

Рахматуллаева Мавжуда Маматаиловна\*, Файзиева Зиёда Тураевна, Мухамедова Бусора Ибрагимовна, Хазраткулова Севара Мусиновна, Хамидуллаев Шохрухмирзо Аскаржон угли

## ПОЛУЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ЛЕЙКОПЕМУМА - СТИМУЛЯТОРА ЛЕЙКОПОЭЗА

Ташкентский фармацевтический институт

\*e-mail: farmi69mail.ru

В данной работе представлены исследования по получении фармацевтической композиции лейкопемум на основе Кобальта-30 и мумии, которая используется в качестве стимулятора вторичной лейкопении.

В экспериментах показано, что фармацевтическая композиция оказывает стимулирующее действие на гемопоэза.

**Ключевые слова:** Кобальт-30, мумиё, аминокислоты, лейкопения, фармацевтическая композиция.

Процессы, протекающие *in vivo*, в которых участвуют биогенные металлы и фармако-физиологически активные вещества органической природы, играют исключительно важную роль в жизнедеятельности организма человека. Лейкопения относится к состоянию, при котором абсолютное число лейкоцитов периферической крови постоянно составляет менее чем  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Болезнь крови - лейкопения, сопровождается уменьшением содержания нейтрофилов. Одной из причин возникновения лейкопении является ионизирующее облучение [1].

Препарат Кобальт-30, предложенный для лечения заболеваний, возникающих при действии ионизирующей радиации, способствует восстановлению содержания лейкоцитов в периферической крови больных, подвергающихся лучевой терапии злокачественных новообразований.

Препарат Кобальт-30 представляет собой комплексное соединение кобальта с метионином [2]. Препарат Кобальт-30 представляет собой порошок розового цвета со слабым специфическим запахом, без вкуса, негигроскопичный, плохо растворимый в органических растворителях и плавящийся при  $280^\circ\text{C}$  с разложением.

Спектр биологической активности мумиё, описанный в многочисленных библиографических источниках, весьма разнообразна; антибактериальному [3, 4];

противовоспалительному [4]; противоожоговому [5]; регенеративному [5]; противоязвенному [6]; гепатопротекторному [6]; желчегонному [6]; регенеративному действию при переломах костей [3,7]; репаративную регенерацию при травматических повреждениях нервов [8]; течение экспериментальной острой лучевой болезни [9]; течение и исход острого инфаркта миокарда [10]; адаптогенному действию [11]; иммунную систему [11]; влияние на рост опухолевых клеток и некоторые показатели крови [12]; Влияние мумиё на свертываемость крови и задержку тромбоцитов [13]; При описании свойств этого лекарства Ибн Сина отмечал, что оно «дает силу всему организму и особенно сердцу» [14].

**Цель исследования** заключается в разработке способов получения новой фармацевтической композиции для лечения лейкопении.

### Методы и материалы

Фармацевтическую композицию для лечения лейкопении получают в двух этапах:

I-этап — получение смеси порошка Кобальт-30 и мумиё.

II-этап — получение состава фармацевтической композиции.

В предложенной фармацевтической композиции, ингредиенты, входящие в состав композиции находятся в следующей причинно-следственной связи.

Препарат Кобальт-30 эффективно стимулирует лейкопоз и способствует ускоренному восстановлению количества лейкоцитов в периферической крови.

Мумие регулирует содержание лейкоцитов в крови, способствуя повышению их числа при лейкопении. Оно также активизирует выработку белка гемоглобина. Этому способствуют находящиеся в препарате железо, марганец, медь, сера, кобальт, никель, цинк, кремний, хром, флавоноиды, витамины С и Е, витамины группы В, хлорофилл.

Комбинация препарата Кобальт-30 и мумие в соотношении 1:1 дает синергетический кровестимулирующий эффект, способствуя повышению числа лейкоцитов в крови [15].

*Получение смеси порошка Кобальт-30 и мумие в соотношении 1:1.*

Порошок “Кобальт-30” получен способом известным из SU 166312 от 07.12.1964 г.

Мумие получено способом известным из патента РУз № FAP 01478 от 2020 г.

#### **Результаты и обсуждение.**

Порошок Кобальт-30, полученный способом известным из SU 166312, загружают в реактор, смешивают в соотношении 1:1 с предварительно размельченным и очищенным мумиё, полученным способом известным из патента РУз № FAP 01478. Затем смесь помещают в вакуум сушильный аппарат с инфракрасным излучением при 600-650 нм и давлении 0,8 атм. Сушку смеси проводят до остаточной влажности не более 5% при температуре 50<sup>0</sup>С в течении 30 мин. Затем полученную массу (смесь) измельчают в шаровой мельнице до состояния порошка, после пропускают через сито № 10 и получают субстанцию (выход конечного продукта составляет 90%) активного вещества - смеси порошка кобальт-30 и мумие в соотношении 1:1, в виде порошка с условным названием «лейкопемум» тонально-кремового цвета со специфическим запахом с горьковатым и терпким вкусом.

*Получение смеси порошка Кобальт-30 и мумие в соотношении 2:1.*

Технологический процесс получения смеси порошка Кобальт-30 и мумие ведут аналогично примеру 1. Единственным отличием технологического процесса в примере 2 является соотношение порошка Кобальт-30 и мумие, а именно массовое соотношение 2:1 соответственно. В результате получают субстанцию (выход конечного продукта составляет 90%) активного вещества - смеси порошка Кобальт-30 и мумие в соотношении 2:1, в виде порошка с условным названием «Лейкопемум» тонально-кремового цвета со специфическим запахом с горьковатым и терпким вкусом.

*Получение смеси порошка Кобальт-30 и мумие в соотношении 1:2.*

Технологический процесс получения смеси порошка Кобальт-30 и мумие ведут аналогично примеру 1. Единственным отличием технологического процесса в примере 3 является соотношение порошка Кобальт-30 и мумие, а именно массовое соотношение 1:2 соответственно. В результате получают субстанцию (выход конечного продукта составляет 90%) активного вещества - смеси порошка Кобальт-30 и мумие в соотношении 1:2, в виде порошка с условным названием «Лейкопемум» тонально-кремового цвета со специфическим запахом с горьковатым и терпким вкусом.

Проведены исследования по изучению влияния субстанции Лейкопемум при лейкопениях, особенно развивающихся на фоне лучевой болезни.

Изучено влияние радиации на организм животных (крысы-самцы) после профилактического приема субстанции Лейкопемум и субстанции Кобальт-30 в дозе 8 мг/кг в течение 2<sup>x</sup> недель (опытная группа) по сравнению с группой, получавшей препарат Кобальт-30. Контрольная группа получала дистиллированную воду в соответствующем объеме. Животных подвергали облучению в дозе 450 р. при помощи аппарата РУМ-47, экспозиция 4 мин 15 с.

До облучения было выявлено, что после приема субстанции лейкопемум у животных наблюдалось повышение активности эритропоза, при этом в эритроцитах увеличивалось количество гемоглобина и железа.

УДК 615.012.1:615.074

Отмечено, что накопление лейкопемума в органах кроветворения происходит постепенно. Анализ крови животных контрольной группы не выявил каких-либо изменений в процессах кроветворения. На 5-6 день после облучения в контрольной группе животных наступало угнетенное состояние, отказ от пищи, слезотечение и конъюнктивит, потеря в весе составила 9-10%. Только на 30<sup>ый</sup> день состояние животных улучшилось и они набрали свой первоначальный вес. Животные перенесли средней тяжести лучевую болезнь.

На отдельных опытах было изучено влияние профилактического приема субстанции лейкопемума на показатели периферической крови у облученных животных. Субстанции лейкопемум вводились в организм животного в дозе 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг.

Субстанции лейкопемум в дозе 2 мг/кг на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число эритроцитов в периферической крови на 10,6%, гемоглобин на 8,4% и лейкоциты на 12,8% соответственно по сравнению с исходным.

Субстанции Лейкопемум в дозе 4 мг/кг на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число эритроцитов в периферической крови на 12,4%, гемоглобин на 10,8% и лейкоциты на 14,6% соответственно по сравнению с исходным.

Субстанции в дозе 8 мг/кг на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число эритроцитов в периферической крови на 27,5%, гемоглобин на 18,4% и лейкоциты на 27,6% соответственно по сравнению с исходным.

Следовательно, прием субстанции лейкопемум в дозе 8 мг/кг обеспечивает наиболее выраженный гемостимулирующий эффект, чем другие дозы. Исходя из этого, в следующих экспериментах использовали дозу 8 мг/кг.

У животных опытной группы, получавшие субстанции Лейкопемум, не наблюдались изменения в поведении, приеме пищи. На 30<sup>ый</sup> день после облучения вес животных увеличился по сравнению с первоначальным (табл.1).

Таблица 1

**Влияние профилактического введения субстанции Лейкопемума и субстанции Кобальт-30 на показатели периферической крови у облученных животных**

| Показатели периферической крови  | Картина периферической крови |                               |                               |          |                               |                               |          |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
|                                  | Исходный                     | На 15-й день опыта            |                               |          | На 30-й день опыта            |                               |          |
|                                  |                              | субстанции Лейкопемум 8 мг/кг | субстанции Кобальт-30 8 мг/кг | Контроль | Субстанции Лейкопемум 8 мг/кг | Субстанции Кобальт-30 8 мг/кг | Контроль |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> г/л | 4,3±0,6                      | 5,2±0,3*                      | 5,6±0,1*                      | 3,9±0,4  | 6,4±0,2*                      | 6,0±0,5*                      | 3,5±0,3  |
| Гемоглобин, ммоль/л              | 9,6±0,6                      | 12,4±0,5*                     | 11,0±0,6*                     | 9,3±0,3  | 13,8±0,4*                     | 12,6±0,2*                     | 8,6±0,6  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л   | 6,3±0,9                      | 9,2±0,1*                      | 8,4±0,3*                      | 5,0±0,2  | 10,4±0,5                      | 9,8±0,4                       | 5,8±0,6  |

Примечание: \* - различия относительно исходных данных значимы (\* - P<0,05)

Субстанции лейкопемум и Кобальт-30 на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают содержание гемоглобина на 43,7% и 31,2% соответственно. Также субстанции лейкопемум и Кобальт-30 на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число эритроцитов в периферической крови на 48,8% и 39,5% соответственно.

В то же время у облученных животных контрольной группы содержание гемоглобина и эритроцитов в крови постепенно снижалось и в конце опыта уменьшилось на 10,4% и 18,6% соответственно от исходного показателя.

Исследования показали, что субстанции лейкопемум и Кобальт-30 наиболее эффективно действует на повышение числа лейкоцитов в периферической крови. Так, на 30<sup>ый</sup> день у животных, получавших субстанции лейкопемум и Кобальт-30 число лейкоцитов увеличилось на 65,0% и на 55,5 % соответственно по сравнению с исходным показателем. В то же время в контрольной группе показатели лейкоцитов не достигали исходного уровня до конца наблюдения.

Следует отметить, что в течение всего срока наблюдения после облучения в контрольной группе погибли все животные. В группах, которым вводили субстанции лейкопемум и Кобальт-30 животные не погибли.

На скрининговых опытах изучали влияние профилактического введения субстанции Лейкопемума на показатели периферической крови.

Субстанции Лейкопемум на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число эритроцитов в периферической крови на 28,8% (при приеме субстанции состава №1), 13,3% (при приеме субстанции состава №2) и 8,8% (при приеме субстанции состава №3) по сравнению с исходным.

Субстанции лейкопемум на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают гемоглобин в эритроцитах на 20,4% (при приеме субстанции состава № 1), 8,7% (при приеме субстанции состава № 2) и 5,8% (при приеме субстанции состава №3) по сравнению с исходным.

Субстанции Лейкопемум на 30<sup>ый</sup> день опыта повышают число лейкоцитов в периферической крови на 29,5% (при приеме субстанции состава №1), 12,8% (при приеме субстанции состава № 2) и 9,8% (при приеме субстанции состава № 3) по сравнению с исходными показателями.

Следовательно, субстанции Лейкопемум состава № 1 обладают более выраженным стимулирующим эффектом на эритропоэз и лейкопоэз, чем субстанции состава № 2 и состава № 3 (табл.2).

Следовательно, предложенная фармацевтическая композиция рекомендуется применять после лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний. Кроме того, предложенную фармацевтическую композицию можно использовать как радиозащитный препарат в Вооруженных Силах Республики Узбекистан.

Таблица 2.

**Влияние профилактического введения субстанции Лейкопемума на показатели периферической крови у облученных животных**

| Показатели периферической крови | Картина периферической крови |                                      |                                      |                                      |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                 | Исходный                     | На 30-й день опыта                   |                                      |                                      |
|                                 |                              | Субстанции по составу № 1<br>8 мг/кг | Субстанции по составу № 2<br>8 мг/кг | Субстанции по составу № 3<br>8 мг/кг |
| Эритроциты, $10^{12}$ г/л       | 4,5±0,7                      | 5,8±0,3*                             | 5,1±0,5*                             | 4,7±0,4                              |
| Гемоглобин, ммоль/л             | 10,3±0,6                     | 12,4±0,5*                            | 11,2±0,3*                            | 10,9±0,7                             |
| Лейкоциты, $10^9$ г/л           | 7,1±0,9                      | 9,2±0,6                              | 8,0±0,4                              | 7,8±0,3                              |

Примечание: \* - различия относительно исходных данных значимы (\* -  $P<0,05$ )

### Заключение.

1. В результате серии экспериментов состав кобальт 30 и мумие в соотношении 1:1 был выбран как оптимальный.
2. Субстанции Лейкопемум состава № 1 обладают более выраженным стимулирующим эффектом на эритропоэз и лейкопоэз, чем субстанции состава № 2 и состава № 3.
3. Таким образом, как показали исследования по изучению влияния заявленной фармацевтической композиции при лейкопениях, особенно развивающихся на фоне лучевой болезни, показали свою выраженную эффективность на эритропоэз и лейкопоэз по сравнению с препаратом Кобальт-30

### Литература:

1. Алимжанов И.Д., Смаглюк Н.Г., Мухамедова Б.И. Лекарственные средства на основе координационных соединений микроэлементов. Сборник тезисов докладов научные конференции молодых учёных профессора М.А. Азызова. –Ташкент. -2003. -С.3.
2. Азизов М.А., Хакимов Х.Х. Способ получения препарата кобальт- 30. // Описание изобретения к авторскому свидетельству SU166312.
3. Salikhov Farhod Daniyrovich, Rahmatullayeva Mavjuda Mamatairovna, Mirkhamidova Parida Development of Cleaning Methods, Quality Control and Standardization Comparative Study of Acute Toxicity and Specific Activity of Mumiyo// Association of Cell Biology Romania, ISSN: 1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021, Pages. 6953 - 6966
4. Фролова Л.Н., Киселёва Т.Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 1. Антибактериальное действие. Обзор //Традиционная медицина. -2007. №3 (10). -С.46-52.
5. Фролова Л. Н., Киселева Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 2. Противовоспалительное, противоожоговое и регенеративное действие // Традиционная медицина. - 2007. - №4 (11). - С. 51 - 55.
6. Фролова Л. Н., Киселева Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 3. Влияние на желудочно-кишечный тракт. Противоязвенное, гепатопротекторное, желчегонное действие // Традиционная медицина. - 2008. - №1 (12). - С. 48 - 56.
7. Фролова Л. Н., Киселева Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 4. Регенеративное действие при переломах костей // Традиционная медицина. - 2008. - №2 (3). - С.51- 60.
8. Фролова Л.Н., Киселова Т.Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 5. Влияние на репаративную регенерацию при травматических повреждениях нервов. // Традиционная медицина. -2008. -№3 (14). -С.56-62
9. Фролова Л. Н., Киселова Т.Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 6. Влияние на течение экспериментальной острой лучевой болезни / Т.Л. Киселёва // Традиционная медицина. - 2008. - №4 (15). - С. 55-61.
10. Фролова Л. Н., Киселёва Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 7. Влияние на течение и исход острого инфаркта миокарда // Традиционная медицина. - 2009. - №1 (15). - С. 51-62.
11. Фролова Л. Н., Киселёва Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 8. Адаптогенное действие. Влияние на иммунную систему // Традиционная медицина. - 2009. - №2 (15). - С. 65-70.
12. Фролова Л. И., Киселева Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 10. Влияние на рост опухолевых клеток и некоторые показатели крови // Традиционная медицина. - 2009, №4 (19). - С. 34 - 45.
13. Фролова Л. И., Киселева Т. Л. Биологическая активность мумиё. Публикация 12. Биологическая активность мумиё. Влияние мумие на свертываемость крови и задержку тромбоцитов //Традиционная медицина.-2010, №1(20).-С.34-38.

УДК 615.012.1:615.074

14. Абу Али Ибн Сино (Авеценна) / Канон врачебной науки. - Т. VII, 1996. - С. 76-79
15. Рахматуллаева М.М, Хазраткулова С.М., Мухамедова Б.И., Касимова М.Б. Получение и разработка состава таблеток лейкопемум, рекомендуемых для лечения лейкопении // Межд. науч. прак. конф. «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» Ташкент,-2021.-с.291-293

Рахматуллаева Мавжуда Маматаировна\*, Файзиева Зиёда Тураевна, Мухамедова Бусора Ибрагимовна, Хазраткулова Севара Мусинована, Хамидуллаев Шохрухмирзо Аскаржон ўғли

### **ЛЕЙКОПОЭЗНИ СТИМУЛЛОВЧИ - ЛЕЙКОПЕМУМ ФАРМАЦЕВТИК КОМПОЗИЦИЯ ОЛИНИШИ**

Ташкент фармацевтика институти

\*e-mail: farmi69mail.ru

Ушбу тадқиқотда кобальт-30 ва мумиё асосида иккиламчи лейкопении стимулятори сифатида қўлланиладиган лейкопемум фармацевтик композицияни олиниши бўйича олиб борилган изланишлар келтирилган. Фармацевтик композиция тажрибаларда гемопоэзни рағбатлантирувчи таъсирга эгаллиги тасдиқланди.

**Таянч иборалар:** Кобальт-30, мумиё, аминокислота, лейкопении, фармацевтик композиция.

Rahmatullaeva Mavjuda Mamatairovna \*, Fayzieva Ziyoda Turaevna, Muhamedova Busora Ibragimovna, Khazratkulova Sevara Musinovana, Khamidullaev Shohrukhmirzo Askarjon ogli

### **OBTAINING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF LEUKOPEMUM - A LEUKOPOIESIS STIMULATOR**

Tashkent Pharmaceutical Institute

\*e-mail: farmi69mail.ru

This paper presents studies on the preparation of a pharmaceutical composition of leukopemum based on Cobalt-30 and mummy, which is used as a stimulant of secondary leukopenia. Experiments have shown that the pharmaceutical composition has a stimulating effect on hematopoiesis.

**Key words:** Cobalt-30, mumiyo, amino acids, leukopenia, pharmaceutical composition.