

615
Т51
352437

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д.14.11.044

На правах рукописи
УДК 615.+633.88

ТОКТОНАЛИЕВА НАРГИЗА УСЕНБАЕВНА

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

CHONDRILLA LATIUCORONATA LEONOVA

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

14.04.01 – технология получения лекарств

Автореферат

**на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

Бишкек 2012

Работа выполнена в лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии адаптивных процессов ЦНИЛ Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева

Научный руководитель: член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор
Зурдинов Аширали Зурдинович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Рахимов Кайролла Дуйсенбаевич

кандидат фармацевтических наук, доцент
Мураталиева Анара Джапаровна

Ведущая (опионирующая) организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2).

Защита диссертации состоится 14 декабря 2012 года в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д.14.11.044 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

Автореферат разослан 12 ноября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
к.м.н., доцент



Сабилова Т.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Проблема предупреждения и терапии тромбозов, тромбозмболий, ишемий и инфарктов органов продолжает занимать центральное место в современной клинической медицине, поскольку удельный вес этих патологий очень высок, и они доминируют среди всех причин скоропостижной гибели людей и их ранней инвалидизации. С ними неразрывно связаны не только распространенные сердечно-сосудистые заболевания, но и катастрофические исходы общехирургических, ортопедических, онкологических вмешательств, течение диабета и дисметаболического синдрома, а также клинические проявления большого числа тромбофилических состояний [Rey E., Kahn S.R., David M., 2003; Баркаган З.С., 2005].

По данным Республиканского центра сосудистой хирургии Кыргызской Республики за последние 10 лет с острым тромбозом вен поступило 3250 больных, а с острым тромбозом артерий – 750, из них 2750 пациентов были прооперированы. Число таких больных с каждым годом не только не уменьшается, но и отмечается явная тенденция к его росту, что является актуальным не только в медицинском, но и в социальном отношении [Керимова Г.М., 2009].

В силу этих обстоятельств дальнейшие поиски новых, более эффективных способов медикаментозной профилактики и терапии тромбозов, тромбозмболий приобретают в наши дни все большее и большее значение [Баркаган З.С. и др., 2000; Макариция А.Д., Бицадзе В.О., 2001]. При этом особенно актуальной является проблема создания и изучения новых антитромботических лекарственных средств, которые могут применяться во внебольничной, в том числе и в домашней обстановке.

Надо отметить, что к концу XX столетия во многих странах мира возрос интерес клиницистов к препаратам растительного происхождения. Фитопрепараты в настоящее время представляют собой рынок в 60 миллиардов долларов и составляют до 20% содержимого аптек. На сегодняшний день фитопрепараты применяют около 14% населения США. В 1997 г. рынок этих препаратов в США составил 5 миллиардов долларов [Foster D.E., Phillips R.S., Narnel M.V., 2000; Имамбаев М.С., 2010]. В Африке традиционными растительными средствами лечится до 80% населения, а в Китае фитопрепараты составляют до 50% потребляемых лекарственных средств [WHO, 2004].

В связи с этим, поиск и изучение растительных антикоагулянтов, и их внедрение в практику является одной из самых актуальных проблем

современной медицины. С этих позиций наше внимание привлекло растение *Chondrilla Laticoronata* Leonova из семейства Compositae.

По данным научной литературы *Chondrilla Laticoronata* имеет в химическом составе полифенолы и аминокислоты, которые обладают антикоагулянтными и антиоксидантными свойствами.

Ареал распространения изучаемого растения очень широк, оно произрастает практически на всей территории Кыргызской Республики, преимущественно на пустынных и полупустынных землях, в степях [БЭС, 1957; Флора Кирг. ССР, 1965].

Имеющиеся природные сырьевые ресурсы делают доступным промышленное производство фитозектракта, а также субстанций биоактивных веществ для получения лекарственных препаратов из *Chondrilla Laticoronata* Leonova.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) или с основными научно – исследовательскими работами

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине», № государственной регистрации 0004828.

Цель исследования: разработка технологии получения, изучение фитохимического состава и фармакологических свойств фитозектракта из надземных частей растения *Chondrilla Laticoronata* Leonova (сем.Compositae).

Задачи исследования

1. Разработать технологию получения спиртового извлечения из *Chondrilla Laticoronata* Leonova.
2. Разработать технологию получения водного извлечения из *Chondrilla Laticoronata* Leonova для получения биологически активных веществ из группы фенолкарбоновых кислот для исследования антикоагулянтной активности.
3. Изучить острую и хроническую токсичность фитозектракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova.
4. Изучить спектр фармакологической активности фитозектракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova.
5. Изучить влияние фитозектракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на систему кроветворения в условия модельной патологии.

Научная новизна работы

Впервые были изучены фитохимический состав и фармакологические свойства, острая и хроническая токсичность фитозкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, изучены его токсикологические характеристики, определен спектр фармакологической активности.

В условиях модельной патологии в виде радиационной депрессии кроветворения путем тотального фракционированного α - облучения изучено влияние фитозкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на систему кроветворения.

Практическая значимость полученных результатов

Полученные данные по доклиническому изучению фитозкстракта *Chondrilla Laticoronata* Leonova имеют научно-прикладное значение в плане экспериментально-теоретического обоснования клинических испытаний изучаемого фитозкстракта в качестве нового лекарственного средства для профилактики и фармакотерапии тромбозов и тромбоземболий различного генеза.

Научные результаты, полученные при выполнении диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработана технология получения спиртового и водного извлечения из *Chondrilla Laticoronata* Leonova.
2. Результаты изучения острой токсичности показали, что полученный фитозкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova по степени воздействия на организм относится к классу мало опасных веществ (VI класс токсичности).
3. Результаты изучения хронической токсичности показали, что полученный фитозкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova является малотоксичным при введении в течение одного месяца, а при трехмесячном введении *Chondrilla Laticoronata* Leonova проявляет умеренную токсичность.
4. Получены данные по фитохимической характеристике растения *Chondrilla Laticoronata* Leonova, которое содержит БАВ из группы фенолкарбоновых кислот, обладающие прямым антикоагулянтным действием.
5. В опытах по изучению специфической активности с моделированием радиационной депрессии кроветворения показано, что фитозкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova способствует эффективному восстановлению системы кроветворения.

Личный вклад соискателя

При проведении исследований автором диссертационной работы самостоятельно осуществлялся анализ и обобщение литературных данных по теме исследования, сбор лекарственного растительного сырья (ЛРС), проведение экспериментальных исследований по доклиническому изучению фитоэкстракта из *Chondrilla Laticogonata* Leonova, статистическая обработка и обобщение полученных данных собственных исследований, написание статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробация результатов исследования

Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на XIV Международной конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы и перспективы развития медицины» (Бишкек, 2008); XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008); XVI Международной конференции молодых ученых и специалистов «Роль молодых специалистов и студентов в современной медицине» (Бишкек, 2010); XVI Международной конференции молодых ученых и специалистов «Роль молодых специалистов и студентов в современной медицине» (Бишкек, 2011); XVII международной конференции молодых ученых и специалистов «Дни науки 2012, посвященные памяти академика НАН КР, профессора С.Б. Даниярова» (Бишкек, 2012).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

Основные положения диссертации отражены в 8 опубликованных научных статьях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературных данных, описания материалов и методов исследования, 3-х глав с описанием результатов собственных исследований, выводов, списка литературы, включающего 135 источников (107 отечественных и стран СНГ и 28 зарубежных авторов).

Работа изложена на 125 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами, 11 микрофотографиями, 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Проблемы тромбозов и тромбозмболий. Современные подходы к антикоагулянтной терапии» представлен обзор литературных данных по антикоагулянтной терапии, рассмотрены вопросы,

касающиеся роли и места препаратов растительного происхождения при лечении тромбозов и тромбоземболий.

Приведенные литературные данные показывают, что тромбозы и тромбоземболии являются опасными осложнениями многих нозологических форм, широко распространенных во всем мире и обосновывают актуальность дальнейших исследований по поиску новых, более эффективных методов медикаментозной профилактики и терапии тромбозов и тромбоземболий.

При этом особенно актуальной является проблема создания и испытания таких стабильно действующих антитромботических ЛС, которые могут длительно применяться во внебольничной, в том числе и в домашней обстановке, без постоянного лабораторного мониторинга и риска передозировки или недостаточной дозировки используемого ЛП.

В связи с этим представляется перспективным поиск и изучение фармакологических свойств антикоагулянтов растительного происхождения, которые обладают рядом преимуществ. Прежде всего, это низкая токсичность, экономическая доступность и адекватность к организму человека, что позволяет их применять длительными курсами для профилактики и терапии тромбоземболий во внебольничной обстановке.

Приведенные в обзоре литературы научные факты позволяют заключить, что разработка и исследование новых фитопрепаратов, обладающих антикоагулянтной активностью являются достаточно обоснованными и необходимыми. В этом отношении, изучение фармакологической активности фитоекстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova позволит выяснить возможности применения этого экстракта с целью лечения и профилактики тромбозов и тромбоземболий.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика объектов исследования, приведено описание методов исследования.

Объектом исследования явилось растение *Chondrilla Laticoronata* Leonova из семейства Compositae [БЭС, 1957; Флора Кирг. ССР, 1965]. Для изучения фитохимического состава использовались надземные части растения, из которых были получены водные и спиртовые извлечения с использованием фармакопейных методов. Водные извлечения в дальнейшем использовались для изучения антикоагулянтной активности фракции полифенолов.

В экспериментах по изучению фармакологических свойств *Chondrilla Laticoronata* Leonova использовали настойку из надземных частей растения, приготовленную фармакопейным методом перколяции. В качестве экстрагента использовался 40 % этанол [ГФ XI, 1987].

Экспериментальная часть работы выполнена на 161 белых беспородных крысах и 148 белых лабораторных мышках обоего пола.

Для решения поставленных задач и объективной оценки полученных результатов были использованы современные *методы научных исследований* - фармакологические, фармакогностические, фитохимические, физиологические, биохимические, патофизиологические, гистологические и морфологические методы исследования.

Аминокислотный состав *Chondrilla Laticoronata* Leonova определяли на аминокислотном анализаторе Hewlett-Packard 1090 с автоинжектором и детекцией в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Острую токсичность фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova определяли на 46 белых беспородных крысах - самцах массой 180-210 г, при однократном внутривентральном введении [Беленький М.Л., 1963].

Хроническую токсичность фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova изучали на 40 белых беспородных крысах-самцах при ежедневном пероральном введении фитоэкстракта в течение 1, 2 и 3 месяцев. Опыты по изучению токсикологических характеристик изучаемого фитоэкстракта проводились в соответствии с рекомендациями информационно-методического пособия ФК ДЛО и МТ МЗ КР «Доклиническое изучение общетоксического действия новых лекарственных веществ» [Бишкек, 2001].

При исследовании влияния фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на *функции центральной нервной системы* были изучены поведенческие реакции экспериментальных животных. Для оценки ориентировочно-исследовательского поведения животных использовалась методика «открытого поля» [Воронина Т.А. и соавт., 1982]. В течение двухминутного пребывания крыс в «открытом поле» регистрировалось: число перемещений из квадрата в квадрат (горизонтальные перемещения), число вставаний на задние лапки - вертикальные перемещения (локомоции), число заглядываний в отверстия, число умываний (груминг) и количество дефекаций.

Изменения координации движения животных оценивались с помощью теста вращающегося стержня [Раевский К.С., 1976]. Состояние ориентировочных рефлексов у животных изучалось в опытах с использованием теста «залезание на сетку»; рефлекс положения оценивался по тесту «бокового положения». Критерием эффекта служила утрата рефлекса положения при помещении животного на спину на протяжении двух минут [Хабриев Р.У., 2005].

Состояние *сердечно-сосудистой системы* изучали с помощью электрокардиографии (ЭКГ) во втором отведении без наркоза с использованием компьютерной приставки в виде комплекса «Поли - Спектр - 8 /В» при скорости регистрации 200 мм/сек и соответствии 1 мВ-20 мм.

О состоянии *периферической крови* экспериментальных животных судили по количеству эритроцитов и лейкоцитов (подсчет в камере Горяева), тромбоцитов и ретикулоцитов (подсчет в мазках крови), окрашенных бриллиантовым крезиловым синим, гемоглобина (измерение на гемоглобинометре ГФ 3).

Биохимические исследования. Программа изучения общетоксического действия фитозектракта из *Chondrilla Laticoronata Leonova* включала биохимические тесты: содержание в сыворотке крови глюкозы оценивалось глюкозооксидазным методом, общего холестерина – по методу Илька и триглицеридов – методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой.

Изучение антикоагулянтной активности in vivo. Антикоагулянтная и ангиопротекторная активности фракций № 1, 2 изучались на 24 мышах массой 20-22 г., при внутрибрюшинном введении испытуемого средства (сумма фракций № 1, 2) в дозе 100 мг/кг подопытной группе мышей, контрольная группа получала физиологический раствор.

Для исследования ангиопротекторной и противоотечной активности *Chondrilla Laticoronata Leonova* опыты проводились на 30 белых беспородных крысах - самках массой 200-230 г. При этом животные подверглись стрессовым воздействиям: путем фиксирования на спине в течение 18 часов, с последующим воздействием барокамерной гипоксии на высоте 5000 метров над уровнем моря в течение 5 часов, в том же фиксированном положении.

Изучение специфической активности Chondrilla Laticoronata Leonova. Для изучения специфического влияния испытуемого фитозектракта на кроветворение была воспроизведена модельная патология у крыс в виде радиационной депрессии кроветворения путем тотального фракционированного α – облучения в дозе 9 Гр. Облучение проводилось на установке РУМ – 17 (напряжение 220 кв, сила тока 16 мА, мощность 120 Р/мин). В серии экспериментов с фракционированным облучением опыты проводились на 45 беспородных белых крысах обоего пола массой 170 – 190 г.

Статистические методы. Полученные данные систематизировались и обрабатывались общепринятыми статистическими методами [Гублер Е.В., 1978; Акынбеков К.У., Абдуллин К.Д., 1999; Котов Ю.Б., 2004] при помощи персонального компьютера с использованием табличного редактора Excel' 2002 с пакетом анализа для Windows XP.

Третья глава «Фармацевтическая характеристика и технология получения фитозектрактов из *Chondrilla Laticoronata Leonova* (сем. Compositae) посвящена разработке технологии получения фитозектракта и методов выделения из изучаемого растения БАВ группы полифенолов, а также характеристике аминопроизводных *Chondrilla Laticoronata Leonova*.

Chondrilla Laticoronata Leonova (сем. Compositae) - многолетнее растение, достигающее в высоту 150 см, ветвистое от основания с тонкими прутьевидными светло-зелеными ветвями. Ареалом распространения *Chondrilla Laticoronata* Leonova из семейства сложноцветные являются страны Центральной Азии, Афганистан, север Пакистана и Ирана. *Chondrilla Laticoronata* Leonova произрастает преимущественно на пустынных и полупустынных землях, степях. Род насчитывает 22 вида. В Кыргызстане известны 9 видов рода *Chondrilla*, которые распространены практически на всей территории Кыргызской Республики [БЭС, 1957; Флора Кирг. ССР, 1965].

Сбор надземных частей *Chondrilla Laticoronata* Leonova осуществлялся в Чуйской области в конце июня, в сухую погоду, в середине дня.

Для приготовления спиртового извлечения *Chondrilla Laticoronata* Leonova в соотношении 1:5 нужная навеска измельченного высушенного ЛРС *Chondrilla Laticoronata* Leonova смачивалась в отдельном закрытом сосуде достаточным количеством экстрагента. Настаивание проводилось в течение 4 суток. После чего набухший материал достаточно плотно укладывалось в перколятор и при открытом спускном кране добавлялось такое количество экстрагента, чтобы слой его над поверхностью составлял 30 - 40 мм. Вытекшая из крана жидкость обратно выливалась в перколятор, затем кран закрывался и оставлялся на 24 ч. После истечения этого срока медленно перколировали, до получения необходимого количества фитоэкстракта.

В результате фармацевтического анализа фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на 40% этаноле определены следующие характеристики:

Описание. Фитоэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova представляет собой подвижную, прозрачную жидкость светло-коричневого цвета, со специфическим запахом.

Содержание спирта этилового: 39,5% (V/V). Испытание проведено в соответствии с ГФ XI [ГФ СССР XI вып. 1, стр. 26].

Сухой остаток: 2,62% [ГФ СССР XI, вып. 2, стр. 148].

Тяжелые металлы: не более 0,001%. Испытание проведено в соответствии с ГФ XI [ГФ СССР XI, вып. 1, стр. 165].

Методы выделения БАВ группы полифенолов из Chondrilla Laticoronata Leonova. Для получения полифенолов для исследований антикоагулянтной активности использовался метод тонкослойной хроматографии.

В водной вытяжке *Chondrilla Laticoronata* Leonova были обнаружены кумариновая, кофейная, бензойная, олеановая, хлорогеновая, феруловая, гидроферуловая, галловая, урсоловая, олеиновая, лимонная, кофеиновая, ванилиновая кислоты. Их Rf в шести системах растворителей, цвет в УФ, окраска при опрыскивании ДСК полностью совпадали с таковыми

соответствующих свидетелей, что даст основание предварительно их идентифицировать.

Далее с целью получения обнаруженных соединений в макроколичествах, экстракт подвергался препаративному разделению на тонком слое силикагеля, с использованием указанной системы растворителей, затем после просушки собирали каждую зону в отдельности и экстрагировали этанолом. Этанол выпаривали под вакуумом, чистоту полученных фракций контролировали двухмерным хроматографированием, после чего подвергали испытаниям на биоактивность.

Характеристика аминокислотных производных Chondrilla Laticoronata Leonova. Аминокислотный состав *Chondrilla Laticoronata Leonova* характеризуется данными, которые представлены в рисунке 1.

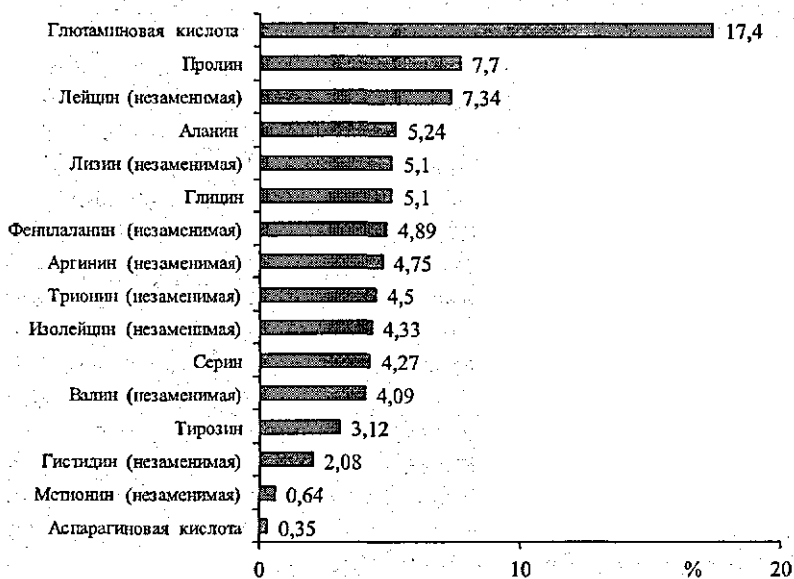


Рис. 1. Аминокислотный состав сырья *Chondrilla Laticoronata Leonova*

В результате проведенного анализа установлено, что суммарное содержание незаменимых аминокислот в изучаемом растении составило 37,5%, что позволяет считать сырье *Chondrilla Laticoronata Leonova* перспективным источником получения, кроме других биоактивных компонентов, и аминокислот.

В главе 4 «Токсикологическое изучение фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata Leonova* (сем. Compositae)» приведены результаты доклинического изучения токсикологических характеристик и

фармакологических свойств фитозэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova. Острая токсичность определялась на белых беспородных крысах – самцах массой 180-210 г. Изучаемый фитозэкстракт вводился крысам в желудок однократно с помощью шприца и защищенной иглы (с оливой) в количестве 4 мл/кг, 8,5 мл/кг, 13 мл/кг, 17 мл/кг, 21 мл/кг и 25,5 мл/кг на одну особь. Каждая доза изучаемого фитозэкстракта исследовалась на 6 белых беспородных крысах.

В результате ежедневных доклинических наблюдений установлено, что введение фитозэкстракта не вызывало каких либо видимых изменений в их поведении. Летальных исходов в течение 14 дней наблюдения за животными отмечено не было. В связи с этим LD_{50} фитозэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova в пределах испытываемых объемных доз рассчитать не возможно.

Результаты, полученные при изучении острой токсичности изучаемого фитозэкстракта, в соответствии с классификацией опасности веществ по ГОСТ 12.1.007-76, позволяют отнести фитозэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova по степени воздействия на организм к классу мало опасных веществ (VI класс токсичности).

Для изучения хронической токсичности фитозэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova вводился крысам внутрь один раз в сутки в течение 1 – 3 месяцев в дозе 4 мл/кг на одну особь.

Во время исследования учитывались следующие показатели: масса тела животных, общее состояние животных, ректальная температура, изменения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, количество гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, а также некоторые биохимические показатели, характеризующие состояние углеводного, белкового и липидного обменов.

Результаты исследований показали, что общее состояние животных за весь период наблюдений оставалось удовлетворительным. За время проведения эксперимента гибели животных не зарегистрировано. Состояние шерстного покрова оставались без изменений, как у контрольных, так и опытных крыс. Ректальная температура у экспериментальных животных, как опытных, так и контрольных групп оставалась в пределах исходного уровня. Изменений со стороны видимых слизистых оболочек не обнаружено. Особых отклонений в общем состоянии животных, определяемых визуально, не отмечено.

С целью изучения влияния фитозэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на функции центральной нервной системы с использованием методики «открытого поля» [Воронина Т.А. и соавт., 1982] тестирование экспериментальных животных проводилось один раз в месяц в течение трех месяцев. Результаты экспериментов показали, что во все сроки наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровня всех исследованных показателей

поведения крыс в «открытом поле» по сравнению с исходными данными во все периоды наблюдения — 1, 2 и 3 месяца. Однако, все эти изменения поведения крыс опытных групп в «открытом поле» не имели статистически значимых отличий от показателей животных контрольных групп.

Количество гемоглобина во все периоды наблюдения незначительно увеличивалось у животных опытных групп, хотя полученные показатели находились в пределах физиологических колебаний нормы для данного вида животных [Трахтенберг И.М., 1991]. У экспериментальных животных контрольных групп не выявлены существенные изменения содержания гемоглобина, которые оставались на уровне исходных значений и не выходили за пределы видовой нормы. Количество эритроцитов в периферической крови у экспериментальных животных контрольных и опытных групп во все сроки эксперимента оставалось на уровне исходных значений. Уровень ретикулоцитов в периферической крови, как в контрольных, так и в опытных группах, оставался в пределах исходного уровня во все сроки наблюдения.

При исследовании периферической крови у животных контрольных групп количества тромбоцитов во все сроки наблюдений не выходило за рамки физиологических колебаний. У животных опытных групп наблюдалась тенденция к увеличению уровня тромбоцитов в периферической крови во все сроки наблюдения. Наибольший рост количества тромбоцитов выявлялся при трехмесячном введении фитозэкстракта. У экспериментальных животных опытных групп количество лейкоцитов в периферической крови имело тенденцию к увеличению. Установлено, что наибольшее количество лейкоцитов выявлялось у экспериментальных животных, получавших изучаемый фитозэкстракт в течение трех месяцев.

Анализируя полученные данные необходимо отметить, что фитозэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova стимулирует гранулоцитарную и мегакариоцитарную линии кроветворения, что имеет большое значение в лечении лучевой болезни, так как при лучевой болезни прогрессивно уменьшается количество лейкоцитов и тромбоцитов.

При введении фитозэкстракта *Chondrilla Laticoronata* Leonova в дозе 4 мл/кг в течение 1 и 3 месяцев наблюдалось статистически достоверное снижение уровня холестерина и глюкозы, свидетельствующие о влиянии изучаемого фитозэкстракта на липидный и углеводный обмены экспериментальных животных.

Изучение влияния фитозэкстракта *Chondrilla Laticoronata* Leonova на морфологическую структуру внутренних органов экспериментальных животных показало, что в паренхиматозных органах и сердечной мышце у экспериментальных животных, получавших изучаемый фитозэкстракт в течение

одного месяца (30 дней) в дозе 4 мл/кг, не выявлено выраженных признаков нарушения морфологической структуры органов. Следовательно, испытуемый фитоэкстракт в малых дозах не оказывает токсического влияния после 30 дневного введения, что позволяет судить о его малотоксичности.

Однако, при трехмесячном введении (90 дней) фитоэкстракт проявляет умеренную токсичность, которая подтверждается дистрофическими изменениями гепатоцитов и эпителия почечных канальцев (рис. 2,3).

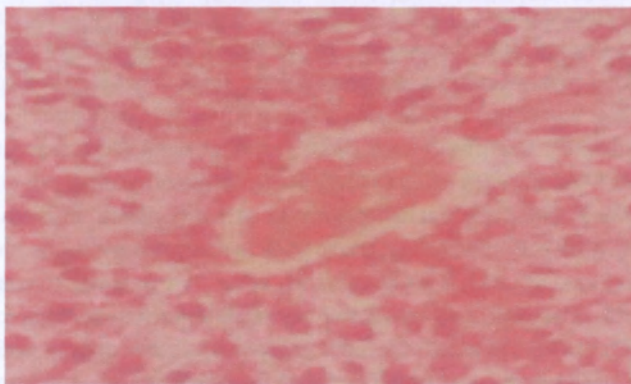


Рис. 2. Печень крысы на 90 день введения препарата. Очаги гиалиново-капельной и гидропической дистрофии гепатоцитов.
Гематоксилин – эозин. Ув. 20 x 15.

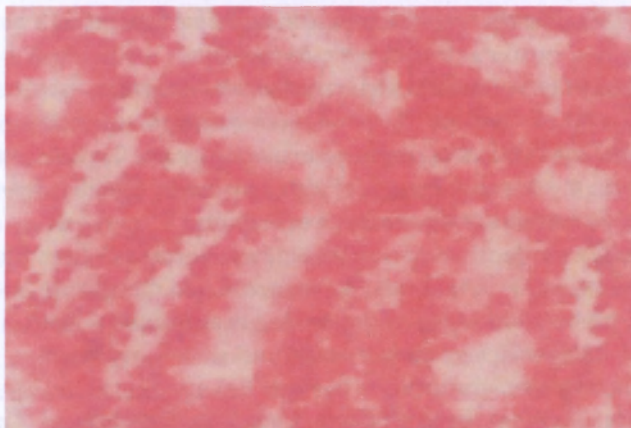


Рис. 3. Почка крысы на 90 день введения препарата. Очаги гидропической дистрофии эпителия проксимальных канальцев.
Гематоксилин – эозин. Ув. 20 x 15.

Глава 5. Исследование фармакологической активности суммы биоактивных веществ *Chondrilla Laticoronata* Leonova (сем. Compositae)

Исследование антикоагулянтной активности Chondrilla Laticoronata Leonova. Для тестирования на наличие антикоагулянтной активности *in vitro* в качестве тест объекта использовалась система растворов фибриногена и тромбина. Время образования фибринового сгустка служит мерой активности испытуемых веществ. В этих опытах использовались реагенты – фибриноген бычий (производства Каунасского завода биопрепаратов), из которого готовили 1% раствор в 0,9 % растворе хлорида натрия; тромбин лиофилизированный, из которого готовили 0,2% раствор в изотоническом растворе хлорида натрия, а также испытуемые ингредиенты фитоекстракта, растворенные в дистиллированной воде с добавлением карбоната натрия до нейтральной реакции. Результаты тестирования полифенолов, выделенных из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, на наличие антикоагулянтной активности *in vitro*, отражены в таблице 1.

Из таблицы 1. видно что в контрольной пробирке при добавлении тромбина к раствору фибриногена образуется сгусток фибрина в течении 4-5 минут. В аналогичных условиях, но при внесении в пробирку раствора танина сразу выпадает осадок. В опытных пробирках время появления фибрина зависит от активности фракций. Так, исходный экстракт удлиняет время коагуляции на более чем 10 минут, а фракции № 1 и 2 блокируют образование фибрина необратимо, фракция № 3 проявляет умеренную антикоагулянтную активность, а у остальных фракций антикоагулянтная активность не выявилась.

Таблица.1 - Влияние полифенолов, выделенных из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, на время образования фибринового сгустка *in vitro*

Испытуемые субстанции	Раствор фибриногена (контроль I)	Раствор танина 1 мг/мл (контроль II)	№ фракций							
			Изуч. фито-экстракт	1	2	3	4	5-6	7-11	12
Время образования фибрина (мин.)	4-5	Выпадение осадка	10	20 ^x	20 ^x	12	6	4-5	4-5	4-5

Примечание: 20^x – фибрин не образуется в течение суток.

При проведении дальнейших исследований было установлено, что антикоагулянтная активность первых трех фракций многократно возрастает при хранении их водных растворов в обычных условиях (табл.2.).

Таблица 2 - Динамика изменения антикоагулянтной активности полифенолов, выделенных из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, в процессе хранения

Фракция № 2 (раствор в NaCO₃, рН 6,0 -7,0)	Кол - во изуч. фракции (1% раствор)	Время образования фибрина
Через 2 часа	0,1 мл (1 мг)	20 мин.
Через 24 часа	0,1 мл (1 мг)	нет
Через 24 часа	0,04 мл (0,4 мг)	50 мин.
Через 48 часов	0,04 мл (0,4 мг)	нет
Через 7 дней	0,04 мл (0,4 мг)	нет
Через 7 дней	0,02 мл (0,2 мг)	Через 4 часа слабо помутнение
Фракция № 1 (раствор в NaCO₃, рН 6,0 -7,0)	Кол - во изуч. фракции (1% раствор)	Время образования фибрина
Через 2 часа	0,1 мл (1 мг)	20 мин., мелкие хлопья
Через 24 часа	0,1 мл (1 мг)	60 мин., мелкие хлопья
Через 7 дней	0,04 мл (0,4 мг)	Фибрина нет
Через 7 дней	0,02 мл (0,2 мг)	Через 4 часа слабо помутнение
Танин (раствор в NaCO₃, рН 6,0 -7,0)	Кол - во изуч. фракции (1% раствор)	Время образования фибрина
Через 2 часа	0,04 мл (0,4 мг)	Осаждение фибриногена
Через 24 часа	0,04 мл (0,4 мг)	Осаждение фибриногена

Из таблицы 2 видно, что фракция № 2 в дозе 1 мг в течение двух часов после приготовления раствора удлинит время образования тромбина до 20 минут, а через сутки та же доза подавляет эту реакцию необратимо.

Та же закономерность обнаруживается при уменьшении дозы изучаемой фракции полифенолов до 0,4 мг. Через 7 суток эффективная доза уменьшается до 0,2 мг. Аналогичное положение отмечается в отношении фракции № 1, одновременно выполненный в качестве контроля опыт с раствором танина дает отрицательный результат.

Эффект возрастания активности изучаемой фракции полифенолов в процессе их хранения в обычных условиях, по-видимому объясняется процессом окислительной полимеризации [Velioglu Y.S. at all, 1998; Siebert K.J., 1999; Barclay L. R., 2003; Гробов А.М. и соавт., 2005; Тихонов И.В., 2009].

В заключение следует отметить, что в эфирной фракции обнаруживается антикоагулирующая активность. Данный эффект обусловлен присутствием в смеси трех фракций отдельных соединений, которые в чистом виде по силе эффективности вдвое превосходят сумму фенолкарбоновых кислот.

Антикоагулянтная и ангиопротекторная активности фракций № 1, 2 изучались на 24 мышях массой 20–22 г., которые были поделены на

контрольную и подопытную группы. Испытуемые средства (сумма фракций № 1, 2) вводились внутривентриально в дозе 100 мг/кг подопытной группе мышей, контрольная группа получала физиологический раствор. Затем животные забивались путем декапитации до и спустя 1, 6, 24 часов. При этом кровь собиралась в объеме 1 мл и определялось время свертывания крови. Результаты исследования влияния фракций № 1 и 2 на коагуляцию крови представлены в рисунке 6.

Полученные данные свидетельствуют, что сумма фракций № 1 и 2 при внутривентриальном введении вызывает удлинение времени свертывания крови более чем в 2-3 раза.

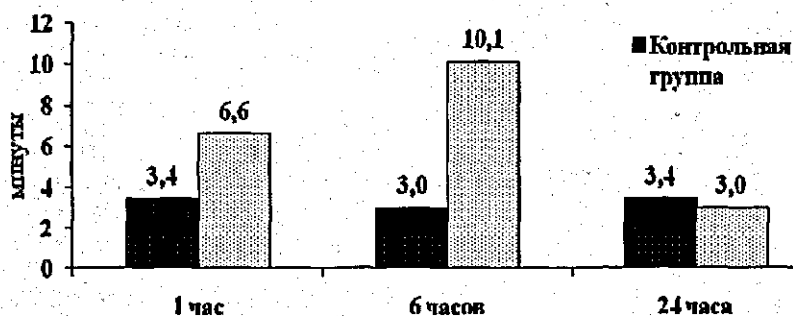


Рис. 4. Влияние полифенолов, выделенных из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, на время свертывания цельной крови

Необходимо подчеркнуть, что представленные данные являются предварительными и, прежде всего, свидетельствуют о существующей возможности получения из *Chondrilla Laticoronata* индивидуальных фенолкарбоновых кислот, а также их комплексов в виде суммы трех соединений, которые, как в условиях модельных опытов, так и при введении в организм способны существенно изменять коагулирующие свойства крови путем инактивации фибриногена. Основной особенностью их противосвертывающих свойств является усиление их активности в процессе окисления.

Влияние фитозекстракта Chondrilla Laticoronata Leonova на систему кроветворения при лучевой болезни. В серии экспериментов с фракционированным облучением опыты проводились на 45 беспородных белых крысах обоего пола, подвергнутых 3-х кратному фракционированному х-облучению в суммарной дозе 9 Гр (2+3+4 Гр).

В результате исследований у экспериментальных животных контрольной группы на 5-й и 15-й дни после окончания х-облучения клеточность костного мозга прогрессивно снижается от 100×10^6 до 20×10^6 и 10×10^6 соответственно.

На 25-й и 35-й дни течения эксперимента отмечается постепенное увеличение числа миелокарицитов. Однако к концу срока

количество достигает 50×10^6 , что составляет 50% от исходного уровня. В опытной группе, животные которые получали фитозэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, темпы роста миелокариоцитов значительно превышают значения контрольной группы. Так, на 15-й день опытов количество миелокариоцитов составляло 25×10^6 . На 25-й день наблюдений общее число клеток костного мозга составляет 45×10^6 , а в контрольной группе - 25×10^6 (рис.5).

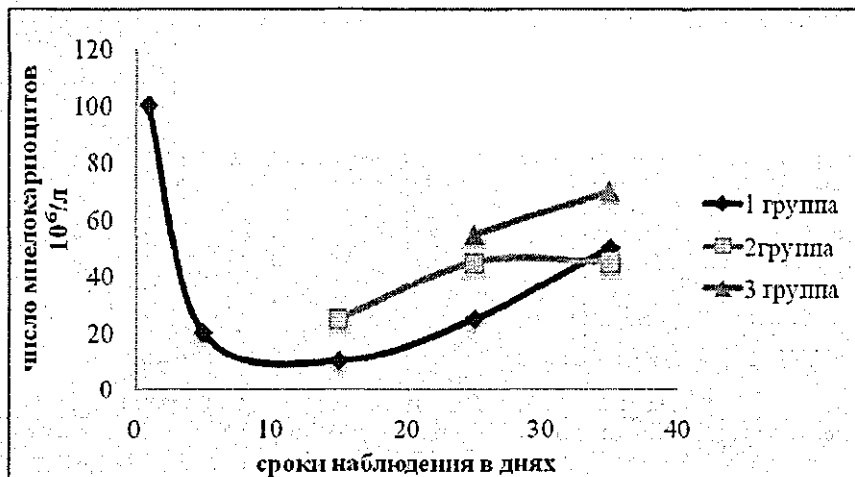


Рис. 5. Влияние фитозэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на темпы прироста миелокариоцитов при фракционированном х-облучении

У экспериментальных животных, получавших испытуемый фитозэкстракт в постлучевом периоде, клеточность костного мозга оказалась наиболее высокой и на 25-й и 35-й дни достигала показателей 55×10^6 и 65×10^6 соответственно.

При исследовании общего количества лейкоцитов периферической крови в группе контроля (1 группа) у экспериментальных животных наблюдается снижение лейкоцитов крови в первые две недели после облучения. Затем, на 25-й и 35-й дни отмечается увеличение числа лейкоцитов и их количество к этому времени достигает 65% от исходного уровня. Аналогичная динамика изменения количества лейкоцитов крови обнаружена и у экспериментальных животных, получавших фитозэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova (2 группа). При этом следует отметить, что на 25-й день течения постлучевого периода число лейкоцитов у них оказалось выше, чем у животных группы контроля.

У экспериментальных животных третьей группы, получавших испытуемый фитоэкстракт в постлучевом периоде, был выявлен наибольший прирост числа лейкоцитов крови на 25-й день опыта.

При исследовании количества эритроцитов крови у трех групп облученных экспериментальных животных установлено, что для всех животных является характерным постепенное развитие картины анемии в течение первых 15-ти дней постлучевого периода. Число эритроцитов у экспериментальных животных, как в контрольных, так и в опытных группах, снизилось и достигало уровня 2^{12} / л (рис.6).

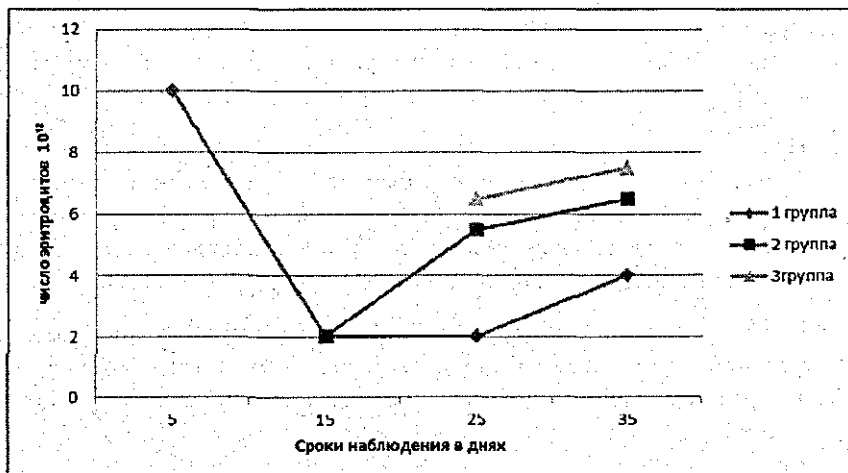


Рис. 6. Влияние фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на темпы прироста эритроцитов при фракционированном х-облучении

У животных контрольной группы низкий уровень эритроцитов сохранялся и на 25-й день наблюдений. Достоверное их увеличение отмечается к концу опыта.

Во второй группе экспериментальных животных, получавших фитоэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova в дозе 4 мл/кг в виде двух курсов, улучшение эритропоза наблюдалось на 25-ые и 35-ые дни опыта.

У экспериментальных животных, получавших испытуемый фитоэкстракт в постлучевом периоде, картина изменения числа эритроцитов в периферической крови была аналогичной таковой у животных второй группы.

Таким образом, обобщая полученные результаты этой серии опытов, можно сделать вывод, что применение фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova при фракционированном и повторном х-облучении у экспериментальных животных значительно ускоряет восстановление миелопоэза в постлучевом периоде.

ВЫВОДЫ

1. Для проведения исследований были получены водные и спиртовые извлечения из *Chondrilla Laticoronata* Leonova. Водные извлечения в дальнейшем использовались для изучения антикоагулянтной активности фракции полифенолов. Из спиртовых извлечений, полученных методами мацерации и перколяции, приемлемым для наших исследований оказался фитокстракт, полученный методом перколяции, который в дальнейшем использовался для его доклинического изучения.
2. При однократном введении фитокстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova по степени воздействия на организм относится к классу мало опасных веществ (VI класс токсичности).
3. При введении в течение 1 месяца фитокстракт из надземных частей *Chondrilla Laticoronata* Leonova не оказывает отрицательного влияния на морфо-функциональное состояние внутренних органов и общего токсического действия на организм животных, что позволяет отнести его к группе малотоксичных препаратов.
4. При длительном (3 месяца) введении фитокстракт из надземных частей *Chondrilla Laticoronata* Leonova проявляет умеренную токсичность, которая подтверждается дистрофическими изменениями гепатоцитов и эпителия почечных канальцев.
5. *Chondrilla Laticoronata* Leonova является ценным сырьем для получения фенолкарбоновых кислот, которые оказывают прямое антикоагулирующее влияние.
6. При фракционированном и повторном α -облучении выявлено, что применение фитокстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova значительно ускоряет восстановление миелопоэза и лейкопоэза у экспериментальных животных в постлучевом периоде.
7. Фитокстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova представляет практический интерес в качестве потенциального лекарственного препарата для фармакопрофилактики и фармакокоррекции тромбозов и тромбэмболий.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Токтоналиева Н.У. Изучение острой токсичности фитопрепарата из травы Хондриллы ширококорончатой [Текст] / Н.У. Токтоналиева, Ж.О. Жумагулова // Наука и новые технологии. - Бишкек, 2007. - № 1 - 2. - С. 89 - 90.
2. Токтоналиева Н.У. Фармакологическая активность фитополифенолов, выделенных из *Chondrilla Laticoronata* Leonova [Текст] / Н.У. Токтоналиева, А.З. Зурдинов, К.М. Максатов // Известия ВУЗов. - Бишкек, 2009. - № 6. - С. 35-38.
3. Токтоналиева Н.У. Современные подходы к антикоагулянтной терапии [Текст] / Н.У. Токтоналиева // Наука и новые технологии. - Бишкек, 2009. - № 7. - С. 33-36.
4. Токтоналиева Н.У. Об антикоагулянтах растительного происхождения [Текст] / Н.У. Токтоналиева // Центрально - Азиатский медицинский журнал - Бишкек, 2010. - № 1 (16). - С. 53-55.
5. Токтоналиева Н.У. Влияние фитопрепарата из *Chondrilla Laticoronata* на структурные изменения в органах животных [Текст] / Н.У. Токтоналиева, А.З. Зурдинов, И.Ж. Сатылганов // Здравоохранение Кыргызстана. - Бишкек, 2010. - № 2. - С. 79-83.
6. Токтоналиева Н.У. Исследование антикоагулянтных и ангиопротекторных свойств растительных полифенолов [Текст] / Н.У. Токтоналиева, А.З. Зурдинов, К.М. Максатов // Фармация Казахстана. - Алматы, 2010. - № 2 (105). - С. 32-33.
7. Токтоналиева Н.У. Характеристика общетоксического действия фитопрепарата из *Chondrilla Laticoronata* [Текст] / Н.У. Токтоналиева // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, 2010. - № 2. - С. 64-66.
8. Токтоналиева Н.У. Фитохимическая характеристика и фармакологическая активность суммы биоактивных веществ *Chondrilla Laticoronata* [Текст] / Н.У. Токтоналиева, А.З. Зурдинов // Известия ВУЗов. - Бишкек, 2010. - № 3. - С. 66-68.

Токтоналиева Наргиза Усенбаевнанын «Chondrilla Laticoronata Leonova нын фармакологиялык касиеттери» деген темада 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология жана 14.04.01 дары жасоонун технологиясы адистиги боюнча фармацевтика илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

РЕЗЮМЕСИ

Өзөктүү сөздөр: Chondrilla Laticoronata Leonova, токсикологиялык мүнөздөмө, кан уюлушуна терс таасир, нурлануудан кийинки мезгилдеги миелопозз жана лейкопозз.

Изилдөө объектиси: Compositae тукумундагы Chondrilla Laticoronata Leonova өсүмдүгү [БЭС, 1957; Кыргыз ССРинин өсүмдүктөр дүйнөсү, 1965].

Изилдөөнүн максаты: Chondrilla Laticoronata Leonova (Compositae тукумундагы) өсүмдүгүнүн жер үстүндөгү бөлүктөрүнөн алынган фитозэкстрактты алуунун технологиясын иштеп чыгуу, фитохимиялык курамын жана фармакологиялык касиеттерин изилдөө.

Изилдөө ыкмалары: фармакологиялык, физиологиялык, биохимиялык, патофизиологиялык, гистологиялык, морфологиялык ыкмалар, статистикалык талдоо жүргүзүү ыкмасы.

Изилдөөнүн натыйжалары: Chondrilla Laticoronata Leonovадан спиртти жана сууну колдонуу менен алуунун технологиясы иштелип чыккан.

Chondrilla Laticoronata Leonovадан алынган фитозэкстрактты 1 ай бою колдонгондо ал жаныбарлардын ички органдарынын морфо-функциялык абалына терс таасир тийгизбей тургандыгы жана жаныбарлардын организминде жалпы терс таасир тийгизбей тургандыгы белгиленди, мунун өзү аны уулуулугу аз заттардын тобуна таандык кылууга мүмкүнчүлүк берет.

Chondrilla Laticoronata Leonovадан алынган фитозэкстрактты узак (3 ай) колдонгондо, ал бир калыптагы ууланууну пайда кылат.

Chondrilla Laticoronata Leonovадан алынып чыкан фенолкарбол кычкылы баалуу сырьё болуп саналат, ал түздөн-түз кан уюшуна тоскол тийгизет. Бөлүп бөлүп жана кайталап х-нурлануу тушунда Chondrilla Laticoronata Leonovадан алынган фитозэкстрактты колдонуу нурлануудан кийинки мезгилде жаныбарлардын миелопоззинин жана лейкопоззинин өз калыбына келтирүүнү олуттуу тездетет. Chondrilla Laticoronata Leonovадан алынган фитозэкстракт кан уюлушу менен тромбоэмболиялардын алдын алуу жана фармакокоррекциясы үчүн потенциалдуу дарылык каражат катары практикалык кызыгууну пайда кылат.

Илимий жаңылыгы. Chondrilla Laticoronata Leonova дан алынган фитозэкстракттын фитохимиялык курамы жана узак мөнөтөө колдонгондо

уулуулугу биринчи жолу изилденип чыкты, анын фармакологиялык ар-тарاپтуу активдүүлүгү аныкталды.

X-нурлануунун тоталдуу фракцияланышы аркылуу кан пайда кылуунун радиациялык депрессиясы түрүндөгү моделдик патологиянын шарттарында *Chondrilla Laticoronata Leonova* дан алынган фитоэкстракттын кан пайда кылуу системасына тийгизген таасири изилденген.

Колдонула турган жери: фармация, фармакология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Токтоналиевой Наргизы Усенбаевны на тему
«Фармакологические свойства *Chondrilla Laticoronata Leonova*» на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и
14.04.01 – технология получения лекарств

Ключевые слова: *Chondrilla Laticoronata Leonova*, токсикологическая характеристика, антикоагулирующее действие, влияние на миелопоэз и лейкопоэз в постлучевом периоде.

Объект исследования: растение *Chondrilla Laticoronata Leonova* из семейства Compositae [БЭС, 1957; Флора Кирг. ССР, 1965].

Цель исследования – разработка технологии получения, изучение фитохимического состава и фармакологических свойств фитоэкстракта из наземных частей растения *Chondrilla Laticoronata Leonova* (сем. Compositae).

Методы исследования: фармакологические, физиологические, биохимические, патофизиологические, гистологические, морфологические, метод статистического анализа.

Результаты исследования. Разработана технология получения спиртового и водного извлечений из *Chondrilla Laticoronata Leonova*.

Установлено, что при введении в течение 1 месяца фитоэкстракт из *Chondrilla Laticoronata Leonova* не оказывает отрицательного влияния на морфо-функциональное состояние внутренних органов и общего токсического действия на организм животных, что позволяет отнести его к группе малотоксичных препаратов. При длительном (3 месяца) введении фитоэкстракт *Chondrilla Laticoronata Leonova* проявляет умеренную токсичность.

Chondrilla Laticoronata Leonova является ценным сырьем для получения фенолкарбоновых кислот, которые оказывают прямое антикоагулирующее влияние. При фракционированном и повторном x-облучении выявлено, что применение фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata Leonova* значительно ускоряет восстановление миелопоэза и лейкопоэза у животных в постлучевом

периоде. Фитоэкстракт из *Chondrilla Laticoronata* Leonova представляет практический интерес в качестве потенциального лекарственного препарата для фармакопрофилактики и фармакокоррекции тромбозов и тромбозмболий.

Научная новизна. Впервые изучены фитохимический состав, острая и хроническая токсичность фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova, определен спектр его фармакологической активности.

В условиях модельной патологии в виде радиационной депрессии кроветворения путем тотального фракционированного x - облучения изучено влияние фитоэкстракта из *Chondrilla Laticoronata* Leonova на систему кроветворения.

Область применения: фармация, фармакология.

SUMMARY

On the thesis of Toktonalievа Nargiza Usenbaevna on «Pharmacological properties *Chondrilla Laticoronata* Leonova» for an academic degree in pharmaceutical sciences on the speciality 14.03.06 - pharmacology, clinical pharmacology and 14.04.01 - technology of drugs

Key works: *Chondrilla Laticoronata* Leonova; toxicological characteristics, anticoagulant effects, effects on myelopoiesis and leucopoiesis in the postradiation period.

Research object: herb *Chondrilla Laticoronata* Leonova from Compositae family [BED, 1957; Flora of the Kyrgyz SSR, 1965].

Research objective – development of the technology for manufacturing, study of phytochemical composition and pharmacological properties of phytoextracts from the aerial parts of the plant *Chondrilla Laticoronata* Leonova (Compositae family).

Research methods: pharmacological, physiological, biochemical, pathophysiological, histological, morphological, the method of statistical analysis.

Research outcomes. The technology was developed for obtaining alcohol and water extracts from *Chondrilla Laticoronata* Leonova.

It was found out that the administration of phytoextracts *Chondrilla Laticoronata* Leonova within 1 month has no negative effect on the morpho-functional state of internal organs and general toxic effects on the body of animals that allows us to refer it to a group of low-toxicity drugs. While long-term (3 months) administration, the *Chondrilla Laticoronata* Leonova phytoextracts is moderately toxic.

Chondrilla Laticoronata Leonova is a valuable raw material for phenol carbonic acids, which have a direct anticoagulant effect. During fractionated and repeated x-irradiation it was revealed that the use of phytoextracts from *Chondrilla*

Latiocoronata Leonova significantly accelerates recovery of myelopoiesis and leykopoeza of animals in the postradiation period. Phytoextracts from Chondrilla Latiocoronata Leonova is of practical interest as a potential drug for pharmacoprophylaxis and pharmacocorrection of thrombosis and thromboembolism.

Scientific novelty. For the first time the phytochemical composition, acute and chronic toxicity of the phytoextracts Chondrilla Latiocoronata Leonova were investigated, the spectrum of its pharmacological activity was defined.

In a model pathology conditions in the form of radiation depression of hematopoiesis by a total fractionated x-irradiation the phytoextracts from Chondrilla Latiocoronata Leonova influence on hematosi system was investigated.

Application field: pharmacy, pharmacology.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Jury', is located to the right of the 'Application field' text.