число         | В % | Число          | В % |
| Интактные                                    | 10                                    | 10            | 100 | -              | -   |
| Контрольные CCL <sub>4</sub> 2мл/кг          | 10                                    | 5             | 50  | 5              | 50  |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг + СЭЛО 50 мг/кг     | 10                                    | 7             | 70  | 3              | 30  |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг + «Карсил» 50 мг/кг | 10                                    | 7             | 70  | 3              | 30  |

В серии леченной с помощью сухого экстракта плодов горлянки обыкновенной (СЭГО), введенного в максимально терапевтической дозе (50 мг/кг массы), летальный исход составил 30%. В живых осталось 7 (70%) белых крыс.

В сравнительной серии крыс, получавших препарат «Карсил», введенного в максимальной терапевтической дозе (50 мг/кг массы), летальный исход составил 30%. В живых осталось 7 (70%) белых крыс.

Прирост веса у белых крыс при остром токсическом поражении печени ССL4, получавших сухой экстракт горлянки обыкновенной

**Таблица 9. Прирост веса у белых крыс при остром токсическом поражении печени ССL4, получавших сухой экстракт горлянки обыкновенной.**

| Серия опытов и дозы на кг массы  | Динамика веса <u>в граммах</u> в процентах через |                              | Средний вес и весовой коэффициент печени у животных |
|----------------------------------|--|------------------------------|---|
|                                  | Исходный вес, принятый за 100 %                  | На 15 день эксперимента      |   |
| Интактные                        | <u>156,1±10,3*</u>                               | <u>209,6 ±6.6**</u>          | <u>4,7±0,1***</u>                                   |
| Контрольные ССL4 2мл/кг          | <u>203,1 ±14,1</u><br>p≤0,04                     | <u>227,4 ±10,1</u><br>p≤0,04 | <u>5,0±0,2</u><br>p≤0,04                            |
| ССL4 2 мл/кг + СЭЛО 50 мг/кг     | <u>186,2±13,1</u><br>p≤0,04                      | <u>236,8±9,6</u><br>p≤0,04   | <u>8,2±0,3</u><br>p≤0,03                            |
| ССL4 2 мл/кг + «Карсил» 50 мг/кг | <u>171,7±12,0</u><br>p≤0,04                      | <u>231,4±8,5</u><br>p≤0,03   | <u>7,2 ±0,3</u><br>p≤0,03                           |

Примечание:  $\bar{M} \pm m$ .  $P < 0, 01-0,05$  \* - Значение P коэффициента 15 дневного эксперимента, дано по отношению исходного 100%\*\* , а коэффициент печени\*\*\* дано по отношению 15 дневного срока эксперимента.



(СЭЛО) в дозе 50 мг/кг массы, составляет 27,1 % по отношению к исходному весу.

Препарат «Карсил» в дозе 50мг/кг массы, прирост веса на 15 день эксперимента составляет 34,7% к исходному весу.

*Средний вес и весовой коэффициент печени у животных при остром токсическом поражении печени CCL4, получавших сухой экстракт лагенарии обыкновенной* и по сравнению препарата «Карсил» отмечается статистическое недостоверное увеличение печени по отношению к исходному весу.

При острой интоксикации CCL4 вводимой внутривенно в дозе 2 мл/кг возникало тяжёлое нарушение со стороны ферментообразующей функции печени.

Как видно из таблицы 10 четыреххлористый углерод усиливает активность маркеров цитолитического синдрома, ЩФ и общего билирубина. У контрольных (**нелеченных**) животных активность щелочной фосфатазы повысилась на 116,0% и общего билирубина на 25,0% ( $P < 0,03$  по отношению к интактной серии).

В результате 15- дневного лечения крыс с токсическим гепатитом установлено, что СЭГО способствовал смягчению гепатотоксического действия тетрахлорметана и нормализации биохимических показателей крови.

**Таблица 10. Действие растворенного сухого экстракта лагенарии обыкновенной на ферментообразующую функцию печени у белых крыс, с острым токсическим поражением печени CCL<sub>4</sub>.**

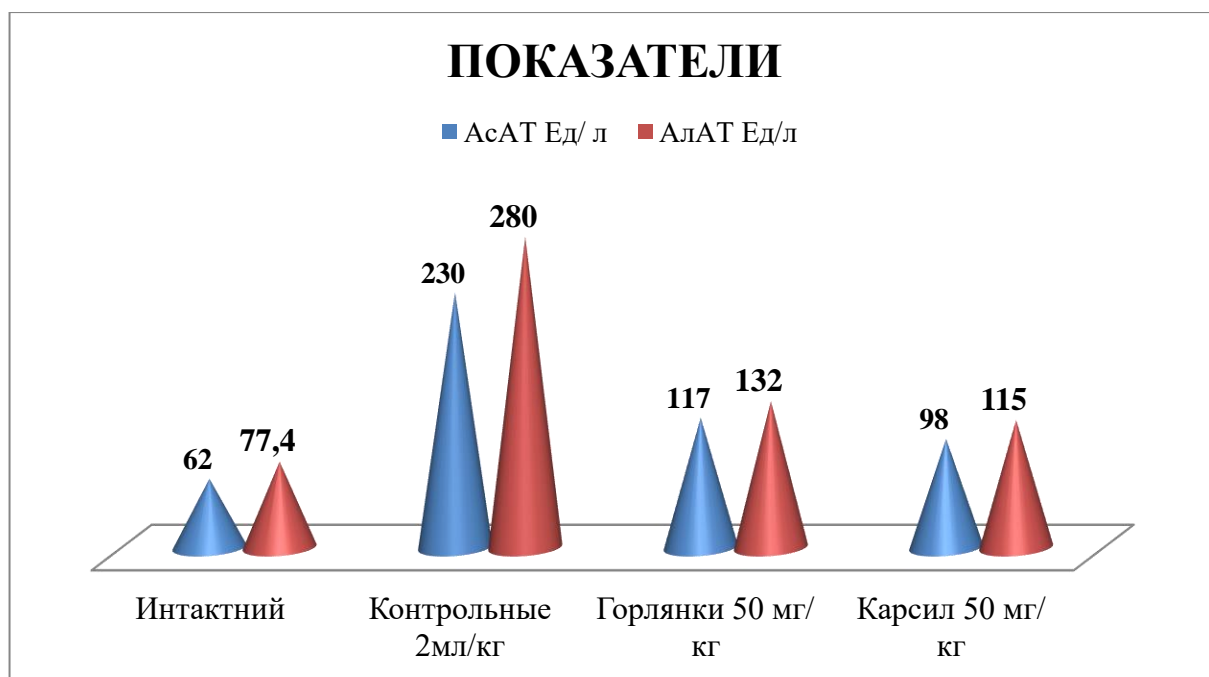
| Серия опытов и дозы на мг/кг массы           | ПОКАЗАТЕЛИ                  |                              |
|--|-----------------------------|------------------------------|
|  | Щёлочная фосфатаза Ед/л     | Общий билирубин мкмоль/л     |
| Интактные                                    | <u>250,0±8,6</u>            | <u>16,0±0,52</u>             |
| Контрольные CCL <sub>4</sub> 2мл/кг          | <u>540,0±15,0</u><br>p≤0,02 | <u>20,0±0,7*</u><br>p≤0,04   |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг + СЭЛО 50 мг/кг     | <u>389,6±10,6</u><br>p≤0,03 | <u>11,9±0,25**</u><br>p≤0,02 |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг + «Карсил» 50 мг/кг | <u>400,0±12,7</u><br>p≤0,03 | <u>14,6±0,33</u><br>p≤0,02   |

Примечание:  $\underline{M \pm m}$  P < 0, 05-0,01 \* - Значение P для нелеченой серии четырёххлористого углерода дано по сравнению с интактными, а для леченных\*\* серий по отношению к контрольной серии

Анализ полученных результатов указывает, что в **опытной серии** получавших сухой экстракт **лагенарии обыкновенной** в дозе 50 мг/кг массы вызвало статистическое достоверное (P<0,02) снижение образования всех изучаемых ферментов. Препарат СЭЛО в дозе 50 мг/кг массы тела уменьшил активность щелочной фосфатазы на -27,8% – более чем в 2 раза и билирубина на - 40,5% по отношению к контрольной серии (P<0,04).

Препарат **«Карсил»** в дозе 50мг/кг массы, снизил активность щелочной фосфатазы на - 25,9%, и билирубина на - 27,0 % по отношению к контрольной серии.

Как видно из данных на рисунок 6 у животных контрольных серии крыс, получавших в/ж через день CCL<sub>4</sub> 2 мл/кг массы, активность АсАТ повысилась на 230 % , АлАТ на 280 %, по отношению к интактной серии.



**Рисунок 6. Влияние СЭГО на активность ферментов АсАТ и АлАТ в сыворотке крови при токсическом гепатите**

Полученные результаты указывает, что в **опытной серии** получавших сухой экстракт **лагенария обыкновенной** в дозе 50 мг/кг массы, вызвало статистическое достоверное ( $P < 0,02$ ) снижение образования всех изучаемых ферментов. Препарат СЭЛО в дозе 50 мг/кг массы тела уменьшил активность АсАТ на – 49,1%, АлАТ на -52,8 % по отношению к контрольной серии ( $P < 0,04$ ).

Препарат «**Карсил**» в дозе 50 мг/кг массы, снизил активность АлАТ на 58,9%, АсАТ на 57,3%, по отношению к контрольной серии.

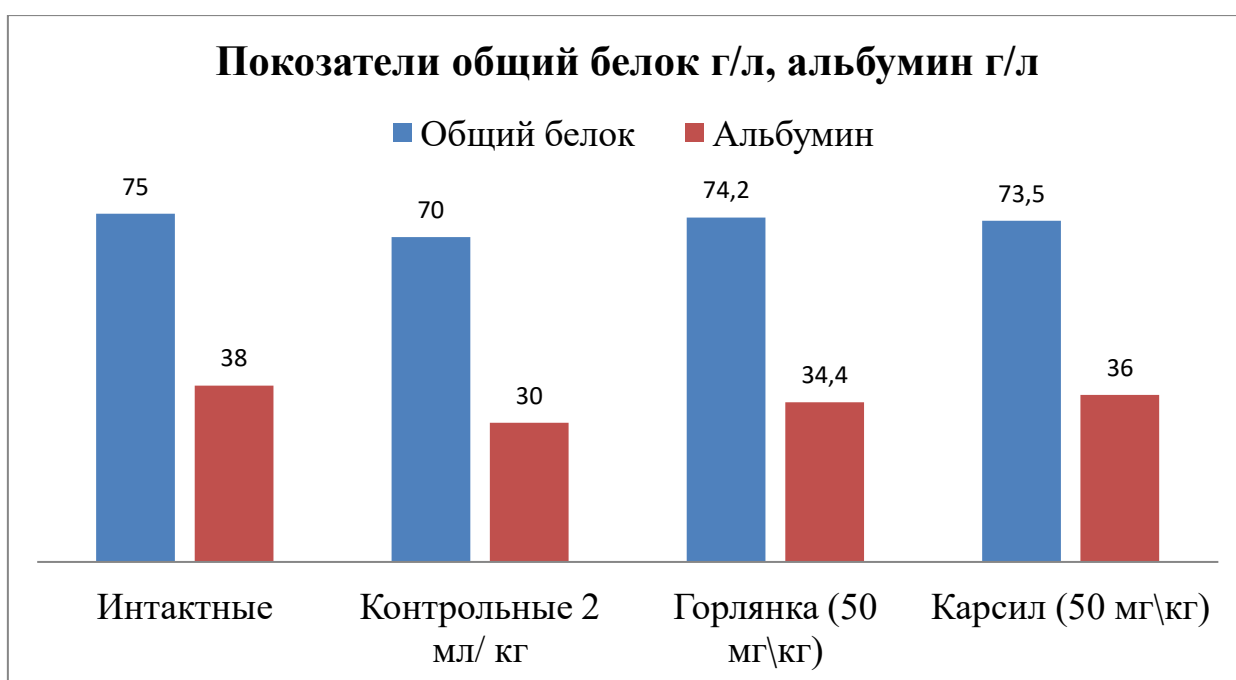
Препарат «**Карсил**» в дозе 50мг/кг массы по некоторым показателям на 3-3,5% слабее оказывал действие по отношению СЭЛО в дозе 50 мг/кг массы тела.

Таким, образом растворенный сухой экстракт (1:10) в дозе 50 мг/кг массы, оказывал гепатозащитное действие, при экспериментальной острой токсичности ССL4, получаемых в дозе 2,0 мл/кг массы **внутрижелудочно** у белых крыс.

Острая интоксикация  $\text{CCl}_4$  в дозе 2 мл/кг веса водимой **внутрижелудочно**, сопровождалась недостоверным снижением общего белка состава сыворотки крови у контрольных - нелеченных животных, на - 6,6 % по отношению к интактной серии.

Анализ полученных результатов указывает, что, в опытной серии растворенный сухой экстракт (1:10) плодов горлянки обыкновенной в дозе 50 мг/кг массы, статистически достоверно ( $P < 0,01 - 0,05$ ) корректировал нарушенный под действием  $\text{CCl}_4$  обмен общего белка и альбумина в сыворотке крови у белых крыс. Концентрация общего белка повысилась на 6,0% и концентрации альбумина на 14,6% по отношению контрольной серии.

Проведенное 15-дневное лечение СЭГО и Карсилом оказали благоприятное влияние на обмен белков и альбумин (рис.7).



**Рисунок 7. Влияние СЭГО на содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови при токсическом гепатите**

Как видно из результатов представленных на рис. 7, концентрация общего белка и альбумина по действием оптимальных доз СЭГО почти восстановилась до уровне интактных крыс.

Препарат «**Карсил**» в дозе 50 мг/кг массы, повысил концентрацию белка и альбумина на 5,0% и 20,0 % по отношению к контрольной серии.

Острая интоксикация животных CCL<sub>4</sub> получавшая **внутрижелудочно** в дозе 2 мл/кг веса, вызывала повышенное содержание фермента **амилазы** поджелудочной железы на 134,3 %, т.е. панкреотоксическим действием, по отношению к интактной серии (таб.11).

**Таблица11. Действие растворенного сухого экстракта лагенарии обыкновенной на некоторые показатели функции печени у белых крыс, с острым токсическим поражением печени CCL<sub>4</sub>.**

| Серия опытов и дозы<br>на кг массы              | ПОКАЗАТЕЛИ                 |                           |
|---|----------------------------|---------------------------|
|   | Амилаза<br>ЕД/л            | Холестерин<br>ммоль/л     |
| Интактные                                       | <u>128,0±4,6</u>           | <u>2,5±0,1</u>            |
| Контрольные CCL <sub>4</sub><br>2мл/кг          | <u>300,0±9,4</u><br>p≤0,03 | <u>3,0±0,10</u><br>p≤0,03 |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг + СЭЛО<br>50 мг/кг     | <u>168,0±6,3</u><br>p≤0,03 | <u>2,3±0,12</u><br>p≤0,04 |
| CCL <sub>4</sub> 2 мл/кг +<br>«Карсил» 50 мг/кг | <u>170,0±6,6</u><br>p≤0,03 | <u>2,9±0,10</u><br>p≤0,03 |

Примечание:  $\underline{M \pm m}$  P < 0, 01-0, 05 \* - Значение P для нелеченой серии четырёххлористого углерода дано по сравнению с интактными, а для леченных\*\* серий по отношению к контрольной серии.

В **опытной серии** растворенный сухой экстракт (1:10) **лагенарии обыкновенной** на некоторые показатели функции печени у белых крыс в дозе 50 мг/кг массы, статистически достоверно (P<0,01 -0,001) **корректировал** амилазу на – 47,3% по отношению к контрольной серии.

Препарат **«Карсил»** в дозе 50мг/кг массы, в остром токсическом гепатите эксперименте CCL<sub>4</sub> получавший **внутрижелудочно** в дозе 2 мл/кг веса, на амилазу - 43,3%, статистически достоверно (P<0,01 -0,001) оказал панкреозащитное действие по отношению контрольной серии.

Концентрации **холестерина** под действием **CCL4** получавший **внутрижелудочно** в дозе 2 мл/кг веса при острой интоксикации, вызывала недостоверное повышенное содержания холестерина контрольной серии на 20,0 % по отношению интактной серии.

В **опытной серии** растворенный сухой экстракт (1:10) **лагенарии обыкновенной** в дозе 50 мг/кг массы и препарат «Карсил» в дозе 50 мг/кг веса статистически недостоверно ( $P < 0,2$ ) снижал концентрацию холестерина на (-23,3 %) и (- 3,3%) по отношению к контрольной серии.

В контрольной серии крыс, получавших в/ж через день **CCL4** 2мл/кг массы, концентрация креатинина повышалась на 45,3%, уровень мочевины на 17,2%, мочева кислота на 23,0%, остаточный азот на 11, 2% по отношению к интактной серии. В опытной серии крыс, получавших **CCL4** из расчёта 2 мл/кг массы и одновременно лечённые сухим экстрактом лагенарии обыкновенной в дозе 50 мг/кг веса, концентрация креатинина составляла -32,8%, т.е. данный показатель снизился по отношению к контрольной серии (табл.12).

**Таблица 12. Действие растворенного сухого экстракта лагенарии обыкновенной на содержание азотистого обмена у белых крыс, с острым токсическим поражением печени **CCL4****

| Серия опытов и дозы                                   | ПОКАЗАТЕЛИ                            |                                   |                                    |                                   |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|   | Креатинин<br>мкмоль/л                 | Мочевина<br>мкмоль/л              | Мочевая<br>кислота<br>мкмоль/л     | Остаточный<br>азот мг%            |
| Интактные   | <u>92,2±3,2</u>                       | <u>8,7±0,10</u>                   | <u>356,0±12,4</u>                  | <u>34,0±1,0</u>                   |
| Контрольные <b>CCL<sub>4</sub></b><br>2мл/кг          | <u>134,4±5,5</u><br>$p \leq 0,04^*$   | <u>10,2±0,20</u><br>$p \leq 0,02$ | <u>438,0±14.6</u><br>$p \leq 0,03$ | <u>37,8±1,3</u><br>$p \leq 0,03$  |
| <b>CCL<sub>4</sub></b> 2 мл/кг +<br>СЭЛО 50 мг/кг     | <u>90,2±3,0</u><br>$p \leq 0,03^{**}$ | <u>7,3±0,1</u><br>$p \leq 0,01$   | <u>316,0±12,1</u><br>$p \leq 0,03$ | <u>29,6±0,80</u><br>$p \leq 0,02$ |
| <b>CCL<sub>4</sub></b> 2 мл/кг +<br>«Карсил» 50 мг/кг | <u>94,4±3,4^{**}</u><br>$p \leq 0,03$ | <u>8,7±0,10</u><br>$p \leq 0,01$  | <u>311,2±12,0</u><br>$p \leq 0,03$ | <u>32,4±0,90</u><br>$p \leq 0,02$ |

Примечание:  $\underline{M \pm m}$   $P < 0,01-0,05$  \* - Значение  $P$  для нелеченой серии четырёххлористого углерода дано по сравнению с интактными, а для леченных\*\* серий по отношению к контрольной серии

В сравнительной серии крыс, получавших препарат «Карсил» в дозе 50 мг/кг и одновременно в/ж CCL4 из расчёта 2 мл/кг массы результаты были почти идентичны с экстракт горлянки обыкновенной

Мочевина является одним из показателей функциональной способности почек. В серии, леченной экстрактом горлянки обыкновенной концентрация мочевины снизилась на 28,4% по отношению к контрольной серии. В сравнительной серии крыс, леченных препаратом «Карсил» в дозе 50 мг/кг концентрация мочевины снизилась на 14,7% по отношению к контрольной серии. В опытной серии крыс лечённых экстрактом лагенарии обыкновенной в дозе 50мг/кг концентрация мочевой кислоты снизилась до 27,8%, а серия, получавшая препарат «Карсил» в дозе 50 мг/кг массы животного до 28,9% по отношению к контрольной серии.

Концентрация остаточного азота в контрольной серии составила 11,2% по отношению к интактной серии.

В опытной серии крыс, леченных в/ж экстракт горлянки обыкновенной, а также в сравнительной серии крыс, получавших препарат «Карсил» по схеме, концентрация остаточного азота составила - 21,6% и - 14,2% по отношению к контрольной серии.

Таким, образом растворенный сухой экстракт (1:10) плодов горлянки обыкновенной в дозе 50 мг/кг массы, оказал гепатозащитное действие.

Проведенное экспериментальное исследование доказывает о безвредности экстракта горлянки обыкновенной. Полученные результаты свидетельствует об отсутствии у экстракта горлянки обыкновенной нефротоксического действия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании экспериментов было доказано, что наиболее подходящим экстрагентом для получения фитовеществ из мякоти *LS*, произрастающей в Таджикистане, является этанол в концентрации 30%, наиболее приемлемый размер частиц для этого сырья - 3 мм, а наиболее приемлемое время экстракции - 120 мин.

Результаты исследования, проведенные с использованием спектрофотометрического метода с различной концентрацией спирта 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% в соотношении 1: 100. Результаты показали, что 30% спирт по сравнению с другими концентрациями для извлечения флавоноидов из мякоти плода лагенария составляет до 0,57% по сравнению с рутином.

В составе настойки лагенария содержатся достаточно большое количество биологически активные вещества типа сапонинов, флавоноидов, гликозидов, а также в незначительной степени витамины, минералы, кумарины и аминокислоты. Подобное сочетание биологически активных веществ с витаминами, минералами и аминокислотами в составе лагенарии обыкновенной позволяет предложить ее для всестороннего фармакологического исследования в качестве эффективного гепатопротективного средства.

Проведено изучение острой токсичности настойки мякоти лагенарии обыкновенной. Летальная доза настойки лагенария при которой гибнет 50% подопытных животных при оральном введении составила 3354,1 мг/кг. В соответствии с модифицированной классификацией Организация экономического содействия и развития настойки лагенария можно отнести к V классу, т.е. практически нетоксичной, что позволяет судить о безопасности данного вида сырья, и дает основания для дальнейших исследований.



При внутрижелудочном введении настойки из лагенария наблюдается уменьшение степени вирусемии и снижение активности ферментов у опытных групп животных по отношению к контрольной группе. Это косвенно свидетельствует о действии препарата на вирус и уменьшении его отрицательного влияния на функцию печени (в определенной степени о цитопротективном его свойстве по отношению к клеткам печени), что свидетельствует о перспективном использовании лагенария как лекарственного (гепатопротекторного) средства.

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Было установлено, что в составе настойки лагенарии содержатся различные биологически активные вещества типа сапонинов, флавоноидов, гликозидов, а также в незначительной степени витамины, минералы, кумарины и аминокислоты [1-А, 4-А].

2. Выявлен порог острой токсичности настойки мякоти лагенарии обыкновенной. Летальная доза настойки лагенарий при которой гибнет 50% подопытных животных при оральном введении составила 3354,1 мг/кг. Этот показатель позволяет, с учетом модифицированной классификации Организации экономического содействия и развития настойку лагенария отнести к V классу. Она нетоксична и безопасна и дает основания для дальнейших исследований [3-А, 8-А].

3. Впервые в условиях Таджикистан установлен факт влияния настойки мякоти лагенарии на уровень ДНК вируса гепатита В, а именно снижение репликации ДНК вируса и виремии. Эти данные получены на экспериментальной модели вирусного гепатита В с использованием метода генетического анализа – полимеразной цепной реакции (ПЦР). [10-А].

4. Таким, образом растворенный сухой экстракт (1:10) плодов горлянки обыкновенной в дозе 50 мг/кг массы, оказал гепатозащитное действие. Установлено, что 14- дневное введение СС1<sub>4</sub>, способствует повешению активности маркеров цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ) и холестаза (ЩФ, билирубин), а также нарушается обмен белков, углеводов и развивается анемия. Выявлено, что что у животных контрольных серии крыс, получавших в/ж через день СС1<sub>4</sub> 2 мл/кг массы, активность АсАТ повысилась на 230 % , АлАТ на 280 %, по отношению к интактной серии. Полученные результаты указывают, что в опытной серии получавших сухой экстракт лагенарии обыкновенной в дозе 50 мг/кг массы вызвало статистическое достоверное ( $P < 0,02$ ) снижение образования всех изучаемых ферментов. Препарат сухой экстракт лагенарии обыкновенной в дозе 50 мг/кг

массы тела уменьшил активность АсАТ на – 49,1%, АлАТ на -52,8 % по отношению к контрольной серии ( $P < 0,04$ ). По эффективности сухой экстракт горлянки обыкновенной превосходит известному препарату Карсил. [2-А, 5-А].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ**

1. Рекомендуется настойки мякоти лагенарии обыкновенной для лечения и профилактики вирусного гепатита В и его вирусемии.
2. Настойки мякоти лагенарии могут быть рекомендованы в качестве биологически активной добавки (БАД) для лечения и профилактики гепатобилиарной системы.
3. Полученные результаты могут быть использованы при чтении лекций, спецкурсов по биохимии, фармакологии и физиологии в ВУЗ-ах Республики Таджикистан.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

- [1]. Абу Райхан Беруни Фармакогнозия избранные произведения том [Текст] /4. Ташкент. Фан. - 1973. – 1120с.
- [2]. Абуали ибни Сино. Канон врачебной науки. [Текст] / Т.2. Душанбе: Дониш, 2012. – 810с.
- [3]. Ажгихин И.С. Технология лекарств. Москва «Медицина» [Текст] / И.С. Ажгихин 1975 г – С.449-481.
- [4]. Ажгихин И.С. Руководство к практическим занятиям и технологии лекарств. [Текст] / И.С. Ажгихин // М.: Медицина, 1977. — 384 с.
- [5]. Азонов, Дж.А. Фармакология гераноретинола и эфирных масел: дисс. докт. мед. наук / Дж.А.Азонов. – Санкт-Петербург, 1995. – 260с.
- [6]. Алексеева И.Н. Печень и иммунологическая реактивность [Текст] / И.Н. Алексеева., Т.М. Брызгана С. И. Павлович Н.В. Ильчевич // К.: Паукова думка, 1991. -168 с.
- [7]. Арутюнян А.В. Методы оценки свабоднорадикального окисления и антиоксидантной системы организма [Текст] / А.В. Арутюнян Е.Е. Дубинина , Н.Н. Зыбнна // СПб.: ИКФ «Фолиант». 2000.-104с.
- [8]. Арчаков А.И. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретику-лума печени [Текст] / А.И.Арчаков, Н.Н. // Карузина Успехи гепатологии. -Рига.: Зинатне. -1973. -Т.4. -С. 39-59.
- [9]. Балаховский, И. С. Лабораторные методы исследования в клинике [Текст] / И.С.Балаховский // М.: - 1987. – 437с.
- [10]. Балаян, М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты [Текст] / М.С.Балаян, М.И. Михайлов // 2-е издание. - М.: Амипресс, 1999, 301 с.
- [11]. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 358 с.

- [12]. Белобородова Э.И., Саратиков А. С., Венгеровский А.И., Шаловой А.А. //Клин, мед. — 2000. — Т. 78, Ns 6. - С. 56-57.
- [13]. Бердымухамедов, Г.М. Лекарственные растения Туркменистана [Текст] / Г. М. Бердымухамедов // Ашхабад: 2009. – 342с.
- [14]. Болотов, Б.В. Здоровье человека в нездоровом мире [Текст] / Б.В. Болотов // СПб.: Питер 2006. –327с.
- [15]. Бочалов, В.И. Авиценна (Ибн Сина) о сохранении здоровья [Текст] / В.И. Бочалов // Воронеж. – 2011. – 487с.
- [16]. Брем А. Путешествие по Африке. 1855год. [Текст] / А. Брем // Переиздано М.:Эксмо, 2011. - 474с.
- [17]. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени [Текст] / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтрологии, гепатологии, колопроктологии. 2002.- №4. С 21-25.
- [18]. Ваагнер, Е.И. Гиппократ – отец медицины [Текст] / Е.И. Ваагнер, А.А. Судакова //Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2013. - Т.3. №11. – С.1293.
- [19]. Венгеровский А.И. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени [Текст] / А.И.Венгеровский, А.С. Саратиков // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51. – № 1. – С. 89-93.
- [20]. Вульф Е. В., *Lagenaria Ser.* — Горлянка [Текст] / Е. В. Вульф, О. Ф. Малеева //Мировые ресурсы полезных растений/Л.: Наука, 1969. — 568с.
- [21]. Ганиев Н.Х. Влияние растительного лекарственного сбора «Гепатрил» на функциональные показатели печени при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном CCL<sub>4</sub>. [Текст] / Н.Х. Ганиев, М.М.Якубова, Г.К. Мироджов, М.К. Курбонов, Б.И. Сафаров //Пробл. ГАЭЛ, 2018. - №2. - С. 45-49.
- [22]. Горбарец И.П. Отдаленные исходы острых вирусных гепатитов

- В, С и D. [Текст] / И.П. Горбарец, Т.Л. Яшина // Всерос.науч. - практ.конф. «Гепатит В, С и D — проблемы изучения, диагностики лечения, профилактики». — 20-22 июня. - Москва., 1995. - с.39.
- [23]. Гордиенко А.Д., Яковлева Л.В. Влияние альта на функциональную активность митохондрий и микросом из печени крыс при токсических гепатитах [Текст] / А.Д. Гордиенко, Л.В. Яковлева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62,-№4. – С. 59 – 61.
- [24]. Горлянка, Большая советская энциклопедия. — М.: «Советская энциклопедия», 1969—1978 гг.
- [25]. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. - Том IV. Москва 2018. 6343-6350 с.
- [26]. ГФ XI, вып. 2, с. 149.
- [27]. Джамилев М. А. Особенности клинического течения HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного варианта хронического вирусного гепатита «В» В Таджикистане [Текст] / М. А. Джамилев // автореферат. дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 21– Д., 2010.- 3 с.
- [28]. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений [Текст] / Е.Г. Доркина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. С. 41-45.
- [29]. Дустхох, Дж. Авесто [Текст] / Дж. Дустхох // Д.: Конуният, 2001. - 792с.
- [30]. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени [Текст] / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // М.: Литерра, 2007.- 160 с.
- [31]. Источник:<https://kopilca.ru/lagenariya-primenenie-v-kulinarii-medici> - [ne](https://kopilca.ru/lagenariya-primenenie-v-kulinarii-medici)
- [32]. Источник:<https://polzaili.ru/lagenariya-poleznye-i-vrednye-svoystva-sostav-primenenie>.

- [33]. Ишанкулова Б.А. Фармакология некоторых сахароснижающих лекарственных растений Таджикистана [Текст] / Б.А. Ишанкулова // Душанбе 2015. - С 56-59.
- [34]. Ишанкулова, Б.А. Вклад Абуали ибни Сино в развитие фармакологии Таджикистана [Текст] / Б.А. Ишанкулова // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. 2014. - №2. – С.131-135.
- [35]. Ишанкулова, Б.А. Курс лекций по фармакотерапии [Текст] / Б.А. Ишанкулова // Д.: типография ТГМУ им. Абуали ибни Сино; 2017. - 137с.
- [36]. Кирсанова В. Ф. Интродукция тыквенных культур на агробиологической станции БГПУ [Текст] / В. Ф. Кирсанова // Краеведение Приамурья. — 2010. — № 4(13). — Р. 13-19.
- [37]. Кичунов Н. И. Овощные культуры «Полная энциклопедия русского сельского хозяйства» [Текст] / Н.И. Кичунов // Том IX – СПб,: изд-во А.Ф. Девриена,1905, -1392с.
- [38]. Колб, В.Г. Справочник по клинической биохимии / В.Г.Колб, В.С. Камышникова. – Минск, 2003. С.130-144.
- [39]. Компендиум М.С. лекарственные препараты [Текст] / В.Н. Коваленко, А.П. Викторова // Под ред.– К.: Морион, 2006. – С. 2270.
- [40]. Корсун В.Ф. Лекарственные растения в гепатологии [Текст] / Изд. дош. «Русский врач», Москва, 2005, 274 с.
- [41]. Корсун, В.Ф. Фитотерапия: традиции российского травничества [Текст] / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун // М.: Эксмо., 2010. –860с.
- [42]. Курбанов М. Эффективность применения препаратов синотека полученного из лагинии обыкновенной в терапии больных острым вирусным гепатитом (ОВГ). [Текст] / Камардинов Х.К., Ганиев Н.Х. // Пробл. ГАЭЛ, 2015, №2 с 31-34.
- [43]. Курбанов М.К. Способ лечения вирусного гепатита” [Текст] / Х.Х. Мансуров и др. // Патент РТ, ТЈ№333.



- [44]. Курбонов М.К. Противовирусные действия некоторых лекарственных растений [Текст] / М.К. Курбонов, Г.К. Мироджов, С.Д. Исупов, Ишанкулова Б.А. // Пробл. ГАЭЛ, 2011. - №1. - С. 38-45.
- [45]. Куркин В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор) [Текст] / В.А. Куркин // Хим.-фарм. журн. – 2003. – № 4. – С. 27-41.
- [46]. Кононков П. Ф Лагенария длинноплодная [Текст] / П. Ф. Кононков Д. Д. Брежнев // Овощеводство в субтропиках и тропиках. Учебник для высших сельскохозяйственных учебных заведений, М.: «Колос», 1977 г., 255 с.
- [47]. Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии [Текст] / Е.Е.Лесиовская, Л.В. Пастушенков // М.: Гэотар-Медиа; 2012. - 590с.
- [48]. Лисицын, Ю.П. История медицины [Текст] / Ю.П. Лисицын // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 400с.
- [49]. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия народной медицины [Текст] / Н.И. Мазнев // Москва 2013 – с 592.
- [50]. Мансуров Х.Х. Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии в Таджикистане [Текст] / Х.Х. Мансуров Г.К. Мироджов // Проблемы ГАЭЛ, 2012. №3, - с. 3-10.
- [51]. Мансуров Х.Х. Опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом В [Текст] / Х.Х. Мансуров Г.К. Мироджов Ф.Х. Мансурова // Проблемы ГАЭЛ, 2007, №4.- с.141-143.
- [52]. Мансуров Х.Х. Некоторые особенности течения и лечения больных хроническим гепатитом В при суперинфекции вируса [Текст] / Х.Х. Мансуров Г.К. Мироджов Х.К. Рахимова З.М. Абдуллаева // Пробл. ГАЭЛ, 2007, №1-2, -С. 33-38.

- [53]. Мансурова И. Д. Экспериментальная патология печени Душанбе – 1976 г. С 7 – 17.
- [54]. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике [Текст] / В.В. Меньшиков // М.: Медицина, 1987. – 356с.
- [55]. Минушкин О.Н. Некоторых гепатопротекторы в лечение заболеваний печени [Текст] / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. - 2002. - №6. – С. 55-58.
- [56]. Мироджов Г.К., Азимова С.М. Хронический гепатит С [Текст] / Душанбе. «Андалеб - Р» 2015г. с 87.
- [57]. Мироджов Г.К., Курбонов М.К., Зубайдова. Т.М., Шамсиддинов Ш.Н., Самандаров Н.Ю. Патент ТJ538 МПК [2012,01] А61К36/00. Противовирусное СРЕДСТВА «Гепатоман» для лечения гепатита С. от 26.04.2012.
- [58]. Мироджов Г.К., Мирзоев Д.М., Тухтаева Н.С. Цитокины и нарушения углеводного обмена при ожирении [Текст] / // Проблемы гастроэнтерологии, 2016. №3. С. 25-30.
- [59]. Мироджов Г.К., Состояние и перспективы разработки новых фитогепатопротекторов [Текст] / Г.К. Мироджов, М.М. Якубова, М.О. Убайдулло, М.К. Курбонов, Р.А. Ашурова // Пробл. ГАЭЛ, 2018. № 3. .С. 57-61.
- [60]. Мироджов Г.К. Поиск и перспектива использования новых гепатопротекторов растительного происхождения. [Текст] / М.М.Якубова, М.Курбонов, Б.А. Ишанкулова, Н.Х. Ганиев // Пробл. ГАЭЛ, 2015, №1. С. 3-8.
- [61]. Назаров, М.Н. Атласи рустаниҳои шифобахши Тоҷикистон [Текст] / М.Н. Назаров, Н.М. Назаров // Душанбе: ДДТТ, 2018. – 224с.
- [62]. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности [Текст] / Никитин И. Г. // Фарматека 2007; 13: С. 14—18.

- [63]. Новикова Л. А. Каталог видов покрытосеменных растений гербария имени И. И. Спрыгина (Часть 3) // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского.. — 2012. — № 29. — Р. 9–91.
- [64]. Нуралиев, Ю.Н. Когда и почему сок плодов лимона – *Citrus Limon* (L.) становятся предиабетогенами [Текст] / Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова, Х.А. Ганиев // Практическая фитотерапия. – 2012. - №2. – С.36 – 42.
- [65]. Нуралиев, Ю.Н. Медицина эпохи Саманидов [Текст] / Ю.Н. Нуралиев // Д.: Деваштич. – 2003. - 200с.
- [66]. Перечня: *Lagenaria siceraria* (Molina) Standl., ГОСТ ISO 1991-2-2014 Овощи. Номенклатура. Часть 2. Второй список.
- [67]. Печенкина, И.Г. Гистоморфологическая оценка гепатопротекторного действия фитоадаптогенов при токсическом поражении печени мышей четыреххлористым углеродом на фоне интенсивной физической нагрузки [Текст] / И.Г. Печенкина С.В., Козин Д.В. Буланов // Вестник Волг ГМУ. – 2014. – Вып. 2 (50). – С. 78-81.
- [68]. Рамазова Ч.Н. Гепатопротекторное действие нового сбора из растительного сырья в сравнении с препаратом «карсил» [Текст] / Ч.Н. Рамазова П.Л. Анатольева К.С. Валерьевич // Научно – практическая конференция «Новые химико – фармацевтические технологии». Казань. Республика Татарстан. Россия. Бутлеровские сообщения. 2014. -Т. 38. -№4.- С 63.
- [69]. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Под ред. Г.Л. Вышковского.- М.: РЛС-2007, 2006. – 1488 с.
- [70]. Рыжикова М.А. Влияние водных извлечений из некоторых растений на процессы свободнорадикального окисления [Текст] / М.А. Рыжикова Р.Р. Фархутдинов С.В. Сибиряк, Ш. З. Загидуллин //Эксперим. клин, фармакол. — 1999. Т. 62, № 2. — С. 36-38.
- [71]. Саттаров, Д.С. Растаниҳои шифобахш [Текст] / Д.С. Саттаров. //

Д.: «Нур-Print», 2013. - 124с.

[72]. Серов, В.В. Хронический вирусный гепатит [Текст] / В.В. Серов, З.Г. Апросина // М.: Медицина, 2002, 384 с.

[73]. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: [Текст] / Соколов С.Я. // Руководство для врачей. – М.: Мед. информац. Агенство, 2000. – 976 с.

[74]. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика [Текст]/ С.Я.Соколов// - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 976с.

[75]. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты [Текст] / Соринсон, С.Н.// - 2-е изд. — СПб. - 1998.-304 с.

[76]. **Т.В. Соромотина.** Редкие огородные культуры от а до я Справочник [Текст]/ **Т.В. Соромотина**// Пермь ИПЦ «Прокрость»2016. С113

[77]. Тохири, М. Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны[Текст] / М.Тохири // Материалы IV—го международного конгресса. — 2010. - С. 396.

[78]. Убайдулло М.О. Содержание биологически активных веществ в составе лагенарии обыкновенной (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl [Текст]/ Убайдулло М.О. М.М, Якубова М.К. Курбонов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. №4 (199). 2017, с.36-40.

[79]. Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека [Текст]/ Ушкалова Е.А // 2004. — № 4. — С. 45-55.113.

[80]. Флора Таджикской ССР [Текст] / - Л.: Наука,1988, т.9, с. 145-146.

[81]. Хайдаров, К.Х. Лечебные растения Таджикистана [Текст] / К.Х.Хайдаров// Душанбе: Ирфон, 1988. – 88с.

[82]. Ходжиматов, М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана [Текст] / М. Ходжиматов// Душанбе: Гл. научн. ред.

Тадж. Сов. Энциклопедии, 1989. – 365с.

[83]. Цаценко Л.В. Лагенария (*lagenaria*) – иконография, распространение, многоцелевое использование [Текст] / Л.В. Цаценко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ) [Электронный ресурс]. – Краснодар: КубГАУ, 2014. – №101(07). С. 358 – 366. – IDA [article ID]: 0841210029. – Режим доступа: <http://ej.kubagro.ru/2014/07/pdf/61.pdf> у.п.л.

[84]. Цаценко Л.В. Анализ изображения лагенарии (*Lagenaria siceraria* (Molina) Standl.) в живописи как источник информации для истории интродукции и археогенетики культуры [Текст] / Л.В. Цаценко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ) [Электронный ресурс]. – Краснодар: КубГАУ, 2013. – №03(087). С. 169 – 181. – IDA [article ID]: 0871303011. – Режим доступа: <http://ej.kubagro.ru/2013/03/pdf/11.pdf>, 0,812 у.п.л.

[85]. Цаценко Л.В. Изображение растений, как материал для анализа в генетике и селекции [Текст] / Цаценко Л.В.// Ламберт Академик Пресс. Германия.-2014.- 85с.

[86]. Цаценко Л.В. Иллюстрации в науке и образовании [Текст] / Цаценко Л.В., Лиханская Н.П., Фисенко Г.В.// Краснодар, КубГАУ. 2013. – 67с.

[87]. Шаханина, И.Л. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции [Текст] / Шаханина, И.Л., Осипова Л.А.// Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2005, №4, с. 19-25.

[88]. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Российской Федерации [Текст] / Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А., Онищенко Г.Г. // VI Всерос. науч.-практ. конф.

«Вирусные гепатиты - проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». - М., 2005, с.380-384.

[89]. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) [Текст]/ Шахгильдян, И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г// М., 2003, с. 171-236.

[90]. Шутьпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени [Текст] / Ю.О. Шутьпекова // Русский мед. журн. — 2004. — Т. 12, Ns 5. — С. 248-250.

[91]. Ющука Н.Д. Инфекционные болезни: Национальное руководство [Текст] / Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова // Под ред.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1056 с.

[92]. Ющука Н.Д., Климова Е.А. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н.Д. Ющука, Е.А. Климова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с.

[93]. Яковлева Л.В., Бунятян Н.Д., Герасимова О.А. и др. // Эксперим. клин, фармакол [Текст] / Л.В. Яковлева Н.Д. Бунятян, О.А Герасимова. // 1998. — Т. 61, Ns 6. — С. 48-50.

[94]. Anaga AO., et al. “Investigation of the aqueous fruit extract of *Lagenaria siceraria* for pharmacological activities in-vitro and in-vivo” [Текст] / А.О. Anaga // International Journal of Current Research 8.2 (2011).

[95]. Anamika, K., G. Amit, G. Saraswati, and P.W. Basanti. Immunomodulatory effects of two saponinins 1 and 2 isolated from *Luffa cylindrica* in Balb [Текст] / K.G. Anamika, G. Amit, P.W. Basanti // C mice. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. 17:1608–1612.

[96]. Anonymous 1986. The useful plants of India. Council of Science and Industrial Research, New Delhi: Publication and Information Directorate

[97]. Anonymous. Wealth of India (Raw Materials). 1966; Vol. 6. Council of Science and Industrial Research, New Delhi: Publication and Information Directorate.

- [98]. Asl M. N. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds [Текст] / M. N. Asl, H. Hosseinzadeh // *Phytother. Res.* 2008;22: 709—724.
- [99]. Balekar, N.S. Screening methods for immunomodulatory agents—a review [Текст] / N.S.Balekar, D.K. Jain. // *Indian Drugs* 2006. 43:525–534.
- [100]. Baranawska, M.K. and W. Cisowski. High performance chromatographic determination of flavone C-glycosides in some species of Cucurbitaceae family [Текст] / M.K. Baranawska, W. Cisowski. // *J. Chromatograph.* 1994. A675: P. 240–243.
- [101]. Baranoswka K.M. Chromatogram [Текст] / K.M. Baranoswka, W. J. Cisowski // *A* 1994; P. 675: 240-3.
- [102]. Berkson B.M. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid, silymarin, and selenium three case histories *Med.* [Текст] / B.M. Berkson // *Klin.* – 1999. – V. 94. – P. 84 – 89.2
- [103]. BVS. Lakshmi. Hepatoprotective activity of *Lagenaria siceraria* fruit extracts against carbontetrachloride-induced hepatic damage in rats [Текст] / B.VS. Lakshmi, P Uday Kumar, N Neelima, V Umarani, M Sudhakar // January – March 2011 RJPBCS Volume 2 Issue 1 Page No. 130-137.
- [104]. Chopra, R.N. Supplement to glossary of Indian medicinal plants [Текст] / R.N., Chopra, I.C. Chopra, B.S. Verma. // 1992 CSIR, New Delhi, India.
- [105]. D. Lavanchy. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control [Текст] / D. Lava nchy // *Measures. Journal of Viral Hepatitis*, 2004, 11, 97-107.
- [106]. Deshpande, J.R. Beneficial effects of *Lagenaria siceraria* (Mol.) Standley fruit epicarp in animal models [Текст] / J.R., Deshpande, A.A. Choudhry, M.R. Mishra, V.S. Meghre, S.G. Wadohkar, and A.K. Dorle // 2008. *Ind. J. Expt. Biol.* 46:P. 234–242.

- [107]. Deshpande J.R. Free radical scavenging activity of *Lagenaria siceraria* (Mol.) Standl. [Текст] / J.R. Deshpande, M.R. Mishra, V.S. Meghre, S.G. Wadodkar, and A.K. Dorle // 2007. Fruit Natural Prod. Rad. 6: P. 127–130.
- [108]. Duke, J.A. Handbook of phytochemical and constituents of GRAS herbs and economic plants [Текст] / CRC Press, Boca Raton, Fla 1999.
- [109]. Erasto, P. and Z.H. Mbwambo. 2009. Antioxidant activity and HPTLC profile of *Lagenaria siceraria* fruits [Текст] / P. Erasto, Z.H. Mbwambo // 2009. Tanzania J. Health Res. 11(2): P. 79–83.
- [110]. Evans, W.C. Trease and Evan's pharmacognosy. 14th ed. W.B. Saunders, London 1996.
- [111]. Fard MH., et al. "Cardioprotective activity of fruit of *Lagenaria siceraria* (molina) Standley on Doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats" [Текст] / M.H. Fard // International Journal of Pharmacology 4.6 (2008): P. 466-471.
- [112]. Frederick O.O. Toxicology [Текст] / O.O. Frederick, A.U. Ighofimoni, O.O. Julie // 1998; 131: 93-8.
- [113]. Gangwal A. Isolation and immunomodulatory activity of phytoconstituents of *Lagenaria siceraria* [Текст] / A. Gangwal, S.K. Parmar, and N.R. Sheth //2009. Pharm. Commun. 2: P. 46–50.
- [114]. Gangwal, A. Immunomodulatory effects of *Lagenaria siceraria* fruits in rats. [Текст] / A. Gangwal, S.K. Parmar, G.L. Gupta, A.C. Rana, and N.R. Sheth // 2008. Pharmacog. Mag. 4(16):S234–S238.
- [115]. Ghule B.V, Ghante MH, Saoji AN, Yeole PG. Indian J Exp Biol 2006; 44: 905-9.
- [116]. Ghule B.V., et al. "Diuretic Activity of *Lagenaria siceraria* fruit extracts in rats" [Текст] / B.V. Ghule // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences 69.6 (2007): 817-819.
- [117]. Ghule, B.V. Analgesic and antiinflammatory activity of *L. siceraria* (Mol.) Stand. fruit juice extract in rats and mice [Текст] / B.V. Ghule, M.H.



Ghante, A.B. Urganlawar, and P.G. Yeoli // Pharmacog. 2006 Mag. 2:232–238.

[118]. Ghule, B.V., Hypolipidemic and antihyperlipidemic effects of *Lagenaria siceraria* (Mol.) fruit extract [Текст] / Ghule, B.V., M.H. Ghante, A.N. Saoji, and P.G. Yeole. 2006a. // Ind. J. Exp. Biol. 44:905–909.

[119]. Gopalan, C., B.V.R. Sastri, and S.C. Balsubramanian. Nutritive value of Indian foods. National Institute of Nutrition, Hyderabad, India 1996.

[120]. Görlitz D. Investigation about long distance drifts of domesticated plants – drift – and germination experiments deliver new knowledge about the transoceanic spread of crop plants [Текст] / D. Görlitz, C. Lorenz, A. Börner // Migration and diffusion. 2005. V.6. P.6–29.

[121]. Habibur-Rahman, A.S. Bottle gourd (*Lagenaria siceraria*)—a vegetable for good health A.S. [Текст] / Habibur-Rahman, 2003 // Nat. Prod. Radiance 2:249–256.

[122]. **Irfan Ahmad. Nutritional of *Lagenaria siceraria*. [Текст] / Irfan Ahmad, Md. Irshad, M. Moshahid A. Rizvi. // International Journal of Vegetable Science, P. 158-170.**

[123]. Irshad, M. Phytochemical screening and high performance TLC analysis of some cucurbits [Текст] / M. Irshad, I. Ahmad, H.C. Goel, and M.M.A. Rizvi. 2010 // Res. J. Phytochem. 4(4): P. 242–247.

[124]. Irshad, M., Ahmad, I., and Rizvi, M.M.A. 2011. Nutritional and medicinal potential of *Lagenaria siceraria*. [Текст] / M. Irshad, I. Ahmad and M.M.A. Rizvi 2011 // International Journal of Vegetable Science, 17: 157–170.

[125]. Jiwjinda S, Santisopasn V, Murakam A, Kim OK, Kim HK, Ohigashi H. Asian Pac J Cancer Prevention 2002; 3: 215-23.

[126]. Kaushik G. Structural studies of a methyl galacturonosylmethoxyxylan isolated from the stem of *Lagenaria siceraria* (Lau). Carbohydr. [Текст] / G. Kaushik, C. Krishnendu, K.R. Sadhan, M.

Subhas, M. Debabrata, D. Debsankar, K.O. Arnab, and S.I. Syed. 2008. // Res. 343:341–349.

[127]. Kaushik G. Structural identification and cytotoxic activity of a polysaccharide from the fruits of *Lagenaria siceraria* (Lau). [Текст] / G. Kaushik, C. Krishnendu, K.O. Arnab, S. Siddik, and S.I. Syed. 2009 // Carbohydr. Res. 344:693–698.

[128]. Kirtikar K.R. Indian medicinal plants [Текст] / K.R. Kirtikar B. D. Basu // Oriental Enterprises, 2nd ed., Dehradun 2001.

[129]. Kirtikar, K.R. and B.D. Basu. 1998. Indian medicinal plants. International Book Distributors, Dehradun, India

[130]. Kus I.N. Acta Histochem [Текст] / I.N. Kus, H. Colakoglu, D. Pekmez, M. Seckin // Ogeturk, Sarsilmaz M. 2004; 106: 289-97.

[131]. Lin CC, Shieh DE, Yen MN. J Ethnopharmacol [Текст] / 1997; 567: 193-200.

[132]. Marco, D.B.F. Mechanisms of disease: antioxidants and atherosclerotic heart disease [Текст] / D.B.F. Marco, V. Joseph, and K. John. // New Engl. J. Med. 337: 1997. P. 408–416.

[133]. Modgil, M. Carbohydrate and mineral content of chryote (*Sechium edule*) and bottle gourd (*Lagenaria siceraria*). [Текст] / M. Modgil, R. Modgl, and R. Kumar. 2004. // J. Human Ecol. 15:157–159.

[134]. Mohale DS., et al. “Antihyperlipidemic activity of isolated constituents from the fruits of *Lagenaria siceraria* in albino rats” [Текст] / International Journal of Green Pharmacy 2.2 (2008): 104-107.

[135]. Moritaetal M., Akai S., Hobomi H., Tsuneyaim K., Nakajima M., Yokoi T. Drug – induced hepato – toxicity test using gamma glutainylcysteinesynthetase knockdown rat [Текст] / M. Moritaetal, S.Akai H. Hobomi K. Tsuneyaim M. Nakajima T. Yokoi // Drug. 7 Toxicol. Lett, 2009. Vol. 189. №2. P. 159 – 165.

[136]. Nadakarni K.M. Indian Materia Medica. [Текст] / K.M, Nadakarni A.K. Nadakarni // 1992; Vol. 1. Mumbai: Popular Prakashan.

- [137]. Nadkarni K.M. Indian materia medica. [Текст] / K.M. Nadkarni, A.K. Nadkarni. 1996. // Popular Prakashan, Delhi, India.
- [138]. Ojiako, O.A. and C.U. Igwe. 2007. Nutritional and anti-nutritional compositions of *Cleome rutidosperma*, *Lagenaria siceraria*, and *Cucurbita maxima* seeds from Nigeria [Текст] / O.A. Ojiako C.U. Igwe. 2007 // J. Med. Food 10:735–738.
- [139]. Peraetal N. Oxidative stress in hepatic fibrogenesis: implications from a nutritional model of nonalcoholic steatoliepatitis. [Текст] / N., Pliug, G.C Farrel // Hepatology. 1999, vol 30 P.- 493 – 494.
- [140]. Plaa G, Hewitt W. In: Toxicology of Liver, Zakin D, and Bayer TD (eds). Raven Press, New York, 1982; 103-20.
- [141]. Poterton D. Culpeper’s Color Herbal. Copyright W.Foulsham and Co.Ltd. Publ. by Sterling Publishing Cp., Inc., Two part Avenue, New York, 10016, 1982; 152.
- [142]. Pungpapong S. Natural history of hepatitis B virus infection: [Текст] / S. Pungpapong W.R Kim, J.J. Poterucha // an update for clinicians. Mayo Clin Proc. 2007 Aug;82(8):967-75.
- [143]. Rafatullah S, Mossa J.S, Ageel A.M, Al-yahya M.A, Tarrig M. Int J Pharmacol [Текст] / S. Rafatullah J.S. Mossa A.M. Ageel M.A. Al-yahya M. Tarrig // Int J 1991; 29: 296-300.
- [144]. Rajesh M.G. J Ethnopharmacol [Текст] / M.G, Rajesh, M.S Latha // 2004; 91: 99-104.
- [145]. Rawat A.K. Ethnopharmacol [Текст] / A.K, Rawat S. Mehrotra, S.C. Tripathi, U. Shome // 1997; 56: 61-6.
- [146]. Recknogel R.O. Pharmacol [Текст] / R.O. Recknogel E.A Glende, J.A Dholak, R.L Walter // Ther 1989; 43: 135.
- [147]. Rej R. Am J Clin Pathol 1978; 28: 56-63.
- [148]. Saha P., et al. “Antihyperglycemic activity of *Lagenaria siceraria* aerial parts on streptozocin induce diabetes in rats”. Diabetologia Croatica 40.2 (2011): 49-50.

- [149]. Saha P., et al. "Evaluation of anticancer activity of *Lagenaria siceraria* aerial parts" [Текст] / P. Saha // International Journal of Cancer Research 7.3 (2011): 244-245.
- [150]. Sane RT, Kuber VV, Mary, Menon S. Curr Sci 1995; 68: 1243-6. ISSN: 0975-8585 January – March 2011 RJPBCS Volume 2 Issue 1 Page No. 137
- [131]. Shah BN and Sheth AK. "Screening of *Lagenaria siceraria* fruits for analgesic activity" [Текст] / B.N. Shah and A.K. Sheth // Romanian Journal of Biology - Plant Biology 55.1 (2010): 23-26.
- [152]. Shah, B.N. Phytopharmacological profile of *Lagenaria siceraria*: [Текст] / B.N. Shah, A.K. Seth, and R.V. Desai. 2010a. // a review. Asian J. Plant Sci. 9(3):152–157.
- [153]. Shim J. Y. Protective action of the immunomodulator ginsan against carbon tetrachloride-induced liver injury via control of oxidative stress and the inflammatory response [Текст] / J. Y. Shim M. H. Kim, H. D. Kim, J. Y. Ahn, Y.S. Yun J.Y. // Song Toxicology and Applied Pharmacology. 2010.- Vol. 242.- №3. -P. 318–325.
- [154]. Shirwaikar A. "Chemical investigation and antihepatotoxic activity of the fruits of *Lagenaria siceraria*" [Текст] / A. Shirwaikar and K.K. Screenivasan Indian Journal of Pharmaceutical Sciences 58 (1996): 197-202.
- [155]. Shirwaikar, A. Chemical investigation and antihepatotoxic activity of the fruits of *Lagenaria siceraria* [Текст] / A. Shirwaikar, and K.K. Sreenivasan. 1996. // Ind. J. Pharm. Sci. 58:197–202.
- [156]. Sonja, S. Analysis of cucurbitacins in medicinal plant by HPLCMS. [Текст] / S. Sonja, and S. Hermann. 2000. // Phytochem. Anal. 11:121–124.
- [157]. Teocharis S.E. Toxicology [Текст] / S.E. Teocharis A.P. Margheli, C.A. Skaltas, A.S. Koutelinis // 2001; 161: 129-38.
- [158]. Teppner H. Notes on *Lagenaria* and *Cucurbita* (Cucurbitaceae) [Текст] / Review and new contributions // Phytion. 2004. V.44. N2. P. 245–308.

- [159]. Vinson, J., X. Su, L. Zubik, and P. Bose. 2001. Phenol antioxidation quantity and quality in foods: fruit. *J. Agric. Food Chem.* 49:5315–5321
- [160]. Wang H.X, Ng TB. *Life Sci* 2000; 67: 2631-8.
- [161]. Wolfe, K.W.X. and R.H. Liu. 2003. Antioxidant activity of apple peels. *J. Agric. Food Chem.* 51:609–614.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

### Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Убайдулло М.О. Содержание биологически активных веществ в составе лагенарии обыкновенной (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl. / М.О. Убайдулло, М.М.Якубова, М.К. Курбонов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. №4 (199). 2017, с.36-40. ISSN 0002-3477/

[2-А]. Убайдулло М.О. К вопросу о новых перспективных фитогепатопротекторов. / Г.К. Мироджов, М. М. Якубова, М.О. Убайдулло, М.К. Курбонов, Р.А. Ашурова Проблемы гастроэнтерологии № 3 Душанбе - 2018 г, - С. 16-25.ISSN 0868-8109

[3-А]. Убайдулло М.О. Определение острой токсичности настойки лагенарии обыкновенной (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl.). / М.О. Убайдулло, М.О. Муминов, А. Муминов, М. Раджабалии// Доклады таджикской академии сельскохозяйственных наук № 3 (61) 2019, с. 57-58. ISSN 2218-1814.

[4-А]. Убайдулло М. Муайянкунии микдори чамъи флавоноидҳо дар дилаи (лахми) меваи *lagenaria siceraria* Moll / М.О. Убайдулло, Дж.Н. Джасур, М.К. Курбонов, Р. Имомиён // Авчи Зухал. № 3 – 2021. С. 173 – 177. ISSN 2616- 5252.

### Статьи в сборниках конференций:

[4-А]. Убайдулло М.О. Изучение физико-химических свойств горлянки обыкновенной (*Lagenaria siceraria* L.)// Матер. междун. науч. конф. «Нақши олимони ҷавон дар рушди илм, инноватсия ва технология» посвящ. 25 л. гос. независ. РТ. Душанбе – 2016. – С. 419-421.

[5-А]. Убайдулло М.О. Хосиятҳои гепатопротектории пайвастагиҳои фаъоли биологии чубкаду. /М.О. Убайдулло, Н.Х. Ганиев. // Материалы республиканской научной конференции “Состояние биологических ресурсов горных регионов в связи с изменением климата” Хоруг – 2016. – С 176 – 177.

[5-A]. Убайдулло М.О. определение биологически активных соединений в растении лагенария обыкновенная // Матер. Второй междун. науч. конф. «Нақши олимони чавон дар рушди илм, инноватсия ва технология» Душанбе – 2017. – С. 59-61.

[7-A]. Убайдулло М.О. Истифодаи сабзиш идоракунандаҳо дар растаниҳои чубкаду. // Матер. междун. науч. конф ТНУ “Дастовардҳои биологияи муосир дар Тоҷикистон. Душанбе – 2017 – 136-37 с.

[8-A]. Убайдулло М.О.. Определение острой токсичности настойки лагенарии обыкновенной (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl.). // Международная научная конференция «Перспективы лекарственного растениеводства». Посвященная 100 – летию со дня рождения профессора Алексея Ивановича Шретера. Москва - 2018. С. 699-701.

[9-A]. Убайдулло М.О.. Экстраксияи чӯбкаду ва ҷудонамудани моддаҳои ғаёли биологӣ аз таркиби он. / С.Э. Асоев, Ҷ.И. Ҷалилов, С.И. Раҷабов, М.Қ. Курбонов // Материалы республиканской научно- практической конференции посвященной Международному десятилетию действия “ Вода для устойчивого развития, 2018- 2028 годы”, “80- ой годовщине со дня рождения Юсупова Тилло Юсуповича” на тему: “Синтез новых биологически активных производных глицерина на основе аминокислот, пептидов и фуллерена C<sub>60</sub>”, Душанбе – 2018. С 136- 138.

[10-A]. Убайдулло М.О.. Лагенария обыкновенная (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl.), обладающая противовирусным и гепатопротекторным действие. // Материалы республиканской научной конференции “ Адаптации живых организмов к изменяющимся условиям окружающей среды”, Душанбе – 2019. С. 119-120.