

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib 30.03. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИГА БИОМАЙСАНИНГ ТАЪСИРИ**

03.00.01 – Биокимё

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstracts of doctor of philosophy (PhD)

Азизова Дилзода Маратовна

Экспериментал атеросклероз ривожланишининг молекуляр
механизмларига Биомайсанинг таъсири 3

Азизова Дилзода Маратовна

Влияние Биомайса на молекулярные механизмы развития
экспериментального атеросклероза 23

Azizova Dilzoda Maratovna

Effect of Biomaysa on molecular mechanisms of development of
experimental atherosclerosis 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib 30.03. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИГА БИОМАЙСАНИНГ ТАЪСИРИ**

03.00.01 – Биокимё

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.2.PhD/Tib603 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сабирова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозғоғистон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув биносининг мажлислар зали. Тел/факс (+998971) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (№ ___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел/факс (+998978) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И.Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Ж.Эрматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Д.Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш қошидаги Бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Атеросклероз - липидлар алмашинувининг бузилиши натижасида келиб чиқувчи йирик ҳамда ўрта калибрли артериялар интимасида холестериннинг тўпланиб қолиши ва унга жавобан томирлар интимасида бириктирувчи тўқималар реактив пролиферацияси юз берадиган сурункали касалликдир. Дунёда юрак қон томир касалликлари (ЮҚТК), асосан юрак инфаркти касаллиги (ЮИК), энг кўп тарқалганлиги билан ажралиб туради. «...ўлим сабабларининг 50%дан кўпроқ улуши айнан ЮИК тўғри келади. Энг ачинарлиси, аҳолининг ёш ва меҳнатга лаёқатли қатламининг ЮИК кассаланиш даражаси ва ўлим кўрсаткичлари сезиларли даражада ошиб бормоқда...»¹. Шу сабабдан, ЮИКнинг олдини олишга ва даволашга қаратилган чора - тадбирлар ишлаб чиқиш давлат аҳамиятига эгадир. Атеросклерознинг профилактикаси, клиник олди ташхислаш ва даволашнинг юқори самарали усуллари ишлаб чиқиш, ҳозирга қадар долзарб ҳамда мураккаб илмий ва тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Гиперхолестеринемияни глобал ноинфекцион эпидемияга айланиб бораётгани яққол намоён бўлмоқда. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда юрак қон томир тизими касалликларини даволашда биологик фаол қўшимчаларнинг биокимёвий кўрсаткичларга таъсирини баҳолаш бугунги кундаги ечими топилиши лозим бўлган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда экспериментал гиперхолестеринемия ривожланишининг молекуляр механизмларига биологик фаол моддалар таъсири самарадорлигини тадқиқ этишга қаратилган қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Бироқ, афсуски, ушбу жараённинг кўплаб аспекти тўлиғича очиб берилмаган. Бу борада тажрибавий атеросклероз ривожланиши динамикасида липид алмашинуви кўрсаткичларининг ўзгариши ва бу кўрсаткичларга Биомайсанинг таъсирини баҳолаш; тажрибавий атеросклероз ривожланишининг динамикасида апопротеин В миқдорининг ўзгариши ва Биомайсанинг унинг миқдorigа таъсирини баҳолаш; тажрибавий атеросклерозда қоннинг ёғ кислоталари таркиби ўзгариши ва уларга Биомайсанинг таъсирини баҳолаш; тажрибавий атеросклероз ривожланиши динамикасида ва Биомайса билан коррекциялаш жигарнинг морфоструктуравий ўзгаришлари механизмини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари асосида ривожлантириш, турли соматик касалликлар даражасини тарқалишини камайтиришда «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони мувофиқ «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек,

¹ Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний врача общей практики. Кардиология Узбекистана 2006;(1):17-20

тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида қон томир тизими касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ҳисобида атеросклероз касалликлари ва ногиронлик даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда атеросклероз ривожланишига турли дори воситалари таъсирининг молекуляр-хужайравий механизмининг ўрганишга бағишланган замонавий тадқиқотлар танланган муаммонинг кўп қирралилигини, уни даволашда қўлланиладиган дори воситасиларининг кўплиги ва ушбу касалликнинг мураккаб патогенези туфайли уларнинг етарлича самара бермаётганлиги билан боғлиқлигини кўрсатди. Шу сабабли ҳам ўзимизда ишлаб чиқарилган дори воситаларининг, хусусан, буғдой уними асосида тайёрланган биологик фаол қўшимчаларнинг (БФҚ) патогенетик ва молекуляр таъсир механизмлари етарлича ўрганилмаган (Родионова Н. С., 2013; Шпагина Л. А., 2008; Оганов Р. Г., 2009). Хориж олимларининг тадқиқотлари натижаларига кўра, тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталарнинг қондаги миқдори ва апополипротеинлардаги нисбати уларнинг антиатероген хусусиятига таъсир кўрсатади. Тўйинган ёғ кислоталари миқдори ошса, ЗПЛПнинг қонда ярим яшаш даври узаяди ва бу, ўз навбатида, уларни оксидланиш ва гликозириллинишига олиб келади, улар томирларда тўпланади ва атеросклероз

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ривожланишига сабаб бўлади (Berger S., Raman G. et al. (2015), Calder P.C., (2009), Teramoto T.,(2013)).

Атеросклерозни даволашнинг замонавий стратегияси қисқа муддатларда холестерин ва липид алмашинув кўрсаткичларини оптимал даражага етказишга йўналтирилган. Чунки липидлар ва холестериннинг юқори концентрацияси макро ва микроангиопатияларга олиб келиши, шунингдек, молекуляр механизмлари кам ўрганилган (Титов В.Н., 2013), аполипопротеин рецепторларига шикастловчи таъсир кўрсатади. IAS томонидан 2014 йилда нашр қилинган «Дислипидемияни даволаш бўйича умумий тавсиялар» да зичлиги паст липопротеинлар холестеринининг (ЗПЛП ХС) оптимал миқдори, экспертларнинг турли гуруҳлари ўз қўлланмаларида, холестерин концентрациясини хавф категорияларига мувофиқ мақсадли кўрсаткичлари ўрнатилганлиги таъкидланади. Бирламчи профилактика учун АТР III (НСЕР 2002) кам хавфли шахслар учун ЗПЛП ХС кўрсаткичини 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)дан камроқ, ўртача хавфли шахсларга 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) дан камроқ, юқори хавфли шахсларга 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)дан камроқ миқдорда белгиланган. Турли давлатларда бу кўрсаткичлар фарқ қилиши мумкин, популяцион хавф камроқ бўлган Япония аҳолиси учун миллий кўрсатмалар зичлиги паст липопротеиннинг концентрацияси мақсадли кўрсаткичларини 160 мг/дл дан камроқ (кам хавф), 140 мг/дл дан камроқ (ўртача ва ўртача-юқори хавф) ва 120 мг/дл дан камроқ (юқори хавф) миқдорда ўрнатилган (Teramoto T. et al., 2013, Teramoto T. et al., 2012).

Ўзбекистонда озиқ-овқат маҳсулотларининг озиқавий ва биологик қиймати, уларнинг касалликларни даволашда самарадорлиги исботланган (Шайхова Г.И., 1993, 1999, 2004, 2017, 2018; Саломова Ф.И., 2004, Азизова Ф.Л, 2004, 2006; Эрматов Н.Ж., 1999, 2004, 2016, 2018, 2019; Б.Б.Рахимов, 2015, 2018; Алимухамедов Д.Ш., 2017, 2018), бироқ, Биомайсани экспериментал атеросклерозга таъсири ўрганилмаган.

Юқорида баён қилинганларга кўра атеросклерозни даволаш учун ўсимликлардан тайёрланган маҳаллий дори воситаларининг таъсир қилиш механизмини молекуляр-хужайравий комплекс тадқиқ қилиш амалий тиббиёт учун биринчи даражали аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1800232 «Айрим патологик ҳолатларнинг ривожланишини молекуляр-хужайравий механизмлари ва уларни коррекциялаш» (2019-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий атеросклероз ривожланиши молекуляр механизмларига биологик фаол қўшимча Биомайса таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий атеросклероз ривожланиши динамикасида липид алмашинуви кўрсаткичларининг ўзгариши ва бу кўрсаткичларга Биомайсанинг таъсирини баҳолаш;

тажрибавий атеросклероз ривожланишининг динамикасида апопротеин В миқдорининг ўзгариши ва Биомайсанинг уни миқдорига таъсирини баҳолаш;

тажрибавий атеросклерозда қоннинг ёғ кислотаси таркиби ўзгаришини ва уларга Биомайсанинг таъсирини баҳолаш;

тажрибавий атеросклероз ривожланиши динамикасида ва Биомайса билан коррекциялашда жигарнинг морфоструктуравий ўзгаришларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Шиншилла зотиға мансуб вазни 2400-3000 грамм бўлган 60 та тажрибавий гиперхолестеринемияли куёнлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида эскпериментал гиперхолестеринемиянинг ривожланишининг молекуляр механизмларига Биомайсанинг таъсирини баҳолаш учун тажрибавий гиперхолестеринемияли куёнларнинг биокимёвий тадқиқотлар учун қон зардобини олинган, морфологик тадқиқотлар учун жигар бўлакчалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда биокимёвий, физиологик (патологияни моделлаш), морфологик ҳамда статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида липопротеинлар холестерини ва атороген аполипопротеинлар миқдорини меъёрий даражаға пасайишиға Биомайсанинг коррекцияловчи таъсири исботланган;

тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг динамикасида қоннинг тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталарини таркибий ўзгаришиға Биомайсанинг таъсир механизми исботланган;

тажрибавий гиперхолестеринемия ва Биомайса билан коррекциялашда апопротеин В ва триглицеридлар миқдори орасидаги нисбатнинг ўзаро боғлиқлиги асосланган;

тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида Биомайсанинг гепатопротекторлик таъсири морфологик исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Биомайсанинг тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида биокимёвий ўзгаришларига таъсири комплекс баҳоланган;

тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида апопротеин В миқдори ўзгаришининг липопротеинлардаги холестерин миқдорига боғлиқлиги баҳоланган;

олинган натижалар Биомайсани соғлиқни сақлаш амалиётиға атеросклерозни комплекс даволаш учун тавсия қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг

олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, биокимёвий, физиологик, морфологик ҳамда статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, шунингдек, тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг молекуляр механизмларига Биомайсанинг таъсирини баҳолашда янгича ёндашув тизими натижалари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг назарий аҳамияти тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида апопротеин В ўрни ва липопротеидлар холестерини, ёғ кислота таркибининг ўзгариши ва бу жараёнларга Биомайсани коррекцияловчи таъсирини аниқлашдан иборатлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти апопротеин В ва қон зардобда ёғ кислоталари миқдорини баҳолаш атеросклерозни ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг механизмларига Биомайсанинг таъсири бўйича олинган илмий натижалар асосида: «Ёғ кислотлар миқдори ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда гиперлипидемияни коррекция қилишнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 апрелдаги 8н-д/71-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма гиперлипидемияда ёғ кислоталари миқдори ўзгаришининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда касалликни диагностика қилиш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берганлиги билан изоҳланади;

экспериментал атеросклероз ривожланишининг молекуляр механизмларига Биомайсанинг таъсири бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент давлат стоматология институтининг марказий илмий тадқиқот лабораторияси ва Тошкент фармацевтика институти амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 июндаги 8н-з/115-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши атеросклероз билан хасталанган беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга, даволаш усулларини такомиллаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда, жумладан, 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган

илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Атеросклероз ривожланишининг замонавий тушунчалари»** деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётлардаги мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган ва атеросклерознинг ривожланиш механизмлари ва уни даволаш тамойиллари ёритилган, тадқиқотлар тизимлаштирилган, бу муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Гиперхолестеринемия ривожланишининг молекуляр механизмлари ва уни коррекциялашнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар, тажриба материалларининг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган.

Тажриба материалларининг тавсифи. Тажрибалар вазни 2500-3000 грамм бўлган Шиншилла зотли 60 та эркак қуёнларда ўтказилиб, тажриба мақсади ва даволаш усулларига кўра улар, 5 та гуруҳга бўлинган (ҳар бирида 12 та қуён): 1 чи (назорат) гуруҳ – интакт қуёнлар; 2 чиси – моделлаштирилган тажрибавий гиперхолестеринемияли хайвонлар; 3 чиси – тажрибавий гиперхолестеринемияли статин билан коррекцияланган; 4 чиси – тажрибавий гиперхолестеринемияли Биомайса билан коррекциялаш; 5 чиси – тажрибавий гиперхолестеринемияни статин ва Биомайса билан коррекциялаш. Тажрибавий гиперхолестеринемия модели 2 ой давомида ҳар куни қуёнлар ошқозонига тана вазнининг 1 кг ига 0,2 гр холестерин юборилиб шаклланди (Аничков Н.Н., Халатов С.С., 1913). Тажриба хайвонлар холестерин юборилгандан 2 ойдан сўнг даволанди. Статин сифатида ультроксдан (Nobel Pharm) фойдаланиб, 30 кун давомида 0,6 мг/кг миқдорда, Биомайса – 30 кун давомида 142 мг/кг миқдорда юборилди. Биомайса буғдой ўсимтаси бўлиб, “ORION-SKORPION” МЧЖ фирмаси томонидан тақдим этилган. Текширилган препаратлар ошқозонга атравматик зонд ёрдамида ҳар куни эрталаб ва кечки пайтда қуён вазнига мос миқдорда юборилди. Тадқиқот объекти сифатида қон зардоби олинди.

Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланилган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенциясига» мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1986).

Тажрибавий атеросклероз ривожланиш динамикаси ва уни коррекциялашда (ҳар 20 кунда) қон зардобиди липид алмашинуви кўрсаткичлари (умумий холестерин (УХС), зичлиги жуда паст липопротеин (ЗЖПЛП), зичлиги паст липопротеин (ЗПЛП), зичлиги юқори липопротеинлар (ЗЮЛП) холестерини, триглицеридлар) “Humen” фирмаси биолатестлари ёрдамида Кардиология илмий-амалий марказида аниқланди ва атерогенлик коэффициенти (КА) ҳисобланди.

Апо В миқдори биокимёвий автоматлаштирилган Architect C8000 (Abbott, АҚШ) анализаторида иммунотурбидиметрия усули билан баҳоланди.

Қон зардобининг ёғ кислота таркиби Олимпия қўмитаси қошидаги Республика илмий-амалий марказининг илмий лабораториясида газ хроматографли учталиқ квадруполли хромато-масспектрометрда (IX-MC/MC) TRACE 1310TSQ 8000 ва CTC Triplus RSH фирмаси Thermofisher Scientific (АҚШ) роботлаштирилган автосэмплерда аниқланди.

Ўсимлик маҳсулоти бўлган Биомайса препарати ва статин ультроксни таққослаш мақсадида Республика патологик анатомия марказида профессор Р.И.Исраилов раҳбарлигида жигарнинг морфологик тадқиқотлари ўтказилди. Гистологик кесимлар микротомда 5-8 мкм қалинликда тайёрланди ва гематоксилин ва эозин ҳамда Ван-Гизон билан бўялди. Кесмалар ёруғлик микроскопида ўрганилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш «Statistica for Windows 7.0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди, хатолик эҳтимоллиги (p) ҳисобланди, статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида $p < 0,05$ ишончлилик даражаси олинди.

Диссертациянинг **«Тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида липид алмашинув кўрсаткичларининг ўзгариши»** деб номланган учинчи бобида тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланиши динамикасида қон зардобиди липид алмашинув кўрсаткичларининг ўзгариши ва жигарнинг морфологик ўзгаришлари кўриб чиқилди.

Интакт ҳайвонлар қон зардобиди умумий холестерин миқдори $71,8 \pm 0,78$ мг/дл бўлди. Қуёнлар организмига холестерин киритилганининг 20 - кунда умумий холестерин миқдори интакт ҳайвонларга нисбатан 2,45 марта ошганлиги аниқланди. Тажрибанинг кейинги муддатларида (40-, 60-, 70-, 80- ва 90- кунлар) умумий холестерин миқдори интакт ҳайвонларга нисбатан 3,2; 4,1; 4,2; 4,3 ва 4,4 мартага ишончли ортди. Бу маълумотлар тажриба ҳайвонларда гиперхолестеринемиянинг мўътадил ривожланганлигини кўрсатади.

Интакт ҳайвонларда ЗЮЛ ХСнинг ўртача миқдори $26,7 \pm 0,98$ мг/дл бўлди. Гиперхолестеринемиянинг ривожланиш динамикасида қонда ЗЮЛП ХС миқдори камайди. Тажрибанинг 20-, 40-, 60-, 70-чи кунларида унинг миқдори интакт ҳайвонларга нисбатан 21,35, 22,4, 33,4, 39,3%га камайди.

Тажрибанинг 80- ва 90- кунларида ЗЮЛП ХС миқдорининг яққол пасайиши кузатилди. Тадқиқотнинг бу муддатларида улар интакт хайвонларга нисбатан 2,0 ва 2,3 марта пасайди.

Тажрибанинг барча муддатларида интакт хайвонларга нисбатан ЗЖПЛП ХС миқдорининг кўпайиши кузатилди. 20-, 40- ва 60- кунларда унинг ошиши интакт хайвонларга нисбатан 1,87 дан 2,4 мартагача бўлди. Хайвонларни 80 ва 90 - кун давомида холестерин билан боқиш ЗЖПЛП ХС миқдорининг яққол ошишига олиб келди, бу ошиш интакт хайвонларга нисбатан 5,2 ва 5,5 марта бўлди.

Тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг барча муддатларида ЗПЛП ХС миқдорининг кескин ошиши аниқланди. Тадқиқотнинг 20 кунда унинг миқдори интакт гуруҳга нисбатан 3,6 мартага ошди. Гиперхолестеринемия ривожланишининг 40-кундан 90 кунгача унинг миқдори интакт хайвонларга нисбатан динамик равишда 5 дан 8,9 мартагача ошди.

Шундай қилиб, гиперхолестеринемиянинг ривожланиш даражасига қараб, ЗЮЛП холестериннинг боғланиши камаяди. ЗЮЛП ХСнинг энг кўп камайиши гиперхолестеринемия ривожланишининг 80-, 90-кунларига тўғри келди. ЗЖПЛП ва ЗПЛПдаги ХС миқдори куёнлар организмига холестерин киритилган дастлабки кунларда кўтарилиб борди. Олинган маълумотлар адабиётлардаги маълумотларга мос келади.

Гиперхолестеринемия ривожланишининг 20- ва 40- кунларида триглицеридлар миқдори интакт хайвонларга нисбатан 1,8 ва 2,3 марта ошди ($27,3 \pm 0,69$ ва $34 \pm 0,6$ мг/дл, назоратда эса $14,6 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Тажрибанинг 70-кундан бошлаб, қон зардобида триацилглицеридлар миқдори кескин ошди ва тажрибанинг 70, 80, 90 - кунларига нисбатан тегишли равишда $46,1 \pm 0,7$; $76,5 \pm 0,55$ ва $80,5 \pm 1,18$ мг/дл ни ташкил этди. Гиперхолестеринемия ривожланишининг 20 - кундан бошлаб, атерогенлик коэффиценти (АК) интакт хайвонларга нисбатан 5,3 мартага ошди. АКнинг энг кўп ошиши тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг 80- ва 90- кунига тўғри келди ва бу ошиш назорат гуруҳига нисбатан 16,5 ва 18,9 мартани ташкил этди.

Шундай қилиб, тажрибавий гиперхолестеринемия холестерин транспортининг бузилиши, томирлар деворига липопроteidларнинг назоратсиз кириши, ЗПЛП молекуласидан холестерин ажралиб чиқиши ва томир мембранаси хужайрасидан чиқарилишининг бузилиши билан кечади, жигарда холестерин сарифланишининг кечикиши атеросклероз пайдо бўлишига олиб келади.

Тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг 20-кунда Апо В миқдори интакт хайвонларга қиёслаганда 1,5 марта ошди. Тажрибанинг 40 - кунда Апо В миқдори тажрибанинг 20-кунига нисбатан 6,8 %га ишончли камайиши қайд этилди, тажриба ривожланишининг 40-кундан 80-чи кунгача Апо В миқдори интакт хайвонларга нисбатан 1,76, 2,1 ва 2,4 марта

ошди. Тажрибавий гиперхолестеринемия 90-кунида унинг миқдори тажрибанинг 80-кунига нисбатан пасайиши аниқланди.

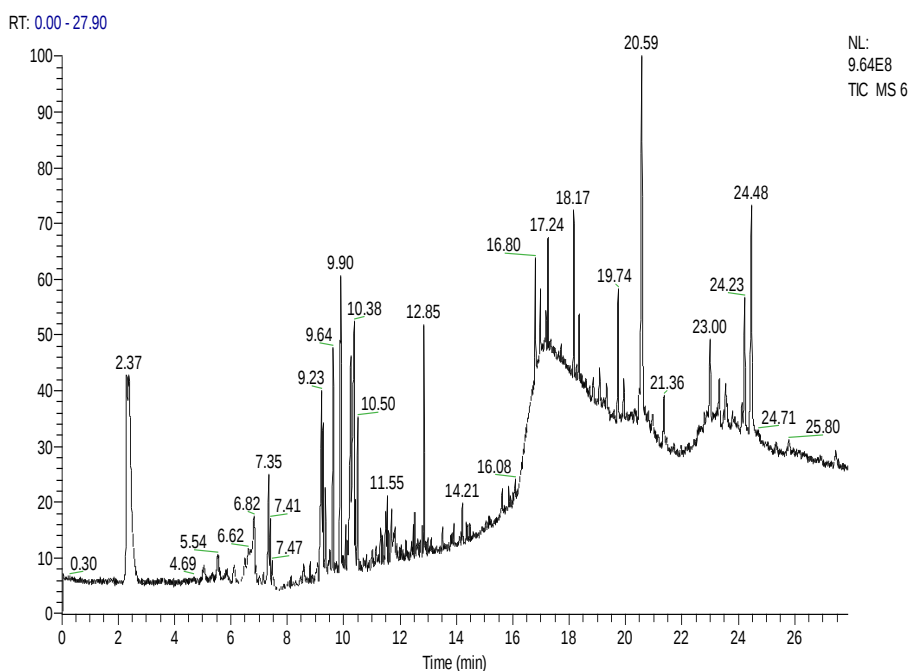
Шундай қилиб, тажрибавий гиперхолестеринемиянинг барча муддатларида, 40- ва 90-кунлардан ташқари, Апо В миқдорининг динамик ортиши содир бўлди. Апо В фракциясининг ортиши Апо В-100-рецептор эндоцитози ва хужайраларга ЗЖПЛП ютилишининг кескин пасайишини кўрсатади (Zheng C. et al., 2010) ва гипертриглицеридемияни шакллантиради.

Липопротеин бўлакчаси таркибига фақат битта молекула аполипопротеин В киришини ҳисобга олиб, липопротеин бўлакчаларини триглицеридлар билан тўйиниш даражасини кўрсаткичи сифатида ТГни Апо Вга нисбати ҳисобланди.

Интакт хайвонларда ТГ/Апо В нисбати 0,18ни ташкил этди. Хайвонлар организмига холестерин киритилганининг 20- чи кундан бошлаб, бу нисбат ишончли равишда ошиб борди. Тадқиқотнинг 20, 40 ва 60-чи кунларида унинг ошиши интакт хайвонларга нисбатан 27,7, 66,6 ва 50%ни ташкил этди. Энг кўп ошиш тадқиқотнинг якуни 80- ва 90- кунларида кузатилиб, интакт хайвонларга нисбатан 2,1 ва 2,5 марта бўлди.

Шундай қилиб, липопротеинларнинг триглицеридлар билан тўйиниши тажриба муддатига боғлиқ, липопротеинларнинг триглицеридлар билан энг кўп тўйиниши, тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишининг 80- ва 90-кунларига тўғри келиши аниқланди.

Тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланиши натижасида қуёнларнинг қон зардобидида ёғ кислоталарнинг таркиби сезиларли даражада ўзгарди.



1-расм. Гиперхолестеринемияли тажрибавий хайвонлар қон зардобидидаги ёғ кислоталар хроматограммаси

Гиперхолестеринемия ривожланган хайвонларда ёғ кислоталарнинг миқдори таҳлил қилинганда, тўйинган ёғ кислоталардан (пальмитин, пальмитоолеин, стеарин ва олеин) назорат гуруҳига нисбатан 56,3, 91,6, 44,7 ва 50,6% га ошди (1-расмга қаранг). Лекин кўп тўйинмаган ёғ кислота (линолен) назорат гуруҳидаги қуёнларга нисбатан 20%га камайди.

Ўтказилган морфологик тадқиқотлар хайвонларнинг тажрибавий гиперхолестеринемия гуруҳида 90-кунга келиб, жигарда дистрофик жараёнлар яққол кўзга ташланди. Барча препаратларда паренхиматоз ёғ дистрофияси манзараси аниқланди: гепатоцитлар ўлчамлари катталашган, шишган бўлиб кўринди, цитоплазмадаги кўплаб майда рангсиз вакуолалар унга ушбу тип дистрофияга хос бўлган вакуоляр кўриниш беради. Айрим ҳолларда ядро қийин ажратиладиган хроматин тузилишга эга бўлиб, бошқа ҳолларда мовий тусдаги ядролар сояси аниқланди. Хужайралар орасидаги чегаралар яққол кўринмади. Ёғлидан ташқари гидропик (баллонли) дистрофия кескин шишган, сийраклашган цитоплазмали ва оптик бўшлиқли гепатоцитлар ҳам аниқланди. Хужайралар контури аниқ ажратилган кариопикноз ва кариолизисли ядролар, асосан, марказда жойлашган. Кучсиз эозинофилли донали цитоплазма қолдиқлари ядролар атрофида ёки хужайра мембраналари бўйлаб жойлашган. Гидропик дистрофия бўлакнинг перипортал қисмларида учради. Тажрибанинг 90-кунида барча хайвонлар гепатоцитларининг таркибида турли диаметрли, аксарият майда, липид томчилари бўлади. Неутрал ёғ қўшимчалари яхши аниқланиб, улар, асосан, перинуклеар жойлашган, хужайралар цитоплазмаси ёғга реакция берувчи майда доналар бир текис “сепилган” кўринишда бўлади. Бунда ядро гепатоцит марказида жойлашган. Ёғнинг бу типдаги қайта тузилиши майда донали ёки чангли деб аталади. Жигар тўқимасининг кўплаб намуналарида дистрофик ўзгаришлар ядроларнинг кучсиз бўялиши, хужайра қисмининг бўлиниши каби белгилар ҳам мавжуд. Барча хайвонларда ёғ дистрофияси диффуз характерга эга бўлиб, перипортал зонасида кўпроқ намоён бўлган. Ёғ вакуолалари 1/3 гепатоцитларда аниқланди, бу эса стеатознинг биринчи даражасига мос келади. Тажрибанинг 90-кунидаёқ қуёнлар жигари тўқимасининг кўпроқ перипортал зонасида лимфоцитлар ва плазматик хужайралар тўплами кўринишидаги яллиғланиш, инфильтрация фокуслари пайдо бўлди. Бундай гистологик манзара минимал фаолликка эга сурункали гепатоцит учун ҳосилдир. Ушбу муддатларда жигар фибротизацияси белгилари аниқланмади. Аъзо гистоархитектоникаси нормал тузилишини сақлаб қолган. Синусоидларнинг кенгайиши эътиборни жалб қилди, буни сероз ўзгариш сифатида кўриш мумкин. Эритроцитлар кўпинча стаз ходисаси учун типик бўлган устунчалар ҳосил қилади.

Шундай қилиб, тажрибавий гиперхолестеринемия моделлаштирилгандан сўнг 90-кунда қуёнлар жигарида дистрофик ўзгаришлар аниқ кузатилди, жумладан, сероз оқими фонида минимал фаол сурункали гепатит белгилари бўлган оқсил–ёғ дистрофияси, хужайрада тўқима нафас олиш ва фосфорилланиш жараёнларининг бузилиши, тажрибанинг 90-кунида

жигардаги патологик жараёнда дистрофик жараёнларнинг кучайиши билан боғлиқ бўлган қатор ўзгаришлар содир бўлди. Ёғ дистрофияси белгилари сақланиб, кўпроқ даражада намоён бўлди. Гепатоцитлар цитоплазмаси кескин сийраклашган, беўхшов майдаланган, ядроларнинг гипохромияси аниқланган. Жигарнинг кўплаб намуналарида гидропик дистрофия аниқланган. Ҳужайралар цитоплазмаси шаффоф, яхши кўринадиган мембраналари ҳисобига гепатоцитларнинг ажралган контури характерлидир. Гепатоцитларнинг дистрофияси фонида цитоплазмаси нейтрал ёғ билан тўлиқ тўлдирилган ҳўжайралар аниқланди. Кўпчилик препаратларда минимал даражада фаол сурункали гепатит манзараси қайд этилди, бироқ тажрибанинг кўрсатилган муддатларида кўпроқ намоён бўлди. Қуёнлар жигари тўқимасида фиброз белгиларини излаш Ван-Гизон усули билан бўялган препаратларда бириктирувчи тўқиманинг ўсишини, строма қалинлашиши ҳисобига йирик портал трактлар кенгайишини, марказий венага қараган триадларда бирлаштирувчи тўқима иплари шаклланишини кўрсатди.

«Биомайсанинг тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишига таъсири» деб номланган тўртинчи бобда Биомайсанинг тажрибавий гиперхолестеринемия ривожланишида липид алмашинуви, ёғ кислоталар кўрсаткичлари ва жигар морфоструктурасига таъсири натижалари келтирилган.

Ультрокс ва Биомайса билан даволаш УХС миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,08 ва 1,49 марта ($P<0,05$) камайтирди. Ультрокс ва Биомайсани биргаликда киритиш УХС миқдорини кўпроқ камайтириб, даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,25 мартани ташкил қилди. Ультрокс ва Биомайса олган гуруҳларда УХСнинг пасайиш кўрсаткичлари ўхшаш бўлганлигини таъкидлаш муҳим (1-жадвал).

1-жадвал

Экспериментал гиперхолестеринемияда липид алмашинуви кўрсаткичларига Биомайса ва ультрокс таъсири (n=6)

Кўрсаткичлар (мг/дл)	Назорат гуруҳ	Гиперхолестеринемияли ҳайвонлар	Даволашдан кейин		
			Ультрокс	Биомайса	Биомайса ва ультрокс бирга
УХС	71,8±0,78	295±1,45***	142±0,66	179±1,77***	131±1,2***
ТГ	14,6±0,6	28,1±0,36***	29,4±0,66*	37,3±0,54***	25,6±0,12***
ЗЮЛП ХС	26,7±0,98	17,8±0,8***	29,6±0,7	25,3±1,08*	34,8±0,75**
ЗЖПЛП ХС	2,92±0,07	6,98±0,15***	5,9±0,22	7,46±0,21***	5,12±0,68***
ЗПЛПХС	40,8±0,86	270,3±2,8***	106,7±0,68	146±1,88***	91,08±0,14***
АК	1,37±0,02	15,6±0,43***	3,83±0,14	6,16±0,12***	2,76±0,44***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичиларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Назорат гуруҳига нисбатан барча тажриба гуруҳларида препаратлар биргаликда 30 кун берилганида УХСнинг пасайиш даражасида 7,75-26,8% бўлган ($P<0,05$) ишонарли фарқ кўрсатилди, бу эса ультрокс ва Биомайсани биргаликда бериш холестеринни пасайтиришда яхши самарадорлигини кўрсатади. Шундай қилиб, ультрокс ва Биомайсанинг биргаликдаги таъсири ультрокс ва Биомайсанинг алоҳида таъсиридан кучлироқ бўлади.

ГХС ҳайвонларда триглицеридлар (ТГ) миқдорининг кўпайиши назорат гуруҳига нисбатан 1,92 марта ($P<0,005$) бўлиши аниқланди. Ультрокс билан даволаш ТГ миқдорини сезиларли ўзгаришига олиб келмади. Биомайса таъсирида ТГ миқдори 32,4%га ошди, ультрокс ва Биомайса биргаликда берилганида эса даволанмаган гуруҳга нисбатан 8,9%га пасайди. Келтирилган натижалар ультрокс ва Биомайса ҳамда уларни биргаликда бериш ТГ миқдorigа кўп таъсир этмаслигини кўрсатди. Олган маълумотларимиз Рагина Ю.И. ва унинг ҳаммуаллифларининг (2010) қуёнлардаги гиперхолестеринемия моделига симваглин антиатероген таъсирини ўрганишда олган маълумотларига мос келди.

ГХСли ҳайвонларда ЗЮЛП ХС миқдори назорат гуруҳига нисбатан 33,4%га пасайди. Ультрокс ва Биомайса олган гуруҳларда ЗЮЛП ХС ГХСли ҳайвонларга нисбатан 66,3 ва 42,1%га ошди. Шунини таъкидлаш керакки, препаратларни биргаликда киритиш ЗЮЛП ХС миқдорини назорат ва даволанмаган гуруҳларга нисбатан кўпроқ оширди ва 30,3 ва 95,5%ни ташкил қилди.

Тажрибавий ГХС ЗЖЛП ХСни 2,4 марта ($P<0,005$) ишончли ошишига олиб келади. Ультрокс билан даволаш ЗЖЛП ХС миқдорини 15,5%га пасайтирса, Биомайса унинг миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан деярли ўзгартирмайди. Айнан шу пайтда ультрокс ва Биомайсанинг биргаликда киритилиши даволанмаган гуруҳга нисбатан ЗЖЛП ХС миқдорини 26,7%га камайтирди. Иш натижалари айрим фармакологик бирикмаларини комплекслаштириш фармакологик синергизм самараси ҳақидаги маълумотларни тасдиқлайди (Толстикова Т.Г., 2006).

Тажрибавий ГХС назорат гуруҳига нисбатан ЗПЛП ХС миқдорининг кўпроқ ошганлиги билан характерланди ($270,3\pm 2,8$ назоратда $40,78\pm 0,86$ мг/дл, $P<0,005$). Ультрокс ва Биомайса билан 30 кун давомида даволаш ЗПЛП ХС миқдорининг даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,53 ва 1,85 марта пасайишига олиб келди. Шунини таъкидлаш лозимки, ультрокс ва Биомайсани биргаликда юбориш уларни алоҳида киритилишидан кўра самаралироқ бўлди ва ЗПЛП ХС миқдорини 2,97 мартага камайтирди. ЗПЛП ХС миқдори интакт гуруҳга нисбатан 2,23 марта ($P<0,005$) юқорилигини таъкидлаш зарур.

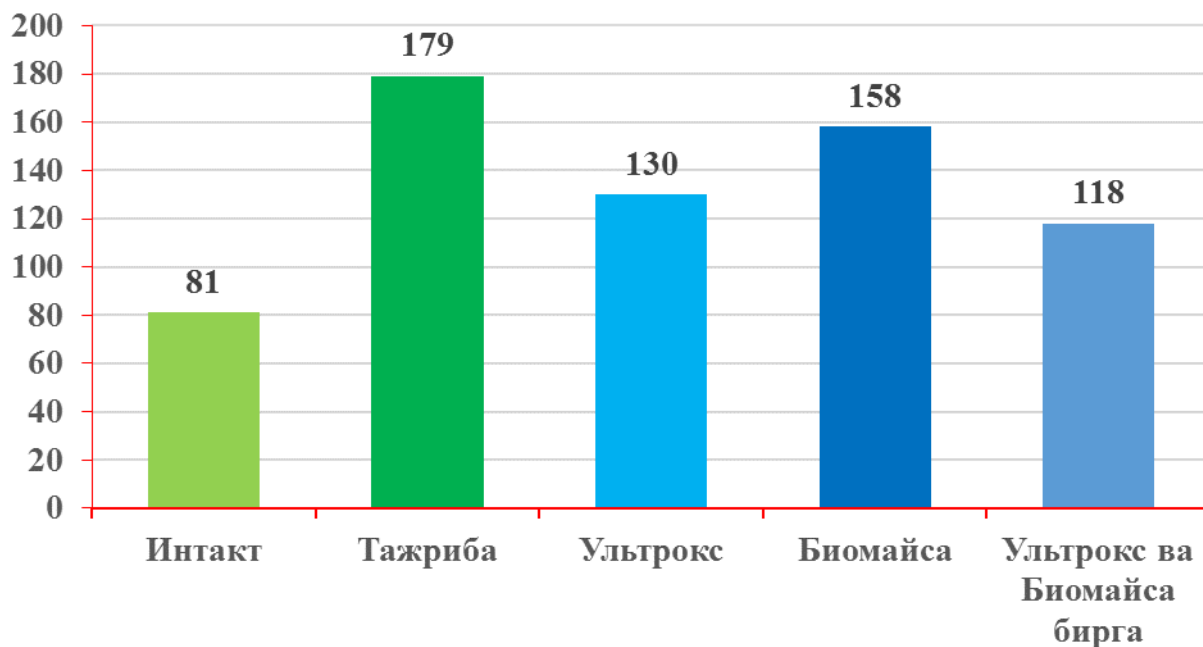
Атеросклерозда атерогенлик коэффицентини (АК) аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Назорат гуруҳида бу коэффицент $1,37\pm 0,02$ га тенг эди. Тажрибавий ГХС ушбу коэффицентнинг кескин ошишига олиб келди, яъни у назорат гуруҳига нисбатан 11,4 марта юқори. Ультрокс ва Биомайса АКни даволанмаган гуруҳга нисбатан 4 ва 2,5 марта пасайтирди. Ишлатилган дори

воситаларни биргаликда қўллаш даволанмаган гуруҳга нисбатан ушбу коэффициентнинг 5,6 марта пасайишига олиб келди.

Шундай қилиб, гиполипидемик хусусиятларга эга бўлган поликомпонентли биологик фаол модда яратиш нафақат липид алмашинувининг енгил кўринишидаги бузилишларда қўллаш, балки статинлар билан биргаликда улар дозасини, демак, улар зарарини камайтириш мақсадида фойдаланиш мумкинлиги билан ҳам долзарб ҳисобланади.

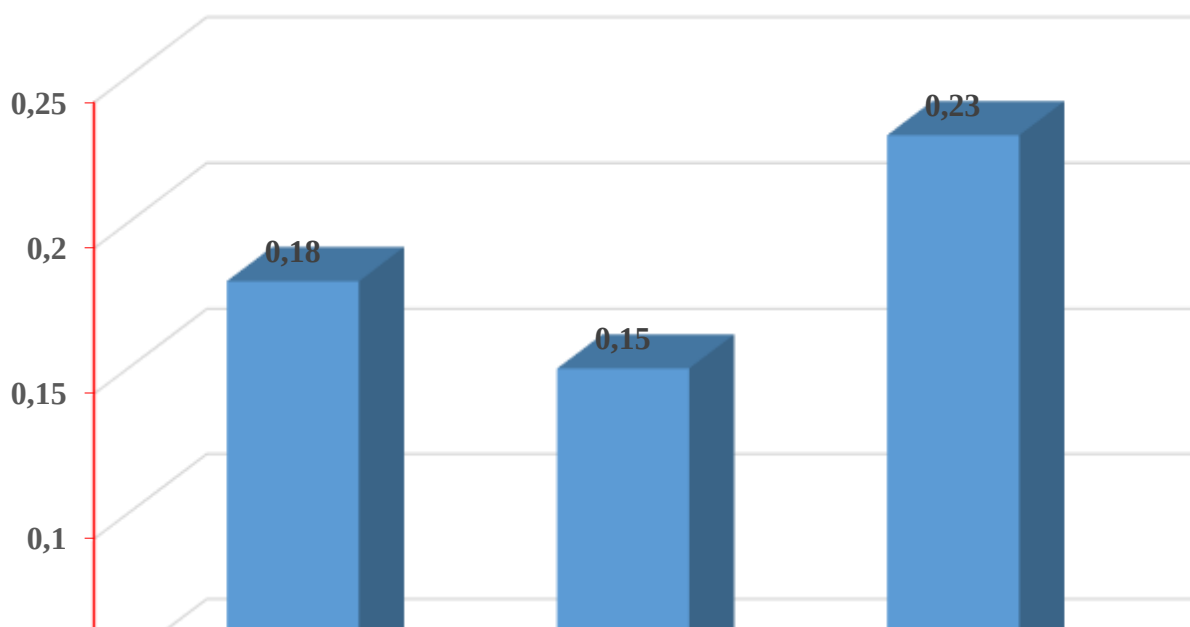
Иккинчи гуруҳда апо В миқдори ўртача $179 \pm 1,59$ мг/дл, яъни нормадан 2,2 марта ортди, апо В фракциясини апоВ-100-рецептор эндоцитознинг ва хужайраларга ЗЖПЛП киритилиши бузилишини кўрсатади (Zheng C. et al, 2010) ва гипертриглицеридемияни шакллантиради.

Тадқиқот натижлари 3 ва 4-гуруҳларда Апо В миқдори 2-гуруҳга нисбатан 1,37 ва 1,13 марта пасайганини кўрсатди. 5-чи гуруҳда препаратлар биргаликда киритилганда 30 кундан кейин АпоВ даражасини назорат гуруҳига нисбатан 1,5 марта пасайишида ишонарли фарқ кузатилди, ультрокс билан Биомайсанинг биргаликда киритилиши ЗПЛП ХСнинг рецептор боғланиш самарасини пасайтирди (2-расм).



2-расм. Биомайса ва ультроксни экспериментал гиперхолестеринемияда Апо В (мг/дл) миқдорига таъсири (n=6)

Шундай қилиб, ультрокс ва Биомайсанинг биргаликдаги таъсир кучи ультрокс ва Биомайса алоҳида киритилганлигига нисбатан юқоридир. Ультрокс ва Биомайсани биргаликда киритиш Апо В сақловчи липопротеинларнинг рецептор қамровини кучайтиради, деб тахмин қилиш мумкин.

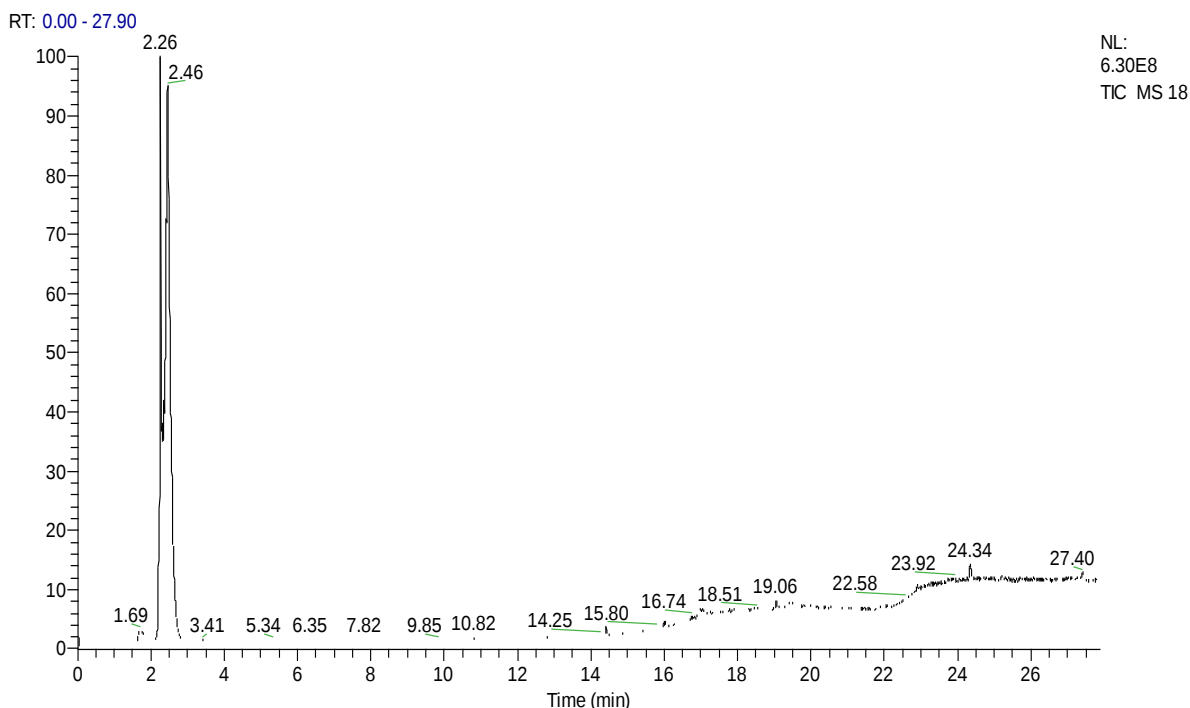


3-расм. Экспериментал гиперхолестеринемия ривожланган қуёнларда ТГ/Апо В нисбатига Биомайса ва ультрокснинг таъсири

Назорат гуруҳи ҳайвонларида ТГ/Апо В нисбати 0,18ни ташкил қилди. Қуёнларга 2 ой давомида холестерин киритилганда ТГ/Апо В нисбати назорат гуруҳига нисбатан 16,7%га пасайди (3-расмга қаранг). Ультрокс ва Биомайса билан даволаш ТГ/Апо В нисбатининг ошишига олиб келди, энг кўп ошиш Биомайса билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида кузатилди. Ультрокс ва Биомайса билан даволашда ТГ/Апо В нисбатинг тажрибавий гиперхолестеринемияли ҳайвонларга нисбатан 53,3 ва 60% га ошди. Бир вақтни ўзида ультрокс ва Биомайса қабул қилган ҳайвонлар гуруҳида ТГ/Апо В нисбатини ошиши бу препаратларни алоҳида олган ҳайвонларга нисбатан камроқ бўлиб, тажрибавий гиперхолестеринемияли ҳайвонларга нисбатан 46,6%ни ташкил этди.

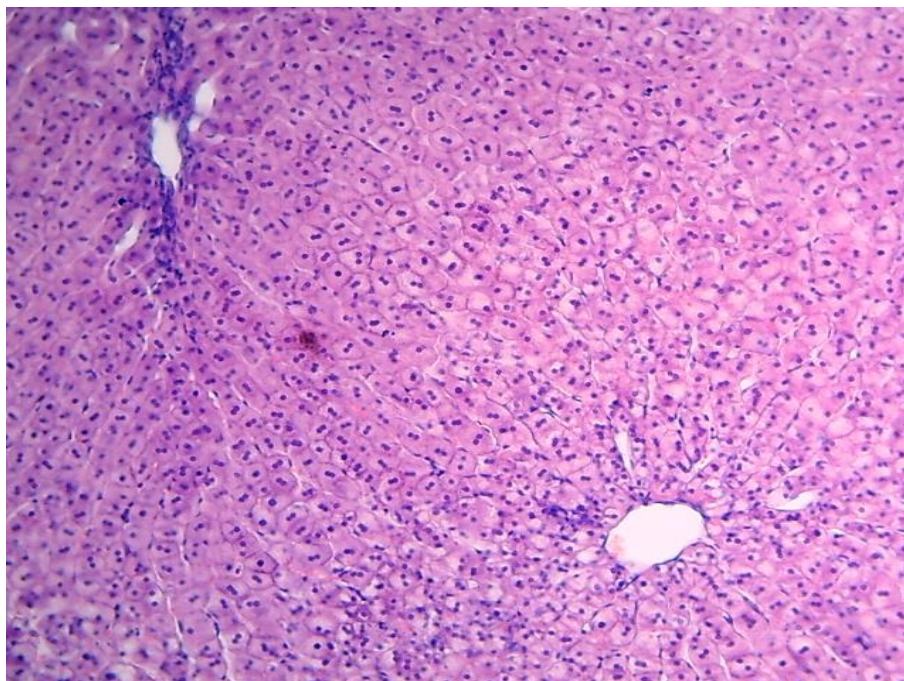
Шундай қилиб, гиперхолестеринемиянинг ривожланишида липопротеинларни триглицеридлар билан тўйиниш даражаси интакт гуруҳ ҳайвонларга нисбатан пасаяди. Ультрокс ва Биомайса билан даволаш тажрибавий гиперхолестеринемияли ҳайвонлар жигарида триглицеридлар билан тўйинган липопротеинлар ишлаб чиқаришнинг ошишига олиб келади.

Биомайса киритилган гиперхолестеринемияли ҳайвонлар қон зардобидаги айрим ёғ кислоталар миқдори таҳлил қилинганда, Биомайса қабул қилмаган назорат гуруҳидаги ҳайвонларга нисбатан тўйинган ва монотўйинмаган ёғ кислоталар (пальмитин, пальмитолеин, стеарин ва олеин) тегишли равишда 46, 64, 37,7 ва 20,0%га камайганлигини кўрсатди (4-расмга қаранг). Аксинча, кўп тўйинмаган ёғ кислоталар (линол ва линолен) мос равишда 29 ва 141% га ошди. Гиперхолестеринемия ривожланган ҳайвонларда Биомайсанинг қўлланилиши тўйинган ёғ кислоталар миқдорини сезиларли равишда камайтирди, линол ва линолен каби кўп тўйинмаган ёғ кислоталар миқдорининг ошишига олиб келди.



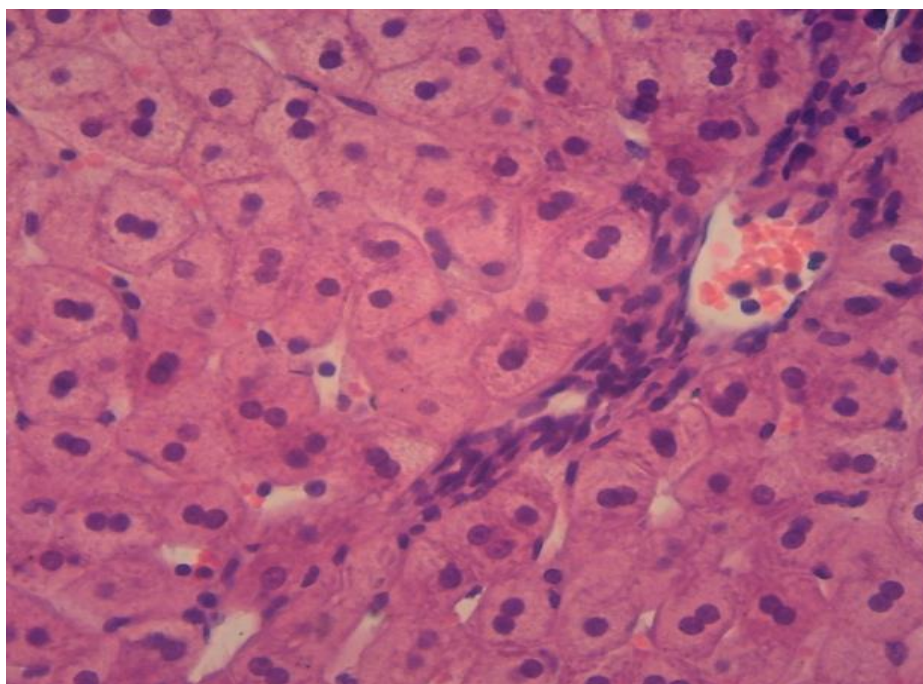
4-расм. Экспериментал гиперхолестеринемия ривожланган хайвонларда Биомайса қабул қилгандан сўнг қонда ёғ кислоталари хроматограммаси

Тажрибавий гиперхолестеринемияли қуёнларни Биомайса билан даволашда жигар тўқимасининг морфофункционал ҳолати оптимал ҳолатга келди, бироқ гепатоцитларнинг ўчоқли сийраклашиши ва аҳамиятсиз перипортал яллиғланиш инфильтрациясидан ташқари (5-расмга қаранг) ҳеч қандай патоморфологик ўзгариш кузатилмади.



5-расм. Жигар паренхимасининг нормаллашуви, веналарнинг меъёрий кенгайиши. Бўяш Г-Э. Кт: ок 10.объект 10.

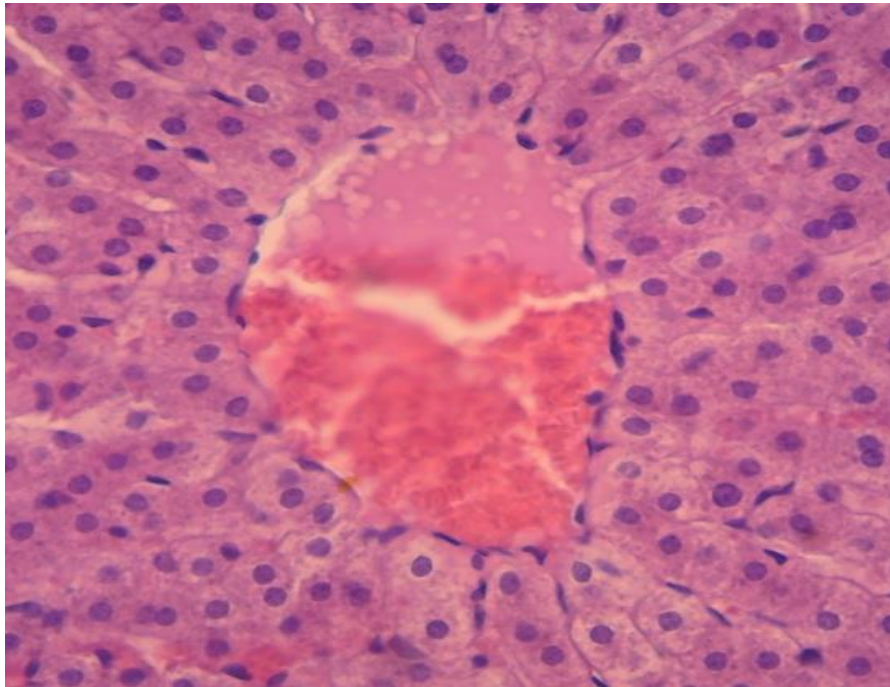
Марказий вена ҳам оптимал ҳолатда, унинг девори юпқа, дистрофия ва яллиғланиш белгиларисиз. Фақат марказий вена атрофидаги айрим гепатоцитлар цитоплазмаси катта бўлмаган ёрқин вакуолаларни сақлайдилар. Синусоидлар ва Диссе фазоси ҳам ҳеч қандай патологиясиз меъёрий кенгайган. Фақат Купфер хужайраларининг аҳамиятсиз дистрофияси қайд этилган. Портал трактлар ва уларнинг томирлари яхши аниқланди, уларнинг деворлари юпқа, хужайравий инфильтрация ва склерозсиз, марказий вена биров кенгайган, қон билан тўлган, девори фақат бир қатор эндотелиал хужайралардан иборат. Жигар балкалари текис, марказий венага нисбатан радиал жойлашган. Жигар хужайралари деярли бир хил ўлчам ва бўйлишга эга, улар ядролари хужайра марказида жойлашган ва айлана шаклига эга. Гепатоцитлар орасида икки ядроли ва кенг цитоплазмали хужайраларнинг кўпайиши қайд этилади. Бу гепатоцитлар цитоплазмасида ёғ томчилари йўқ, лекин майда донали эозин билан қизил рангга бўйланган оксил массаси юзага келди (6-расмга қаранг).



6-расм. Триадалар атрофида биров лимфоид инфильтрация, икки ядроли гепатоцитларнинг катталашуви Бўйш: Г-Э. Кт: ок 10, объект.10.

Биомайса билан даволаш жигарга самарали таъсир этди, ҳеч қандай патология ривожланмади, жигар тўқимаси оптимал морфофункционал ҳолатга келди. Ультрокс ва Биомайса билан биргаликда даволашда жигар тўқимасида паренхиматоз ёғ дистрофиясининг катта бўлмаган ўчоғи сақланиб қолганлиги қайд этилди. Бунда жигар тўқимасининг учинчи функционал соҳасида гепатоцитлар ёғ дистрофиясининг ўчоқлари борлиги аниқланди. Айрим гепатоцитлар цитоплазмасида ёғ томчилари борлиги ҳисобига шишиб қолган гепатоцитларнинг асосий массасида липид

томчилари бўлмайди, лекин цитоплазмасида гидропик дистрофия ҳисобига шиш сақланган. Синусоидлар ва Диссе фазоси торайган, купфер хужайралар босилган, пролифератив фаоллик йўқ. Марказий вена кенгайган, унинг деворлари фибриноид шиш ва базал мембрана плазморагияси ҳисобига қалинлашган, бундай жараён атрофдаги цитоплазма майда доналик, эозинофил, икки ядроли гепатоцитлар учрайди. Марказий вена бироз кенгайган, тўлиқ қонли, девори юпқа, гипертрофиялашган ядроли эндотелиал хужайраларнинг бир қатламидан иборат (7-расмга қаранг).



7-расм. Марказий венанинг кенгайиши, Купфер хужайраларнинг гипертрофияси. Бўяш. Г-Э. Кт: окТО, объект, 40.

Бу сериядаги айрим ҳайвонлар жигарида жигар тўқимасининг 2 ва 3-функционал зонада жойлашган ва ёғ дистрофияли оз миқдордаги гепатоцитларнинг сақланганлиги қайд этилди. Бу ерда ҳам гепатоцитлар цитоплазмасида гидропик дистрофия бор. Гепатоцитларда сув дистрофияси цитоплазманинг перинуклеар зонасида жойлашган бўлади. Шу сабабли айрим гепатоцитлар ядролари кариопикноз ва кариолизис ҳолатида бўлади. Марказий вена ҳам кенгайганлигича қолган, унинг девори плазморагия ва склероз ҳисобига янада қалинлашган, бунда склероз жараёнининг синусоидлар деворига, жигар паренхимаси ичига кириб бориши ҳам қайд этилади.

Шундай қилиб, ультрокс ва Биомайса билан биргаликда даволашда жигардаги морфологик ўзгаришлар фақат учинчи морфофункционал соҳада дистрофиянинг минимал белгилари, триадалар йўналишида сезиларсиз яллиғланиш ва склеротик жараёнлар билан характерланади, жигар тўқимасининг умумий гистоархитектоникаси эса оптимал морфофункционал ҳолатга келди.

ХУЛОСАЛАР

«Экспериментал атеросклероз ривожланишининг молекуляр механизмларига Биомайсанинг таъсири» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертациясида ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидагилар хулоса тақдим этилди:

1. 0,5 мг/кг дозада статин ва 142 мг/кг Биомайса билан монотерапия қўлланда УХС ва ЗПЛП миқдори статистик жиҳатдан анчагина пасайди. Препаратларни биргаликда қўллаш сезиларли даражада ЗПЛП, ЗЖПЛП холестеринни ва умумий холестерин миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан пасайтирди, бу уларнинг гипохолестеринемик таъсирини кўрсатди.

2. Ультрокс ва Биомайса билан даволаш Апо В миқдорини назорат гуруҳига нисбатан ҳаққоний равишда пасайтирди. Препаратлар биргаликда қўлланда Апо В миқдори даволанмаган ва монотерапия олган гуруҳларга нисбатан ҳаққоний равишда камайди.

3. Гиперхолестеринемияли ҳайвонлар қон зардобидидаги ёғ кислоталар таркибининг таҳлили пальмитин, пальмитоолеин, стеарин ва олеин каби тўйинган ва монотўйинган ёғ кислоталар миқдорининг интакт гуруҳ ҳайвонларига нисбатан ортганлигини кўрсатди. Айни вақтда, линол кислотаси миқдори 20%га тегишли равишда пасайган.

4. Биомайса киритилган гиперхолестеринемияли ҳайвонлар қон зардобидидаги айрим ёғ кислоталар миқдори Биомайса қабул қилмаган назорат гуруҳидидаги ҳайвонларга нисбатан тўйинган ва монотўйинмаган ёғ кислоталар (пальмитин, пальмитоолеин, стеарин ва олеин) тегишли равишда 46, 64, 37,7 ва 20 %га камайган. Аксинча, кўп тўйинмаган ёғ кислоталари (линол ва линолен) мос равишда 29 ва 141% га ошган. Натижада, гиперхолестеринемия ривожланган ҳайвонларда Биомайсанинг қўлланилиши тўйинган ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар миқдори меъёрлашган.

5. Тажрибавий ҳайвонлар жигаридидаги морфологик ўзгаришлар гиперхолестеринемиянинг 90-кунига келиб, гепатоцитларнинг колликвацион некрозли ёғ ва оқсил дистрофияси, минимал фаол бўлган гепатит ва жигар фибротизациясининг бошланғич кўринишлари билан характерланди.

6. Ультрокс ва Биомайса билан биргаликда даволашда жигардидаги морфологик ўзгаришлар яхшиланди, бўлақларнинг фақат учинчи морфофункционал соҳасида дистрофиянинг минимал белгилари, триадалар йўналишида меъёрий яллиғланиш ва склеротик жараён билан характерланди; жигар тўқимасининг умумий гистоархитектоники эса оптимал морфофункционал ҳолатга келди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**ВЛИЯНИЕ БИОМАЙСА НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА**

03.00.01 – Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ (PhD) ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ– 2019

Тема диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/Tib603

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный консультант:

Сабилова Рихси Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
доктор биологических наук, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский Государственный стоматологический институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года в «_____» часов на заседании Разового Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail.tma2005@mail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (регистрационный номер №_____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-й учебный корпус «Б» крыло, 1-й этаж, 7-й кабинет. Тел./факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2019 года).

Г. И. Шайхова

Председатель Разового научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Н. Ж. Эрметов

Учёный секретарь Разового научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., доцент

Р. Д. Усманов

Председатель Разового научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Атеросклероз - хроническое заболевание, которое развивается вследствие реактивной пролиферации и разрастанием соединительной ткани в интиме сосудов в ответ нарушения липидного обмена и накопления холестерина в интиме крупных и средних артерий. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются самым распространенным заболеванием во всем мире. «...более 50% смертности выпадает на долю именно этой патологии. Особую тревогу вызывает то, что значительно увеличивается частота заболеваемости и смертности лиц молодого и трудоспособного возраста»¹. Поэтому мероприятия, направленные на профилактику ССЗ, имеют общегосударственное значение. Разработка высокоэффективных методов профилактики, доклинической диагностики и терапии атеросклероза пока ещё актуальная и трудно решаемая научная и медико-социальная задача. Совершенно очевидно, что гиперхолестеринемия превратилась в глобальную неинфекционную эпидемию. Поэтому, применение биологически активных добавок при лечении ССЗ, и оценка их действия на биохимические показатели настоятельно требует своего решения.

В мире проводятся исследования эффективности воздействия биологически активных добавок на молекулярные механизмы развития экспериментальной гиперхолестеринемии. Но, к сожалению, многие аспекты этого процесса полностью не раскрыты. Особенно важными являются вопросы изучения состояния показателей липидного обмена; содержание апопротеина В и жирнокислотного состава крови в динамике развития экспериментального атеросклероза и влияние Биомайсы на эти показатели; изучить морфоструктурные изменения печени в динамике развития экспериментального атеросклероза и при коррекции Биомайсой.

На сегодняшний день в нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения уровня различных соматических заболеваний в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» определены следующие задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»². Эти задачи дают возможность снижения уровня распространения заболеваемости сердечно-сосудистой системы и инвалидности за счет улучшения использования современных технологий в предоставлении качественных меди-

¹ Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний врача общей практики. Кардиология Узбекистана 2006;(1):17-20

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

цинских услуг до уровня современных медицинских услуг для диагностики и лечения заболеваний обмена веществ среди населения.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан: VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мире исследования молекулярно-клеточных механизмов действия различных препаратов на ГХС показали, что многогранность данной проблемы определяется множеством лекарственных средств, применяемых при лечении ЭА и их недостаточной эффективностью из-за сложного патогенеза заболевания. Поэтому патогенетические и молекулярные механизмы действия лекарственных средств местного производства, в частности биологически активных добавок, на основе ростков пшеницы, недостаточно изучены (Родионова Н.С., 2013; Шпагина Л.А., 2008; Оганов Р.Г., 2009). По данным публикаций, содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и их соотношение в аполипопротеинах влияет на их антиатерогенные свойства. Повышение же содержания в крови насыщенных жирных кислот удлиняет период полураспада липопротеинов низкой плотности, вызывает их окисление, гликозирование и накопление в интима сосудов, и далее ведёт к развитию атеросклероза (Berger S., Raman G. et al. (2015), Calder P.C. (2009), Teramoto T. et al. (2013)).

Лечение атеросклероза – комплексно направлено на достижение в кратчайшие сроки оптимального уровня холестерина и показателей липидного обмена. Это объясняется тем, что повышенная концентрация липидов и холестерина отрицательно действует на интиму сосудов и может необратимо вызывать макро- и микроангиопатию, а также поражать рецепторы аполипопротеинов, молекулярные механизмы которых мало изучены (Титов В.Н., 2013). В опубликованных IAS «Общих рекомендациях по лечению дислипидемии» (2014 г.) подчеркивается, что помимо концепции оптимальных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, различные группы экспертов установили целевые показатели его концентраций по категориям риска. Для первичной профилактики АТР III (NCEP 2002) установили целевые показатели холестерина ЛПНП составляет менее 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) у

лиц с низким риском, менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) с умеренным риском и менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у лиц с высоким риском. В различных странах эти показатели могут отличаться. У жителей Японии, например, выявлен более низкий популяционный риск, национальные руководства устанавливают целевые значения концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности там установлены на уровне менее 160 мг/дл (низкий риск), менее 140 мг/дл риск от умеренного до умеренно-высокого и менее 120 мг/дл (высокий риск) (Teramoto T. et al., 2013, Teramoto T. et al., 2012.).

В Узбекистане доказана питательная и биологическая ценность пищевых веществ и эффективность их использования при лечении заболеваний (Шайхова Г.И., 1993; 1999; 2004; 2017; 2018; Саломова Ф.И., 2004; Азизова Ф.Л., 2004; 2006; Эрматов Н. Ж., 1999; 2004; 2016; 2018; 2019; Рахимов Б. Б., 2015; 2018; Алимухамедов Д.Ш., 2017; 2018), но не изучено действие Биомайсы на развитие экспериментального атеросклероза.

Поэтому комплексные молекулярно-клеточные исследования механизма действия препаратов растительного происхождения и отечественного производства для лечения атеросклероза имеют первостепенное значение для практической медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии на тему «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекция» (2019–2022; № Госрегистрации 01.1800232.)

Цель исследования: изучить молекулярные механизмы действия БАД Биомайсы на развитие экспериментального атеросклероза.

Задачи исследования:

изучить изменения показателей липидного обмена в динамике развития экспериментального атеросклероза и влияние Биомайсы на эти показатели;

оценить изменение содержания апопротеина В в динамике развития экспериментального атеросклероза и влияние Биомайсы на его содержание;

выявить изменение жирнокислотного состава крови при экспериментальном атеросклерозе и влияние на них Биомайсы;

исследовать морфоструктурные изменения печени в динамике экспериментального атеросклероза и после коррекции Биомайсой;

Объектом исследования явились 60 кроликов породы Шиншилла весом от 2400-3000 гр. с экспериментальной гиперхолестеринемией.

Предметом исследования явились сыворотка крови кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией для проведения биохимических исследований, кусочки печени для проведения морфологических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе были использованы биохимические, физиологические (моделирование патологии), морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано корригирующее действие Биомайсы на изменения количества холестерина липопротеинов и атерогенных аполипопротеинов при экспериментальной гиперхолестеринемии;

доказан механизм действия Биомайсы на содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в динамике экспериментальной гиперхолестеринемии;

установлена взаимосвязь отношения между содержанием апопротеина В и триглицеридов при экспериментальной гиперхолестеринемии и коррекции Биомайсой;

морфологически доказана гепатопротекторная роль Биомайсы в динамике экспериментальной гиперхолестеринемии.

Практические результаты исследования:

проведена комплексная оценка действия Биомайсы на биохимические изменения в динамике экспериментального атеросклероза;

определена зависимость изменения содержания Апо В от содержания холестерина липопротеидов;

полученные результаты позволяют рекомендовать Биомайсу в практику здравоохранения для комплексного лечения атеросклероза.

Достоверность полученных результатов исследования определяется применением теоретических подходов и современных методов исследования, использованием достаточного числа экспериментальных животных, применением взаимодополняющих друг друга биохимических и статистических методов анализа, а также сравнением результатов исследования с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов установленными нормативами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования состоит в определении роли Апо В, в установлении изменения содержания холестерина липопротеидов, жирнокислотного состава при экспериментальном атеросклерозе, а также в определении корригирующего влияния Биомайсы на эти процессы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определение содержания Апо В, жирных кислот в сыворотке крови позволит усовершенствовать методы диагностики и лечения атеросклероза.

Внедрение результатов исследования. По результатам исследования, молекулярных механизмов действия Биомайсы на экспериментальную гиперхолестеринемию составлена методическая рекомендация «Разработка новых принципов коррекции гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/71 от 10 апреля 2019 г). В ней описаны значение жирных кислот в развитии гиперлипидемии и возможности совершенствования его диагностики и лечения.

Полученные результаты исследования, о молекулярных механизмах действия Биомайсы на атеросклероз внедрены в практику здравоохранения: в работу Центральной исследовательской лаборатории Ташкентского Государ-

ственного стоматологического института, в практику Ташкентского фармацевтического института (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/115 от 24 июня 2019 г). Применение полученных научных результатов в практическом здравоохранении улучшает качество жизни больных атеросклерозом, а также позволяет совершенствовать методы лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 5-ти научных конференциях, в том числе на 3-х международных и 2 –х республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ из них: 4 журнальные статьи (1- в зарубежном и 3- республиканских изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, библиографического указателя. Объем диссертации - 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное представление о развитии атеросклероза**» проанализированы существующие литературные данные по теоретическим аспектам данной медицинской проблемы и систематизированы исследования, посвященные особенностям механизмов развития атеросклероза и принципы его лечения, определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе «**Материалы и методы исследования молекулярных механизмов развития гиперхолестеринемии и пути его коррекции**» подробно изложены использованные материалы и методы проведения исследования, общая характеристика экспериментального материала.

Характеристика экспериментального материала. Эксперименты проведены на 60 кроликах-самцах линии Шиншилла массой 2500–3000 г, разделенных (в зависимости от цели исследования и способа лечения) на 5 групп (в каждой по 12 кроликов): 1-я (контрольная) – интактные кролики; 2-я – животные которым моделировали экспериментальную гиперхолестеринемию; 3-я – коррекция экспериментальной гиперхолестеринемии статином; 4-я – коррекция экспериментальной гиперхолестеринемии Биомайсой; 5-я – коррекция экспериментальной гиперхолестеринемии статином и Биомайсой.

Экспериментальную гиперхолестеринемию воспроизводили ежедневным внутрижелудочным введением холестерина по 0,2 г на кг массы тела в течение 2 месяцев (Аничков Н.Н., Халатов С.С., 1913). Затем 3; 4 и 5-ю группы животных лечили в течении 30 сут. В качестве статина использовали ультрокс (Nobel Farm), который вводили по 0,6 мг/кг и Биомайсу - 142 мг/кг. Биомайса представляет порошок проростков пшеницы и была предоставлена фирмой ООО ORION-SKORPION. Препараты вводили внутрижелудочно при помощи атравматического зонда ежедневно в утренние и вечерние часы в объеме соответствующем массе кролика. Исследовали сыворотку крови.

Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1986).

В динамике экспериментальной гиперхолестеринемии и её коррекции (каждые 20 дней) в сыворотке крови показатели липидного обмена (общий холестерин, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) определяли биолатастами фирмы Humen (Германия), Апо В оценивали методом иммуно-турбидиметрии на биохимическом автоматическом анализаторе Architect С8000 (Abbott, США) научно-практическом Центре кардиологии МЗ РУз и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Жирнокислотный состав сыворотки крови определяли в научной лаборатории Республиканского научно-практического центра спортивной медицины при Национальном Олимпийском комитете РУз на тройном квадрупольном хромато-масс-спектрометре с газовым хроматографом (ГХ-МС/МС) TRACE 1310 TSQ 8000 и роботизированным автосамплером CTC Tri Plus RSH фирмы Thermo Fisher Scientific (США).

Для сравнения препарата растительного происхождения Биомайсы и статина ультрокса проводили морфологические исследования печени в Республиканском патологоанатомическом центре под руководством проф. Исраилова Р.И. Гистологические срезы готовили на микротоме толщиной 5-8 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Срезы изучались под световым микроскопом.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли по методу вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Statistika 7,0». Рассчитывались средние, относительные величины. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $P < 0,05$.

В третьей главе **«Изменение показателей липидного обмена в динамике экспериментальной гиперхолестеринемии»** рассматриваются изменения показателей липидного обмена в сыворотке крови и морфологические изменения печени в динамике развития экспериментальной гиперхолестеринемии.

Содержание общего холестерина в сыворотке крови интактных животных составило $71,8 \pm 0,78$ мг/дл. На 20 - ый день оно увеличилось в 2,45 раза от интактных животных. В последующие сроки эксперимента (40-, 60-, 70-, 80- и 90 -ый дни) содержание общего холестерина достоверно увеличилось в

3,2; 4,1; 4,2; 4,3 и 4,4 раза, соответственно. Эти показатели указывают на стойкое развитие гиперхолестеринемии у экспериментальных животных.

Среднее содержание ХС ЛПВП у интактных животных составило $26,7 \pm 0,98$ мг/дл. В динамике развития гиперхолестеринемии содержание ХС ЛПВП, на 20-, 40-, 60-, 70-ый дни снижалось на 21,4, 22,4, 33,4, 39,3%, соответственно, по сравнению с интактными животными. На 80- и 90- ый дни эксперимента происходит наиболее выраженное снижение содержания ХС ЛПВП. В эти сроки исследования они снижаются 2,0 и 2,3 раза соответственно по сравнению с интактными животными.

Содержание ХС ЛПОНП также повышалось во все сроки исследования по сравнению с интактными животными. На 20-, 40- и 60-ые дни его увеличение было в пределах 1,87 - 2,4 раз по сравнению с интактными животными. На 80 - и 90 - ый дни оно было выше интактного показателя в 5,2 и 5,5 раза.

Во все сроки развития экспериментальной гиперхолестеринемии мы установили резкое повышение содержания ХС ЛПНП. На 20-ый день эксперимента оно превышало интактную группу в 3,6 раза, а в последующие сроки увеличение составило 5-9 раз.

Таким образом, в зависимости от степени развития гиперхолестеринемии уменьшается связывание холестерина ЛПВП. Наиболее выраженное снижение ХС ЛПВП установлено к концу исследования, а повышение ХС в ЛПОНП и ЛПНП уже с первых дней введения холестерина в организм кроликов. Полученные показатели соответствовали данным публикаций.

На 20 и 40 день развития гиперхолестеринемии содержание триглицеридов увеличивается в 1,8 и 2,3 раза ($27,3 \pm 0,69$ и $34 \pm 0,6$ мг/дл при контроле $14,6 \pm 0,6$; $P < 0,05$) по сравнению с интактными животными. С 70-дня эксперимента происходит резкое повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови, и оно составило $46,1 \pm 0,7$; $76,5 \pm 0,55$ и $80,5 \pm 1,18$ мг/дл соответственно 70 -, 80 -, 90 - ые дни эксперимента.

Было установлено, что на 20 – ый день развития гиперхолестеринемии коэффициент атерогенности превышал интактных в 5,3 раза. В последующем (80 - и 90 -ый дни) это превышение составило 16,5 и 18,9 раза соответственно по сравнению интактной группой.

Таким образом, экспериментальная гиперхолестеринемия сопровождается нарушением транспорта холестерина, гиперлипидемией, бесконтрольным поступлением липопротеидов в стенку сосудов, освобождением холестерина из молекулы ЛПНП и нарушением выведения его из клетки сосудистой мембраны, что приводит к развитию атеросклероза.

Была установлена разнонаправленность показателей содержания Апо В, на 20-ый день развития эксперимента его содержание увеличилось 1,5 раза по сравнению с интактными животными. На 40-ый день его концентрация достоверно снижалась на 6,8% по сравнению с 20-ым днем эксперимента. С 40-го по 80-ый дни эксперимента содержание Апо В вновь возрастало в 1,76; 2,1 и 2,4 раза. На 90-ый день содержание Апо В несколько снижалось от показателя 80-го дня.

Таким образом, при экспериментальной гиперхолестеринемии динамично увеличивается содержание Апо В во все сроки исследования за исключением 40- и 90-го дней. Увеличение фракции Апо В указывает на нарушение Апо В - 100-рецепторного эндоцитоза и поглощения его клетками ЛПНП (Zheng C. et al., 2010), не захваченные клетками печени ЛПНП формирует гиперхолестеринемию.

Учитывая, что липопротеиновая частица содержит только одну молекулу аполипопротеина В, мы рассчитали соотношение ТГ к Апо В как показатель степени обогащения липопротеиновых частиц триглицеридами.

У интактных животных соотношение ТГ/Апо В составило 0,18. Уже в первые сроки введения холестерина в организм животных это отношение достоверно повышалось: на 20-, 40- и 60-ый дни исследования повышение составило 27,7, 66,6 и 50% по сравнению с интактными животными. К концу эксперимента (80 - и 90 - ый дни) оно превышало контроль в 2,1 и 2,5 раза соответственно.

Таким образом, насыщенность липопротеинов триглицеридами зависит от длительности эксперимента, на 80 и 90 день развития экспериментальной гиперхолестеринемии установлена наиболее выраженная насыщенность липопротеинов триглицеридами.

Количественный анализ отдельных жирных кислот у животных с гиперхолестеринемией показал, что содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (пальмитиновая, пальмитоолеиновая, стеариновая и олеиновая) повышаются по сравнению с интактной группой животных на 56,3; 91,6; 44,7 и на 50,6% соответственно (Рис.1). В то же время содержание полиненасыщенных жирных кислот (линоленовая) наоборот, снижается на 20% соответственно.

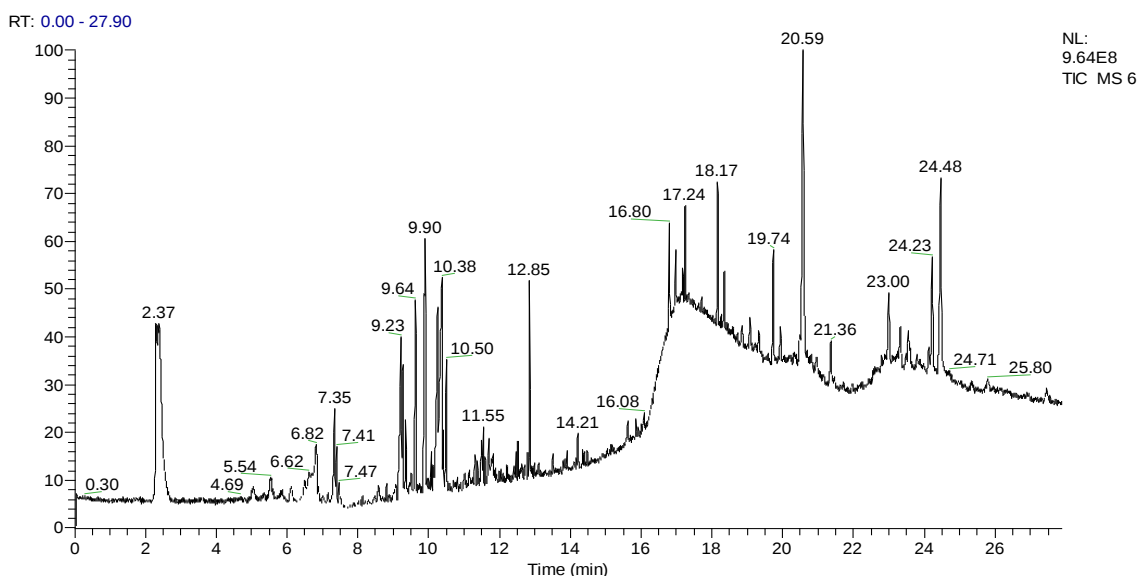


Рис.1. Хроматограмма жирных кислот сыворотки крови животных экспериментальной гиперхолестеринемией

Проведенными морфологическими исследованиями установлено, что в группе животных с экспериментальной гиперхолестеринемией к 90 дню в

печени обнаружены выраженные дистрофические процессы. Во всех препаратах выявлялась картина паренхиматозной жировой дистрофии: гепатоциты выглядели увеличенными в размерах, набухшими, с множеством мелких бесцветных вакуолей в цитоплазме, придающих ей характерный для данного типа дистрофии вакуолярный вид. Ядро в части случаев имело плохо различаемую хроматиновую структуру, в других случаях определялись лишь тени ядер, окрашенные в голубоватый цвет. Границы между клетками определялись неотчетливо. Помимо жировой, выявлялась гидропическая (баллонная) дистрофия: резко набухшие гепатоциты с оптически пустой и разряженной цитоплазмой. Контуры клеток хорошо очерчены, ядра расположены преимущественно центрально с явлениями кариопикноза и кариолизиса. Остатки слабо эозинофильной зернистой цитоплазмы располагались вокруг ядер или вдоль клеточных мембран. Гидропическая дистрофия встречалась преимущественно в периферических отделах дольки. К 90 дню эксперимента гепатоциты всех кроликов содержали липидные капли различного диаметра, преимущественно мелкие. Хорошо определялись мелкие включения нейтрального жира, расположенные преимущественно перинуклеарно, цитоплазма клеток представлялась равномерно «запыленной» мелкими зернами, дающими реакцию на жир. При этом ядро оставалось в центре гепатоцита. Такой тип жирового перерождения принято называть мелкозернистым или пылевым. В большинстве образцов ткани печени присутствовали и другие признаки дистрофических изменений – слабое окрашивание ядер, распад части клеток. У всех животных жировая дистрофия, имея диффузный характер, была несколько более выражена в перипортальной зоне. Жировые вакуоли выявлялись в 1/3 гепатоцитов, что соответствует первой степени стеатоза. Уже к 90 дню эксперимента в ткани печени кроликов появлялись фокусы воспалительной инфильтрации, чаще в перипортальной зоне, представленные скоплением лимфоцитов и плазматических клеток. Такая гистологическая картина характерна для хронического гепатита с минимальной активностью. Признаков фибротизации печени на данных сроках не выявлено. Гистоархитектоника органа сохраняла нормальное строение. Обращало внимание расширение синусоидов, что можно рассматривать как признак серозного отека. Эритроциты нередко образовывали столбики, типичные для явлений стаза.

Таким образом, к 90 дню после моделирования экспериментальной гиперхолестеринемии в печени кроликов четко прослеживались грубые дистрофические изменения – белково-жировая дистрофия с признаками хронического гепатита с минимальной активностью на фоне серозного отека, нарушения внутриклеточного дыхания и фосфорилирования. На 90 день эксперимента патологический процесс в печени претерпевал ряд изменений в связи с прогрессированием дистрофических процессов. Признаки жировой дистрофии, сохраняясь, имели большую степень выраженности. Цитоплазма гепатоцитов была резко разрежена, грубо зерниста, определялась гипохромия ядер. В большинстве образцов печени выявлялась гидропическая дистрофия. Цитоплазма клеток прозрачная, характерен подчеркнутый контур ге-

патоцитов за счет хорошо различимых мембран. На фоне сохраняющейся пылевидной дистрофии гепатоцитов выявлялись клетки, цитоплазма которых была полностью заполнена нейтральным жиром. В большинстве препаратов отмечалась картина хронического гепатита минимальной степени активности, однако в указанные сроки после эксперимента ее выраженность была больше. Поиск признаков фиброза в ткани печени кроликов показал в препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, разрастание соединительной ткани, расширение крупных портальных трактов за счет утолщения стромы, формирование соединительно-тканых тяжей из триад к центральной вене.

В четвертой главе «Влияние Биомайсы на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии» приведены результаты исследования влияния Биомайсы на показатели липидного обмена, жирных кислот и морфоструктуру печени при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии.

Лечение ультроksom и Биомайсой снизило содержание ОХС в 2,08 и 1,49 раза ($P<0,05$) соответственно по сравнению с нелеченной группой. Сочетанное введение ультрокса и Биомайса более выражено снизило содержание ОХС, и оно составило 2,25 раза по сравнению с нелеченной группой. Важно отметить, что в группах, получавших ультрокс и Биомайса, показатели снижения общего ХС были сходными (табл 1.).

Таблица 1

Влияние Биомайса и ультрокса на показатели липидного обмена при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии (n=6)

Показатель и (мг/дл)	Интakтная группа	Животные с ЭГС	После коррекции		
			Ультрокс	Биомайса	Сочетанная группа
ОХС	71,8±0,78	295±1,45***	142±0,66	179±1,77***	131±1,2***
ТГ	14,6±0,6	28,1±0,36***	29,4±0,66*	37,3±0,54***	25,6±0,12***
ХС ЛПВП	26,7±0,98	17,8±0,8***	29,6±0,7	25,3±1,08*	34,8±0,75**
ХС ЛОНП	2,92±0,07	6,98±0,15***	5,9±0,22	7,46±0,21***	5,12±0,68***
ХС ЛПНП	40,8±0,86	270,3±2,8***	106,7±0,68	146±1,88***	91,08±0,14***
КА	1,37±0,02	15,6±0,43***	3,83±0,14	6,16±0,12***	2,76±0,44***

Примечание: * - Различия относительно интактной группы значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Во всех опытных группах в сравнении с контрольной через 30 дней после сочетанного введения препаратов наблюдалась достоверная разница в

снижении уровня общего ХС на 7,75–26,8% ($p < 0,05$), что указывает на хорошую холестерин снижающую эффективность сочетания ультрокса с Биомайсой. Таким образом, сила воздействия сочетания ультрокса с Биомайсой превышает таковую у ультрокса и Биомайсы в отдельности.

Установлено повышение содержания триглицеридов (ТГ) у животных ГХС в 1,92 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Лечение ультроксом достоверных изменений в содержании ТГ не вызвало. Под влиянием Биомайсы содержание ТГ увеличено на 32,4%, а сочетанном введении ультрокса и Биомайсы – наоборот снижено на 8,9% по сравнению с нелеченной группой. Приведенные результаты указывают на то, что ультрокс и Биомайса, а также их сочетание особого влияния на содержание ТГ не оказывают. Наши данные совпадают с данными Рагино Ю. И. и соавторов (2010) изучавших действие симвагли на модели гиперхолестеринемии у кроликов.

Уровень ХС-ЛПВП у животных с ГХС снизился на 33,4% по сравнению с контрольной группой. В группах, получавших ультрокс и Биомайса ХС-ЛПВП повысилось на 66,3 и 42,1% соответственно по сравнению животными с ГХС. Необходимо отметить, что сочетанное введение препаратов более выражено повышает содержание ХС-ЛПВП 30,3 и 95,5% соответственно по сравнению с контрольной и нелеченной группами.

Экспериментальная ГХС приводит к достоверному увеличению ХС-ЛПОНП в 2,4 раза ($p < 0,05$). Если лечение ультроксом снижает содержание на 15,5%, Биомайса - достоверных изменений в содержании ХС-ЛПОНП по сравнению с нелеченной группой не вызывает. В то же время сочетанное введение ультрокса и Биомайсы снижает содержание ХС-ЛПОНП на 26,7% по сравнению с нелеченной группой. Результаты работы подтверждают данные Толстикова Т.Г. (2006) об эффекте фармакологического синергизма при комплексировании некоторых фармакологических соединений.

Экспериментальная ГХС характеризуется более выраженным увеличением содержания ХС ЛПНП по сравнению с контрольной группой ($270,3 \pm 2,8$ при контроле $40,78 \pm 0,86$ мг/дл, $p < 0,05$). Лечение ультроксом и Биомайсой в течение 30 дней приводит к снижению содержанию ХС ЛПНП в 2,53 и 1,85 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Необходимо подчеркнуть, что сочетание ультрокса и Биомайсы оказалось более эффективным по сравнению введения их в отдельности. Сочетанное введение снизило содержание ХС ЛПНП в 2,97 раза по сравнению с нелеченной группой. Необходимо подчеркнуть, что содержание ХС ЛПНП в 2,23 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При атеросклерозе важное значение имеет определение коэффициента атерогенности (КА). У контрольной группы этот коэффициент был равен $1,37 \pm 0,02$. Экспериментальная ГХС вызвало резкое повышение данного коэффициента, то есть он в 11,4 раза выше по сравнению с контрольной группой. Ультрокс и Биомайса снизили КА в 4 и 2,5 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время сочетанное введение использованных препаратов привело к снижению данного коэффициента в 5,6 раза по

сравнению с нелеченной группой.

Таким образом, создание поликомпонентного биологически активного вещества, обладающего гиполипидемическими свойствами, представляется актуальным не только для потенциального использования при легких формах нарушения липидного обмена, но и в сочетании со статинами с целью снижения дозы последних, а соответственно и их побочных эффектов.

Уровень апо В во второй группе в среднем составил $179 \pm 1,59$ мг/дл, то есть в 2,2 раза превышало норму. Увеличение фракции апо В указывает на нарушение апо В-100-рецепторного эндоцитоза и поглощения клетками ЛПОНП [Zheng C. et al., 2010].

Результаты исследований показали, что в 3 и 4 группах, содержание АпоВ снизилось в 1,37; 1,13 раза соответственно по сравнению со 2 группой.

В 5 группе в сравнении с контрольной через 30 дней после сочетанного введения препаратов наблюдалась достоверная разница в снижении уровня АпоВ на 1,5 раза, что указывает на хорошую холестерин снижающую эффективность сочетания ультрокса с Биомайсой путём активации рецепторного захвата ЛПНП (рис.2).

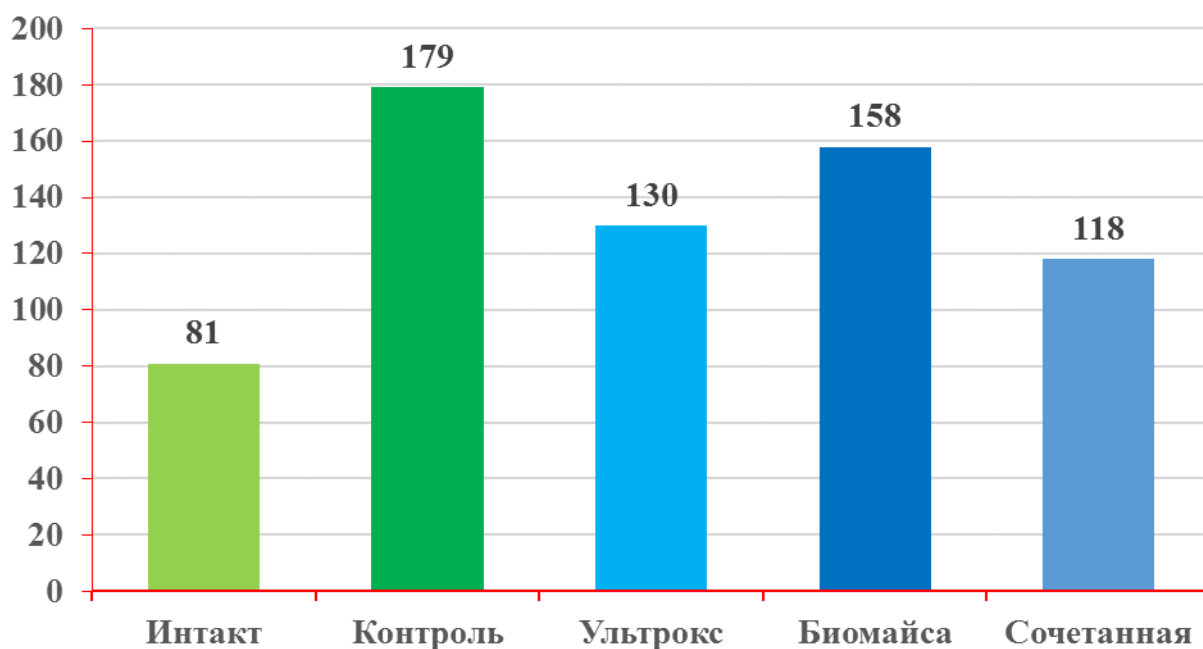


Рис 2. Действие Биомайсы и ультрокса на уровень Апо В (мг/дл) при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии (n=6)

Таким образом, сила воздействия сочетания ультрокса с Биомайсой превышает таковую у ультрокса и Биомайсы в отдельности. Можно предположить, что сочетание ультрокса и Биомайсы увеличивает рецепторный захват Апо В содержащих ЛП.

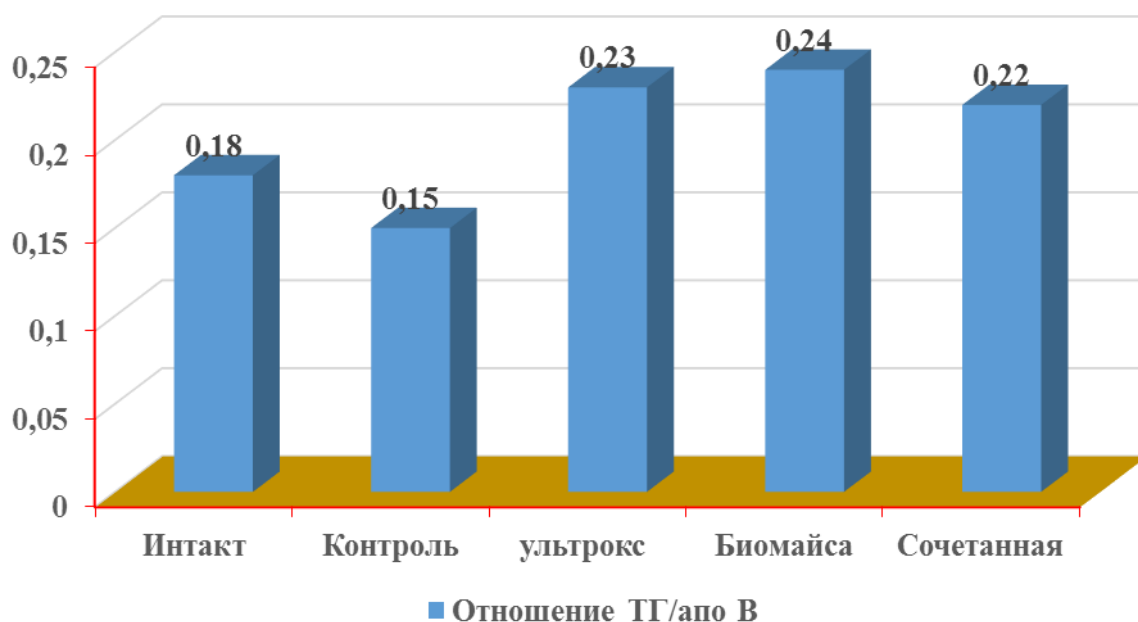


Рис.3 Действие Биомайсы и ультрокса на отношении ТГ/Апо В при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии

У животных контрольной группы отношение ТГ/апо В составило 0,18 (рис.3). При кормлении кроликов холестерином в течение 2 месяцев отношение ТГ/апо В снизилось на 16,7% по отношению контрольной группой. Лечение ультроксом и Биомайсой привело к повышению отношения ТГ/апо В, наиболее выраженное повышение установлено в группе животных, леченных Биомайсой. При лечении ультроксом и Биомайсой отношение ТГ/апо В повысилось на 53,3 и 60% соответственно по сравнению с животными экспериментальной гиперхолестеринемией. В группе животных, получавших одновременно ультрокс и Биомайсу повышение отношения ТГ/апо В было менее выраженным по сравнению с животными, отдельно получавшими эти препараты, и оно составило 46,6% по сравнению с животными экспериментальной гиперхолестеринемией.

Таким образом, при развитии гиперхолестеринемии насыщенность липопротеинов триглицеридами снижается по сравнению с животными интактной группы. Лечение ультроксом и Биомайсой способствует увеличению продукции печенью обогащенных триглицеридами липопротеинов у животных экспериментальной гиперхолестеринемией.

Количественный анализ отдельных жирных кислот у животных с гиперхолестеринемией получавших пищевую добавку Биомайсу, показал, что содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (пальмитиновая, пальмитоолеиновая, стеариновая и олеиновая) снижалось по сравнению с нелечеными животными на 46, 64, 37,7 и 20,0%, соответственно (рис.4).

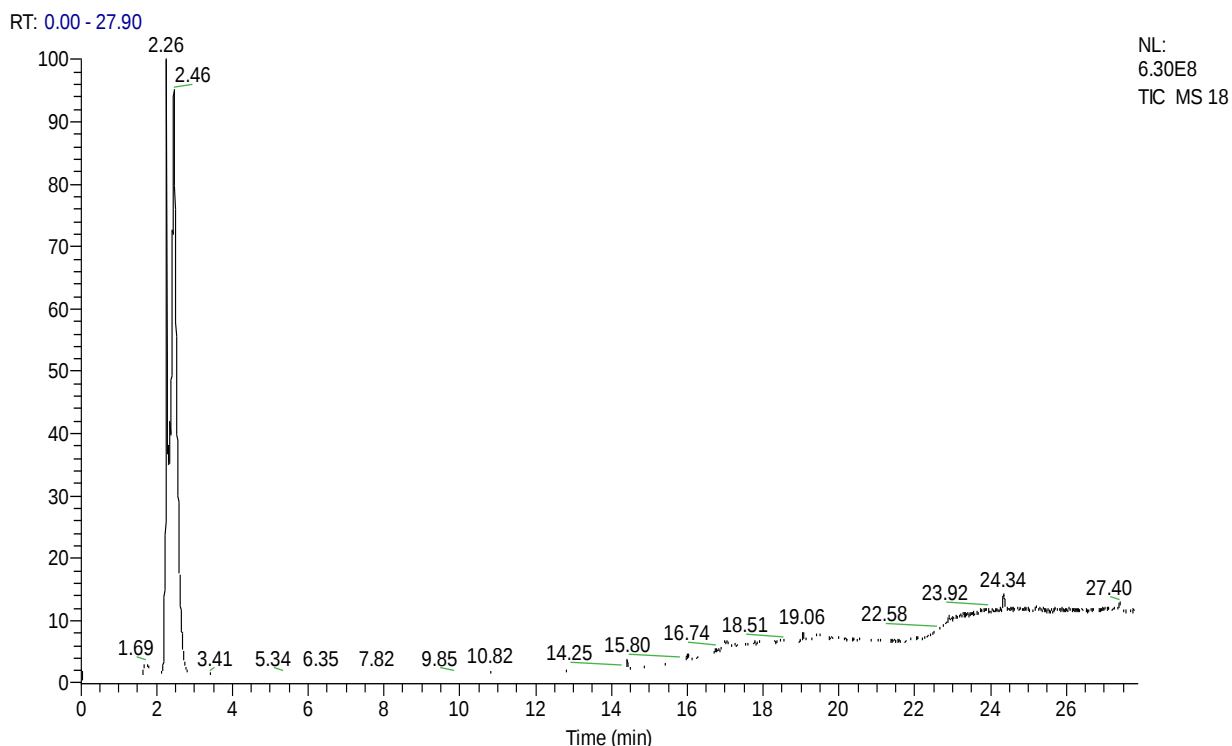


Рис. 4. Хроматограмма жирных кислот крови экспериментальных животных с гиперхолестеринемией на фоне применения Биомайса

В то же время содержание полиненасыщенных жирных (линолевая и линоленовая), увеличивается на 29 и 141%, соответственно. Следовательно, применение пищевой добавки Биомайса у животных с гиперлипидемией заметно снижает содержание в крови насыщенных и увеличивает полиненасыщенных жирных кислот.

При лечении кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией Биомайсой морфофункциональное состояние ткани печени приобрело оптимальное состояние без каких-либо патоморфологических изменений, кроме незначительного очагового разрыхления гепатоцитов и незначительной перипортальной воспалительной инфильтрацией (рис.5).

Центральная вена также в оптимальном состоянии, стенка её тонкая без признаков дистрофии и воспаления. Лишь некоторые гепатоциты вокруг центральной вены в цитоплазме сохраняют небольшие светлые вакуоли. Синусоиды и пространства Диссе также умерено расширены без каких - либо патологии. Лишь отмечается незначительная гипертрофия Купферовских клеток. Портальные тракты и их сосуды хорошо выявляются, стенки их тонкие без клеточной инфильтрации и склероза. Центральная вена немного расширена, заполнена кровью, стенка представлена только одним слоем эндотелиальных клеток. Печеночные балки ровные, расположены радиально к центральной вене. Печеночные клетки имеют почти одинаковые размеры и окрашиваемости, их ядра расположены в центре клетки и имеют округлую форму. Среди гепатоцитов увеличилось количество двухядерных клеток с широкой цитоплазмой. В ней нет жировых капель, а имеется мелкозернистая белковая масса, окрашенная эозином в красный цвет (рис. 5).

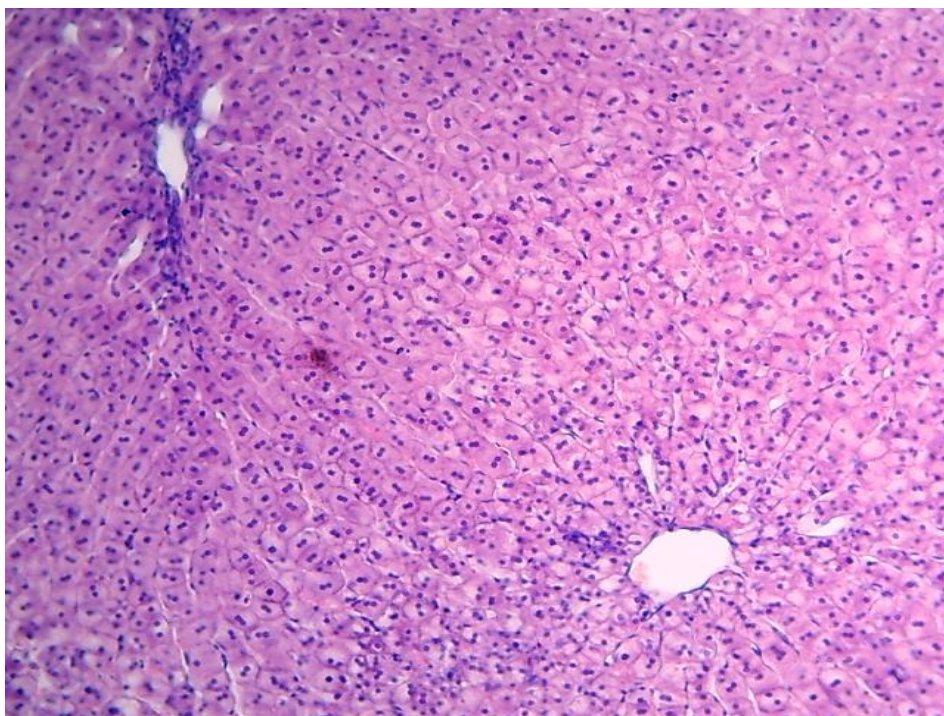


Рис. 5. Нормализация паренхимы печени, умеренное расширение вен. Окр: Г-Э. Ув: ок.10, объект. 10.

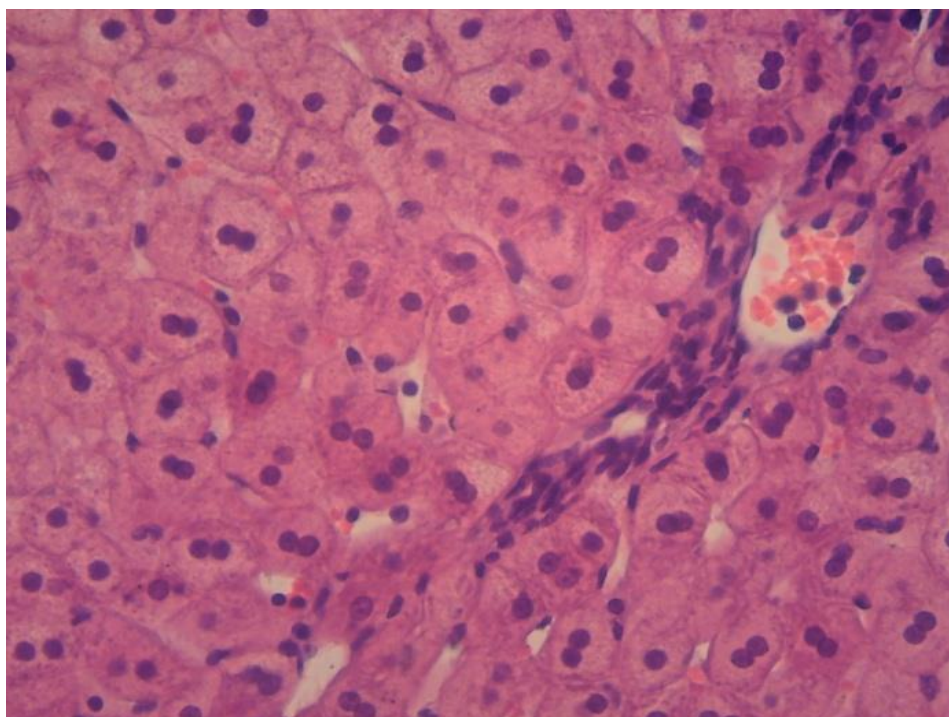


Рис. 6. Незначительная лимфоидная инфильтрация вокруг триад, увеличение двуядерных гепатоцитов. Окр: Г-Э. Ув: ок.10, объект. 10.

Таким образом Биомайса оказало эффективное положительное действие на печень, без развития какой - либо патологии, печеночная ткань приобрела оптимальное морфофункциональное состояние.

При сочетанном лечении ультроксом и Биомайсой в ткани печени сохранялись небольшие очаги паренхиматозной жировой дистрофии. Очаги жировой дистрофии гепатоцитов выявлялись в третьей функциональной зоне ткани печени. Отдельные гепатоциты - набухшие за счет наличия в цитоплазме жировых капель. Основная масса гепатоцитов не содержит липидных капель, но в цитоплазме сохранялся отек и набухание за счет гидропической дистрофии. Синусоиды и пространство Диссе сужены, Купферовские клетки сдавлены, без пролиферативной активности. Центральная вена расширена, стенка её утолщена за счет фибриноидного набухания и плазморагии базальной мембраны. Этот процесс проникал в стенку прилежащих синусоидов. Цитоплазма - мелкозернистая, эозинофильная, ядро расположено в центре клетки, встречаются двухядерные гепатоциты. Между печеночными балками отмечались гипертрофия Купферовских клеток и единичные лимфоциты. Центральная вена несколько расширена, полнокровна, стенка тонкая, представлена одним слоем эндотелиальных клеток с гипертрофированными ядрами (рис. 6).

В печени отдельных животных данной серии отмечается сохранение единичных гепатоцитов с жировой дистрофией, которые расположены во 2 и 3 функциональной зоне ткани печени. Здесь тоже, в основной массе гепатоцитов в цитоплазме имеется гидропическая дистрофия. Причем водная дистрофия в гепатоцитах расположена в перинуклеарной зоне цитоплазмы.

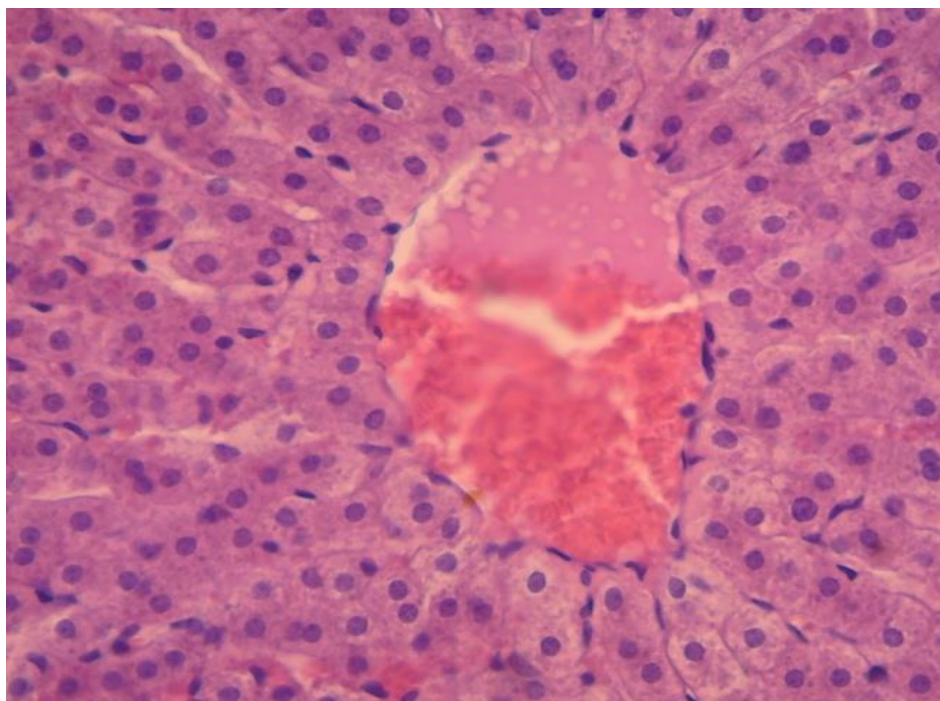


Рис. 7. Расширение центральной вены, гипертрофия купферовских клеток. Окр: Г-Э. Ув: ок.10, объект. 40

Поэтому ядра некоторых гепатоцитов находятся в состоянии кариопикноза и кариолизиса. Центральная вена также остается расширенной, стенка её еще больше утолщена за счет плазморрагии и склероза, причем также отмечается проникновение процесса склероза стенки синусоидов в глубь паренхимы печени (рис. 7).

Таким образом, при сочетанном лечении ультроксом и Биомайсой морфологические изменения в печени характеризуются в виде минимальных признаков дистрофии лишь в третьей морфофункциональной зоне долек, умеренного воспалительного и склеротического процесса по ходу триад, а общаягистоархитектоника ткани печени приобрела оптимальное морфофункциональное состояние.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных диссертационных исследований на тему: «Влияние Биомайса на молекулярные механизмы развития экспериментального атеросклероза» сформулированы следующие выводы:

1. Монотерапия статином в дозе 0,5 мг/кг и 142 мг/кг Биомайсой статистически значимо снижают содержание ОХС и ХС ЛПНП. Сочетанное же их применение еще в большей степени снижает содержание холестерина ЛПНП, ЛПОНП и общего холестерина по сравнению с нелеченной группой.

2. Лечение ультроксом и биомайсой статистически достоверно снижают уровень Апо В по сравнению с исходным показателем. Комбинированное применение обоих препаратов более выражено и достоверно снижает уровень Апо В по сравнению с группами – нелеченной и монотерапией.

3. В жирнокислотном составе крови у животных с гиперхолестеринемией содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (пальмитиновой, пальмитоолеиновой, стеариновой и олеиновой) повышаются на 56,3; 91,6; 44,7; и 50,6% по сравнению с интактной группой животных. Содержание же полиненасыщенных жирных кислот (линоленовой), наоборот, снижалось на 20%.

4. После лечения пищевой добавкой Биомайсой содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот - пальмитиновой, пальмитоолеиновой, стеариновой и олеиновой - снижалось на 46,0, 64,0, 37,7 и 20,0%, соответственно, от исходного показателя. В то же время содержание полиненасыщенных жирных кислот (линолевая и линоленовая) увеличивалось на 29 и 141%, соответственно. Таким образом Биомайса заметно нормализует содержание в крови насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот.

5. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных к 90-му дню после гиперхолестеринемии характеризуются жировой и белковой дистрофией гепатоцитов с явлениями колликвационного некроза, гепатитом минимальной активности и начальными проявлениями фибротизации печени.

6. При сочетанном лечении ультроксом и Биомайсой морфология печени улучшается. Представлены лишь минимальные признаки дистрофии в третьей морфофункциональной зоне долек, умеренный воспалительный и склеротический процесс по ходу триад; а общая гистоархитектоника ткани печени приобретает оптимальное морфофункциональное состояние.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.03
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AZIZOVA DILZODA MARATOVNA

**MOLECULAR - MECHANISM OF ACTION BIOMAYSA ON THE
DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS**

03.00.01 – Biochemistry

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) on MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B.2018.2.PhD/Tib603

The dissertation has been prepared at Tashkent Medical Academy

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Sabirova Rikhsi Abdukadirovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Yuldashev Nosir Mukhamedjanovich
doctor of biological sciences, professor

Ishigov Ibragim Agaevich
doctor of medical sciences, professor
(Republic of Kazakhstan)

The leading organization:

Tashkent State Dental Institute

Defense of the dissertation will be held on in «___» _____ 2019 at ____ hours at a meeting of the one-time Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy (Address 100109, Tashkent, Farobi str., 2. Tel / Fax: (+ 99871) 150-78-25, e-mail tta2005@mail.ru).

Dissertation is available in Information and Resource Center of Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farobi- 2 Street. Tashkent Medical Academy, 2 training building «B» wing, 1-floor, 7-cabinet. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation was sent out «___» _____ 2019

(register of distribution protocol No. ____ of «___» _____ 2019)

G.I.Shaykhova

Chairman of the on-time Scientific council awarding of scientific degrees, Doctor of sciences, professor

N.J.Ermатов

Secretary of the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences

R.D.Usmanov

Chairman Scientific seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences medical, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to study the molecular mechanisms of the action of the Biomaysa on the development of experimental atherosclerosis

The object The experiments were carried out on 30 male rabbits of the Shin-shel line weighing 2400–3000g, divided (depending on the purpose of the study and method of treatment) into 5 groups (12 rabbits each): 1st (control) - intact rabbits; 2nd - animals with simulated experimental hypercholesterolemia; 3rd - correction of experimental hypercholesterolemia with statin; 4th - correction of experimental hypercholesterolemia with biomaysa; 5th correction of experimental hypercholesterolemia with statin and Biomaysa.

Scientific novelty of the study is following:

proven correcting effect of Biomaysa on changes in lipoproteins and apolipoproteins during the development of experimental hypercholesterolemia has been proven;

were established molecular mechanisms of action of Biomaysa on the fatty acid composition of blood in the dynamics of experimental hypercholesterolemia;

was studied the relationship between the content of apoprotein B and triglycerides during experimental hypercholesterolemia and Biomaysa correction;

morphologically proved the hepatoprotective role of Biomaysa in the development of experimental hypercholesterolemia.

The introduction of research results. Based on the results of a study on the disclosure of the molecular mechanisms of action of Biomaysa on the development of experimental hypercholesterolemia, a methodical recommendation “Development of new principles of hyperlipidemia correction taking into account changes in fatty acid composition” was issued (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 71 of April 10, 2019). This methodical recommendation confirmed the importance of fatty acids in the development of hyperlipidemia and showed the possibility of improving the diagnosis and its treatment.

The results of scientific research on the analysis of the molecular mechanisms of action of Biomaysa on the development of atherosclerosis are introduced into public health practice, in particular, the Central Research Laboratory of the Tashkent State Dental Institute, the Tashkent Pharmaceutical Institute (Ministerial Report No. 8n-115/115 dated June 24, 2019). The implementation of the results in practice improves the quality of life of patients with atherosclerosis, and allows improving treatment methods.

The structure and scope of the dissertation. The thesis is presented on 120 pages of computer text, consists of introduction, review of literature, chapters, materials and methods of research, own research, conclusions, conclusions, practical recommendations.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Iчасть; part I)

1. Azizova D.M., Sabirova R.A., Kulmanova M.U. Role of APO receptors in developing of aterosklerosis // Тошкент тиббиёт академиясининг ахборот-номаси. - Ташкент, 2017. - №2. – С. 22–25 (14.00.00; №13).
2. Азизова Д. М., Сабирова Р. А., Исраилов Р. И. Морфологическая характеристика печени при экспериментальной гиперхолестеринемии и её коррекции Биомайсой // Ўзбекистон тиббиёт журнали. - Ташкент, 2018. - № 5. – Р. 88-93 (14.00.00; №8).
3. Азизова Д. М., Сабирова Р. А. Изучение антиатерогенных эффектов Биомайса на модели гиперхолестеринемии у кроликов // Спорт ва тиббиёт журнали. - Ташкент, 2018. - № 4. – С. 42–44 (14.00.00; №23).
4. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Кулманова М.У. Влияние БАДа Биомайса на атерогенный индекс плазмы при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии // Медицинские новости. – Белоруссии, 2019. – №7. – С. 78-80. (14.00.00; №82).

II бўлим (IIчасть; partII)

5. Azizova D.M., Sabirova R.A., Khalilova R.K. Change the content of the APO B with the development of experimental hypercholesterolemia and ways to correct it // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research.Индия. – 2019. - №5 (6). – Р.313-316 (SJIF Impact Factor: 4.639).
6. Азизова Д. М., Сабирова Р. А. Значение изменения содержания липопротеинов и Апопротеинов-В при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии и пути его коррекции // Неделя науки – Материалы международного молодёжного форума. – Ставрополь, 2018. – С. 423–424.
7. Азизова Д. М., Азизова Н. М., Сабирова Р. А. Жирнокислотный состав сыворотки крови при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии, и его коррекция // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. – Самарканд, 2018. - №4,1. - С. 9-10.
8. Азизова Д. М. Изменение содержания апо при экспериментальной гиперхолестеринемии, и его коррекция // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. – Самарканд, 2018. - №4,1. - С. 10.
9. Азизова Д. М. Динамика изменения содержания апо В при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии и пути его коррекции // Междуна-

родная научно-практическая конференция «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации». – Украина, 2018. - №40. - С. 612-615.

10. Азизова Д. М., Азизова Н. М. Изменение жирнокислотного состава сыворотки крови в развитии экспериментальной гиперхолестеринемии // Сборник материалов 2 международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современная медицина: традиции и инновации». - Туркестан, 2019. - С. 12.

11. Азизова Д. М., Мавлянов И. Р., Сабирова Р. А. Разработка новых принципов коррекции гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава. Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 31 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(4 август 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIM I

Разрешено к печати: 20 август 2019 года
Объем – 2,3 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0353-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru