

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚУРБАНОВА НОДИРА НАВРУЗОВНА**

**КАВЕРГАЛ, ГЕРАНИЛ ВА КАТАЦИН ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ  
МОЛЕКУЛЯР ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

**03.00.01 – Биокимё  
14.00.17–Фармакология ва клиник фармакология**

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
по биологическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of (PhD)  
on biologicalsciences**

**Қурбанова Нодира Наврузовна**

Кавергал, геранил ва катацин препаратларининг  
молекуляр таъсир механизмларини ўрганиш..... 3

**Курбанова Нодира Наврузовна**

Изучение молекулярных механизмов действия  
препаратов кавергал, геранил и катацин..... 23

**Kurbanova Nodira Navruzovna**

Study of molecular mechanisms of action  
drugs cavergal, geranyl and catacin ..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚУРБАНОВА НОДИРА НАВРУЗОВНА**

**КАВЕРГАЛ, ГЕРАНИЛ ВА КАТАЦИН ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ  
МОЛЕКУЛЯР ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

**03.00.01 – Биокимё  
14.00.17–Фармакология ва клиник фармакология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестация комиссиясида В.2020.4. PhD/B498 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида [www.ibb.uz](http://www.ibb.uz) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Иноятова Феруза Ҳидоятовна**  
биология фанлари доктори, профессор  
**Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Абдуллаева Муборак Махмусовна**  
биология фанлар доктори, профессор  
**Аллаева Мунира Жўрақуловна**  
биология фанлари доктори, доцент

**Етакчига ашқилот:** **Бухоро Давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2020 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](mailto: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 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кун тарқатилди.

2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И. Шайхова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.Ж. Эрматов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**М.У. Қулманова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., доцент

## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда инсонларнинг «...барча соматик касалликлари орасида келиб чиқиши турлича бўлган жигар шикастланишлари кенг тарқалган бўлиб, етакчи ўринларни эгаллайди...»<sup>1</sup>. Жигарнинг турли шикастланишлари организмда оксил, липид ва карбонсувлар алмашинувидаги марказий ўрни билан балким, организмга доимо тушиб турувчи ва метаболизм жараёнида ҳосил бўлувчи ёт моддаларни зарарсизлантириши ва тўсиқ вазифасини бажариши билан боғлиқ. Турли омиллар таъсирида «...гепатоцитларда ривожланадиган структур-функционал ўзгаришлар, уларда синтетик жараёнларни сусайиши, моддалар алмашинуви жараёнларининг ўзгариши, жигарнинг зарарсизлантириш вазифасини пасайиши, организмнинг биологик суюкликларида эндо- ва экзобиотикларнинг тўпланиши, эндотоксинемия ривожланиши ҳамда аъзо ва тўқималар фаолиятларини етишмовчилигига сабаб бўлади, бу эса асосий касалликнинг кечишини янада оғирлашишига олиб келади...»<sup>2</sup>. Шу сабабли жигар функционал фаолияти бошқарув механизмларини молекуляр даражада баҳолаш ва уни токсикантлар таъсирига метаболик мослашув жараёнларини ўрганиш замонавий экспериментал ва клиник гепатологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда жигарнинг репаратив регенерациясини фаоллаштириш, жигар синдромларини камайтириш ва фиброзланиш жараёнларини олдини олишга қаратилган дори воситаларни яратишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада янги маҳаллий ўсимлик дори воситаларини ўткир токсик гелиотринли гепатитда ривожланган асосий жигар синдромларини: цитоллиз, холестааз, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилигини коррекциялаш самарадорлигини асослашдан иборат. Замонавий гепатологиянинг жадал ривожланиши ва янги замонавий усулларни жигар касалликларда қўлланилишига қарамасдан, беморларнинг кўпчилигида сурункали гепатитлар ва жигарнинг фиброзланиши кузатилиб, ижтимоий-иқтисодий ҳолатнинг оғирлашишига сабаб бўлмоқда. Маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган катацин, геранил ва кавергал проантацианидинларнинг юқори антигипоксант хусусиятлари уларни маҳаллий дори воситаси сифатида қўлланилишига имкон берган. Тиббиётда арзон, токсик хусусиятларга эга бўлмаган, юқори сифатли, импорт ўрнини босувчи ва самарадорлиги юқори бўлган маҳаллий хом ашёлардан олинадиган гепатопротектор дори воситаларини ишлаб чиқиш ва қўллаш катта аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда аҳолини маҳаллий хом ашёлари асосида олинган арзон ва юқори сифатли дори-дармон ва импорт ўрнини босувчи дори воситалар билан таъминлашга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича

<sup>1</sup>Глобальный доклад ВОЗ о гепатите 2017 г. [www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/](http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/)

<sup>2</sup>Trepo, Christian . "A brief history of hepatitis milestones". *Liver International*. 34 (Supplement s1): 29–37.

Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгиланган<sup>3</sup>. Бу борада, маҳаллий хом ашёлар асосида фаоллиги чет эл аналогларидан қолишмайдиган янги дори воситаларини яратиш ҳисобига аҳолини арзон фармацевтика маҳсулотларига бўлган эҳтиёжини қондириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президенти 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-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сон «2016-2020 йилларда фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш бўйича чора тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижлик олимлар томонидан жигар касаллигининг молекуляр механизмлари, репаратив регенерация жараёнларини фаоллаштирувчи турли хил дори воситалар яратиш, шу жумладан биофлавоноидлар ва проантацианидинлар ҳосилаларини яратиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган, уларни биологик фаоллиги аниқланган. Ушбу соҳадаги тадқиқотлар хорижий олимлар Shashank Kumar, Abhay K. Pandey (2013), Stefan Mauss, Thomas Berg (2017), Abdur Rauf, Seema Patel (2018), Saima Naz (2018), Haoan Zhao (2018), Alireza Rezaee-Khorasany (2019) ва бошқалар томонидан жадал ривожлантирилган. МДХ мамлакатларида токсик ва вирусли гепатитларда хужайраларнинг программалашган ўлими, интерлейкинлар ген экспрессиясини ортиши, каспаза 8 ген экспрессиясига нисбатан тез содир бўлиши, мембраналарни емирилиши, гепатоцитлар деструкциясини ошириш қонуниятлари В.И. Маев (2004), С.Д. Подымова (2005), В.Н. Козько, Э.П. Яковенко (2011), В.Ф. Учайкин (2012), С.С. Вялов (2018), Н.Д. Ющук (2018), Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. (2020) ва бошқалар томонидан ўрганилган. Жигар касалликларида ўсимлик гепатопротекторлар кўп бўлишига қарамасдан, ушбу касалликларни даволашда бир қатор ноқулайликлар бўлганлиги учун янги турдаги универсал ва комплексли дори воситаларини ишлатиш ва янги

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президенти 2017 йил 7 февралдаги № ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

даволаш усуллари ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Жумладан, Н.П. Скакун (1995), Е.Г. Доркина (2004), В.Е. Новиков, Е.И. Климкина (2005), О.М. Ипатовой (2005), А.И. Венегровский (2006), Л.П. Галактионова и О.В. Азарова (2012), Ю.С. Тараховский Ю.С. (2013), Н.С. Белоусова (2016), Я.Ф. Зверев (2017, 2019) ва бошқалар турли хил ўсимликлардан гепатопротекторларни ажратиб олиш ва тиббиётда қўллаш билан шуғулланишган.

Кейинги йилларда юртимизда маҳаллий ўсимликлардан биофлавоноидлар ва проантацианидинлар ҳосилаларини ажратиб олишга катта эътибор қаратилмоқда. Жумладан, Ўсимликлар кимёси институти фармакология бўлими ходимлари С.З. Нишанбаев, В.В. Сыров, З.А. Хушбақтова, Д.Р. Сиддиқов ва Д.А. Норбутаевалар (2011) томонидан кўпчилик биофлавоноидлар ва проантацианидинлар ажратиб олинган ва фармакологик хусусиятлари ўрганилган. Биофлавоноидлар ва проантацианидинларнинг антигипоксанти, антиоксиданти ва мембраностабилизатор хоссалари аниқланган, бироқ, уларнинг гепатопротекторлиги, яллиғланишга қарши, хужайра мембранаси деструкцияси ва апоптозга қарши таъсир механизми бўйича тадқиқотлар олиб борилмаган.

Бундай тадқиқотлар янги ўсимлик гепатопротекторларини ишлаб чиқиш ва самарали даволашни йўлга қўйиш учун жуда муҳим ҳисобланади. Улар каби янги дори воситаларни яратиш, гепатопротектив таъсир механизмларини ўрганиш ва ишлаб чиқаришга тадбиқ этиш нафақат маҳаллий дори воситалар кўламини кенгайтиради, балки клиник амалиётга кенг кириб боришига олиб келади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг 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:** кавергал, геранил ва катацинларнинг гепатопротектор таъсир механизмларини жигарнинг ўткир гелиотринли шикастланиши моделида солиштирма баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари** қуйидагилардан иборат:

янги маҳаллий ўсимлик дори воситаларини ўткир токсик гелиотринли гепатитда ривожланган асосий жигар синдромларини (цитоллиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги) коррекциялашда самарадорлигини солиштирма баҳолаш;

ўткир токсик гепатит моделида янги препаратларнинг антиоксиданти ва мембрана мустаҳкамловчи хусусиятларини баҳолаш;

ўткир токсик гелиотринли гепатит моделида геранил, катацин, кавергал препаратларнинг яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар миқдори таъсирини солиштирма таҳлил қилиш;

Ўткир токсик гелиотринли гепатит моделида янги маҳаллий ўсимлик воситаларининг апоптозни олдини олишда самарадорлигини солиштирма баҳолаш;

Ўткир токсик гелиотринли гепатит ва уни ўсимлик препаратлари билан даволашда морфологик кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ЎзФА Ўсимликлар кимёси институти фармакология бўлимида ажратиб олинган катацин, геранил, кавергал ва киёсий стандарт гепатопротектор карсил препарати, интакт ва ўткир гелиотринли гепатитли каламушлар танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида катацин, геранил, кавергал ва карсил дори воситалари гепатопротекторлик хусусиятларини аниқлаш учун жигарнинг ультраюпқа кесмалари, ҳайвонларнинг қони ва қон зардоби материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда *in vivo* шароитида замонавий биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор жигарни ўткир токсик шикастланишида янги ўсимлик препаратлари катацин ва геранилнинг гепатопротекторлик хусусиятлари аниқланган, уларни қўллаш цитолиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги кўрсаткичларини бартараф этишда самарадорлиги исботланган; катацин ва геранил гепатопротекторлик хусусиятлари бўйича стандарт карсил дори воситасидан қолишмаслиги ва антигипоксанти кавергалга нисбатан анча юқорилиги исботланган;

ўткир токсик гепатитни янги катацин ва геранил препаратлари билан экспериментал коррекциялаш этаминал наркози уйқу давомийлигини ишонарли қисқартириши ва уларни ёт моддалар биотрансформациясига ижобий таъсирдан далолат бериши, уларнинг бу хусусияти карсил дорисидан қолишмаслиги ва кавергалдан анча устунлиги аниқланган;

ўткир гелиотринли гепатит моделида катацин ва геранил антиоксидант хусусиятга эга бўлиб, жигар гомогенатида малон диальдегид миқдорини камайтириши, каталаза ферментини фаоллаштириши ва бу хусусиятлари бўйича карсил ва кавергалдан юқорилиги исботланган;

ҳайвонларда чақирилган ўткир токсик гепатитда яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокинлар миқдори кескин ошиши кузатилиб, флавоноидли ва проантацианидинли янги дори воситалар улар миқдорини камайтиради, катацин ва геранилнинг бундай хусусияти солиштирма препаратларга нисбатан юқорилиги тасдиқланган;

ўткир токсик гелиотринли гепатитда иммун ва, айниқса апоптоз йўллари фаоллашиви аниқланган, катацин ва геранилнинг гепатопротектив таъсирини гепатоцитлар апоптозини сусайиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор янги дори воситаларни гепатопротекторлик хусусияти морфологик тасдиқланган, геранилнинг таъсири оқсил синтезини жадаллашиши, жигарнинг иммунорегулятор хусусиятини фаоллашуви ва

сафро ажратиш йўллари тикланиши билан боғлиқ бўлса, катацин ва карсилнинг таъсири гепатоцитлар структурасини тикланиши билан боғлиқлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

янги ўсимлик дори воситалари катацин ва геранилнинг гепатопротектор восита сифатида қўллаш учун тавсиялар ишлаб чиқилган;

янги ўсимлик дори воситаларининг гепатопротекторлик хусусияти, антиоксидант, мембрана мустаҳкамловчи, антиапоптотик ва регенератив хоссалари жигар касалликларини даволаш учун муқобил усул сифатида маҳаллий ҳом ашёдан олинган катацин ва геранилдан фойдаланиш афзаллиги исботланган;

катацин ва геранилнинг гепатопротекторлик хусусияти импорт дори препаратларидан қолишмайди ва жигар хасталиklarини даволаш воситаси сифатида фойдаланиш учун тавсия қилиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган биокимёвий, морфологик ва статистик усуллар; халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ишончлилиги мутахассислар фирки, ҳамда халқаро ва республика конференцияларида муҳокамаси билан тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги препаратларнинг гепатопротектор хусусиятини аниқлаш, уларнинг антиоксидант, мембраностабилизатор, жигарнинг детоксикация жараёнларини фаоллаштируви, яллиғланишга қарши, ҳамда антиапоптотик таъсир механизмини ёритиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўткир гепатитларни даволашда катацин ва геранил дори воситаларининг самарадорлигига асосланди. Олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси Дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасига бу бирикмани тақдим этиш учун асос бўлади. Ушбу дори воситасини клиник амалиётга жорий этиш жигар касалликларни даволаш самарадорлигини ошириши, сарф-харажатларни камайтириши ва импортни камайтирувчи хусусиятига эга эканлиги билан изоҳланади. Импорт ўрнини босувчи ушбу препаратнинг яратилиши Республикада дори воситаларини маҳаллийлаштириш дастурини бажаришга имкон беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Кавергал, геранил ва катацин дори воситаларининг молекуляр таъсир механизмларини ўрганиш бўйича олинган натижалар асосида:

«Жигарнинг токсик зарарланишини маҳаллий дори воситалари билан даволаш» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 13 мартдаги 8н-д/56-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома турли этиологияли жигарнинг токсик захарланишида

маҳаллий дори воситаларнинг самарадорлигини баҳолаш ва жигар касалликларни камайтириш имконини берган;

Кавергал, геранил ва катацин дори воситаларининг молекуляр таъсир механизмларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги олий ўқув юртлариаро илмий тадқиқот лабораторияси, Тошкент Давлат стоматология институти қошидаги стоматология ва юз-жағ жарроҳлиги ҳамда Республика патологик анатомия бюроси фундаментал тадқиқотлар лабораториялари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 03 августдаги 8н-з/93-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши жигарнинг токсик зарарланишини даволаш самарадорлигини ортиши, ўлим даражаси ва асоратлар ривожланишининг пасайиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигарни токсик шикастланиши, ташҳиси ва гепатопротекторлар билан даволаш муаммолари**» деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида ўткир токсик гепатитлар муаммоларининг ҳозирги ҳолати, жигарнинг зарарланиш синдромлари ташҳиси, гепатопротекторларнинг таъсир механизми тўғрисидаги замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган, муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Экспериментал тадқиқотлар материал ва қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобида олдинга қўйилган мақсад ва белгиланган вазифаларга кўра тадқиқотда қўлланилган материал ва методларнинг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган. Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси» га мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1985). Тажрибалар 85 оддий лаборатория рациониди яшовчи 180-220 грамм оғирликдаги оқ, зотсиз каламушларда ўтказилган. Ўткир токсик гепатит модели 75 та каламушларда гелиотринни 200 мг/кг миқдорда тери остига юбориш орқали чақирилди. Ўлим ҳолати 10,7% ни ташкил қилди ва бу гелиотриннинг заҳарли таъсири билан боғлиқ бўлди. Токсик модда киритилганига 3 кун ўтгандан кейин қолган 67 та каламушлар 5 та гуруҳга бўлинди ва қуйидагилар юборилди: 1-чи гуруҳдаги 15 каламушларга физиологик эритма 5 мл/кг миқдорда вазн оғирлигига (назорат); 2-чи гуруҳдаги 13 каламушларга анъанавий гепатопротектор карсил (таққослаш гуруҳи); 3-чи гуруҳдаги 13 каламушларга катацин; 4-чи гуруҳдаги 13 каламушларга геранил; 5-чи гуруҳдаги 13 каламушга кавергал. Моддалар 12 кун мобайнида ошқозон ичига 100 мг/кг миқдорда ҳар куни эрта билан киритиб турилди. Гуруҳларда ўлим кузатилмади. Даволаш муддатининг 6-чи ва 12-чи кунларида, жигарнинг зарарсизлантириш функциясини ўрганиш мақсадида этаминал уйқу тести ўтказилди ва 24 соатдан сўнг умуртақали ҳайвонларни ҳимоя қилиш Европа конвенциясига (Страсбург, 1986) амал қилган ҳолда енгил эфир наркози таъсирида жонсизлантирилди. Каламушлар қони йиғиб олинди ва жигар кесиб кўрилди. Қон зардобда цитолиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-ҳужайра етишмовчилигининг биокимёвий кўрсаткичлари (билирубин, умумий оксил, альбумин миқдори ҳамда аланин-(АЛТ), аспартат-(АсАТ) аминотрансферазалар, гамма-глутамилтранспептидаза (γ-ГТ), ишқорий фосфатаза (ИФ) фаоллиги) MINDRAY BA-88A (Хитой) анализаторида CYPRESS Diagnostics (Белгия) фирмаси реагентларидан фойдаланган ҳолда аниқланди. Зардобнинг бир қисмида интерлейкинлар (ИЛ-1, ИЛ-6), ўсмани некрозловчи омили (ФНО-α) ва цитохром с миқдори иммунофермент усулида "Eliza" иммунофермент анализаторида (Германия) Санкт-Петербург Ўта Соф Биопрепаратлар Илмий Тадқиқот Институти МЧЖ "Цитокин" компанияси реактивларида аниқланди. Жигарнинг бир қисми морфологик текширувлар учун формалин эритмасига олинди, 1 г жигар совуқ трис-НСl, рН 7,2 буфер эритмасида ювилди, майдаланди ва 1:9 нисбатда шу эритмада гомогенизацияланди. Барча жараёнлар музли камерада олиб борилди. Гомогенатда умумий оксил (Lowry, et al., 1951) ва МДА миқдори (Л.И. Андреева ва бошқ., 1988), ҳамда каталаза фаоллиги (М.И. Коралюк ва бошқ., 1978) аниқланди. Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакети асосида ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Ўткир токсик гелиотринли гепатитда кавергал, геранил ва катацин препаратларининг гепатопротектор таъсир механизмлари**» деб номланган учинчи бобда гелиотринли ўткир токсик

гепатитда ўсимлик препаратларининг самарадорлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

*Ўткир токсик гепатитда гепатопротекторларнинг жигар шикастланиши синдромлари кўрсаткичларига таъсири.* Тадқиқотларимизда гелиотрин билан жигарни ўткир шикастланишида барча синдромларни ривожланганини кўрдик. Бу ҳақиқатдан ҳам жигарни ўткир шикастланишдан далолат беради ва модель мақсадга мослигини кўрсатади (1-жадвалга қarang). Гепатопротекторлар фармакотерапиясида холестаза, мезенхимал яллиғланиш, цитоллизларнинг юқори кўрсаткичлари пасайишига, альбуминлар миқдорини ортишига олиб келди, бу эса жигарнинг синтетик функцияси яхшиланишидан далолат берди. Аммо уларнинг яққоллиги кўлланилган ўсимлик моддаларига ва даволаш муддатига боғлиқ бўлди.

**1 жадвал**

**Ўткир токсик гепатитни фармакотерапияда каламушлар қон зардобиди аминотрансферазалар фаоллиги,  $M \pm m$ ,  $n=6-7$**

Гуруҳлар	Ферментлар фаоллиги ва фармакотерапия муддатлари			
	АЛТ, U/l		АСТ, U/l	
	6 кун	12 кун	6 кун	12 кун
Интакт	70,47±3,38		121,61±12,77	
ЎТГ+H <sub>2</sub> O	313,20±18,66 <sup>а</sup>	266,33±12,86 <sup>а</sup>	285,50±16,64 <sup>а</sup>	230,33±12,36 <sup>а</sup>
ЎТГ+катацин	111,35±5,24 <sup>а,б</sup>	91,38±3,72 <sup>а,б</sup>	227,50±16,10 <sup>а,б</sup>	182,67±12,17 <sup>а,б</sup>
ЎТГ+геранил	106,45±6,71 <sup>а,б</sup>	106,33±3,71 <sup>а,б</sup>	224,50±11,27 <sup>а,б</sup>	172,27±13,55 <sup>а,б</sup>
ЎТГ+кавергал	169,55±8,45 <sup>а,б,в</sup>	193,00±4,89 <sup>а,б,в</sup>	233,17±18,27 <sup>а,б</sup>	190,33±25,98 <sup>а,б</sup>
ЎТГ+карсил	109,58±7,37 <sup>а,б</sup>	129,42±6,97 <sup>а,б</sup>	238,00±16,55 <sup>а,б</sup>	181,50±8,41 <sup>а,б</sup>

Изоҳ: а – фарқ интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ( $P < 0,05$ ), б – даволанмаган гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ), в – таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан (ЎТГ+карсил) ( $P < 0,05$ ).

Умумий, боғланган ва эркин билирубин миқдори даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан катацин қўлланилганда 1,97; 2,11 ва 1,8 маротаба, геранилда қабул қилган гуруҳда 2,98; 4,35 ва 2,04 маротаба, кавергалда 1,83; 2 ва 1,62 маротаба, карсилда қўлланилганида 2,31; 2,42 ва 2,16 маротаба камайди. Аммо, камайиш бундай бўлганлиги билан, умумий билирубин миқдори интакт каламушларда: 2,35; 1,56; 2,54 ва 2,01 маротаба, боғланган билирубин – 6; 2,92; 6,35 ва 2,53 маротаба мос равишда катацин, геранил, кавергал ва карсил қўлланилган гуруҳларда юқориликча сақланиб қолди. Боғланмаган билирубин миқдори ЎТГ каламушларида катацин ёки кавергал билан даволанганда интакт каламушларидан 1,34 ва 1,49 марта юқори, геранил ёки карсил қўлланилганда меъерий кўрсаткичларга яқин бўлди. Препаратларни 12 кун давомида киритилганида ижобий натижалар сақланиб қолди. Демак, янги гепатопротекторлар катацин ва геранил

гипербилирубинемияни бартараф қилишда қўлланилиши мумкин ва бу хусусиятлари бўйича карсил гепатопротекторидан устундир. Антигипоксантик кавергал гипербилирубинемияни қисман пасайтиради.

Доривор моддаларни 6 кун қўллаганда ИФ ва  $\gamma$ -ГТ фаоллиги катацин таъсирида 2,07 ва 3,06 марта, геранилда 2 ва 3,17 марта, кавергалда 1,91 ва 1,13 марта, карсилда 2,47 ва 2,88 марта камайди. Доривор моддалар 12 кун давомида киритилганда ИФ фаоллиги даволанмаётган гуруҳга нисбатан 2,29; 2,49; 1,45 ва 1,98 марта пасайди. Бунда барча гуруҳларда кавергал қўлланилганда фермент кўрсаткичи интакт каламушларга нисбатан юқори бўлди. Катацин, геранил, кавергал ва карсил қабул қилган каламушларда  $\gamma$ -ГТ фаоллиги даволанмаётган гуруҳга нисбатан сезиларли даражада 4,3; 3,87; 1,12 ва 2,92 марта камайди, аммо интакт каламушларга нисбатан 1,33; 1,48; 5,11 ва 1,96 марта юқори бўлди.

ЎТГ да тимол синамаси ишонарли  $6,10 \pm 0,56$  бирликгача кўтарилди, интакт каламушларда бу кўрсаткич  $2,86 \pm 0,16$  бирликни ташкил қилди. ЎТГ катацин, геранил, кавергал ёки карсил билан даволаганда бу кўрсаткичлар статистик ишонарли  $4,35 \pm 0,33$ ;  $3,90 \pm 0,26$ ;  $4,65 \pm 0,23$  ва  $4,42 \pm 0,28$  бирликгача пасайди. Тажрибанинг кейинги муддатларида ЎТГ+Н<sub>2</sub>О гуруҳи хайвонларда тимол синамаси ортиб борди ва  $6,68 \pm 0,36$  бирликни ташкил қилди. ЎТГни катацин, геранил, кавергал ва карсил билан 12 кун давомида фармакотерапияси ўтказилганида мезенхимал яллиғланиш синдроми пасайиши кузатилди. Тимол синамаси  $3,57 \pm 0,20$ ;  $3,28 \pm 0,15$ ;  $5,47 \pm 0,35$  ва  $4,72 \pm 0,21$  бирликгача ишонарли пасайганини кўрдик. Аммо улар интакт хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан юқориликча сақланиб қолди. Демак, гелиотринли токсик гепатитни янги ўсимлик гепатопротекторлари билан даволаш мезенхимал яллиғланиш жараёнларини сусайтирар экан. бунда препаратларни ўзига хос таъсири аниқланди: катацин ва геранилнинг таъсири стандарт карсил препаратидан устун бўлди, кавергалнинг таъсири эса жуда суст бўлди.

Юқорида қайд қилганимиздек, ўткир гелиотринли гепатитда жигар-хужайра етишмовчилиги кузатилиб, синтетик жараёнларни пасайиши билан кечади. ЎТГ янги ўсимлик гепатопротекторлари билан экспериментал даволаш гепатоцитларда синтетик жараёнларни фаоллашувини кўрсатди. Жумладан, қон зардобида альбумин миқдори катацин, геранил, кавергал ва карсил 6 кун мобайнида ЎТГли каламушларга юборилганида  $27,77 \pm 1,26$  г/лдан  $35,78 \pm 2,04$ ;  $38,48 \pm 1,61$ ;  $39,08 \pm 1,83$  ва  $36,30 \pm 2,26$  г/лгача статистик ишонарли ортганини кузатдик. Бу кўрсаткичлар интакт гуруҳи хайвонлари кўрсаткичларидан ( $40,20 \pm 2,49$  г/л) ишонарли фарқланмади. Бунда биз кавергал ва геранилни устунлигини аниқладик. ЎТГли хайвонларга гепатопротекторларни узоқ муддат (12 кун) юборилганида катацин ва геранилнинг таъсири ортиб борганлигини кузатган бўлсак, кавергал ва карсилда қисман сусайганини аниқладик. Катацин, геранил, кавергал ёки карсил қабул қилган хайвонлар қон зардобида альбумин миқдори  $26,17 \pm 1,48$  г/лдан  $37,33 \pm 1,26$ ;  $38,50 \pm 1,52$ ;  $32,83 \pm 1,81$  ва  $35,00 \pm 1,45$  г/лгача кўтарилди. Шунини айтиш жоизки, катацин ва геранил билан даволанган гуруҳларда

альбумин миқдори меъёрий гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланмаган бўлса, кавергал ва карсил қабул қилганларда пасайишга мойиллик сақланиб қолди. Демак, қўлланилган янги катацин ва геранил препаратлари карсилга нисбатан жигарнинг синтетик функциясини ошираркан ва уларнинг бундай хусусиятлари узоқ муддат қўлланилишида яққол намоён бўлади. Кавергалнинг бундай хусусияти қисқа муддатларда кузатилди.

*Ўткир токсик гепатитда гепатопротекторларнинг детоксикация ва липопероксидация жараёнларига таъсири.* Ўтказилган тадқиқотлар ЎТГнинг бчи кунда ҳайвонларда этаминалнинг уйқу давомийлиги  $72,8 \pm 8,3$  дақиқадан то  $304,6 \pm 16,8$  дақиқагача ( $P < 0,001$ ) узайди ва жигарнинг зарарсизлантириш функцияси кескин сусайганидан далолат берди. Аммо кейинги муддатда биз ҳайвонлар жигарининг зарарсизлантириш функцияси бироз бўлсада тикланганлигини кўрдик. Этаминалнинг уйқу давомийлиги  $215,6 \pm 18,6$  дақиқани ташкил этиб, интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан  $2,96$  ( $P < 0,001$ ) маротаба узайди. ЎТГни катацин билан 6 ва 12 кунлар ичида даволаш этаминалнинг уйқу давомийлиги  $149,3 \pm 13,3$  ва  $134,0 \pm 11,2$  дақиқагача қисқарди. Бундай ижобий натижалар бўлишига қарамасдан, каламушлар жигарининг зарарсизлантириш функцияси тўлиқ тикланишини биз кузатмадик, бу гуруҳ кўрсаткичлари интакт ҳайвонларнинг этаминал уйқу давомийлигига нисбатан  $2,06$  ( $P < 0,001$ ) ва  $1,84$  ( $P < 0,001$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. ЎТГни геранил моддаси билан 6 ва 12 кун даволаганимизда ҳам биз ижобий натижаларни олдик. Жумладан, бу гуруҳ ҳайвонларида этаминал билан чақирилган уйқу давомийлиги  $157,2 \pm 12,1$  ва  $103,3 \pm 9,6$  дақиқагача қисқарди. Аммо олдинги гуруҳ каби, бунда ҳам биз геранил таъсирида жигарнинг зарарсизлантириш функциясини тўлиқ тикланишини кузатмадик. Бу кўрсаткичлар меъёрга нисбатан  $2,16$  ( $P < 0,001$ ) ва  $1,42$  ( $P < 0,05$ ) маротаба даволашнинг бчи ва 12чи кунларида юқорилигича сақланиб қолди. Ўткир токсик гепатитни кавергал билан 6 кун давомида даволаганимизда биз ҳайвонларда этаминал билан чақирилган уйқу давомийлигини қисқарганини кузатмадик ( $289,6 \pm 25,7$  дақиқада сақланиб қолди). Бу кўрсаткич даволанмаган гуруҳ ҳайвонларниқидан ишонарли фарқланмади ва меъёрий кўрсаткичлардан ишонарли  $3,98$  ( $P < 0,001$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Кавергал препаратини узоқроқ киритилишида (12 кун) этаминал уйқу давомийлигини  $160,3 \pm 12,5$  дақиқани ташкил қилди, лекин, шунга қарамай, биз меъёрий кўрсаткичлардан фарқланишини, яъни  $2,2$  ( $P < 0,001$ ) маротаба давоми бўлишини аниқладик. ЎТГни 6 ва 12 кун давомида қиёсий препарат карсил билан даволаганимизда ҳайвонларда этаминал билан чақирилган уйқу давомийлиги  $161,3 \pm 7,04$  ва  $119,2 \pm 10,7$  дақиқани ташкил қилди. Аммо бундай ижобий натижаларга қарамай бу гуруҳ ҳайвонларда этаминал уйқу давомийлиги интакт гуруҳдаги ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан  $2,22$  ( $P < 0,001$ ) ва  $1,64$  ( $P < 0,01$ ) маротаба юқорилини кузатдик. Яъни, қиёсий препарат карсил ҳам гелиотрин таъсирида сусайган жигарнинг зарарсизлантириш функциясини тўлиқ тикланмаганлигини кўрсатади.

Бизнинг фикримизча, бу гелиотрин таъсирида гепатоцитларда гипоксия ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бундай шароитда келиб чиқадиган циркуляр ва метаболлик гипоксия биомембраналарда деструкция жараёнларини кучайтиради ва бунинг натижасида ЛПО жадаллашади, прооксидант ва антиоксидант тизимлар ўртасида номуносиблик вужудга келиши, оксиллар синтезини пасайиши ва уларни парчаланишини жадаллашиши кузатилади. Шунинг учун биз хайвонларнинг жигар гомогенатида МДА миқдорини ва каталаза фаоллигини аниқладик. Гелиотрин юборгандан сўнг 6 кун ўтгач тажрибавий хайвонларнинг жигар гомогенатида интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан МДА миқдори 2,04 ( $P < 0,001$ ) мартаба ишончли ошиши аниқланди. Бунда каталаза фаоллиги 1,81 ( $P < 0,001$ ) баробар пасайганини кузатдик. Тажрибанинг 12 кунига келиб МДА миқдори юқориликча сақланиб қолди ва меъерий кўрсаткичлардан ишонарли 1,94 мартаба ишонарли юқори бўлди. Каталаза фаоллиги эса яна ҳам пасайиб борди ва меъерий кўрсаткичлардан 1,95 мартаба паст бўлди. ЎТГни даволаш учун катацинни 6 ва 12 кун давомида қўллаш жигар гомогенатида МДА миқдорини 1,62 ва 1,66 мартаба камайтирди. Бу бизнинг фикримизча, каталазани фаолланиши билан боғлиқ чунки, унинг фаоллиги 1,45 ва 1,77 мартаба даволанмаган гуруҳдаги хайвонларнинг кўрсаткичларидан ишонарли юқори бўлди. Шунини айтиш жоизки, бундай ижобий ўзгаришлар бўлишига қарамадан, МДА миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичларидан бир мунча юқорироқ бўлди (1,26 ва 1,16 мартаба давонинг 6чи ва 12чи кунларида), каталаза фаоллиги эса меъерий кўрсаткичларга яқинлашди, айниқса, узок муддат даволанганда. ЎТГ геранил билан 6 ва 12 кун давомида даволаганда жигар гомогенатида МДА миқдори 1,67 ва 1,88 мартаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайди. Каталаза ферментининг фаоллиги эса 1,42 ва 1,76 мартаба юқорида келтирилган муддатларда фаоллашди. Агар ЎТГ 6 кун мобайнида даволашда интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан МДА миқдори 1,22 мартаба юқориликча, каталаза фаоллиги эса 1,27 мартаба пастликча сақланиб қолган бўлса, геранилни 12 кун давомида қўллашда барча кўрсаткичлар меъёрдан кўп ҳам фарқланмади. ЎТГни антигипоксанти кавергал билан 6 ва 12 кун даволашда жигар гомогенатида МДА миқдори даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,43 ва 1,61 мартаба пасайтирди. Лекин бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,42 ва 1,2 мартаба юқориликча сақланиб қолди. ЎТГда кавергални 6 ва 12 кун давомида қўллаш каталаза фаоллигини жигар гомогенатида 1,21 ва 1,55 мартаба фаоллаштирди, лекин шунга қарамай улар интакт каламушлар кўрсаткичларидан ишонарли 1,49 ва 1,26 мартаба пастликча сақланиб қолди. Карсил препаратини ЎТГли каламушларда 6 ва 12 кун мобайнида қўллаш жигар гомогенатида МДАни даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,54 ва 1,87 мартаба камайтирди, каталаза фаоллиги эса 1,26 ва 1,65 баробар оширди. Меъерий кўрсаткичларга нисбатан МДА миқдори фақат 6 кун киритилганида 1,33 мартаба, каталаза эса 1,43 мартаба пастликча сақланиб қолди. Карсилни ЎТГ каламушларга 12 кун давомида

киритилиши МДА ва каталаза фаоллигини меъёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Олинган натижалар ва адабиётлардаги маълумотларга асосланган ҳолда қуйидаги хулосани келтириш мумкин: биз томондан ўрганилган катацин ва геранилнинг гепатопротекторлик хусусиятлари антигипоксик ва антиоксидант таъсири билан боғлиқ, улар гепатротекторлик хусусиятларига кўра кенг танилган карсилдан препаратидан қолишмайди.

*Ўткир токсик гепатитда гепатопротекторларнинг яллиғланиш цитокинлари миқдорига таъсири.* Турли хил таъсиротларга жавобан организм яллиғланиш омилларини ишлаб чиқарилиши билан жавоб беради. Бу кўп поғонали жараёнларда яллиғланишни келтириб чиқарувчи хемокинлар ва цитокинла, адгезиялаш молекуллари, интегринлар ва бошқа физиологик фаол бирикмалар муҳим рол ўйнайди. Ўтказилган тадқиқотлар ЎТГли каламушлар қон зардобида цитокинлар миқдорини кескин интакт гуруҳ ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан тажрибанинг 6чи ва 12чи кунларида ишонарли ортганини кўрсатди (2-жадвалга қаранг). ЎТГ да 6 ва 12 кун давомида препаратлар билан экспериментал фармакотерапия ўтказилиши бу цитокинлар миқдорини ишонарли даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайишига олиб келди. Янги ўсимлик препаратлари катацин ва геранил ЎТГли ҳайвонларда яллиғланиш цитокинларининг юқори кўрсаткичларини кескин пасайтирди, бу уларда яллиғланишга қарши фаоллиги мавжудлигидан далолат беради.

## 2-жадвал

### Ўткир токсик гепатитли каламушлар қон зардобида цитокинлар (пг/мл) миқдори фармакотерапия динамикаси, $M \pm m$ , $n=7-8$

Гуруҳлар	Цитокинлар, пг/мл		
	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$
Интакт	1,18 $\pm$ 0,10	2,05 $\pm$ 0,29	3,17 $\pm$ 0,41
ЎТГ+H <sub>2</sub> O	$\frac{6,08 \pm 0,10^a}{7,65 \pm 0,34^a}$	$\frac{29,5 \pm 0,55^a}{31,0 \pm 0,68^a}$	$\frac{24,3 \pm 1,06^a}{35,2 \pm 1,92^a}$
ЎТГ+катацин	$\frac{1,95 \pm 0,06^{a,b}}{1,72 \pm 0,08^{a,b}}$	$\frac{15,8 \pm 1,71^{a,b}}{22,1 \pm 1,34^{a,b}}$	$\frac{15,1 \pm 1,42^{a,b}}{17,8 \pm 1,14^{a,b}}$
ЎТГ+геранил	$\frac{1,48 \pm 0,15^{b,v}}{1,65 \pm 0,15^{b,v}}$	$\frac{4,07 \pm 0,33^{a,b,v}}{5,49 \pm 0,66^{a,b,v}}$	$\frac{8,50 \pm 0,41^{a,b,v}}{9,20 \pm 0,57^{a,b,v}}$
ЎТГ+кавергал	$\frac{3,99 \pm 0,22^{a,b}}{2,99 \pm 0,10^{a,b}}$	$\frac{3,94 \pm 0,24^{a,b,v}}{4,13 \pm 0,46^{a,b,v}}$	$\frac{7,54 \pm 0,53^{a,b,v}}{8,92 \pm 0,58^{a,b,v}}$
ЎТГ+карсил	$\frac{4,13 \pm 0,21^{a,b}}{2,84 \pm 0,09^{a,b}}$	$\frac{16,1 \pm 1,28^{a,b}}{21,3 \pm 1,84^{a,b}}$	$\frac{15,4 \pm 1,46^{a,b}}{18,2 \pm 0,85^{a,b}}$

Изоҳ: суратда – даволашнинг 6чи кундаги, махражда – даволашнинг 12чи кундаги кундаги кўрсаткичлар келтирилган; а–фарқ интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ( $P < 0,05$ ), б – даволанмаган гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ), в – таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан (ЎТГ+карсил) ( $P < 0,05$ ).

Олинган натижаларни таҳлил этарканмиз, бир нарсага урғу беришимиз керак, яъни кўпчилик патологик ҳолатларда келиб чиқадиган жигар

етишмовчилигининг асосий сабабчиларидан бири, бу: тўқимага кислородни етиб боришини камайиши, оксидланиш жараёнларида кузатиладиган дисбаланс, иммун ва митохондриял йўллар билан кечувчи апоптознинг жадаллашиши, фибробластлар ўсиш омилини фаоллашуви ҳисобига кечадиган қайтмас фиброзланиш ва касалликни сурункали кечишига олиб келувчи жараёнларидир (Friedman S., 2000). Шунинг учун биз ФНО- $\alpha$  миқдорини ИЛ-6 миқдори нисбатини таҳлил қилдик. Ўтказилган ҳисоб-китоблар ЎТГли ҳайвонларда иммунитетнинг гуморал звеносини хужайравийга нисбатан кескин фаоллашганини кўрсатди, яъни бу кўрсаткич интакт ҳайвонлар гуруҳида  $1,74 \pm 0,27$ ни ташкил қилган бўлса, ЎТГли каламушлар гуруҳида тажрибанинг 6чи ва 12чи кунларида  $0,82 \pm 0,03$  ва  $1,14 \pm 0,06$  гача камайганини кузатдик. Бизнинг фикримизча, тажрибавий ҳайвонларда ИЛ-6 миқдорини кескин ортиши NF- $\kappa$ B транскрипция омилининг таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин (Karin M. et al., 2004). ЎТГли каламушларда аниқланган ФНО- $\alpha$  миқдорини қон зардобида кўтарилиши, биринчидан хужайра мембранасида рецепторларни агрегациясига ва иккинчидан, унинг нишони бўлиб митохондриялар ҳисобланади (Tolooei M. et al., 2015). ФНО- $\alpha$  таъсирида фаоллашган сигнал митохондрияларда апоптозга олиб келувчи кислороднинг эркин радикаллари, цитохромоксидаза ва бошқа омилларни кучайтиради (Савицкая М.А. ва бошқалар, 2012). Лекин препаратларнинг яллиғланиш цитокинлари миқдорига таъсири уларнинг кимёвий тузилиши билан боғлиқ бўлди. Юқори яллиғланишга қарши таъсири катацин ва геранилда кузатилди. Улар таъсирида ИЛ-6 миқдори бошқа цитокинларга нисбатан кескин камайди, бу эса ФНО- $\alpha$ /ИЛ-6 ЎТГ ҳайвонлардаги паст  $0,82 \pm 0,03$  ва  $1,14 \pm 0,06$  нисбатини  $2,17 \pm 0,15$  ва  $1,86 \pm 0,23$  гача катацин билан 6 ва 12 кун давомида даволанган гуруҳларда,  $1,94 \pm 0,12$  и  $2,30 \pm 0,21$  – геранил қўлланилган гуруҳда ортишига олиб келди. Аммо карсил ёки кавергал билан даволанган гуруҳларда бундай ижобий натижалар суст бўлди, яллиғланиш цитокинлари миқдори юқориликча сақланиб қолди айниқса, ИЛ-6 миқдори. Бизнинг фикримизча, катацин ва геранил химокинлар, цитокинлар, хужайра адгезияси молекулалари, лейкотриенлар ва простагландинлар генлари экспрессиясига жавобгар NF- $\kappa$ B транскрипция омилини кучлироқ ингибирлайди. Биз карсил билан даволанганимизда ҳам сустроқ бўлсада яллиғланиш цитокинлар миқдорини маълум даражада камайганини кузатдик.

*Ўтқир токсик гепатитда гепатопротекторларнинг хужайранинг программали ўлими жараёнларига таъсири.* Адабиётлардан маълумки апоптозни индуцирловчи таъсирларга кўра хужайрани ичига сигналларни ўтказишнинг 2та тури мавжуд: митохондриял (цитохром с ни митохондриядан чиқиши) ва рецептор (ФНО- $\alpha$  рецептори орқали) (Ипатова О.М., 2006). Изланишларимизнинг кейинги босқичида ЎТГ билан касалланган тажрибавий ҳайвонларни даволаш жараёнида қон зардобидаги цитохром с миқдорининг ўзгаришини ўргандик. Олиб борилган тадқиқотлар ЎТГли ҳайвонларнинг қон зардобида цитохром с нинг миқдори кескин тарзда 34-43 баробар ошганлигини кўрсатди (3-жадвалга қаранг).

**Ўткир токсик гепатитли каламушлар қон зардобиди цитохром с (пг/мл)  
миқдори фармакотерапия динамикаси,  $M \pm m$ ,  $n=7-8$**

Гуруҳлар	Даволашмуддати, кунлар					
	6			12		
	$M \pm m$	мах:мин	P	$M \pm m$	мах:мин	P
Интакт	0,108±0,01	0,09 : 0,14		0,108±0,01	0,09 : 0,14	
ЎТГ+Н <sub>2</sub> О	3,65±0,13	3,1 : 4,3	<0,001	4,62±0,23	3,7 : 6,0	<0,001
ЎТГ+карсил	1,82±0,08	1,5 : 2,2	<0,001 <0,001	1,62±0,07	1,3 : 2,0	<0,001 <0,001
ЎТГ+катацин	1,32±0,12	1,0 : 1,8	<0,001 <0,001	1,11±0,07	0,8 : 1,5	<0,001 <0,001
ЎТГ+геранил	1,09±0,06	0,9 : 1,4	<0,001 <0,05	1,04±0,07	0,7 : 1,5	<0,001 <0,05
ЎТГ+кавергал	1,22±0,11	1,0 : 1,9	<0,001 <0,01	1,07±0,09	0,7 : 1,5	<0,001 <0,01

Эслатма: P<sub>1</sub> – тажрибавий ва интакт гуруҳи кўрсаткичлари орасидаги фарқлар ишонарли, P<sub>2</sub> – даволанган ва даволанмаган гуруҳлар орасидаги фарқлар ишонарли.

ЎТГни карсил препарати билан 6 ва 12 кун фармакотерапия ўтказилганида, даволанмаган гуруҳдаги цитохром с нинг юқори кўрсаткичлари ишонарли 2 ва 2,85 марта пасайиши аниқланди. ЎТГни янги катацин флавоноидли препарати билан даволаганимизда бу пасайиш 2,75 ва 4,16 марта камайиши кузатилди, таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан бу пасайиш 1,38 ва 1,46 мартани ташкил этди. ЎТГни 6 ва 12 кун давомида даволашда геранилдан фойдаланилганда тажриба ҳайвонлари қон зардобидидаги цитохром с миқдори даволанмаган каламушлар гуруҳига нисбатан ишонарли 3,35 ва 4,44 маротаба камайди, таққослаш гуруҳига нисбатан эса бу камайиш сезиларли даражада мос равишда 1,67 ва 1,56 марта пасайганлигини кузатдик. Шунини айтиш керакки, ушбу кўрсаткичлар катацин билан даволанган ЎТГли ҳайвонлар гуруҳининг қийматларидан сезиларли даражада фарқ қилмади. Кавергал ҳам худди шундай таъсир кўрсатди, у цитохром с миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3 ва 4,32, таққослаш гуруҳи қийматларига мос равишда 1,49 ва 1,51 марта пасайтирди. Таъкидлаш жоизки, барча гуруҳларда цитохром с миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқори даражада сақланиб қолди.

Биз аввалги тадқиқотларимизда гелиотрин билан ўткир токсик гепатит чақирилган ҳайвонларда тажрибанинг 6чи ва 12чи кунларида қон зардобидида ФНО-α миқдорини статистик ишонарли 7,67 ва 11,1 маротаба ортганини кузатган эдик. ЎТГ карсил препарати билан 6 ва 12 кунлар давомида фармакотерапия ўтказганимизда ФНО-α нинг юқори кўрсаткичлари 1,61 ва 1,98 маротаба, катацин билан даволаганда – 2,86 ва 3,83 маротаба, геранилни қўллаганимизда – 3,22 ва 3,85 маротаба, кавергал билан даволаганимизда эса – 1,58 ва 1,83 маротаба пасайганини кўрган эдик. Аммо бу кўрсаткичлар

интакт хайвонлар кўрсаткичларига нисбатан юқорилигича сақланиб қолди айниқса, карсил ва кавергал қўлланилган гуруҳларда кузатилди.

Шундай қилиб, гелиотрин билан чақирилган ЎТГда гепатоцитлар апоптозининг ҳам митохондриялар, ҳам рецептор йўллари фаоллашиши кузатилади. Айниқса кучли митохондриялар йўлнинг фаоллашуви кузатилади. Бу, бизнинг фикримизча, гелиотринни токсик таъсири натижасида эркин радикалли жараёнларнинг фаоллашуви ҳисобигадир, чунки кислороднинг эркин радикаллари эса апоптознинг митохондриялар йўли фаоллашувига олиб келади. Бизнинг фикримизча, мембраналарни ўтказувчанлигини ошириши ҳисобига қонда цитохром *c* ни кескин миқдорини ортириши кузатилган бўлиши мумкин. Ҳақиқатдан ҳам, адабиётларда келтирилишича, апоптоз индукторлари митохондрияларда  $\Delta\psi_{m+}$  потенциалини кескин камайишига, ҳамда митохондриялардан bcl-2 оқиси назоратида бўлган цитохром *c*, 2-, 3- ва 9 прокаспазаларни, апоптозни фаоллаштирувчи бошқа омилларни, эндонуклеаза G ни чиқишини таъминлайди (Neuzil J. et al., 2006). Бизнинг тажрибаларимизда ЎТГ кузатилган цитохром *c* билан параллел равишда ФНО- $\alpha$  миқдорини қонда ортириши апоптозни яна ҳам жадаллашишига олиб келиши мумкин, чунки митохондриялар ФНО- $\alpha$  сигналлари учун нишон ҳисобланади ва ҳужайра ўлимига олиб келади (Dong L.F. et al., 2009). ФНО- $\alpha$  оиласига мансуб оқсилларни ва уларнинг рецепторларини ортириши нофаол каспазаларни фаоллашувига олиб келади (Gogvadze V. et al., 2010).

Ўткир токсик гепатитни ўсимлик препаратлари билан даволаш гепатоцитларда жадаллашган апоптозни қисман сусайишига олиб келди, бу айниқса яққол катацин ва геранил қўлланилганда кузатилди. Бу, бизнинг фикримизча, шикастланган гепатоцитларнинг регенерацияси ва оқсил синтезини фаоллашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин. Иккинчи томондан, юқорида қайд этганимиздек, флавоноидлар антиоксидант ферментлар фаоллигини оширади, гепатоцитлар мембранасини мустаҳкамлайди ва молекуляр транспорт жараёнларини, ҳужайралар бўлиниши ва дифференцировкасини мувозанатлайди, коллаген синтезини сусайтириб жигарни фиброзланишини олдини олади. Бизнинг фикримизча, катацин ва геранилнинг апоптозга қарши ҳусусиятлари уларнинг антигипоксик ва антиоксидант ҳоссалари билан боғлиқдир.

*Ўткир токсик гепатитда гепатопротекторларнинг морфологик текширувлари.* Текширилаётган ўсимлик препаратларининг гепатопротекторлик ҳусусиятини аниқ исботлаш мақсадида, биз морфологик текширувлар ўтказдик. Бир мартаба гелиотрин юбориш билан чақирилган ўткир токсик гепатитда централобуляр некроз ва қон қуйилиши ривожланиши ва унинг томирли бўлакчаларга ҳамда, перипортал паренхима худудларига кириб бориши, кўприксимон некроз шаклланиши кузатилган. Сақланиб қолган жигар тўқималарида синусоидлар ва Диссе бўшлиқларининг кенгайиши ҳамда, портал трактнинг йирик томирлари атрофида яллиғланиш инфильтрацияси пайдо бўлган. Катацин билан коррекцияланган жигар тўқимаси ҳужайралари цитоплазмасида оқсил синтези кучаяди, ядро кучсиз гипертрофияга учрайди, бироқ, жигарнинг

томир тизими кенгайганича ва қон билан тўлганича қолган. Геранил таъсирида жигар тўқимаси паренхимасининг қайта тикланиши, гиалин-томчили дистрофия кўринишида оксил синтезининг кучайиши, Купфер хужайраларининг гипертрофияси кўринишида тўқима стромал тузилмаларининг стабиллашиши, ўт ажралишининг кучайиши аниқланган. Кавергал таъсирида жигар тўқималарида паренхима ва строманинг қайта тикланиши аниқланди. Шу билан бирга бўлакчаларнинг централобуляр бўлмаларида некроз ва қон қуйилиш ўчоқлари сақланиб қолган. Унинг атрофида диффуз тарқалган лимфопрлифератив инфильтрация ўчоқлари пайдо бўлган. Карсил таъсирида шикастланган паренхима қайта тикланиш жараёнларининг сақланиши, портал трактлар бўйлаб строма-паренхиматоз нисбатнинг лимфо-гистиоцитар инфильтрация кўринишида иммунорегуляцияси, жигар паренхимаси томонидан гиалин-томчили ва майда томчили вакуол оксил дистрофияси ривожланиши кузатилган.

Шундай қилиб, катацин ва геранил препаратлари гепатопротекторлик хусусиятга эга бўлиб, бу хусусият жигар шикастланишида ривожланадиган цитолитик, холестатик, мезенхимал-яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги синдромлари кўрсаткичлари пасайиши билан намоён бўлади. Бизнинг фикримизча, уларнинг таъсир механизми ПОЛ махсулотларининг камайиши, каталаза фаоллигининг пасайиши, яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини ва апоптоз кўрсаткичларининг камайиши билан боғлиқ. Юқорида саналган хоссаларга кўра, катацин ва геранилнинг гепатопротекторлик таъсири карсил ва антигипоксанти кавергалнинг бундай сийатларидан устундир, бу эса, уларни гепатопротектор препаратлар сифатида тавсия қилишга имкон беради.

## ХУЛОСАЛАР

«Кавергал, геранил ва катацин препаратларининг молекуляр таъсир механизмларини ўрганиш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўткир токсик гепатитни маҳаллий ўсимликлардан олинган янги препаратлар билан 6 ва 12 кун давомида экспериментал даволаш цитолитиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги синдромлари кўрсаткичларининг сусайишига олиб келди. Катацин ва геранил ўзининг гепатопротектив хусусиятлари бўйича кенг қўлланиладиган карсил препаратидан қолишмади ва антигипоксанти кавергалдан устун бўлди.

2. Ўткир токсик гелиотринли гепатит моделида янги маҳаллий препаратлар жигар гомогенатида гиперлипопероксидация жараёнларини сусайтирди ва каталазани фаоллаштирди, ҳамда хужайра мембраналарининг қайта тикланишини кучайтирди. Бу эса, жигарнинг сусайган зарарсизлантириш функциясини фаоллашувига олиб келди. Геранил ва катациннинг юқорида келтирилган хоссалари антигипоксанти кавергал хоссаларидан сезиларли устунлиги ва карсилдан қолишмаслиги аниқланди.

3. Каламушларда чақирилган ўткир гелиотринли гепатитда зардобдаги ИЛ1 – 6-7, ИЛ6 – 13-15 ва ФНО- $\alpha$  – 7-8 марта ортиши қўлланилган янги гепатопротекторлар таъсирида пасайди, бироқ, тўлиқ қайта тикланиш кузатилмади; катацин, айниқса геранил, юқори самарага эгалигини кўрсатди, бу эса, уларда яллиғланиш ва фиброзга қарши таъсирлар мавжудлигидан далолат беради.

4. Ўткир токсик гепатитни ўсимлик препаратлари билан экспериментал даволаш иммун, ва айниқса, митохондриял, апоптозни жараёнларини сусайтиради, бу яққолроқ катацин, геранил ва кавергал қўлланилишида кузатилди.

5. Ўткир токсик гелиотринли гепатитни катацин, геранил ва карсил билан экспериментал даволашда уларнинг самарадорлиги морфологик текширувларда ўз исботини топди. Улар таъсирида шикастланган жигар паренхимаси қайта тикланиши, строма-паренхиматоз мутаносиблиги, иммун бошқарувининг қайта тикланиши, айниқса, геранил қўлланилганда оқсил синтезининг жадаллашиши кузатилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КУРБАНОВА НОДИРА НАВРУЗОВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ  
ПРЕПАРАТОВ КАВЕРГАЛ, ГЕРАНИЛ И КАТАЦИН**

**03.00.01 – Биохимия,  
14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

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

**Ташкент – 2020**

**Тема диссертации (PhD) доктора философии по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В.2020.4. PhD/В.498.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии

Автореферат диссертации на трёх (узбекский, русский, английский (резюме)) языках размещён на веб-странице [www.ibb.uz](http://www.ibb.uz) Научного совета и на Информационно-образовательном портале ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) “ZiyoNet”.

**Научный руководитель:** **Иноятова Феруза Хидоятовна**  
доктор биологических наук, профессор  
**Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна**  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Абдуллаева Муборак Махмусовна**  
доктор биологических наук, профессор

**Аллаева Мунира Жўракуловна**  
доктор биологических наук, доцент

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в «\_\_\_» часов на заседании Разового Научного Совета DSc. 04/30.12. 2019.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: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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 диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Г. И. Шайхова**

Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н. Ж. Эрметов**

Учёный секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М. У.Кулманова**

Председатель разового научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире «... среди всех соматических заболеваний у людей повреждения печени различного происхождения широко распространены и занимают лидирующие позиции ...»<sup>4</sup>. Различные повреждения печени связаны с центральной ролью метаболизма белков, липидов и углеводов в организме и, возможно, с детоксикацией и защитой от посторонних веществ, которые постоянно попадают в организм и образуются в процессе обмена веществ. Под влиянием различных факторов «... структурные и функциональные изменения гепатоцитов, которые приводят к снижению синтетических процессов, изменению обменных процессов, снижению детоксицирующей функции печени, накоплению эндо- и экзобиотиков в жидкостях организма, развитию эндотоксинемии и дисфункции органов и тканей, что усугубляет течение основного заболевания ...»<sup>5</sup>. Поэтому одной из актуальных проблем современной экспериментальной и клинической гепатологии является оценка механизмов контроля функциональной активности печени на молекулярном уровне и изучение процессов метаболической адаптации к действию токсикантов.

Во всем мире проводится ряд исследований по разработке препаратов, направленных на активацию репаративной регенерации печени, уменьшение синдромов печени и предотвращение процесса фиброза. Несмотря на интенсивное развитие современной гепатологии и внедрение новых методов лечения заболеваний печени у большинства больных развиваются хронические гепатиты и фиброзирование печени, что приводит к тяжелым социально-экономическим последствиям. Высокая антигипоксическая активность выделенных из местных растений проантацианидинов катацина, геранила и кавергала, позволяют их использовать в качестве местных лекарственных препаратов. Разработка и внедрение в медицинскую практику бюджетных, не обладающих токсическими свойствами, высококачественных, импортозамещающих гепатопротекторных препаратов на основе местного сырья имеет важное значение.

В нашей стране за годы независимости осуществлены широкомасштабные мероприятия по обеспечению населения дешевыми высококачественными, импортозамещающими лекарственными препаратами на основе местного сырья. В 4-ом направлении «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» определены важные задачи по «развитию фармацевтической промышленности, а также улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами»<sup>6</sup>. В частности, удовлетворить потребности населения фармацевтической продукцией путем создания новых лекарственных

---

<sup>4</sup> Глобальный доклад ВОЗ о гепатите 2017 г. [www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/](http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/)

<sup>5</sup> Трепо, Christian . "A brief history of hepatitis milestones". Liver International. 34 (Supplement s1): 29–37.

<sup>6</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий Республики Узбекистан»

препаратов из местного сырья, по активности не уступающих зарубежным аналогам.

Данная диссертационная работа в определенной степени способствует выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 «О мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли в 2016–2020 гг.» от 16 сентября 2016 г., № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 г., а также в других нормативных актах связанных с данной деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистана: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Зарубежными учеными проводились исследования по изучению молекулярных механизмов развития заболеваний печени, по разработке различных лекарственных соединений, повышающих процессы репаративной регенерации, в частности производных биофлавоноидов и проантацианидинов, по изучению их биологической активности. Исследования в данном направлении активно развивались зарубежными учеными: Shashank Kumar, Abhay K. Pandey (2013); Stefan Mauss, Thomas Berg (2017); Abdur Rauf, Seema Patel (2018); Saima Naz (2018); Haoan Zhao (2018); Alireza Rezaee-Khorasany (2019) и др. Ведущими учеными стран СНГ В.И.Маев (2004); С.Д.Подымова (2005); В.Н.Козько, Э.П.Яковенко (2011); В.Ф.Учайкин (2012); С.С.Вялов (2018); Н.Д.Ющук (2018); Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский (2020) и др. изучены механизмы апоптоза гепатоцитов, экспрессия генов интерлейкинов, ранняя экспрессия гена каспазы 8, повреждение клеточных мембран, закономерности развития деструктивных процессов при токсических и вирусных гепатитах. Несмотря на большое количество растительных гепатопротекторов, применяемых для лечения заболеваний печени, некоторые из них оказывают слабый эффект и обладают нежелательными побочными действиями. В связи с этим проводятся научные исследования по созданию высокоэффективных, оказывающих комплексное действие препаратов, в частности, Н.П.Скакун (1995); Е.Г.Доркина (2004); В.Е.Новиков, Е.И.Климкина (2005); О.М.Ипатовой (2005); А.И.Венегровский (2006); Л.П.Галактионова и О.В.Азарова (2012); Ю.С.Тараховский (2013); Н.С.Белоусова (2016); Я.Ф.Зверев (2017, 2019) и другими были выделены различные биологически активные соединения из растений, обладающие гепатопротективными свойствами, и внедрены в клиническую практику.

В последние годы уделяется большое внимание по выделению из местных растений производных биофлавоноидов и проантацианидинов. В

частности, учеными химиками и фармакологами Института химии растительных веществ АН РУз С.З.Нишанбаевым, В.В.Сыров, З.А.Хушбаковой, Д.Р.Сиддиковым, Д.А.Норбутаевой (2011) и др. выделены различные биофлавоноиды и проантацианидины, изучены их фармакологические свойства. Установлены антигипоксические, антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства этих соединений, однако не исследованы гепатопротективные, противовоспалительные, антиапоптотические механизмы их не исследованы.

Такие исследования важны для создания новых высокоэффективных гепатопротекторов и внедрения их в клиническую практику. Создание таких препаратов, изучение молекулярных механизмов гепатопротективного действия и внедрение в фармацевтическую промышленность позволит не только расширить арсенал местных лекарственных препаратов, но и широкому внедрению в клиническую практику.

**Связь исследовательской работы с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы 01.1800232 «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекция» (2019–2022).

**Целью исследования** явилось сравнительное изучение механизмов гепатопротективного действия кавергала, геранила и катацина на модели острого гелиотринового поражения печени.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

сравнительная оценка эффективности новых местных лекарственных соединений в коррекции основных синдромов острого гелиотринового поражения печени (цитоллиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности);

оценка антиоксидантных и мембранно-стабилизирующих свойств новых лекарственных соединений на модели острого гелиотринового поражения печени;

сравнительный анализ эффективности влияния новых соединений геранила, катацина и кавергала на уровень провоспалительных цитокинов на модели острого гелиотринового токсического поражения печени;

сравнительная оценка эффективности новых местных лекарственных соединений в коррекции апоптоза на модели острого токсического поражения печени гелиотрином;

оценка эффективности новых местных лекарственных соединений в коррекции морфологических параметров печени на модели острого гелиотринового поражения.

**Объектом исследования** выбраны растительные соединения, выделенные сотрудниками отдела фармакологии ИХВР АН РУз катацин, геранил, кавергал и стандартный гепатопротектор сравнения препарат карсил, интактные крысы-самцы и крысы с острым гелиотриновым поражением печени.

**Предметом исследования** явились ультратонкие срезы печени, кровь и сыворотка крови для определения гепатопротективных свойств препаратов катацин, геранил, кавергал и карсил на модели гелиотринового поражения печени.

**Методы исследования.** При выполнении работы в условиях *in vivo* использованы современные биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы исследования, соответствующие поставленным задачам.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые установлено гепатопротективное действие новых растительных препаратов катацин и геранил при остром токсическом поражении печени; доказана высокая эффективность применения этих соединений в коррекции показателей синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, и печеночно-клеточной недостаточности; по гепатопротективным свойствам катацин и геранил не уступают стандартному препарату карсил и превосходят антигипоксант кавергал;

доказано, что экспериментальная коррекция острого токсического гепатита новыми препаратами катацин и геранил значительно сокращает продолжительность сна под этаминальной анестезией и положительно влияет на биотрансформацию чужеродных веществ, не уступая карсилу и значительно превосходя кавергал;

доказано наличие антиоксидантных свойств препаратов катацин и геранил по сравнению с карсилом и кавергалом, что проявляется в снижении количества малонового диальдегида и повышении активности каталазы в гомогенате печени, значительно превосходя препараты карсил и кавергал;

установлено резкое увеличение уровня провоспалительных цитокинов при остром гелиотриновом поражении печени, фармакотерапия флавоноидами и проантацианидинами снижает выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов, особенно при использовании катацина и геранила;

доказана активизация иммунного и, особенно митохондриального, путей апоптоза при остром поражении печени гелиотрином, механизм гепатопротективного действия катацина и геранила связан подавлением апоптоза гепатоцитов;

впервые морфологически доказаны гепатопротективные свойства новых препаратов, если действие геранила связано с активизацией синтеза белка в гепатоцитах, механизмов иммунной регуляции и восстановлением структуры желчных путей, то катацина и карсила – восстановлением структуры гепатоцитов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны рекомендации по применению новых растительных препаратов катацина и геранила в качестве гепатопротектора при острых поражениях печени;

доказанные гепатопротективные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие, антиапоптотические и репаративные свойства геранила и катацина, полученных из местного растительного сырья, позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы при поражениях печени;

гепатопротективное действие катацин и геранила позволяет рекомендовать этих препаратов в качестве гепатопротекторного средства, не уступающего зарубежным аналогам.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также использованием адекватных широко апробированных и взаимодополняющих методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями. Достоверность полученных результатов подтверждается мнениями специалистов, обсуждением результатов исследования на республиканских и международных конференциях.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследований.**

Научная значимость результатов исследования обусловлена в установлении молекулярных механизмов гепатопротективного действия, доказательстве наличия антиоксидантных, мембраностабилизирующих, противовоспалительных и антиапоптотических свойств, усиливающих детоксицирующие функции печени.

Практическая значимость полученных результатов основывается на эффективности лекарственных средств катацина и геранила в лечении острых поражений печени. Полученные результаты будут основой для рекомендации в Главное Управление по контролю качества лекарственных препаратов и медицинской техники РУз в качестве гепатопротектора. Внедрение данных препаратов в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения заболеваний печени, снижению экономических затрат и импортозамещению. Создание импортзамещающих препаратов на основе проантацианидинов и внедрение в фармацевтическую промышленность позволит не только расширить арсенал местных лекарственных препаратов, по ускоренному развитию фармацевтической отрасли, но и широкому внедрению в клиническую практику.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов изучения молекулярных механизмов действия препаратов кавергала, геранила и катацина:

Разработаны методические рекомендации «Способ лечения токсического поражения печени с использованием отечественных препаратов» (заключение № 8н-д/56 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 13 марта 2020 г.). Данная методическая рекомендация позволила оценить эффективность отечественных препаратов при токсических отравлениях печени различной этиологии и уменьшить заболевания печени.

Научные результаты, полученные при оценке молекулярных эффектов препаратов кавергал, геранил и катацин, были внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в межвузовскую научно-исследовательскую лабораторию при Ташкентской медицинской академии, фундаментальную научно-исследовательскую лабораторию стоматологии и челюстно-лицевой хирургии при Ташкентском государственном институте стоматологии, а также Республиканское бюро патологической анатомии (заключение № 8н-з/93 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 03 августа 2020 г.). Внедрение полученных научных результатов позволило повысить эффективность лечения токсического поражения печени, снизить уровень летальности и развитие осложнений.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения работы доложены и обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе на 4 международных и 2 республиканских конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 научных статей опубликованы в международных республиканских научных журналах, входящий в перечень журналов ВАК, рекомендуемых для публикации основных результатов докторских диссертаций, в частности 3 в республиканских и 2 международных изданиях.

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 117 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Токсические поражения печени, диагностика и проблемы лечения гепатопротекторами»** приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям токсических поражений печени, диагностике синдромов поражений печени, новый взгляд на гепатопротекторы, определены вопросы, требующие своего решения.

Во второй главе диссертации **«Материал экспериментальных исследований и использованные методы»** в соответствии с целями и задачами работы описаны материал и методы исследования. Эксперименты проводили в соответствии «Европейская конвенция по защите позвоночных

животных для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.) на 85 белых беспородных крысах-самцах, массой 180–220 грамм, находящихся на стандартном лабораторном рационе. Острое токсическое поражение печени (ОТПП) у 75 крыс моделировании путем однократного подкожного введения гелиотрина в дозе 200 мг/кг. Летальность к концу 3-х суток составила 10,7% и была обусловлена токсическим действием гелиотрина. На 3-е сутки оставшиеся в живых 67 опытных крыс были разделены на 5 групп: 1-я группа – 15 крыс с ОТПП получали перорально физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы тела (контрольная, нелеченная группа); 2-я группа – 13 крыс с ОТПП получали стандартный гепатопротектор карсил (группа сравнения); 3-я группа – 13 крыс с ОТПП получали катацин; 4-я группа – 13 крыс с ОТПП получали геранил; 5-я группа – 13 крыс с ОТПП получали антигипоксанта кавергал. Препараты вводили ежедневно до кормления в течение 6 и 12 дней внутривентриально через зонд в дозе 100 мг/кг согласно рекомендациям разработчиков. Летальности в группах не наблюдалось. На 6-е и 12-е сутки лечения исследовали детоксицирующую функцию печени по тесту этаминалового наркоза и через 24 часа животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом, вскрывали брюшную полость и извлекали печень. В сыворотке крови определяли показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночноклеточной недостаточности (содержание билирубина, общего белка, альбуминов, а также активность аланин- (АлАТ), аспартат- (АсАТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) на биохимическом анализаторе MINDRAY BA-88A (Китай) с использованием реагентов фирмы CYPRESS Diagnostics (Бельгия). В оставшейся части сыворотки определяли содержание интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и цитохрома с иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе “Eliza” (Германия) с использованием реагентов компании «Цитокин» Научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург, РФ). Часть печени забирали на морфологию в раствор хлороформа, 1 гр ее промывали холодным трис-HCl, рН 7,2 буфером, гомогенизировали в той же среде в соотношении 1:9, пропускали через капроновые фильтры. Все исследования проведены в холодной комнате. В гомогенате печени определяли содержание общего белка (Lowry et al., 1951) и малонового диальдегида (МДА) (Андреева Л.И. и соавт., 1988), а также активность каталазы (Коралюк М.А. и соавт., 1978). Статистическая обработка результатов и рисунки разработаны на основе практически-аналитической программы OriginPro 7,5 (Microsoft, USA).

В третьей главе диссертации **«Механизм гепатопротективного действия кавергала, геранила и катацина при остром гелиотриновом поражении печени»** представлены результаты сравнительного изучения растительных препаратов при остром гелиотриновом поражении печени.

*Влияние катацина, геранила, кавергала и карсила на показатели синдромов острого гелиотринового поражения печени.* Проведенные

исследования показали развитие всех синдромов поражения печени при однократном введении гелиотрина, что свидетельствует об адекватности использованной модели (см. таблицу 1). Фармакотерапия ОТПП катацином, геранилом, кавергалом и карсилем способствовала снижению показателей цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, увеличению уровня альбуминов, указывая на улучшение синтетической функции печени. Выраженность их зависела как от используемых препаратов, так и длительности фармакотерапии.

**Таблица 1**

**Влияние фармакотерапии на активность аминотрансфераз в сыворотке крови крыс острым гелиотриновым поражением печени,  $M \pm m$ , n=6-7**

Группы	Активность ферментов и сроки фармакотерапии			
	АЛТ, У/л		АСТ, У/л	
	6 дней	12 дней	6 дней	12 дней
Интактная	70,47±3,38		121,61±12,77	
ОТПП+H <sub>2</sub> O	313,20±18,66 <sup>a</sup>	266,33±12,86 <sup>a</sup>	285,50±16,64 <sup>a</sup>	230,33±12,36 <sup>a</sup>
ОТПП+катацин	111,35±5,24 <sup>a,б</sup>	91,38±3,72 <sup>a,б</sup>	227,50±16,10 <sup>a,б</sup>	182,67±12,17 <sup>a,б</sup>
ОТПП+геранил	106,45±6,71 <sup>a,б</sup>	106,33±3,71 <sup>a,б</sup>	224,50±11,27 <sup>a,б</sup>	172,27±13,55 <sup>a,б</sup>
ОТПП+кавергал	169,55±8,45 <sup>a,б,в</sup>	193,00±4,89 <sup>a,б,в</sup>	233,17±18,27 <sup>a,б</sup>	190,33±25,98 <sup>a,б</sup>
ОТПП+карсил	109,58±7,37 <sup>a,б</sup>	129,42±6,97 <sup>a,б</sup>	238,00±16,55 <sup>a,б</sup>	181,50±8,41 <sup>a,б</sup>

**Примечание:** а – различия достоверны относительно значений интактной группы крыс (P<0,05), б – достоверны относительно показателей нелеченной группы (ОТПП+H<sub>2</sub>O) (P<0,05), в – достоверны относительно значений группы сравнения (ОТПП+карсил) (P<0,05).

Фармакотерапия катацином ОТПП в течение 6 дней способствовала достоверному снижению высокого уровня общего, связанного и свободного билирубина в 1,97; 2,11 и 1,8 раза, при применении геранила это снижение составило в 2,98; 4,35 и 2,04 раза, кавергала – в 1,83; 2 и 1,62 раза, карсила – в 2,31; 2,42 и 2,16 раза относительно показателей нелеченной группы. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, содержание общего билирубина достоверно превышало показатели интактной группы крыс в 2,35; 1,56; 2,54 и 2,01 раза, связанного билирубина – в 6; 2,92; 6,35 и 2,53 раза, соответственно группам, получавшим катацин, геранил, кавергал и карсил. Содержание свободного билирубина в группе животных, леченных катацином или кавергалом превышало значения интактной группы крыс в 1,34 (P<0,05) и 1,49 (P<0,05) раза, а при использовании геранила или карсила приблизились к нормативным величинам. При более длительном (12 дней) применении препаратов положительный эффект сохранился. Следовательно, новые препараты катацин и геранил можно использовать в лечении

гипербилирубинемий, по своей эффективности превосходят гепатопротектор карсил. Антигипоксанта кавергал оказался более слабым.

Фармакотерапия ОТПП в течение 6 дней привела к снижению высокой активности ЩФ и ГГТП в 2,07 ( $P<0,001$ ) и 3,06 ( $P<0,001$ ) раза при использовании катацина, в 2 ( $P<0,001$ ) и 3,17 ( $P<0,001$ ) раза – геранила, в 1,91 ( $P<0,01$ ) и 1,13 ( $P>0,05$ ) раза – кавергала, в 2,47 ( $P<0,001$ ) и 2,88 ( $P<0,001$ ) раза – карсила, относительно показателей нелеченой группы крыс. При 12-дневном применении препаратов активность ЩФ относительно значений нелеченой группы животных статистически значимо снизилась в 2,29; 2,49; 1,45 и 1,98 раза. Если при использовании катацина и, особенно геранила, активность фермента приблизилась к значениям интактных крыс, то при применении кавергала и в меньшей степени карсила отличались от нормативных величин. Фармакотерапия ОТПП катацином, геранилом, кавергалом и карсилом способствовала снижению высоких значений активности ГГТП в 4,3 ( $P<0,001$ ); 3,87 ( $P<0,001$ ); 1,12 ( $P>0,05$ ) и 2,92 ( $P<0,001$ ) раза относительно показателей нелеченой группы крыс, однако изучаемый показатель все еще достоверно превышал значения интактной группы крыс в 1,33; 1,48; 5,11 и 1,96 раза, соответственно препаратам.

У крыс с ОТПП показатель тимоловой пробы возрос до  $6,10\pm 0,56$  ед. ( $P<0,001$ ), при значении этого показателя у интактных крыс  $2,86\pm 0,16$  ед. Фармакотерапия в течение 6 дней катацином, геранилом, кавергалом и карсилом статистически значимо уменьшила значения тимоловой пробы до  $4,35\pm 0,33$ ;  $3,90\pm 0,26$ ;  $4,65\pm 0,23$  и  $4,42\pm 0,28$  ед. В последующие сроки в группе животных ОТПП+H<sub>2</sub>O показатели тимоловой пробы продолжали возрастать и составили  $6,68\pm 0,36$  ед. Фармакотерапия ОТПП катацином, геранилом, кавергалом и карсилом в течение 12 дней способствовала снижению показателя мезенхимального воспаления. Высокие показатели тимоловой пробы снизились до  $3,57\pm 0,20$ ;  $3,28\pm 0,15$ ;  $5,47\pm 0,35$  и  $4,72\pm 0,21$  ед., соответственно препаратам. Однако эти показатели были достоверно выше значений интактных крыс. Следовательно фармакотерапия новыми растительными препаратами снижала выраженность мезенхимального воспаления печени при ее остром гелиотриновом поражении. Выявлены отличительные особенности: катацин и геранил существенно превышали стандартный препарат карсил, действие кавергала было довольно слабым.

Как было отмечено ранее, при ОТПП развивается печеночно-клеточная недостаточность, проявляясь снижением ее синтетических функций. Фармакотерапия ОТПП растительными препаратами способствовала активизации синтетических процессов в печени. В частности, при применении в течение 6 дней катацина, геранила, кавергала и карсила низкий уровень альбумина статистически значимо возрос с  $27,77\pm 1,26$  г/л у крыс с ОТПП до  $35,78\pm 2,04$ ;  $38,48\pm 1,61$ ;  $39,08\pm 1,83$  и  $36,30\pm 2,26$  г/л, соответственно препаратам и существенно не отличались от показателей интактных крыс ( $40,20\pm 2,49$  г/л). При этом кавергал и геранил более выраженно повышали альбумин-синтезирующую функцию гепатоцитов. По мере удлинения продолжительности фармакотерапии (12 дней) мы наблюдали усиление

синтетической функции при применении катацина и геранила, тогда как действие кавергала и карсила она несколько ослабевала. Так, у животных с ОТПП, леченных катацином, геранилом, кавергалом или карсилом содержание альбумина в сыворотке крови статистически значимо возросло с  $26,17 \pm 1,48$  г/л у нелеченой группы до  $37,33 \pm 1,26$ ;  $38,50 \pm 1,52$ ;  $32,83 \pm 1,81$  и  $35,00 \pm 1,45$  г/л, соответственно группам. Следует сказать, что если при использовании катацина и геранила уровень альбумина существенно не отличался от значений интактных крыс, то при применении кавергала и карсил мы наблюдали тенденцию к снижению. Следовательно, препараты катацин и геранил по своему действию превосходят карсил, особенно при длительном применении, тогда как действие кавергала проявляется кратковременно.

*Действие гепатопротекторов на процессы детоксикации липопероксидации при остром токсическом гепатите.* Проведенные исследования показали удлинение этаминалового сна у крыс с ОТПП с  $72,8 \pm 8,3$  мин. у интактных крыс до  $304,6 \pm 16,8$  мин ( $P < 0,001$ ), свидетельствуя о снижении обезвреживающей функции печени. По мере удлинения срока исследования, видимо за счет снижения токсического влияния гелиотрина, продолжительность гексеналового сна несколько укоротилась, составляя  $215,6 \pm 18,6$  мин, все еще превышая показатели интактной группы животных в 2,96 ( $P < 0,001$ ) раза. Фармакотерапия ОТПП катацином в течение 6 и 12 дней способствовала укорочению продолжительности этаминалового сна до  $149,3 \pm 13,3$  и  $134,0 \pm 11,2$  мин. Несмотря на такие положительные сдвиги, обезвреживающая функция печени животных полностью не восстановилась, так как продолжительность этаминалового сна превышала показатели интактной группы животных в 2,06 ( $P < 0,001$ ) и 1,84 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно срокам. Применение геранила у крыс с ОТПП в течение 6 и 12 дней также показал положительные результаты. В частности, продолжительность этаминалового сна сократилась до  $157,2 \pm 12,1$  и  $103,3 \pm 9,6$  мин, соответственно срокам. Однако полного восстановления мы не наблюдали, так эти значения в 2,16 ( $P < 0,001$ ) и 1,42 ( $P < 0,05$ ) раза значений интактных крыс, соответственно срокам. При лечении ОТПП кавергалом мы не выявили укорочения продолжительности этаминалового сна ( $289,6 \pm 25,7$  мин). Данный показатель существенно не отличался от значений нелеченой группы крыс и достоверно превышал показатели интактных животных в 3,98 ( $P < 0,001$ ) раза. При более длительном применении кавергала (12 дней) продолжительность этаминалового сна составила  $160,3 \pm 12,5$  мин, относительно показателей интактной группы животных – достоверно выше в 2,2 ( $P < 0,001$ ) раза. Фармакотерапия ОТПП карсилом в течение 6 и 12 дней способствовала укорочению продолжительности этаминалового сна в 1,89 ( $P < 0,001$ ) и 1,81 ( $P < 0,001$ ) раза, составляя  $161,3 \pm 7,04$  и  $119,2 \pm 10,7$  мин, соответственно. Однако эти показатели все еще достоверно превышали значения интактных крыс в 2,22 ( $P < 0,001$ ) и 1,64 ( $P < 0,01$ ) раза, соответственно. Как видно из приведенных данных, при применении

препарата сравнения карсила мы не выявили полного восстановления детоксицирующей функции печени экспериментальных животных.

По нашему мнению, это может быть связано с развитием гипоксии при воздействии гелиотрина. В этих условиях развивающаяся циркуляторная и метаболическая гипоксия активизирует деструктивные процессы в биомембранах, что приводит к интенсификации ПОЛ, развитию дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами, снижению синтеза белков и усилению протеолиза. В связи с этим мы исследовали уровень МДА и активность каталазы в гомогенате печени экспериментальных животных. В гомогенате крыс с ОТПП уровень возрос в 2,04 ( $P < 0,001$ ) раза относительно значений интактных крыс, а активность каталазы снизилась в 1,81 ( $P < 0,001$ ) раза. В дальнейшем высокие значения МДА сохранились (повышение в 1,94,  $P < 0,001$ ) раза, активность каталазы продолжала снижаться (снижение в 1,95 раза). Экспериментальная фармакотерапия ОТПП катацином в течение 6 и 12 дней привела к достоверному снижению уровня МДА в гомогенате печени в 1,62 и 1,66 раза, при этом активность каталазы также достоверно выше в 1,45 и 1,77 раза относительно показателей нелеченой группы крыс. Однако, несмотря на это, уровень МДА сохранялся выше значений интактных крыс в (1,26 и 1,16 раза соответственно срокам), активность каталазы приблизилась к нормативным значениям, особенно при длительном применении препарата. При применении геранила у крыс с ОТПП в течение 6 и 12 дней привело к снижению уровня МДА в гомогенате печени в 1,67 ( $P < 0,01$ ) и 1,88 ( $P < 0,01$ ) раза, относительно значений нелеченой группы. При этом активность каталазы возросла в 1,42 ( $P < 0,05$ ) и 1,76 ( $P < 0,01$ ) раза, соответственно срокам. Если при 6-дневном применении уровень МДА в 1,22 раза ( $P < 0,05$ ) превышал показатели интактных крыс, а активность каталаза была ниже в 1,27 раза ( $P < 0,05$ ), то при 12-дневном введении все изучаемые показатели приблизились к значениям интактных крыс. Применение антигипоксанта кавергала в течение 6-ти и 12-ти дней у крыс ОТПП привело к снижению уровня МДА в 1,43 ( $P < 0,05$ ) и 1,61 ( $P < 0,01$ ) раза относительно значений нелеченой группы животных, однако эти показатели сохранялись выше значений интактной группы крыс в 1,42 ( $P < 0,05$ ) и 1,2 ( $P < 0,05$ ) раза. При этом активность каталазы в эти же сроки возросла в 1,21 ( $P < 0,05$ ) и 1,55 ( $P < 0,01$ ) раза, но все еще сохранялась ниже значений интактных крыс в 1,49 ( $P < 0,05$ ) и 1,26 ( $P < 0,05$ ) раза, соответственно срокам. При использовании карсила в течение 6-ти и 12-ти дней в гомогенате печени уровень МДА снизился в 1,54 ( $P < 0,01$ ) и 1,87 ( $P < 0,01$ ) раза, активность каталазы возросла в 1,26 ( $P < 0,05$ ) и 1,65 ( $P < 0,01$ ) раза. Если при 6-дневном применении уровень МДА сохранялся выше 1,33 ( $P < 0,05$ ) раза, а активность каталазы ниже в 1,43 ( $P < 0,05$ ) раза относительно значений интактной группы крыс, то при 12-дневном использовании они существенно не отличались от показателей интактной группы крыс. На основании полученных нами данных и литературных сведений можно сказать, что гепатопротективные свойства катацина и геранила обусловлены их антигипоксическим и антиоксидантным

действием, по гепатопротективной активности эти препараты не уступают широко применяемому стандартному импортному препарату карсил.

*Влияние катацина, геранила, кавергала и карсила на уровень провоспалительных цитокинов и остром гелиотриновом поражении печени.* В ответ на любое токсическое действие организм отвечает выработкой факторов воспаления. В этих многоступенчатых реакциях важную роль играют провоспалительные хемокины и цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекулы адгезии, интегрины и др. физиологически активные соединения. Проведенные исследования показали резкое увеличение содержания цитокинов в сыворотке крови крыс ОТПП (см. таблицу 2). Так, содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  статистически значимо возросло относительно значений интактных крыс и сохранялось в высоких значениях в последующие сроки. Экспериментальная фармакотерапия ОТПП растительными препаратами в течение 6-ти и 12-ти дней достоверно снижала высокие значения провоспалительных цитокинов относительно значений нелеченой группы животных, более выражено это проявлялось при использовании катацина и геранила, что свидетельствует о наличии у них противовоспалительной активности.

**Таблица 2**

**Динамика изменения содержания провоспалительных цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови крыс ОТПП на фоне фармакотерапии,  $M \pm m$ ,  $n=7-8$**

Группы	Содержание цитокинов, пг/мл		
	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$
Интактная	1,18 $\pm$ 0,10	2,05 $\pm$ 0,29	3,17 $\pm$ 0,41
ОТПП+H <sub>2</sub> O	6,08 $\pm$ 0,10 <sup>а</sup> 7,65 $\pm$ 0,34 <sup>а</sup>	29,5 $\pm$ 0,55 <sup>а</sup> 31,0 $\pm$ 0,68 <sup>а</sup>	24,3 $\pm$ 1,06 <sup>а</sup> 35,2 $\pm$ 1,92 <sup>а</sup>
ОТПП+катацин	1,95 $\pm$ 0,06 <sup>а,б,в</sup> 1,72 $\pm$ 0,08 <sup>а,б,в</sup>	15,8 $\pm$ 1,71 <sup>а,б</sup> 22,1 $\pm$ 1,34 <sup>а,б</sup>	15,1 $\pm$ 1,42 <sup>а,б</sup> 17,8 $\pm$ 1,14 <sup>а,б</sup>
ОТПП+геранил	1,48 $\pm$ 0,15 <sup>б,в</sup> 1,65 $\pm$ 0,15 <sup>б,в</sup>	4,07 $\pm$ 0,33 <sup>а,б,в</sup> 5,49 $\pm$ 0,66 <sup>а,б,в</sup>	8,50 $\pm$ 0,41 <sup>а,б,в</sup> 9,20 $\pm$ 0,57 <sup>а,б,в</sup>
ОТПП+кавергал	3,99 $\pm$ 0,22 <sup>а,б</sup> 2,99 $\pm$ 0,10 <sup>а,б</sup>	3,94 $\pm$ 0,24 <sup>а,б,в</sup> 4,13 $\pm$ 0,46 <sup>а,б,в</sup>	7,54 $\pm$ 0,53 <sup>а,б,в</sup> 8,92 $\pm$ 0,58 <sup>а,б,в</sup>
ОТПП+карсил	4,13 $\pm$ 0,21 <sup>а,б</sup> 2,84 $\pm$ 0,09 <sup>а,б</sup>	16,1 $\pm$ 1,28 <sup>а,б</sup> 21,3 $\pm$ 1,84 <sup>а,б</sup>	15,4 $\pm$ 1,46 <sup>а,б</sup> 18,2 $\pm$ 0,85 <sup>а,б</sup>

**Примечание:** а – различия достоверны относительно значений интактной группы крыс ( $P < 0,05$ ), б – достоверны относительно показателей нелеченой группы (ОТПП+H<sub>2</sub>O) ( $P < 0,05$ ), в – достоверны относительно значений группы сравнения (ОТПП+карсил) ( $P < 0,05$ ).

Анализируя полученные данные следует сказать, что непосредственной причиной печеночной недостаточности при многих патологических состояниях является снижение поступления кислорода, дисбаланс окислительных процессов, активизация иммуно-опосредованного и

митохондриального путей апоптоза, факторов роста фибробластов, обуславливая необратимые процессы фиброзирования, приводящие к хронизации патологического процесса (Friedman S., 2000). В связи с этим мы проанализировали соотношение уровня ФНО- $\alpha$  к содержанию ИЛ-6. Проведенные исследования показали более выраженную активизацию гуморального звена иммунитета по сравнению с клеточным звеном у крыс с ОТПП, так как выявлено снижение данного показателя с  $1,74 \pm 0,27$  у интактных крыс до  $0,82 \pm 0,03$  ( $P < 0,01$ ). Видимо, более выраженное увеличение уровня ИЛ-6 связано с действием фактора транскрипции NF- $\kappa$ B (Karin M. et al., 2004). Выявленное нами выраженное увеличение в сыворотке крови крыс с ОТПП содержания ФНО- $\alpha$ , во-первых – связано с агрегацией в мембранах клеток рецепторов и, во-вторых – мишенью их являются митохондрии (Tolooei M. et al., 2015). Активированный под воздействием ФНО- $\alpha$  сигнал приводит к увеличению свободных радикалов кислорода, цитозомоксидазы и других факторов (Савицкая М.А. и соавт., 2012). Однако влияние исследуемых нами препаратов на уровень провоспалительных цитокинов зависел от их химической структуры. Выраженный эффект отмечен у катацина и геранила. Действие их более выражено проявлялось в отношении ИЛ-6, что привело к повышению соотношения ФНО- $\alpha$ /ИЛ-6 до  $2,17 \pm 0,15$  ( $P < 0,001$ ) и  $1,86 \pm 0,23$  ( $P < 0,01$ ) при использовании катацина, до  $1,94 \pm 0,12$  ( $P < 0,001$ ) и  $2,30 \pm 0,21$  ( $P < 0,001$ ) – геранил в течение 6 и 12 дней соответственно. В то же время при применении карсил или кавергала эффективность была низкой, уровень провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6, сохранялся высоким. Видимо, катацин и геранил более выражено подавляли фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, ответственный за экспрессию гены хемокинов, цитокинов, молекул клеточной адгезии, лейкотриенов и простагландинов. Действие карсила на уровень провоспалительных цитокинов также было несколько слабым.

*Влияние гепатопротекторов на процессы программной гибели клеток при остром токсическом гепатите.* Согласно данным литературы, в зависимости от факторов, индуцирующих апоптоз, выделяют два внутриклеточных сигнальных каскада: митохондриальный (выход цитохрома *c*) и рецепторный (через рецепторы ФНО- $\alpha$ ) (Ипатова О.М., 2006). В связи с этим мы изучили содержание цитохрома *c* и уровень ФНО- $\alpha$  в крови крыс острым токсическим поражением печени и на фоне лечения растительными препаратами. Изучение митохондриального пути апоптоза путем определения уровня цитохрома *c* в сыворотке крови экспериментальных животных с ОТПП и на фоне лечения препаратами растительного происхождения показали резкое увеличение в 34–43 раза ( $P < 0,001$ ) уровня немитохондриального цитохрома *c* при ОТПП (см. таблицу 3). Фармакотерапия ОТПП карсилом в течение 6 и 12 дней привела к снижению высоких значений данного показателя в 2 ( $P < 0,001$ ) и 2,85 ( $P < 0,001$ ) раза, при применении катацина это снижение составило 2,75 ( $P < 0,001$ ) и 4,16 ( $P < 0,001$ ) раза, относительно значений нелеченой группы, в 1,38 ( $P < 0,05$ ) и 1,46 ( $P < 0,05$ ) раза по сравнению с показателями группы сравнения. Для лечения

ОТПП использование геранила также способствовало выраженному снижению уровня цитохрома *c* в сыворотке крови экспериментальных животных в 3,35 ( $P < 0,001$ ) и 4,44 ( $P < 0,001$ ) раза относительно значений нелеченой группы крыс, в 1,67 ( $P < 0,01$ ) и 1,56 ( $P < 0,05$ ) раза по сравнению с показателями животных группы сравнения, соответственно срокам. Следует сказать, что эти показатели существенно не отличались от значений группы животных с ОТПП, леченных катацином. Такое же влияние оказывал и кавергал, снижая уровень цитохрома *c* относительно показателей нелеченой группы в 3 ( $P < 0,001$ ) и 4,32 ( $P < 0,001$ ) раза, значений группы сравнения – в 1,49 ( $P < 0,05$ ) и 1,51 ( $P < 0,05$ ) раза, соответственно срокам. Следует сказать, что во всех группах уровень цитохрома *c* сохранялся высоким.

**Таблица 3**

**Содержание цитохрома *c* (нг/мл) в крови крыс с острым гелиотриновым поражением печени на фоне лечения растительными препаратами,  $M \pm m$**

Группы	Сроки лечения, сутки					
	6			12		
	$M \pm m$	мах:мин	P	$M \pm m$	мах:мин	P
Интактная	0,11±0,01	0,09 : 0,14		0,11±0,01	0,09:0,14	
ОТПП+H <sub>2</sub> O	3,65±0,13	3,1 : 4,3	<0,001	4,62±0,23	3,7 : 6,0	<0,001
ОТПП+карсил	1,82±0,08	1,5 : 2,2	<0,001 <0,001	1,62±0,07	1,3 : 2,0	<0,001 <0,001
ОТПП+катацин	1,32±0,12	1,0 : 1,8	<0,001 <0,001	1,11±0,07	0,8 : 1,5	<0,001 <0,001
ОТПП+геранил	1,09±0,06	0,9 : 1,4	<0,001 <0,05	1,04±0,07	0,7 : 1,5	<0,001 <0,05
ОТПП+кавергал	1,22±0,11	1,0 : 1,9	<0,001 <0,01	1,07±0,09	0,7 : 1,5	<0,001 <0,01

**Примечание:**  $P_1$  – достоверность различий между показателями опытной и интактной групп,  $P_2$  – достоверность различий между показателями леченной и нелеченой групп.

Ранее проведенными нами исследованиями было показано увеличение уровня ФНО- $\alpha$  в 7,67 и 11,1 раза в сыворотке крови крыс с ОТПП на 6 и 12 сутки. Фармакотерапия ОТПП препаратом карсил в течение 6 и 12 дней высокие значения ФНО- $\alpha$  снизились в 1,61 и 1,98 раза, катацином – в 2,86 и 3,83 раза, геранилом – в 3,22 и 3,85 раза, кавергалом – в 1,58 раза, соответственно срокам относительно значений нелеченой группы животных. Однако, эти показатели существенно превышали значения интактных крыс, особенно при применении карсила и кавергала.

Таким образом, у крыс с острым токсическим гепатитом, вызванным введением гелиотрина, ускоряется как митохондриальный, так и рецепторный путь апоптоза гепатоцитов. Экспериментальная

фармакотерапия растительными препаратами существенно замедляла процессы апоптоза, более выражено это проявлялось при использовании катацина, геранила и кавергала. Усиленное образование активных форм кислорода может запускать развитие апоптоза по митохондриальному пути. Они могут образовывать дисульфидные мостики между мономерами Вах в цитозоле, что приводит к образованию каналов во внешней митохондриальной мембране. С другой стороны, свободные радикалы кислорода могут разрушать связь цитохрома *c* с кардиолипином, мембранным фосфолипидом митохондрий, вызывая его гидропероксидацию. Активные формы кислорода, такие как пероксинитрит и другие вызывают увеличение проницаемости мембран митохондрий. По нашему мнению, резкое повышение уровня цитохрома *c* в крови крыс с острым гелиотриновым гепатитом, воздействуя на проницаемость клеточных мембран, активизируют проапоптотические механизмы. Так, согласно данным литературы, эти индукторы апоптоза приводят к резкому снижению величины электрохимического потенциала митохондрий  $\Delta\mu_{H^+}$  и выход из них цитохрома *c*, прокаспазы 2-, 3- и 9, фактор, активизирующий апоптоз, эндонуклеазы G, выход которых контролируется белками bcl-2 (Neuzil J. et al., 2006). Выявленное нами параллельное повышение уровня ФНО- $\alpha$  при остром гелиотриновом поражении печени еще больше индуцирует апоптоз, так как митохондрии являются важной мишенью для инициированных ФНО- $\alpha$  сигналов, приводящих клетку к гибели (Dong L.F. et al., 2009). Индукция белков семейства ФНО- $\alpha$  и их рецепторов вызывает агрегацию рецепторов, образование различных адапторных белков, активирующих малоактивные каспазы (Gogvadze V. et al., 2010).

Использованные нами гепатопротекторы существенно снижали высокий уровень цитохрома *c* и ФНО- $\alpha$ . Видимо, это связано стимуляцией биосинтеза белка и ускорением регенерации поврежденных гепатоцитов. С другой стороны, флавоноиды повышают активность антиоксидантных ферментов, восстановлением клеточных мембран гепатоцитов, участием их в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, замедления синтеза коллагена. Видимо, антиапоптотическое действие катацин и геранила связано с их антигипоксическим и антиоксидантными свойствами.

*Морфологическое исследование гепатопротекторов при остром токсическом гепатите.* Для подтверждения гепатопротективных свойств исследованных нами препаратов были проведены морфологические исследования. Так, при воспроизведении ОТПП введением гелиотрина в печени отмечается развитие массивного централобулярного некроза и кровоизлияния, которые местами проникают в сосудистые дольки и в зону перипортальной паренхимы печени с формированием мостовидных некрозов. В сохранившейся перипортальной печеночной ткани отмечается расширение синусоидов, пространства Диссе, появление воспалительной лимфогистоцитарной инфильтрации вокруг некроза и сосудов портальных трактов. При фармакотерапии катацином в цитоплазме гепатоцитов печени усиливается синтез белка, ядра несколько гипертрофированы, однако в

микроциркуляторном русле печени сохраняются расширение и полнокровие сосудов. Под влиянием геранила в ткани печени отмечается восстановление паренхимы, усиление белкового синтеза в гепатоцитах в виде гиалиново-капельной дистрофии, нарастает стабилизация стромальных тканевых структур, отмечается усиление желчевыделения в виде пролиферация желчных протоков. При фармакотерапии острого токсического поражения печени кавергалом в ткани печени вместе с восстановлением пораженных очагов паренхимы сохраняются небольшие очаги некроза и кровоизлияния, выявляются диффузно распространенные очаги воспалительной лимфопролиферативной инфильтрации. При введении карсила активизируются процессы восстановления паренхимы печени и иммунорегуляции строма-паренхиматозного соотношения в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации по ходу портальных трактов. Со стороны паренхимы печени отмечается повышение синтетических процессов в виде развития гиалиново-капельной и мелкокапельной вакуольной белковой дистрофии.

Таким образом, препараты катацин и геранил обладают гепатопротективными свойствами, что проявляется уменьшением показателей синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности. На наш взгляд, механизм их действия связан снижением продуктов ПОЛ, повышением активности каталазы, снижением уровня провоспалительных цитокинов и показателей апоптоза. По перечисленным выше параметрам они превосходят классический гепатопротектор карсил и антигипоксанта кавергал, что позволяет их рекомендовать в качестве гепатопротектора.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Изучение молекулярных механизмов действия препаратов кавергал, геранил и катацин» могут быть сформулированы следующие выводы:

1. Экспериментальная фармакотерапия местными растительными соединениями острого поражения печени гелиотрином в течение 6 и 12 дней приводит к снижению показателей синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности. Катацин и геранил по своим гепатопротективным свойствам не уступают коммерческому препарату карсил и превосходят антигипоксанта кавергал.

2. Новые местные растительные соединения на модели острого гелиотринового гепатита существенно подавляют гиперлипเปอร์оксидацию в гомогенате печени, повышают низкую активность каталазы, способствуя восстановлению клеточных мембран. Это приводит к повышению низкой детоксицирующей функции печени. Перечисленные выше свойства геранила и катацина существенно превосходят антигипоксанта кавергал и не уступают карсилу.

3. У крыс с острым гелиотриновым гепатитом в 6-7 раза возрастает сывороточный уровень ИЛ-1, в 13-15 раза – ИЛ-6 и в 7-8 раза – ФНО- $\alpha$ ; фармакотерапия новыми препаратами достоверно снижает эти показатели, однако полного восстановления не отмечается; более эффективным оказались катацин и особенно геранил, свидетельствуя об их противовоспалительном и противofiброзном действии.

4. На модели острого гелиотринового гепатита установлено наличие антиапоптотического действия новых растительных препаратов, более выражено проявляющиеся при использовании катацина, геранила и кавергала.

5. Эффективность гепатопротективного действия катацина, геранила и карсила при экспериментальном лечении модели острого гелиотринового поражения печени подтверждено морфологическими исследованиями. Под действием этих препаратов отмечено восстановление поврежденной паренхимы печени, стромально-паренхиматозного соотношения, иммунной регуляции, особенно при использовании геранил отмечена активизация синтеза белка и пролиферативных процессов в желчевыводящих путях.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04 / 30.12. 2019.Med.30.03  
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KURBANOVA NODIRA**

**STUDY OF MOLECULAR ACTION MECHANISMS OF CAVERGAL,  
GERANIL AND KATATSIN**

**03.00.01 - Biochemistry  
14.00.17 – Pharmacology and clinical pharmacology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF PHILOSOPHY DOCTOR (PHD)  
IN BIOLOGICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2020**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B.2020.4. PhD/B498.**

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The dissertation abstract is available in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council [www.ibb.uz](http://www.ibb.uz) and on the Information and Education Portal "Ziyonet" ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific adviser:** **Inoyatova Feruza Hidoyatovna**

Doctor of Biological Sciences, Professor

**Khushbaktova Zaynab Abdurahmanovna**

Doctor of Biological Sciences, Professor

**Official opponents:** **Abdullayeva Muborak Maxmusovna**

Doctor of Biological Sciences, Professor

**Allaeva Munira Jurakulovna**

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute**

The defense of the dissertation will be held at the one-time meeting of the Scientific Council at the Tashkent Medical Academy DSc.04 / 30.12.2019.Med.30.03 in 2020 on "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ at \_\_\_\_\_. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Conference hall of the 2nd educational building of the Tashkent Medical Academy. Tel / fax (+998971) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under number \_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy 2nd educational building "B" building, 1st floor, 7th room. Tel / fax (+998978) 150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on 2020 "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_.  
«\_\_\_\_\_ register protocol in 2020“ \_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_»).

**G.I.Shayxova,**

Chairman of the Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.J.Ermatov**

Scientific Secretary of the Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**M.U.Qulmanova**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council awarding scientific degrees, Ph.D., Associate Professor

## INTRODUCTION (Doctor of Philosophy (PhD) thesis annotation)

**The aim of the study** was a comparative study of the mechanisms of the hepatoprotective action of cavergal, geranyl and catacin on the model of acute heliotrinic liver damage.

**The object of the study** was the plant compounds isolated by the staff of the Department of Pharmacology of the Institute of Chemical Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan katatsin, geranyl, cavergal and the standard hepatoprotector of the comparison drug Karsil, intact male rats and a rat with acute heliotrinic liver damage.

**The scientific novelty of the dissertation research is as follows:**

for the first time the hepatoprotective effect of the new herbal preparations catacin and geranyl in acute toxic liver damage was established; the high efficiency of the use of these compounds in the correction of indicators of the syndromes of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation, hepatocellular failure and pharmaco-metabolizing function of the liver has been proved; in terms of hepatoprotective properties, catacin and geranyl are not inferior to the standard drug Carsil and are superior to the antihypoxant Cavergal;

Experimental correction of acute toxic hepatitis with new catacin and geranyl drugs has been shown to significantly reduce the duration of sleep under etaminal anesthesia and have a positive effect on the biotransformation of foreign substances, which is not inferior to carsil and significantly superior to cavergal;

in the model of acute heliotlin hepatitis, catacin and geranyl have antioxidant properties, which have been shown to reduce the amount of malone dialdehyde in liver homogenate and to be superior to karsil and cavergal in this property;

in acute toxic hepatitis caused by animals there is a sharp increase in the amount of cytokines that cause inflammation, new drugs with flavonoids and proanthocyanidine reduce their amount, this property of catacin and geranyl has been confirmed to be higher than comparable drugs;

experimental treatment of acute toxic heliotrin hepatitis with herbal remedies has been shown to weaken immune and especially mitochondrial apoptosis processes, which has been more pronounced when catacin, geranyl, and cavergal have been used;

for the first time the hepatoprotective properties of new drugs were morphologically confirmed, the effect of geranyl was associated with acceleration of protein synthesis, activation of immunoregulatory properties of the liver and restoration of bile secretion pathways, while the effects of catacin and carsil were associated with restoration of hepatocyte structure.

**Implementation of the research results.** Based on the results of studying the molecular mechanisms of action of Cavergal, Geranyl and Catacin:

Methodological recommendations have been developed "Method for the treatment of toxic liver damage using domestic drugs" (Handbook of the Ministry

of Health No. 8n-d / 56 of March 13, 2020). This methodological recommendation made it possible to evaluate the effectiveness of domestic drugs in toxic liver poisoning of various etiologies and to reduce liver disease;

The results of the evaluation of the molecular mechanisms of action of cavergal, geranyl and catacin drugs in health practice, including the Interdepartmental Research Laboratory of the Tashkent Medical Academy, the Laboratory of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery of the Tashkent State Institute of Dentistry and the Republican Bureau of Pathological Anatomy (Reference No. 8n-z / 93 of the Ministry of Health dated August 3, 2020). The implementation of the obtained scientific results has allowed to increase the effectiveness of treatment of toxic liver damage, reduce mortality and the development of complications.

**Structure and volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 117 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х. Влияние новых гепатопротекторов на детоксицирующую функцию печени крыс при ее остром токсическом поражении // Тошкент тиббиёт академиясининг ахборотномаси. Ташкент, 2018, № 3. – С. 70–73 (14.00.00; № 13).

2. Хушбактова З.А., Иноятова Ф.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х. Гепатопротекторное действие растительных препаратов катацина и геранила на модели острого токсического поражения печени // Тошкент тиббиёт академиясининг ахборотномаси. Ташкент, 2019, № 1. – С. 41–44 (14.00.00; № 13).

3. Курбанова Н., Исраилов Р., Сиддиков Д., Алимова М. Влияние растительных препаратов на морфологии печени при её остром токсическом поражении // Журнал: O‘zMU xabarlarlari [3/2] – Ташкент, 2019. – С. 81–86 (03.00.00; № 4).

4. Kurbanova N.N., Inoyatova F.Kh., Khushbaktova Z.A., Omonova G.S. The effect of new plant hepatoprotectors on the level of proinflammatory cytokines in acute toxic liver damage // International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Лондон-2020. Vol. 24, P. 8910–8921 Issue 08, ISSN: 1475–7192 (Скопус. Impact Factor: 0.13).

5. Kurbanova N.N., Inoyatova F.Kh., Omonova G.S., Rakhimova Z.K. Effect of new herbal preparations on some indicators of apoptosis in rats with acute toxic hepatitis // International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Лондон-2020. Vol. 24, P. 6999–7005 Issue 08, ISSN: 1475–7192 (Скопус, Impact Factor: 0.13).

**II бўлим (II часть; Part II)**

6. Kurbanova N., Siddikov D., Alimova M. Changes in liver morphology in the presence of herbal preparations in its acute toxic lesion // Research & Development Volume: 4, Issue:12, December 2019. EPRA International Journal of (IJRD) (SJIF Impact Factor: 6.260)

7. Иноятова Ф.Х. Курабанова Н.Н. Влияние гепатопротекторов на показатели пол при хронической интоксикации этанолом // “Тиббиётнинг долзарб муаммолари” Республика илмий-амалий анжумани. Урганч, 2017. – С. 175–178.

8. Inoyatova F.Kh., Kurbanova N.N., Alimova M.M., Ismailov A.U. Catacin and geranyl, comparative evaluation of their hepatoprotective effect on the model of acute toxic damage of rat liver // International scientific review of the problems

of natural sciences and medicine / XI international correspondence scientific specialized conference. Boston, USA. 2019. P. 5–11.

9. Курбанова Н.Н., Хушбактова З.А., Алимова М.М. Роль гепатопротекторов при восстановлении гепатоцитов // Миниинвазивные технологии в медицине: вчера, сегодня и завтра – проблемы и перспективы развития / Международной научно-практической конференции. Ургенч, 2019. – С. 102.

10. Курбанова Н.Н., Хушбактова З.А., Алимова М.М. Изучение эффективности новых гепатопротекторов при остром токсическом поражении печени // Миниинвазивные технологии в медицине: вчера, сегодня и завтра – проблемы и перспективы развития / Международной научно-практической конференции. Ургенч, 2019. – С. 102.

11. Иноятова Ф.Х., Курбанова Н.Н. Гепатопротективное действие катапина и геранила на модели острого токсического поражения печени // Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром-проблемы, решения». Ургенч, 2019. – С. 167.

12. Курбанова Н.Н., Мехмонов М.С. Действие растительных препаратов на некоторые показатели апоптоза у крыс // Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар III халқаро илмий-амалий анжуман мақолалар тўплами. Тошкент, 2020. – С. 225.