

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САФАЕВА ШОХИДА ТОХИРОВНА

ЎРТА ОСИЁ ФЛОРАСИГА ОИД *FERULA ASSAFOETIDA L.*
ЖИГАРНИНГ САФРО АЖРАТИШ ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИНИ
ЎРГАНИШ

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Сафаева Шохида Тохировна

Ўрта Осиё флорасига оид *Ferula Assafoetida L.* жигарнинг сафро
ажратиш фаолиятига таъсирини ўрганиш..... 3

Сафаева Шохида Тохировна

Изучение влияния *Ferula Assafoetida L.* из флоры Средней Азии на
желчевыделительную функцию печени..... 21

Safaeva Shokhida Tokhirovn

Study the influence of *Ferula Assafoetida L.* from flora of Central Asia to
bile excretory function of liver..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САФАЕВА ШОХИДА ТОХИРОВНА

ЎРТА ОСИЁ ФЛОРАСИГА ОИД *FERULA ASSAFOETIDA L.*
ЖИГАРНИНГ САФРО АЖРАТИШ ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИНИ
ЎРГАНИШ

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1366 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Раҳманов Алишер Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Зуфаров Пулат Соатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аминов Салоҳиддин Джураевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2- уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2022 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жигар касалликларини комплекс даволашда ишлатиладиган фармакологик воситалар сони кўп бўлса ҳам, уларнинг орасида танлаб таъсир қилувчи препаратлар нисбатан кичик гуруҳни ташкил этади. Маълумки, «доривор ўсимликлар организмнинг хасталиклар натижасида келиб чиққан турли хил физиологик бузилишларни бартараф этиш хоссасига эгадирлар»¹. Бу борада синтетик дори воситаларига нисбатан организмга ножўя таъсири кам бўлган, доривор ўсимликлар асосида тайёрланган янги дори воситаларини яратиш, фармакологик хоссаларини ўрганиш ва амалиётга тадбиқ қилиш фармакологиянинг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. Турли хил этиологияли жигар касалликлари билан оғриган беморларнинг сезиларли даражада кўпайишини ҳисобга олган ҳолда, гепатобилиар тизим касалликларини фармакотерапиясини такомиллаштириш замонавий фармакология ва клиник гепатологиянинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Дунё бўйлаб гепатобилиар тизим касалликларида қўлланиладиган дори воситаларнинг даво самарадорлиги ва ножўя таъсирларини олдини олишни такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқот ишлар олиб борилмоқда. Аммо ҳозирда амалиётда қўлланилаётган гепатопротектор таъсирга эга бўлган дори воситалари кенг қамровга эга эканлигига қарамадан, юқори фармакологик фаоллик намоён этадиган, минимал ножўя таъсирга эга янги дори дармонларга бўлган талаб юқориликгача қолмоқда. Оптимал таъсир этувчи миқдор ва концентрацияси белгилаш, шунингдек, тажриба ҳайвонлари организмга ўрганилаётган воситаларнинг умумфармакологик таъсирини тавсифлаш турли хилдаги ўткир токсик гепатитларга қарши хусусиятларини баҳолаш ва уларни самарали даволаш механизмини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада маҳаллий хом ашё ресурсларига таянган ҳолда сифатли дори воситаларни яратиш бўйича кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишига мувофиқ «...фармацевтика sanoатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш; аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини

¹ Stickel F., Hellerbrand C. Herbs to treat liver diseases: More than placebo?//Clinical Liver disease.-2015.-Vol.6, №6.-P.136-138.

таъминлаш...»² бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада жигар хасталикларини даволаш учун маҳаллий хом-ашёлар асосида тайёрланган, импорт ўрнини босувчи юқори самарадор дори воситаларини яратиш ва амалиётга кенг тадбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сассиқ коврак озиқ-овқатларни хушбўйлантирувчи восита сифатида, шунингдек дунёнинг кўплаб мамлакатларида қатор касалликларни даволашда анъанавий дори воситаси сифатида ишлатилади. Sahebkar A, Iranshahi M.,2010; Takeoka G.,2001; Lee CL et al., 2009; Mahendra P, Bisht S.,2012; Al-Jafari AH et al., 2012, изланишлари натижаларига кўра сассиқ ковракнинг антиоксидант фаоллиги ва спазмолитик таъсирга эга эканлиги аниқланган. (Dehpour A.A et al.,2009; Kavooosi G,Rowshan V.,2013). Khazdair M.R, Boskabady M.H., 2015 йилда сассиқ ковракнинг асаб тизимига, хусусан нейропротектив ва нейро-рағбатлантирувчи таъсириларини , (Tayeboon G.S. et al.,2013; Moghadam F.H. et al.,2014), шунингдек периферик нервларнинг тикланиш жараёнига ижобий таъсири ўрганилган Тозаланмаган экстракт тегишли замбуруғ ва бактерияларни ўсишини сусайтириб, кенг спектрдаги антимикроб фаолликни намойиш этган (Kavooosi G, Rowshan V., 2013).

Ўзбекистон олимлари сассиқ ковракдан ажратилган бирикмаларнинг фармакологик хусусиятларини ўрганишга катта ҳисса қўшдилар. Ахмадхўжаева Х.С., Курмуков А.Г. (1998 йил) ушбу ўсимликдан ажратилган фаол моддаларни тухумдонларнинг функционал ҳолатига таъсирини "Гефестерол" препарати (таблетка) шаклида ўрганиб, илмий-тадқиқот ишлари ўтказилган. Туляганов С.Х., Набиев А.Н. (2017 йил) томонидан *Ferula assafoetida* қатронининг яллиғланишга қарши таъсири ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

простатопротектив фаоллиги ўрганилган. Исломова Ж.И. (2020 йил) томонидан тадқиқотларда "Феруламб"- *Ferula tadshikorum* қатронинг паразитларга қарши таъсири, шунингдек антипротозой фаоллигини кўрсатиб берган.

Ушбу соҳада эришилган ютуқларга қарамай, тиббиётда гепатобилиар тизим касалликларида қўлланиладиган дори воситаларнинг фармакологик таъсири ва етарли даражадаги клиник самарадорлиги билан бир қаторда ножўя таъсирлари ҳам мавжуд. Дори воситаларининг ножўя таъсири ривожланишини олдини олишнинг энг самарали усулларида бири синтетик дори воситаларга нисбатан организмга ножўя таъсири кам бўлган, доривор ўсимликлар асосида тайёрланган воситалардан фойдаланиш истиқболли ҳисобланади.

Жигар хасталикларини даволаш учун янги самарали препаратларни яратишда доривор ўсимликлар бебаҳо манбаъ ҳисобланади. Бундан ташқари, доривор ўсимликлар инсон организмига кам зарарли, минимал ножўя таъсирга эгаллиги билан бошқа турдаги дори воситаларидан устун туради. Доривор ўсимликларни самарадолиги ва хавфсизлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар жигарнинг турли хасталикларини самарали даволаш учун қўлланиладиган воситалар арсеналини тўлдириш имконини беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот Тошкент Тиббиёт Академиясининг АДСС 15.27.6 "Маҳаллий доривор ўсимликлар йиғмасидан янги гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи воситаларни яратиш" (2015-2017) ва 01.1800223 "Баъзи патологик ҳолатларни ривожланишининг молекуляр ҳужайравий механизмлари ва уларни тузатиш" (2019-2022) мавзусидаги амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади турли ўткир токсик гепатит моделларида жигар функционал ҳолатига сассиқ коврак қатрони ва Легалоннинг специфик фаоллиги ва фармакологик таъсирини қиёсий баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

жигар турли гепатотоксинлар билан шикастланганда унинг сафро ажратиш фаолиятига сассиқ коврак қатрони ва Легалон таъсирини қиёсий баҳолаш;

ўткир токсик гепатитда Сассиқ коврак қатрони ва Легалоннинг қоннинг баъзи биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш;

ўткир токсик шикастланишда Сассиқ коврак қатрони ва Легалонни жигарнинг сафро ажратиш фаолиятига профилактик таъсирини баҳолаш;

жигарни ўткир токсик шикастланишида каламушларда профилактик қўлланганда Сассиқ коврак қатрони ва Легалоннинг қон зардобининг баъзи биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш;

сассиқ коврак қатронининг холеретик ва гепатопротектив таъсир механизмининг баъзи жиҳатларини аниқлаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Ferula assafoetida L* илдизи қатронидан ишлаб чиқарилган кукун ва стандарт гепатопротектор "Легалон"

таққослаш препарати, тетрахлорометан, гелиотрин ва парацетамолли ўткир гепатит чақирилган жинсий жиҳатдан етилган эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сассиқ коврак қатронининг сафро ҳайдовчи ва гепатопротектор хусусиятларини аниқлаш учун турли хил таъсир механизмига эга бўлган гепатотоксинлар томонидан чақирилган жигарнинг ўткир шикастланиш моделларида ҳайвонлардан олинган сафро, қон ва қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотларида ТГА, ОТМИТЛ базасида физиологик, патофизиологик, фармакологик, фармакодинамик, биокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқотлар усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор сассиқ коврак қатрони тажрибада экспериментал қўлланганда тетрахлорометан, гелиотрин ва парацетамол ёрдамида чақирилган ўткир токсик гепатит кечиши хусусиятлари билан орасидаги боғлиқлик аниқланган; сассиқ коврак қатронининг сафро ажралишини ва унинг кимёвий таркибини рағбатлантириш хусусияти аниқланган;

ўткир токсик гепатитда сассиқ коврак қатрони билан экспериментал даволаш ёт моддаларнинг биотрансформациясига яққол тикловчи таъсир кўрсатиши исботланган;

илк бор ўткир жигар шикастланишининг турли хил моделларида сассиқ коврак қатрони липидларни пероксидли оксидланиш жараёнларини сусайтириши, цитоллиз ва холестаза ҳолатларини, шунингдек жигарда метаболизмга учрайдиган дори воситалар фармакодинамикасини бузилишини бартараф қилиши аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўткир токсик гепатитнинг турли хил моделларида сассиқ коврак қатронининг самарали сафро ҳайдовчи восита эканлиги тажрибада аниқланган;

сафро ҳайдовчи восита нуқтаи назаридан сассиқ коврак қатрони маълум бўлган кенг қўлланилувчи сафро ҳайдовчи ва гепатопротектор препарат бўлган Легалонга нисбатан устунликка эга эканлиги асосланган.

Ferula assafoetida L. узоқ муддат давомида тажриба остидаги жониворларга қўлланилганда унинг токсиклиги ва ножўя таъсирларининг юзага чиқмаслиги аниқланган;

ўтказилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш *Ferula assafoetida* L. асосида сафро ҳайдовчи ва гепатопротектор таъсирга эга янги самарали дори воситасини яратиш истиқболларини очиб берган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Илмий тадқиқот ишида назарий ёндашувлар ва усулларни қўллаш, услубий жиҳатдан тўғри амалий тадқиқотлар, ҳайвонларнинг сони тажриба учун етарлича бўлганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирувчи фармакологик, биокимёвий ва токсикологик усулларга асосланган илмий тадқиқотлар ва *Ferula assafoetida* L. турли хилдаги ўткир гепатитларда фаоллигини фармакологик самарадорлигини баҳолаш учун олинган

материалларни қайта ишлашнинг статистик усуллари, хорижий ва маҳаллий тадқиқотларнинг тасдиқланган натижалари билан таққосланганлиги, шунингдек олинган ҳулоса ва натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *Ferula assafoetida L.* илдизи таркибидаги моддаларни оғиз орқали юборилганда, жигар ташқи секретор фаолиятини яққол рағбатлантирувчи ва турли хил этиологияли ўткир гепатитларда сафронинг кимёвий таркиби бузилишларини, "жигар синамалари" натижаларида яққол ифодаланган юқори даражадаги гепатопротектор фаолликни намоён этиб, цитолитик ва холестатик синдромларни, шунингдек гипербилирубинемия ва гипопропротеинемияни бартараф қилиш имконияти мавжудлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши, *Ferula assafoetida L.* ўткир токсик гепатитларда таъсири Легалондан афзал бўлиб, унинг бу жиҳати липидларни пероксидли оксидланиш жараёнларини сусайтириши, цитоллиз ва холестаза ҳолатларини сусайтириши билан намоён бўлиб, *Ferula assafoetida L.* – сассиқ коврак қатрони оғиз орқали юборилганда турли хил таъсир механизмига эга бўлган гепатотоксинлар билан чақирилган гепатитларда юқори фаолликка эга бўлган потенциал восита сифатида амалиётга жорий этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал изланишларда сассиқ коврак қатрони самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий натижалар асосида:

Ferula assafoetida қатрони фаоллигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сассиқ коврак қатронининг гепатопротектор фаоллигини экспериментал асослаш» услубий тавсиясинома тасдиқланган. (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2021 йил 31 августдаги 8н-з/287 ҳулосаси). Мазкур услубий тавсиясинома маҳаллий ўсимлик манбаларининг қўлланилиши, улар орасидан жигар шикастланишларига қарши хусусиятларини рағбатлантирувчи, самарадорлиги юқори бўлган воситаларни аниқлаш имконини берган;

Диссертация ишининг олинган натижалари соғлиқни сақлаш амалиётга, хусусан Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Хоразм Маъмун академиясининг клиник амалиётга тадбиқ этилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 10 февралдаги 08-09/4438-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши маҳаллий хом ашёдан ишлаб чиқарилган гепатобилиар тизим патологияларини даволаш учун янги препаратни яратиш истиқболларини очиб, келажакда касаллик кечишини турғунлаштириш, беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириши, ногиронликни камайтириш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та конференцияда, шу жумладан 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та, жумладан, 4 та маҳаллий ва 2 та хорижий журналларда чоп этилган,

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг талаблари ва долзарблигини, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва техника тараққиётининг устувор йўналиши билан мувофиқлигини асослаб берилган, муаммонинг ўрганилганлиги даражаси, шунингдек, диссертация мавзусини диссертация бажарилган муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан мослиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларини шакллантирган, объекти, мавзуси ва тадқиқот усуллари кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий тадқиқот натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар очиқ берилган.

Диссертациянинг биринчи боби икки бўлимдан иборат: «**Доривор ўсимликлардан холеретик препаратлар**», «**Ферула асафоеиданинг фармакологик хусусиятлари**» жигарнинг ташқи секретор функцияси ва сафронинг организм ҳаётий фаолиятидаги аҳамияти кўриб чиқилган. Дори воситасини яратилиш масалалари ёритилиб, синтетик ва ўсимлик хом ашёсидан олинадиган сафро ҳайдовчи воситаларнинг қиёсий характеристикаси келтирилган. *Ferula asafoetida L.* ботаник хусусиятлари, таркиби батафсил тавсифланган. Қатронни олиш усуллари ва унинг кимёвий таркиби айниқса батафсил ёритиб берилган. *Ferula asafoetida L.* қатронининг баъзи фармакологик хусусиятлари кўрсатилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Тадқиқот материаллари ва услублари**» диссертацияда қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун қўлланилган тадқиқот объекти тавсифи, услублари ва услубий ёндашувлари баён этилган. Ферула асафоеида қатронини олиш усули ёритилган. Тажрибалар дастлабки оғирлиги 165-185 г бўлган жинсий етилган эркак оқ каламушларда олиб борилган. Ҳайвонларни сақлаш экспериментал-биологик клиникаларни лойиҳалаш, жиҳозлаш ва техник хизмат кўрсатишни санитария қоидаларига мос келди. Тажрибалар клиниколди тадқиқотлар учун сифатли лаборатория (GLP) қоидаларига, шунингдек, экспериментал

тадқиқотларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенцияси қоидалари (1986) ва халқаро тавсияларга мувофиқ амалга оширилди.

Ўткир токсик гепатит тери остига тетрахлорметан, гелиотрин юбориш, шунингдек парацетамолни ичга юбориш орқали чақирилди. СКҚ турли дозаларда, Легалон эса 100 мг/кг дозада оғиз орқали юборилди. Икки серия тажрибалар ўтказилди: биринчисида терапевтик, иккинчисида эса профилактик қўлланилди. Дори воситалари ва гепатотоксинларни охириги киритилишидан сўнг (барча экспериментлар туганидан кейин 24 соат ўтгач) жигарнинг сафро функцияси текширилди. СКҚ ва Легалоннинг турли дозаларидаги сафро ҳайдовчи фаоллиги тажрибада 4 соат давомида ажратилган сафронинг умумий миқдори, шунингдек унинг таркибий қисмларини концентрацияси ва миқдори бўйича баҳоланди. Жамланган соатлик порцияларда ўт кислоталари, холестерин ва билирубин концентрацияси (мг%) ва умумий миқдори (100 г тана вазнига мг) аниқланди. Биокимёвий тадқиқотлар учун ҳайвонлар енгил эфирли наркоз остида декапитация қилиниб, қон йиғилди ва гликоген миқдорини аниқлаш учун жигар ажратиб олинди. Жигардаги гликоген миқдорини аниқлаш, шунингдек қонда липид пероксидацияси маҳсулотлари - малондиальдегидини (МДА) аниқлаш Андреев Л.И. ва бошқ., (2011) усулида амалга оширилди. СКҚ ва Легалоннинг гепатопротектор фаоллиги жигар токсик шикастланишининг турли хил моделларида «Дори воситаларини клиниколди тадқиқотларини ўтказиш бўйича қўлланма»га мувофиқ жигар фаолиятини намоён этувчи турли биокимёвий маркерларни аниқлаш орқали баҳоланди. Қон зардоби таркибида умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гаммаглутамилтрансфераза (ГТТ) ва ишқорий фосфатаза (ИФ)нинг фаоллиги аниқланди. Биокимёвий тадқиқотлар фотометрик усулда Human (Германия) ва Cypress diagnostics (Белгия) тест тўпламлари ёрдамида яримавтоматик биокимёвий анализатор Mindray (China, 2014 й) да бажарилди.

Лаборатория ҳайвонларида жигарни зарарсизлантириш фаолияти этаминал ва хлоралгидрат синовлари натижаларига кўра баҳоланди. Ушбу тест препаратлари жигар оксидазалари фаолигини кўрсатиб беради, чунки уларнинг биотрансформацияси фақат гепатоцитларда амалга оширилади. Олинган тадқиқот натижалари статистик усулда Biostat 2009 дастурий таъминот тўплами ёрдамида қайта ишланди, натижалар ўртача (M) ва ўртача кўрсаткични стандарт хатолиги (m) кўринишида тақдим этилди. Статистик ишонарли ўзгаришлар фарқ даражаси 95% ва ундан кўп ($p < 0,05$) бўлганда қабул қилинди.

Диссертация ишининг «**Сассиқ коврак қатрони ва Легалоннинг сафро ва унинг таркибий қисмларининг секрециясига таъсирини, шунингдек экспериментал ўткир гепатитда қоннинг баъзи биокимёвий кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш**» деб номланган учинчи бобида дори воситаларини жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолиятига таъсири, шунингдек, гепатит ривожланишининг турли механизмлари эга бўлган ўткир

токсик гепатитларда қоннинг баъзи биокимёвий кўрсаткичларига таъсирга оид тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Адабиёт маълумотлари *Ferula assafetida L.* қатронини жигарнинг функционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатишидан далолат беради. Шу билан бирга, *Ferula assafetida L.* дан олинган қатронларни жигарнинг функционал ҳолатига таъсирини мақсадли ва чуқур ўрганиш етарли даражада амалга оширилмаган. Шу муносабат билан СКҚ нинг жигар функционал ҳолатига таъсирини ўрнатиш катта қизиқиш уйғотди. Маълумки, сафро бу жигарнинг ўзига хос бўлган ташқи секретор фаолияти маҳсулидир, шунинг дори воситаларини соғлом организмда жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолиятига таъсирини ўрганиш ва янги сафро ҳайдовчи воситалар яратилиш босқичларидан бири ҳисобланади.

Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, наркоз қилинган эркак каламушлар 4 соатлик тажриба давомида, ҳайвон танасининг 100 г вазнига нисбатан ўртача $1,23 \pm 0,11$ мл сафро чиқади. СКҚ ни 10 мг/кг дозада битта маротаба профилактик қўлланилиши сафро ҳажмининг сезиларли даражада ошишига олиб келмади. Аммо 25 мг/кг дозада препарат секреция ҳажмини 9,0% га, 50 мг/кг дозада - 24,4% ва 100 мг/кг дозада - 13,8% га оширди.

Биобарин, СКҚ соғлом ҳайвонларда жигарнинг ташқи секретор функциясини, айниқса 50 мг/кг дозада рағбатлантиради, бу эса жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолиятини таъминлаш учун жавобгар бўлган биокимёвий жараёнларнинг рағбатлантиради. Замонавий талабларга мувофиқ, гепатобилиар тизим патологияларида қўлланиладиган янги фармакологик воситаларни ишлаб чиқиш ва амалиётга жорий қилишда, уларни жигар патологияларининг турли хил моделларида ва биринчи навбатда тетрахлорметан билан чақирилган жигар ёғли дистрофиясининг классик моделида ўрганиш талаб этилади.

Экспериментал тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, ўткир гепатитда жигарнинг ташқи секретор фаолияти сусаяди ва сафронинг асосий таркибий қисмларини миқдори камаяди. Гепатитли каламушларда соғлом каламушларга нисбатан сафро миқдори деярли икки баравар камайди, бу эса сафро кислоталари, холестерин, билирубин миқдори мос равишда 42,8%, 42,1% ва 47,3% га камайиши билан кечди. СКҚ таъсири остида экспериментнинг тўрт соатида ажратилган нафақат сафро миқдори, балки унинг асосий таркибий қисмларида ҳам ўсиш қайд этилди. Шундай қилиб, СКҚ ни 25 мг/кг дозада қўлланганда, сафро миқдори даволанмаган гуруҳга нисбатан 11,1% га ошди ва сафро кислоталари, холестерин ва билирубин миқдори мос равишда 7,4%, 21,0% ва 31,8% га ошди. Препарат икки баравар юқори дозада сезиларли даражада рағбатлантирувчи таъсирга эга бўлиб, у сафро миқдорини 82,5% га, ундаги сафро кислоталари миқдорини - 66,9% га, холестерин - 68,4% га ва билирубин - 86,1% га ошишига олиб келди. Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу натижалар соғлом каламушлардан сезиларли даражада фарқ қилмади. СКҚ 100 мг/кг дозада қўлланилганда қайд этилган натижаларнинг сезиларли даражада ошишига олиб келмади. Ўткир гепатитда

Легалон сафро миқдорини 57,1% га, ундаги сафро кислоталари, холестерин ва билирубин миқдорини 56,0%, 46,1% ва 60,9% га оширди (1-жадвал).

1-жадвал

Ўткир тетраклорметанли гепатитда жигар сафро ажратиш функциясига ва унинг биокимёвий таркибига СКҚ ва Легалоннинг таъсири

($M \pm m$, $n=6$)(4 соат давомида 100гр вазнга нисбатан)

Кўрсаткичлар Гуруҳлар	Доза, мг/кг	Сафро ҳажми, мл	Сафро кислотаси, мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг
Соғлом	-	1,21 ± 0,08	5,65 ± 0,39	0,202 ± 0,016	113,49 ± 11,04
ЎТГ + H ₂ O	-	0,63 ± 0,06*	3,23 ± 0,32*	0,117 ± 0,010*	59,75 ± 3,43*
ЎТГ + СКҚ	25	0,70 ± 0,07*	3,47 ± 0,45*	0,142 ± 0,018*	78,75 ± 8,79
ЎТГ + СКҚ	50	1,15 ± 0,07•	5,39 ± 0,36•	0,197 ± 0,019•	111,23 ± 12,59•
ЎТГ + СКҚ	100	1,03 ± 0,09•	5,17 ± 0,27•	0,183 ± 0,014•	99,98 ± 10,68•
ЎТГ + Легалон	100	0,99 ± 0,07•	5,04 ± 0,30•	0,171 ± 0,014	96,12 ± 8,12•

Изох: * - соғлом гуруҳга нисбатан аниқлиги, • – даволанмаган гуруҳга нисбатан аниқлиги.

Шундай қилиб, СКҚ яққол даволовчи таъсирга эга бўлиб, жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолияти билан баҳоланувчи функционал ҳолатини тикланиши билан намоён бўлади, самарадорлиги жиҳатидан эталон гепатопротектор - Легалондан кам эмас. Гелиотрин билан чақирилган ўткир гепатит одамларда учрайдиган вирусли гепатитнинг адекват модели ҳисобланади. Бу гепатит модели бўйича ўтказилган тажрибалар натижалари жигарнинг ташқи секретор функцияси ва сафронинг кимёвий таркибини яққол бузилишини кўрсатди. Шундай қилиб, тажриба каламушларида соғлом ҳайвонлар билан таққослаганда сафро миқдори 74,2% га, сафро кислоталари миқдори 57,6% га, холестерин 53,5% га ва билирубин 54,6% га камайганлиги аниқланди. СКҚ ва Легалон юқоридаги бузилишлар даражасини камайтирди, бироқ уларнинг даражаси қўлланилган дори дозасига боғлиқ бўлди. Шундай қилиб, СКҚ 25 мг/кг дозада ажратилган сафро миқдорини даволанмаган ҳайвонлар билан солиштирганда 83,9% га, ўт кислоталарини 14,7% га, холестеринни 35,8% га ва билирубинни 39,6% га оширди. Бироқ, бу ўзгаришлар соғлом каламушлар кўрсаткичларига эришишга имкон бермади. СКҚ дозасининг икки барабар кўпайиши соғлом каламушлардан сезиларли даражада фарқ қилмайдиган ўзгаришларга олиб келди. Шундай қилиб, СКҚ билан 50 мг/кг дозада даволанган ҳайвонларда сафро миқдори 196,8% га, сафро кислоталари - 123,9% га, холестерин - 94,3% га ва билирубин - 94,7% га ошди. Препарат дозасини янада ошириш таъсирнинг сезиларли даражада ошишига олиб келмади. Легалон олган ҳайвонлар гуруҳида ҳам ижобий терапевтик таъсир қайд этилди. Легалон таъсири остида экспериментнинг бутун даврида чиқарилган сафро миқдори 141,9% га, ўт кислоталари 104,8% га, холестерин 74,5% га ва билирубин 61,7% га ошди.

Шундай қилиб, СКҚ ни ўткир гелиотринли гепатитли каламушларда қўллаш, жигарнинг ташқи секретор функцияси кўрсаткичларини ва сафронинг кимёвий таркиби билан баҳоланадиган жигарнинг функционал

ҳолатини яққол тиклайди. Препарат фармакотерапевтик самарадорлиги машхур гепатопротектор Легалондан кам эмас, балки устундир.

Парацетамол турли хил шифобахш хусусиятларга эга бўлганлиги сабабли тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган ЯҚНСП лардан биридир. Аммо унинг метаболити *N* - ацетил – *p*-бензохинонимин гепатотоксик, нефротоксик таъсирга эга (гепатоцитлар ва буйрак каналлари некрози). Парацетамол келтириб чиқарадиган гепатитни даволашда СКҚ ни самарадорлигини аниқлаш муҳим назарий ва амалий қизиқиш уйғотди. Парацетамол таъсирида жигарнинг ташқи секретор функцияси сезиларли даражада сусайиши сафро (55,7% га), ўт кислоталари (41,1%), холестерин (44,5%) ва билирубин (50,7%) миқдорларини деярли икки баравар камайиши кузатилди. Натижада, парацетамол, каламушларга қайта киритилганда, жигар функционал ҳолатининг сезиларли депрессиясини келтириб чиқарди. СКҚ билан ўтказилган экспериментал терапия нафақат сафро секрециясини (101,7%), балки ўт кислоталари (46,6% га), холестерин (54,6% га) ва билирубинни (56,1% га) ажралишини рағбатлантиради. Олинган натижалар СКҚни Легалон препаратидан устунлигини кўрсатади. Шундай қилиб, парацетамолли гепатитда жигарнинг ташқи секретор функцияси ва сафронинг кимёвий таркибини сезиларли даражада бузилиши СКҚ ни даволовчи қўллаш билан яққол бартараф этилади.

Фармакологик воситаларнинг клиник шароитларда даволовчи таъсири гепатобилиар тизим патологиясида бир қатор синдромларни ривожланиш даражасини акс эттирувчи қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини меъёрлаштириши билан намоён бўлади. Шунга асосланиб, СКҚ ни ўткир гепатитли каламушларда қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш катта қизиқиш уйғотди. Натижалар ушбу патологияда ўрганилган гепатопротекторларнинг ўзига хос терапевтик таъсирини кўрсатди. Шундай қилиб, ўткир тетрахлорметан гепатитли каламушларда АлАТ фаоллиги 181,6% га, АсАТ - 32,9% га, ИФ - 96,0% га ва ГГТ - 125,7% га ўсди, булар умумий билирубинни 75,7% ошиши ва умумий оқсил ва альбумин миқдорини мос равишда 26,6% ва 34,0% га камайиши билан бирга кечди. Бинобарин, тетрахлорметан томонидан чақирилган ўткир токсик гепатит кўп даражада цитолитик ва холестатик синдромлар, гипербилирубинемия, шунингдек гипопро테인емия ривожланиши билан бирга кечади. СКҚ яққол шифобахш таъсири кўрсатди. Унинг таъсири кўп жиҳатдан препаратнинг дозасига боғлиқ бўлди. Шундай қилиб, препарат 25 мг/кг дозада АлАТ фаоллигини 32,4% га пасайишига олиб келган бўлса, 50 мг/кг дозада - 52,9% ва 100 мг/кг дозада - 48,1% га камайишига олиб келди. Препаратнинг кўрсатилган дозалари қўлланганда даволанмаган гуруҳга нисбатан АсАТ фаоллигининг пасайиши мос равишда 13,7%, 20,4% ва 17,8% ни ташкил этди. Ушбу фонда ИФ ва ГГТ фаоллигининг пасайиши 7,0% ва 8,8%, 41,0% ва 43,4%, шунингдек, мос равишда 37,7% ва 39,5% ни ташкил этди. Ферментлар фаоллигидаги бу ўзгаришлар умумий оқсил ва альбумин миқдорини тикланиши, шунингдек қон зардобда билирубин концентрациясини пасайиши билан бирга кечди. Кўриниб турибдики, СКҚ 50 мг/кг дозада қўлланганда энг яхши терапевтик таъсирга эга.

Шуниси эътиборга лойикки, препаратнинг сўнгги дозадаги терапевтик таъсири Легалоннинг фармакотерапевтик таъсиридан сезиларли даражада фарк қилмайди.

Шундай қилиб, юқорида баён қилинган экспериментал тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш асосида хулоса қилиш мумкинки, СКҚ ўткир тетрахлорметан гепатитида намоён бўлувчи цитолитик ва холестатик синдромлар, шунингдек гипербилирубинемия ва гипопропротеинемияни яққол бартараф этувчи терапевтик самарага эга. Таъкидлаш жоизки, препарат самарадорлиги бўйича Легалондан кам эмас.

Жигарнинг гелиотрин билан шикастланиш модели тетрахлорметанга қараганда анча оғир гепатит ривожланади. Гелиотрин билан чақирилган гепатитда СКҚ яққол самара кўрсатди. Гелиотрин келтириб чиқарадиган гепатитда унинг самарадорлигини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотди. Ўткир гелиотринли гепатитли каламушларда ферментлар фаоллигининг сезиларли даражада ошиши қайд этилди. Шундай қилиб, интакт хайвонлар билан таққослаганда, АлАТ фаоллиги олти баравардан юқори бўлиб, бу АсАТ фаоллигини 179,2% га, ИФ - 144,5% га ва ГГТ - 206,4% га, шунингдек умумий билирубинни 145,7% га кўпайиши билан бирга кечди ва умумий оқсил миқдори 39,4% га, альбумин 42,3% га камайиши билан кечувчи гипопропротеинемия кузатилди. Аксинча, СКҚ ни 25 мг/кг дозада қабул қилган хайвонлар гуруҳида АлАТ, АсАТ, ИФ ва ГГТ фаоллиги мос равишда 40,3%, 12,1%, 26,2% ва 21,2% га камайди ва 50 мг/кг дозада, АлАТ фаоллиги 75,4%, АсАТ 49,7%, ИФ 53,0% ва ГГТ 56,2% паст бўлган. СКҚ нинг ушбу дозаси таъсирида ферментлар фаоллиги билан бир қаторда, билирубин миқдорини 47,6% га пасайиши, шунингдек умумий оқсил ва альбумин миқдорининг мос равишда 52,4% ва 57,8% га кўпайиши кузатилди. Препарат дозасини икки баравар кўпайиши қайд этилган таъсирнинг ошишига олиб келмади ва Легалон самарадорлиги даражасида бўлди.

Шундай қилиб, СКҚ 50 мг/кг дозада ўткир гелиотрин гепатитли хайвонларда цитолитик ва холестатик синдромларни, гипопропротеинемия, гипербилирубинемияни бартараф қилишда яққол фармакотерапевтик таъсир кўрсатди. Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, СКҚ препарати зарарланган жигарнинг функционал ҳолатига сезиларли терапевтик таъсир кўрсатади. Каламушларда парацетамол келтириб чиқарадиган ўткир гепатит АлАТ ва АсАТ фаоллигининг мос равишда 258,0 ва 457,0% га кўпайиши билан бирга келди, бу цитолитик синдромни сезиларли даражада ривожланишини кўрсатади. Ушбу фонда ИФ фаоллиги 173,2% га ва ГГТ 74,1% га ўсиши кузатилди, бу эса холестатик синдром ривожланишини кўрсатади. Шу билан бирга, умумий оқсил ва альбумин миқдорини 21,3 ва 23,0% га пасайиши аниқланди, бу гипопропротеинемия мавжудлигини кўрсатмоқда. Ушбу ўзгаришлар, қондаги умумий билирубин миқдорини сезиларли даражада (223,4% га) ошиши билан бирга намоён бўлди.

СКҚ ни 50 мг/кг дозада қабул қилган хайвонларда даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда АлАТ фаоллиги 63,4% га, АсАТ 67,6% га, ИФ 46,5% га ва ГГТ 35,1% га камайди. Цитолитик ва холестатик синдромни бартараф

қилишда СКҚ нинг ижобий таъсири яққол кўринади. Бу ҳолда, препаратнинг 50 мг/кг дозаси 100 мг/кг га нисбатан бир оз самарали бўлган. Шу билан бирга, СКҚ билан даволанган ҳайвонларда, айниқса 50 мг/кг дозада, умумий оксил 22,7% га ва альбумин 27,3% га кўпайган, бу гепатоцитларнинг оксил синтез қилиш функциясини тикланганлигини кўрсатади. СКҚ сариқлик симптомини сезиларли даражада бартараф қилди, чунки қонда умумий билирубин миқдори деярли икки баравар камайди. Биз терапевтик мақсадларда СКҚ ни 100 мг/кг дозада ёки Легалон олган каламушлар гуруҳида шунга ўхшаш, аммо камроқ даражада таъсир аниқладик.

Шундай қилиб, ўткир парацетамол гепатитли ҳайвонларда СКҚ билан экспериментал даволаш цитолитик ва холестатик синдромлар, гипопроteinемия ва сариқлик даражасини сезиларли даражада пасайтиради. Шу билан бирга, препарат Легалон билан таққослаганда анча юқори фаолликни кўрсатади.

Гепатоцитларнинг монооксигеназа ферментлар тизими (МОС) нафақат жигарни зарарсизлантириш функциясини амалга оширишда, балки холестериндан сафро кислоталарини синтез қилишда ва билирубин конъюгациясида ҳам муҳим роль ўйнайди. Шу муносабат билан, ушбу тизимни ўткир гепатитда ўрганиш катта қизиқиш уйғотди. СКҚ ни МОС функционал фаолиятига таъсири «этаминал уйқу» синови асосида баҳоланди. Тадқиқот натижалари ЎТГ бўлган каламушларда ухлаш давомийлигини сезиларли даражада кўпайганлигини кўрсатди (2,5 мартадан кўпроқ) ва Легалон билан даволаш уйқуни 42,6% камайишига олиб келди. СКҚ билан даволанган ҳайвонларда худди шу йўналишдаги таъсир аниқланди, бунда уйқу давомийлигини қисқариши соғлом каламушлар қийматларига етди.

Бинобарин, ЎТГ да СКҚ этаминал натрий биотрансформацияси процесси учун жавобгар бўлган биокимёвий жараёнларни бузилишини бартараф қилади, яъни гепатоцитлар МОС нинг функционал фаоллигини тиклайди. МОС да ксенобиотикларнинг биотрансформациясининг иккинчи босқичи - конъюгация жараёни ҳам содир бўлади. Билирубин фақат глюкурон кислотаси билан конъюгацияланган шаклда чиқарилади, СКҚ ЎТГда уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза ферменти фаоллигини рағбатлантиради деб тахмин қилиш мумкин. Ушбу тахминни аниқлаштириш учун биз хлоралгидрат билан чақирилган уйқу давомийлигини ўрганиш бўйича алоҳида тажрибалар сериясини ўтказдик, чунки унинг таъсир қилиш муддати асосан глюкуронидланиш жараёнларининг жадалилигига боғлиқ. Ушбу кетма-кет экспериментлар натижалари шуни кўрсатдики, агар ЎТГ билан ухлаш давомийлиги сезиларли даражада ошган (деярли 2,5 баравар) бўлса ва Легалон ва СКҚ билан даволанишдан кейин у мос равишда 52,7% ва 54,7% га камайди. (2-жадвал)

Бинобарин, ЎТГ бўлган ҳайвонларда СКҚ билан олиб борилган экспериментал даволаш гепатоцитларнинг функционал ҳолатини ва айниқса унинг МОС бузилишини яққол бартараф этади, бу эса ксенобиотикларнинг биотрансформация ва конъюгация жараёнларини ошишига олиб келади.

**Ўткир токсик гепатитда СКҚ ва Легалоннинг этаминал натрий,
хлоралгидрат фармакодинамикасига таъсири (M ± m, n=6)**

Кўрсаткичлар	Доза, мг/кг	Уйқу давомийлиги(минут)	
		этаминал натрия	Хлоралгидрат
Гурухлар			
Интакт	-	79,16 ± 9,23	83,33 ± 8,04
ЎТГ + H ₂ O	-	204,83 ± 21,18*	287,67 ± 18,12*
ЎТГ + СКҚ	50	102,33 ± 10,81•	130,33 ± 14,26*•
ЎТГ + СКҚ	100	115,66 ± 12,50•	143,50 ± 11,78*•
ЎТГ + Легалон	100	117,50 ± 11,17*•	136,17 ± 12,32*•

Изох: *- соғлом гурухга нисбатан аниқлиги, • – даволанмаган гурухга нисбатан аниқлиги.

Тетрахлорметаннинг зарарловчи таъсири механизмида гепатоцитларнинг хужайра ости тузилмалари липидларининг эркин радикал оксидланишини кучайиши муҳим роль ўйнайди. СКҚ нинг терапевтик таъсири эркин радикал оксидланиш жадаллигини сусайтириш билан боғлиқлигига ишониш мантқан тўғри. Бу борадаги тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, ўткир токсик гепатитда қон зардобидаги МДА миқдори 54,5% га кўп бўлди, эҳтимол бу гепатоцитларнинг шикастланиши билан боғлиқ. СКҚ билан даволанган ҳайвонларда унинг миқдори даволанмаган ҳайвонларга қараганда 38,7% паст бўлди ва соғлом ҳайвонлар кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади. Шу билан бирга, Легалон таъсири остида МДА миқдори 32,1% га паст бўлди. Кўриниб турибдики, СКҚ ва Легалон липидларни эркин радикал оксидланиш маҳсулотлари миқдорига бир йўналишли таъсир кўрсатади, аммо Легалон СКҚ га нисбатан самарадорлиги бир оз пастроқ бўлди. Сафро ҳосил бўлиши энергия сарфини талаб қилувчи жараёндин ва ЎТГ да митохондриядаги оксидловчи фосфорилланиш жараёнларини бир-бирига боғлиқ бузилади, шу сабабли CCl₄ таъсири остида гепатоцитларда паст энергия силжиши ривожланади деб тахмин қилиш мумкин, бундай шароитларда холестериндан ўт кислоталари синтези ва билирубинни глюкурон кислотаси билан конъюгацияси кескин камаяди. Жигардаги гликоген миқдорини аниқлаш, хужайраларнинг энергия салоҳиятини баҳолашга имкон беради. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўткир токсик гепатитда жигарда гликоген миқдори сезиларли даражада (3 мартадан ортиқ) пасаяди. Аксинча, Легалон ва СКҚ билан даволанган ҳайвонларда жигарда гликоген миқдори мос равишда 176,0% ва 166,0% га ошди. Шуниси эътиборга лойиқки, 7 кунлик даволанишдан сўнг, ўрганилган полисахариднинг миқдори соғлом ҳайвонларнинг қийматларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади ва бу кейинги кузатув даврида сақланиб қолади.

Экспериментал натижалар шуни хулоса қилишга имкон берадики, СКҚ ва Легалон ўткир токсик гепатитли ҳайвонларда гепатоцитлар мембраналари липидларини эркин радикал оксидланиш жадаллигини яққол бостиради, натижада гепатоцитлар органоидларининг функционал ҳолати ошади, бу эса жигарнинг ташқи секретор функцияси, ўт кислоталари синтези, билирубинни

конъюгация жараёни ва холестеринни сафро таркибида чиқарилишини кўпайишига олиб келади. Булар жигар хужайраларида энергия таъминоти ошишига имкон беради.

Диссертация ишининг «**Сассик коврак қатрони ва Легалоннинг ўткир гепатитларда сафро ва унинг таркибий қисмлари секрециясига, шунингдек, қоннинг баъзи биокимёвий кўрсаткичларига профилактик таъсирини қиёсий ўрганиш**» деб номланган тўртинчи бобда дори воситаларини жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолиятига профилактик таъсири, шунингдек, турли хилдаги ўткир токсик гепатитларда қоннинг баъзи биокимёвий кўрсаткичларига профилактик таъсирига оид тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Амалий тиббиётда патологик жараённи камайтириш мақсадида гепатотоксик препаратларни қўллаш зарурияти мавжуд бўлиб, бу эса одатда жигарнинг функционал фаоллигини сусайишига сабаб бўлади ва асосий патологиянинг кечиши ва натижаларига салбий таъсир кўрсатади. Шу сабабли, гепатоцитларни шикастланишига тўсқинлик қилувчи воситалардан фойдаланиш керак бўлади. СКҚ фармакотерапияни оптималлаштириш нуқтаи назаридан танлов дори воситаси бўлиши мумкин. Шунинг учун биз унинг гепатопротекторлик хусусиятларини ўрганиб чиқдик. Тетрахлорметан янги бирикмаларнинг гепатопротекторлик фаоллигини баҳолаш учун классик токсик гепатитни келтириб чиқарувчи бирикма бўлиб, экспериментал фармакологияда кенг қўлланиладиган модда ҳисобланади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ўткир гепатит билан касалланган ҳайвонларда чиқарилган сафро миқдори икки барабар (51,1%) га камайди, бу эса ўт кислоталарини 64,0%, холестеринни 65,2% га ва билирубинни 55,6% га камайиши билан бирга кечди. Натижалардан кўриниб турибдики, тетрахлорметан таъсирида жигар функционал ҳолати сезиларли даражада сусаяди. Аксинча, СКҚ ни профилактик қабул қилган ҳайвонларда аниқланган бузилишлар даражасининг яққол пасайиш кузатилди, яъни препарат профилактика мақсадида қўлланилганда гепатоцитларни шикастланишидан яққол ҳимоя қилади, бу эса жигарнинг сафро ажратиш фаолиятини сақлаб қолиниши билан намоён бўлади. Ўрганилган воситаларнинг бу таъсири сафро таркибий қисмларини сақланиб қолиши билан бирга кечади. Шуниси эътиборга лойиқки, Легалон гепатопротекторини қўллаш худди шундай, аммо бироз камроқ самара берди.

Шундай қилиб, ўткир тетрахлорметанли гепатитда СКҚ ни профилактик қўллашда жигарнинг ташқи секретор функцияси ва сафронинг кимёвий таркиби яққол сақланиб қолади, бу эса препаратнинг юқори профилактик самарадорлигини кўрсатади.

СКҚ ни юқори гепатопротектор фаоллигини гелиотрин билан чақирилган гепатитда аниқланди. Шундай қилиб, агар назорат каламушларида ажратилган сафро миқдори 63,3% га камайган бўлса, СКҚ билан 50 ва 100 мг/кг дозалардан даволанган ҳайвонларда эса мос равишда 17,0 ва 20,0% га камайди. Шу билан бирга, дори воситаси таъсирида сафро таркибий қисмлари миқдори юқори даражада сақланиб қолди. Шундай

қилиб, бу гуруҳда ўт кислоталари, холестерин ва билирубин мос равишда 5,0; 13,0 ва 15,0% камайди, назоратда эса бу кўрсаткичларнинг қиймати мос равишда 49,0; 60,0 ва 61,0% тенг бўлди. Шунга ўхшаш, аммо бироз камроқ самара Легалонни қабул қилган каламушлар гуруҳида қайд этилди. Шундай қилиб, СКҚ ни профилактик қўлланилиши ўткир гелиотринли гепатитда жигарнинг функционал ҳолати кўрсаткичларига сезиларли даражада ҳимояловчи таъсир кўрсатади, бу унинг яққол гепатопротектор фаоллигини билдиради.

Парацетамол амалий тиббиётда кенг қўлланилади. Унинг гепатотоксик таъсирга эга эканлиги маълум, шунинг учун жигар шикастланишининг олдини олиш учун гепатопротекторлар буюрилади. Парацетамол энтерал равишда киритилганда гепатоцитларда ўзгаришларнинг яққол ривожланишига олиб келади, бу эса сафро секрецияси ва унинг таркибидаги ўт кислоталари, холестерин ва билирубин миқдорларини пасайиши билан намоён бўлади. СКҚ ни профилактик қўлланган ҳайвонлар гуруҳида жигар ташқи секретор функцияси ва сафронинг кимёвий таркиби яққол тикланиши аниқланди.

Шундай қилиб, парацетамол таъсирида жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолияти сезиларли даражада сусаяди, СКҚ ва Легалон бундай бузилишлардан жигарни яққол ҳимоялайди. Клиник амалиётда жигар шикастланишини аниқлаш учун турли хил биокимёвий кўрсаткичлардан «жигар синамалари» қўлланилади. Тетрахлорметанли гепатитда цитолитик синдромнинг яққол ривожланиши кузатилди: АлАТ ва АсАТ фаоллиги мос равишда 193,0% ва 37,9% га ортди. Тажриба ҳайвонларда, шунингдек, ишқорий фосфатаза фаоллиги - 102,6% га ва ГГТ - 141,3% га ошганлиги кўрсатди. СКҚ ни ҳайвонларга 25 мг/кг дозада профилактик юбориш жигарнинг функционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатди, бу АлАТ, АсАТ, ИФ ва ГГТ фаоллигининг камроқ даражада ошиши билан намоён бўлди. Шуниси эътиборга лойиқки, СКҚ 50 мг/кг дозада интакт ҳайвонларниқидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмайдиган ўзгаришларни келтириб чиқарди. Легалон таъсири остида, ўрганилган кўрсаткичларнинг ижобий силжиши ҳам кузатилди, аммо улар СКҚ ни 50 мг/кг дозада қабул қилган ҳайвонларнинг қийматларидан кам бўлди. Тетрахлорметан томонидан чақирилган ўткир токсик гепатитда СКҚ ни профилактик қўллаш натижасида гепатоцитларда билирубин конъюгацияси ва оксил синтези жараёнлари сақланиб қолиши аниқланди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, СКҚ ни ўткир тетрахлорметанли гепатитда профилактик қўллаш цитолитик ва холестатик синдромларни ривожланиши камайтиради ва жигарнинг конъюгация ва оксил синтезлаш функцияларини ҳимоя қилади.

Кейинги экспериментлар натижалари шуни кўрсатдики, гелиотрин таъсири остида нафақат цитолитик синдром, балки холестатик синдром ҳам яққол ривожланади. Буни ўткир гелиотринли гепатитли ҳайвонларда билирубиннинг умумий кўрсаткичлари 146,0% га кўпайиши, шу билан бирга умумий оксил миқдорининг 41,0% га ва жуда муҳим бўлган альбуминни

32,0% га пасайиши тасдиқлайди. Олинган натижалар яна бир бор шуни кўрсатдики, гелиотрин сут эмизувчиларда оқсил дистрофиясини келтириб чиқаради. СКҚ билан профилактик 25 мг/кг дозада даволанган ҳайвонларда АлАТ фаоллиги назорат гуруҳ билан солиштирганда 59,4% га, АсАТ - 27,8% га, ИФ - 21,3% га ва ГГТ - 24,3% га камайиши кузатилади. Препаратнинг дозасини икки барабар ошириш профилактик таъсирни сезиларли даражада оширди. СКҚ нинг ушбу таъсири 100 мг/кг дозада қўлланганда бироз камроқ бўлди. СКҚ профилактик қўлланганда энг самарали доза 50 мг/кг ни ташкил қилди. Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу дозада қўлланганда препарат самарадорлиги Легалондан нафақат кам, балки ундан устун бўлди. СКҚ профилактик мақсадда қўлланилганда гепатоцитларни шикастланишига, гипопроотеинемия, гипербилирубинемия, цитолитик ва холестатик синдромларнинг ривожланишига тўсқинлик қилиши ўткир гелиотринли гепатитда препаратнинг жигарнинг сафро ажратиш фаолиятига ижобий таъсир кўрсатишининг объектив далилидир. Ўткир гепатитда СКҚ жигарни шикастланишидан яққол ҳимоя қилади. Парацетамол томонидан чақирилган доривор гепатитда худди шундай характер ва йўналишдаги таъсирини аниқладик. Шундай қилиб, экспериментал каламушларда соғлом каламушлар билан таққослаганда умуй оқсил ва альбумин миқдорини мос равишда 28,9% ва 31,7% га пасайиши фонда АлАТ фаоллиги 309,6% га, АсАТ - 499,9% га, ИФ - 208,1% га ва ГГТ - 104,3% га ошиши аниқланди. СКҚ ва Легалон билан профилактик даволанган каламушларда қон зардоби биокимёвий кўрсаткичлари бузилишларининг камайиши аниқланди, бунда СКҚ 50 мг/кг дозада юборилган каламушларда АлАТ фаоллиги 56,1% га, АсАТ - 62,9% га, ИФ - 32,0% га ва ГГТ - 44,4% га паст бўлди. Легалон билан профилактик даволанган каламушларда ферментлар фаолиятини ўрганишда деярли ўхшаш ўзгаришларни топдик.

Шундай қилиб, парацетамол томонидан қўзғатилган доривор гепатитли каламушларда СКҚ ва Легалон препаратларини профилактик қўллаш цитолитик ва холестатик синдромлар, гипопроотеинемия ва гипербилирубинемия ривожланишига тўсқинлик қилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Турли хил генездаги ўткир токсик гепатитларда СКҚ нафақат профилактик, балки даволовчи мақсадларда қўллаганда яққол сафро хайдовчи фаолликни намоёиш этади.

2. ЎТГ чақирилган ҳайвонларда СКҚ ни жигарнинг ташқи секретор фаолиятини, сафронинг кимёвий таркибини ва қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичларини тиклаши унинг юқори даволовчи ва профилактик самарадорлигини объектив мезонидир.

3. СКҚ нинг гепатопротекторлик таъсири асосан липидларни перекисли оксидланиш жараёнларини сусайтириши, антиоксидант тизим фаоллигини рағбатлантириши билан боғлиқ.

4. Этаминали уйқу маълумотларига кўра, СКҚ ЎТГ чақирилган ҳайвонларда жигардаги ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнидаги сезиларли бузилишларни яққол бартараф қилади.

5. СКҚ таъсирида ЎТГ чақирилган ҳайвонларда хлоралгидратли уйқу давомийлигини қисқариши уни гепатоцитларда глюкуронидланиш жараёнларини рағбатлантиришидан далолат беради.

6. СКҚ ни ўткир токсик гепатитда жигарни детоксикация фаолияти бузилишини тўғрилашдаги фармакологик фаоллиги классик гепатопротектор Легалондан кам эмас.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

САФАЕВА ШОХИДА ТОХИРОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ FERULA ASSAFOETIDA L. ИЗ ФЛОРЫ
СРЕДНЕЙ АЗИИ НА ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ
ПЕЧЕНИ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Tib1366.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Рахманов Алишер Худайбердиевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Зуфаров Пулат Соатович
доктор медицинских наук, профессор

Аминов Салохиддин Джураевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в «___» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 г.

(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2022 г.).

А.Г. Гадаев

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на огромное количество фармакологических средств, применяемых в комплексном лечении заболеваний печени, среди них препараты избирательного действия составляют относительно небольшую группу. Известно, что «лекарственные растения обладают способностью устранять различные физиологические нарушения организма, вызванные болезнями.»¹. В связи с этим одной из важных задач фармакологии является создание новых препаратов на основе лекарственных растений, оказывающих меньше побочных эффектов на организм, чем синтетические препараты, также изучение их фармакологических свойств и применение на практике. Учитывая значительный рост числа больных с заболеваниями печени различной этиологии, совершенствование фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной системы является одной из актуальных проблем современной фармакологии и клинической гепатологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на усовершенствование эффективности лечения и предотвращение побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях гепатобилиарной системы. Однако, несмотря на широкий спектр препаратов с гепатопротекторным действием, применяемых в настоящее время на практике, востребованность на новые препараты с высокой фармакологической активностью и минимальными побочными эффектами остается высоким. Определение оптимального количества и концентрации, а также описание общего фармакологического действия изучаемых средств на организм экспериментальных животных имеет особое значение при оценке их свойств против различных острых токсических гепатитов и разработке эффективного механизма лечения.

В нашей стране осуществляется обширная работа по развитию медицинской отрасли, адаптацию медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, снижению и предупреждению распространения хронических заболеваний среди различных слоев населения. В связи с этим проводится масштабная работа по созданию качественных лекарственных средств на основе местного сырья. Определены важные задачи в соответствии 4-го направления стратегии действия по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, качественными лекарственными препаратами и товарами медицинского назначения, принятию мер по недопущению необоснованного роста цен на лекарственные средства; обеспечение снижения заболеваемости и продления жизни среди населения...»². В связи с этим актуальным является создание и

¹Стикель Ф., Хеллербранд К. Травы для лечения заболеваний печени: больше, чем плацебо?//Клинические болезни печени.-2015.-Т.6, №6.-С.136-138.

²Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

широкое внедрение высокоэффективных импортозамещающих препаратов на основе местного сырья для лечения заболеваний печени.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ферула вонючая используется в качестве ароматизатора пищи, а также лекарственным средством традиционной медицины при лечении ряда заболеваний во многих странах мира. По результатам исследований Sahebkar A, Iranshahi M., 2010; Takeoka G., 2001; Lee CL et al., 2009; Mahendra P, Bisht S., 2012; Al-Jafari AH et al., 2012, у Ферулы вонючей была обнаружена антиоксидантная активность и спазмолитический эффект. (Dehpour AA et al., 2009; Kavooosi G, Rowshan V., 2013). Khazdair M.R, Boskabady M.H. в 2015 г. изучали нейропротекторное и нейростимулирующее действие Ферулы вонючей на нервную систему, (Tayeboon GS et al., 2013; Moghadam FH et al., 2014) а также было изучено положительное влияние его на процесс восстановления периферических нервов. Неочищенный экстракт замедляя рост соответствующих грибков и бактерий, продемонстрировал широкий спектр антимикробной активности (Kavooosi G, Rowshan V., 2013).

Узбекские ученые внесли значительный вклад в изучение фармакологических свойств соединений, выделенных из Ферулы вонючей. Ахмадходжаева Х.С., Курмуков А.Г. (1998 г) провели научно-исследовательскую работу по изучению влияния активных веществ, выделенных из этого растения, на функциональное состояние яичников в виде препарата «Тефестерол» (таблетки). Туляганов С.Х., Набиев А.Н. (2017 г) изучали противовоспалительное действие и простатопротекторную активность смолы *Ferula assafoetida*. Исломова Ж.И. (2020 г) в исследовании показала антипаразитарное действие, а также антипротозойную активность "Феруламб"— смолы *Ferula tadshikorum*.

Несмотря на достижения в этой области, наряду фармакологического эффекта и адекватной клинической эффективности препаратов, применяемых в медицине при заболеваниях гепатобилиарной системы отмечаются также и побочные эффекты. Использование растительных лекарственных средств,

которые имеют меньше побочных эффектов, чем синтетические препараты является одним из самых эффективных способов профилактики развития побочных эффектов лекарственных препаратов и считается на сегодняшний день перспективным.

Лекарственные растения являются бесценным источником при разработке новых эффективных препаратов для лечения заболеваний печени. Кроме того, лекарственные растения превосходят другие виды лекарств менее вредным, минимальным побочным действием на организм человека. Научные исследования эффективности и безопасности лекарственных растений позволяют пополнить арсенал средств, используемых для эффективного лечения различных заболеваний печени.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских и прикладных проектов Ташкентской медицинской академии АДСС 15.27.6 «Разработка нового гепатопротекторного и желчегонного препарата из сбора местных лекарственных растений» (2015-2017), 01.1800223 «Молекулярно клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекция»(2019-2022 гг).

Цель исследования представляет собой сравнительную оценку специфической активности и фармакологического действия смолы Ферулы вонючей и Легалона на функциональное состояние печени при различных моделях острого токсического гепатита.

Задачи исследования:

сравнительная оценка влияния смолы Ферулы вонючей и Легалона на ее желчевыводящую активность при поражении печени различными гепатотоксинами;

оценить влияние смолы Ферулы вонючей и Легалона на некоторые биохимические показатели крови при остром токсическом гепатите;

оценить профилактическое действие смолы Ферулы вонючей и Легалона на желчевыводящую активность печени при остром токсическом поражении;

определить влияние смолы Ферулы вонючей и Легалона на некоторые биохимические показатели сыворотки крови при профилактическом применении у крыс при остром токсическом поражении печени;

выявить некоторые аспекты механизма желчегонного и гепатопротекторного действия смолы Ферулы вонючей;

Объектами исследования были порошок, созданный из смолы корня *Ferula assafoetida* L., стандартный гепатопротекторный препарат сравнения "Легалон", интактные половозрелые крысы самцы с острым тетрахлорметановым, гелиотриновым и парацетамоловым гепатитом.

Предметом исследования явились желчь, кровь, и сыворотка крови для определения желчегонного и гепатопротекторного свойства смолы Ферулы вонючей на моделях острого поражения печени, индуцированного гепатотоксинами с различными механизмами действия.

Методы исследования. Диссертационные исследования проведены на базе МНИЛ ТМА с использованием физиологических, патофизиологических, фармакологических, фармакодинамических, биохимических, инструментальных и статистических методов исследования.

Научная новизна исследования состоит из:

впервые при экспериментальном применении смолы Ферулы вонючей обнаружена корреляция между особенностями течения острого токсического гепатита, вызванного применением тетрахлорметана, гелиотрина и парацетамола;

было выявлено стимулирующее действие смолы Ферулы вонючей на секрецию желчи и ее химический состав;

было доказано отчетливое восстанавливающее действие экспериментальной терапии смолой Ферулы вонючей при остром токсическом гепатите на биотрансформацию чужеродных веществ;

впервые на различных моделях острого поражения печени установлено, что смола Ферулы вонючей ингибирует процессы перекисного окисления липидов, устраняет явления цитолиза и холестаза, а также нарушения фармакодинамики препаратов, метаболизирующихся в печени.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

На различных моделях острого токсического гепатита экспериментально установлено, что смола Ферулы вонючей является эффективным желчегонным средством;

В плане желчегонного средства смола Ферулы вонючей обладает некоторым преимуществом перед Легалоном - известным широко применяемым желчегонным и гепатопротектором препаратом.

При длительном применении *Ferula assafoetida L.* на экспериментальных животных не обнаружена его токсичность и побочные эффекты;

Анализ результатов проведенных исследований открывают перспективу создания новых эффективных препаратов, обладающих желчегонной и гепатопротекторной активностью на основе *Ferula assafoetida L.*

Достоверность результатов исследования. Подтверждается применением теоретических подходов и методов в научных исследованиях, методологически обоснованными практическими исследованиями, достаточным количеством лабораторных животных, современностью используемых методов, научных исследований на основе взаимодополняющих фармакологических, биохимических и токсикологических методов и использованием статистических методов обработки полученных материалов для оценки фармакологической эффективности *Ferula assafoetida L.* при различных острых гепатитах, сопоставлением утвержденных результатов зарубежными и отечественными исследованиями, а также заключениями и результатами, подтвержденными компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что при введении внутрь веществ содержащих в корне *Ferula assafoetida L.* отчетливо стимулируется внешнесекреторная функция печени и устраняется нарушения

химического состояния желчи при острых гепатитах различной этиологии, также демонстрируя высокий уровень гепатопротекторной активности, имеет возможность преодоления цитолитического и холестатического синдромов, а также гипербилирубинемии и гипопротеинемии, что отчетливо выражается в результатах «печеночных проб».

Практическая значимость результатов исследования объясняется применением практических рекомендаций на основе полученных результатов, при этом действие *Ferula assafoetida* L. при остром токсическом гепатите превосходит таковой Легалона, что проявляется ингибированием процессов перекисного окисления липидов, цитолиза и холестаза, чем объясняется внедрение его в практику в качестве потенциального средства, обладающего высокой активностью при острых гепатитах, вызванных гепатотоксинами с различным механизмом действия.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по оценке эффективности смолы Ферулы вонючей в экспериментальных исследованиях:

Была разработана и утверждена методическая рекомендация «Экспериментальное обоснование гепатопротекторной активности смолы Ферулы вонючей», разработанная на основании научных результатов, полученных по оценке активности смолы Ферулы вонючей. (Заключение Минздрава 8н-з/287 от 31.08.2021). Данная методическая рекомендация позволила использовать местные растительные источники, среди которых были выявлены высокоэффективные средства со стимулирующими свойствами против поражения печени;

Результаты диссертационной работы были внедрены на практику здравоохранения, в частности в клиническую практику Ташкентской медицинской академии, Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, Хорезмской академии Маъмуна АН Республики Узбекистан. (Справка Минздрава № 08-09/4438 от 10 февраля 2022 г.). Внедрение результатов открыло перспективы для разработки нового препарата для лечения патологий гепатобилиарной системы, произведенного из местного сырья, который в перспективе позволит стабилизировать течение заболевания, уменьшить госпитализацию, снизить инвалидизацию и улучшить их качество жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования апробированы на 10 конференциях, в том числе на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 6 научных статей опубликованы в международных и республиканских научных журналах, входящий в перечень журналов ВАК, рекомендуемых для публикации основных результатов докторских диссертаций, в частности 4 в республиканских и 2 международных изданиях.

Объем и структура диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составил 112 страниц.

ОСНОВНЫЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий в Республике Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрываются теоритическая и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, состоящей из двух разделов: «Желчегонные препараты из лекарственных растений», «Фармакологические свойства Ферулы асафетида» Рассмотрена значимость внешнесекреторной функции печени, желчи в жизнедеятельности организма. Освещены вопросы создания и дана сравнительная характеристика желчегонных средств, как синтетических, так и полученных из растительного сырья. Подробно описаны ботанические характеристики, состав и свойства биологически активных веществ получаемых из *Ferula assafoetida L.* Особо изложена методы получения смолы и её химический состав. Изложены некоторые фармакологические свойства смолы *Ferula assafoetida L.*

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» изложена способ получения камедь смолы ферулы асафетида. Эксперименты проводили на половозрелых крысах – самцах с исходной массой 165-185 гр. Содержание животных соответствовало санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально – биологических клиник. Эксперименты проводились в соответствии с правилами качественной лаборатории (GLP) при проведении доклинических исследований, а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986).

Острый токсический гепатит воспроизводили путем подкожного введения тетрахлорметана, гелиотрина (Мавланов Ш.Р. и соавт., 2021) а также путем введения внутрь парацетамол (Какорин П. А и соавт., 2018). КСФ вводили в различных дозах, а Легалон в дозе 100 мг/кг внутрь. Проведена две серии экспериментов: первая - лечебная, вторая профилактическая.

После заключительного введения препаратов и гепатотоксинов (спустя 24 ч по окончании всех серий опытов) исследовали желчевыделительную функцию печени. (Хакимов З.З. и соавт., 2021)

О холеретической активности различных доз КСФА и Легалона судили по общему количеству выделенной желчи за 4 часа опыта, а также по концентрации и количеству её компонентов (Хакимов З.З. и соавт., 2018;). В собранных часовых порциях определяли концентрацию (мг%) и общее

количество (мг на 100 г массы тела) желчных кислот, холестерина и билирубина (Хакимов З.З., Махмудов С.С., 2011).

Для биохимических исследований, животных декапитировали под легким эфирным наркозом, собирали кровь, а также извлекали печень для определения содержания гликогена. Определение содержания гликогена в печени (Акрамова Я.З и соавт., 2015), а также продуктов перекисного окисления липидов в крови - малонового диальдегида (МДА), осуществляли методом Андреева Л.И. и соавт., (2011).

Гепатопротекторные активность КСФА и Легалона оценивали в условиях различных моделей токсического поражения печени путём определения различных биохимических маркеров, характеризующих функции печени, согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н., 2012). Содержание общего белка, альбумина, общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. Биохимические исследования проводили фотометрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray (China, 2014 г) с использованием наборов фирмы Human (Германия) и Cypress diagnostics (Бельгия).

Детоксицирующую функцию печени у лабораторных животных оценивали по результатам этаминалового и хлоралгидратового тестов. Данные тест препараты являются интегральным отражением функции оксидаз печени, так как их биотрансформация осуществляется только в гепатоцитах .

Полученные результаты исследования статистически обработаны с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации **«Сравнительное исследование влияния КСФА и Легалона на секрецию желчи и её компонентов, также на некоторые биохимические показатели крови при экспериментальных острых гепатитах»** представлены результаты исследований влияние препаратов на желчевыделительную функцию, а также на некоторые биохимические показатели крови при острых токсических гепатитах с различными механизмами развития гепатита.

Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии смолы из смолы *Ferula assafoetida L.* на функциональное состояние печени [Dandagi P.M. et al., 2008, Холов А.К. и соавт.2011]. Однако целенаправленное и углубленное исследования влияния смолы получаемой из *Ferula assafoetida L.* на функциональное состояние печени исследована недостаточно. В связи с этим представлял важный интерес установление влияния КСФА на функциональное состояние печени. Известно, что желчь продукт внешнесекреторной функции печени является специфичным для данного органа, поэтому исследования влияния веществ на желчевыделительную

функцию печени у здоровых особей является одним из этапов создания новых желчегонных средств.

Результаты проведенных исследований показали, что у наркотизированных крыс-самцах за 4 часа опыта в пересчете на 100 г. массы тела животного в среднем выделяется $1,23 \pm 0,11$ мл желчи. Однократное превентивное введение КСФА в дозе 10 мг/кг не приводила к существенному увеличению объема желчи. Однако в дозе 25 мг/кг препарат увеличивал объем секреции на 9,0%, а в дозе 50 мг/кг - 24,4% и в дозе 100 мг/кг - 13,8%.

Следовательно, КСФА у здоровых животных стимулирует внешнесекреторную функцию печени, особенно в дозе 50 мг/кг, что указывает на стимуляцию тех биохимических процессов, которые ответственны за обеспечение холеретической функции печени.

Согласно современным требованиям при разработке и внедрении новых фармакологических средств, применяемых при патологии гепатобилиарной системы, требуется их апробация на различных моделях патологий печени, и в первую очередь, на классической модели жировой дистрофии печени, индуцированная тетрахлорметаном.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что при остром гепатите отмечается угнетение внешнесекреторной функции печени и снижении содержания основных компонентов желчи. Так, по сравнению со здоровыми крысами у крыс гепатитом объем желчи снижалась почти в два раза, которая сопровождалась уменьшением содержания желчных кислот, холестерина, билирубина в составе желчи на 42,8%, 42,1% и 47,3% соответственно. Под влиянием КСФА отмечалась увеличение не только объема желчи, выделенной за четыре часа эксперимента, но и основных его компонентов. Так, при использовании КСФА в дозе 25 мг/кг объем желчи по сравнению с нелеченой группой увеличивался на 11,1%, а содержание в ней желчных кислот, холестерина и билирубина - на 7,4%, 21,0% и 31,8% соответственно. Препарат в двукратно большей дозе оказывал выраженный стимулирующий эффект, что проявлялось в увеличении объема желчи на 82,5%, количества желчных кислот в ней - на 66,9%, холестерина - на 68,4% и билирубина - на 86,1%. Примечательно, что эти данные существенно не отличались от показателей здоровых крыс. КСФА примененный в дозе 100 мг/кг не приводило к заметному увеличению отмеченных результатов. Легалон при остром гепатите объем желчи увеличивал на 57,1%, а содержание в ней желчных кислот, холестерина и билирубина соответственно - на 56,0%, 46,1% и 60,9%.

Следовательно, КСФА оказывает отчетливое лечебное действие, которое проявляется в восстановлении функционального состояния печени, оцениваемое по желчеобразовательной функции органа и по своей эффективности не уступает эталонному гепатопротектору - Легалону. Острый гелиотриновый гепатит, являющегося адекватной моделью вирусных гепатитов встречающихся у людей. Результаты проведенных экспериментов на этой модели гепатита показали выраженное нарушение внешнесекреторной функции печени и химического состава желчи.

Таблица 1

**Исследование лечебного действия КСФА и Легалона на
желчевыделительную функцию печени и биохимический состав желчи
при тетрахлорметановом гепатите ($M \pm m$, $n=6$)
(за 4 часа опыта в пересчете на 100 г массы тела крыс).**

Показатели Группы	Доза, мг/кг	Объем желчи, мл	Желчные кислоты, мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг
Интактные	-	1,21 ± 0,08	5,65 ± 0,39	0,202 ± 0,016	113,49 ± 11,04
ОТГ +H ₂ O	-	0,63 ± 0,06*	3,23 ± 0,32*	0,117 ± 0,010*	59,75 ± 3,43*
ОТГ + КСФА	25	0,70 ± 0,07*	3,47 ± 0,45*	0,142 ± 0,018*	78,75 ± 8,79
ОТГ + КСФА	50	1,15 ± 0,07 [•]	5,39 ± 0,36 [•]	0,197 ± 0,019 [•]	111,23 ± 12,59 [•]
ОТГ + КСФА	100	1,03 ± 0,09 [•]	5,17 ± 0,27 [•]	0,183 ± 0,014 [•]	99,98 ± 10,68 [•]
ОТГ +Легалон	100	0,99 ± 0,07 [•]	5,04 ± 0,30 [•]	0,171 ± 0,014	96,12 ± 8,12 [•]

Примечание: *- различия, статистически значимо отличающиеся от интактных показателей,
• - различия, статистически значимо отличающиеся по сравнению с нелеченой группой.

Так, по сравнению со здоровыми животными, у опытных крыс отмечалось снижение объема желчи на 74,2%, количества желчных кислот на 57,6%, холестерина- на 53,5% и билирубина- на 54,6%, а у леченных КСФА и Легалоном степень вышеуказанных нарушений ослабевала, однако их степень зависела от принимаемой дозы препарата. Так, КСФА в дозе 25 мг/кг вызывала повышение объема выделяемой желчи по сравнению с нелечеными животными на 83,9%, желчных кислот - на 14,7%, холестерина- на 35,8% и билирубина- на 39,6%. Однако, эти изменения не позволяли достижению уровня здоровых крыс. Увеличение дозы КСФА в два раза, приводило к таким изменениям, которые существенно не отличались от показателей здоровых крыс. Так, у животных леченных КСФА в дозе 50 мг/кг, наблюдалась увеличение объема желчи на 196,8%, желчных кислот - на 123,9%, холестерина - на 94,3% и билирубина- на 94,7%.

Дальнейшее увеличение дозы препарата не приводило к существенному нарастанию отмеченного эффекта. Положительный лечебный эффект отмечался и в группе животных получавших Легалон. Под влиянием последнего, объем желчи, выделенной за весь период эксперимента, увеличился на 141,9%, желчных кислот - на 104,8%, холестерина- на 74,5% и билирубина на 61,7%.

Таким образом, применение КСФА у крыс с острым гелиотриновым гепатитом отчетливо восстанавливает функциональное состояние печени, оцененное по параметрам внешнесекреторной функции органа и химического состава желчи. Препарат по своей фармакотерапевтической активности не только не уступает, но и превышает известный гепатопротектор Легалон.

Парацетамол является одним из широко применяемых НПВС в медицинской практике в виду наличия различных лечебных свойств (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2014, Ивашкин В.Т. и соавт., 2019). Однако его метаболит N - ацетил - п - бензохинонимин оказывает гепатотоксическое, нефротоксическое действие (некроз гепатоцитов и почечных канальцев). Представляет важный теоритический и практический интерес установление эффективности КСФА в

лечении гепатитов индуцированных парацетамолом. Под влиянием парацетамола внешнесекреторная функция печени существенно снижается (на 55,7%) и сопровождается почти двух кратным уменьшением желчи, желчных кислот (на 41,1%), холестерина (на 44,5%) и билирубина (на 50,7%).

Следовательно, парацетамол при повторным введении у крыс вызывает значительное угнетение функционального состояния печени.

Экспериментальная терапия КСФА показало, отчетливое лечебное действие проявляющийся не только в стимуляции желчевыделения (на 101,7%), но и экскреции желчных кислот (на 46,6%), холестерина (на 54,6%) и билирубина (на 56,1%). Полученные результаты указывают на некоторое превосходство КСФА от Легалона.

Таким образом, значительные нарушения внешнесекреторной функции печени и химического состава желчи при парацетамоловым гепатите отчетливо устраняется при лечебном применении КСФА

Лечебный эффект фармакологических средств в клинических условиях объективно проявляется в нормализации биохимических показателей крови, отражающих степень развития ряда синдромов при патологии гепатобилиарной системы. Исходя из этого, представлял важный интерес установление влияния КСФА на биохимические параметры сыворотки крови у крыс с острым гепатитом.

Результаты показали отчетливый лечебный эффект исследуемых гепатопротекторов при данной патологии. Так, у крыс с острым тетраметановым гепатитом отмечалось повышение активности АлАТ на 181,6%, АсАТ- на 32,9%, ЩФ -на 96,0% и ГГТ- на 125,7%, которые сопровождалось увеличением общего билирубина на 75,7% и снижением общего белка и альбумина на 26,6% и 34,0% соответственно.

Следовательно, острый токсический гепатит индуцированный тетраметаном, сопровождается в значительной степени развитием цитолитического и холестатического синдромов, гипербилирубинемии, а так же- гиперпротеинемии.

КСФА оказывал отчетливый лечебный эффект. Последний во многом зависел от дозы препарата. Так, если препарат в дозе 25 мг/кг приводил к снижению активности АлАТ на 32,4%, то в дозе 50 мг/кг- на 52,9%, а в дозе 100 мг/кг - на 48,1%. При использовании указанных доз препарата снижение активности АсАТ по сравнению с нелеченой группой, составляло 13,7%, 20,4% и 17,8% соответственно. На этом фоне снижение активности ЩФ и ГГТ составляло 7,0% и 8,8%, 41,0% и 43,4%, а так же 37,7% и 39,5% соответственно. Эти изменения активности ферментов сопровождалось восстановлением уровня общего белка и альбумина, а так же снижением концентрации билирубина в сыворотке крови. Видно, что КСФА оказывает наилучший лечебный эффект при использовании его в дозе 50 мг/кг. Примечательно, что лечебный эффект препарата в последней дозе существенно не отличается от фармакотерапевтического эффекта Легалона.

Таким образом, на основании анализа результатов экспериментальных исследований, изложенных выше, можно заключить, что КСФА оказывает

лечебное действие при остром тетрахлорметановом гепатите, которое проявляется в отчетливом устранении цитолитического и холестатического синдромов, а так же гипербилирубинемии и гипопроотеинемии. Примечательно, что препарат по своей эффективности не уступает Легалону.

Модель гелиотринового поражения печени является более тяжким гепатитом, чем тетрахлорметановый. Поскольку при гепатите индуцированным последним КСФА проявлял отчетливый эффект. Представлял интерес исследование его эффективности при гепатите, индуцированного гелиотрином. Установлено, что у крыс с острым гелиотриновым гепатитом отмечается довольно выраженное повышение активности ферментов. Так, по сравнению с интактными животными, активность АлАТ была высоким более шести раз, которое сопровождалась повышением активности АсАТ -на 179,2%, ЩФ- на 144,5% и ГГТ- на 206,4%, а также общего билирубина на 145,7% и сопровождался гипопроотеинемией обусловленное снижением общего белка на 39,4% и альбумина- на 42,3%.

В отличие от этого в группе животных, получавшие КСФА в дозе 25 мг/кг активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ снижалась на 40,3%, 12,1%, 26,2% и 21,2% соответственно, а в дозе 50 мг/кг активность АлАТ была низким на 75,4%, АсАТ - на 49,7%, ЩФ-на 53,0% и ГГТ - на 56,2%. Наряду с активностью ферментов, под влиянием данной дозы КСФА наблюдалось снижение уровня билирубина на 47,6%, а так же повышение общего белка и альбумина на 52,4% и 57,8% соответственно. Увеличение дозы препарата в два раза, не приводило к нарастанию отмеченного эффекта, и была на уровне эффективности Легалона.

Следовательно, КСФА в дозе 50 мг/кг, проявляет выраженный фармакотерапевтический эффект в устранении цитолитического и холестатического синдромов, гипопроотеинемии, гипербилирубинемии у животных с острым гелиотриновым гепатитом.

Как было отмечено выше КСФА оказывает существенное лечебное влияние на функциональное состояния печени при его лекарственном повреждении. Острый гепатит, индуцированной парацетамолом у крыс сопровождается повышением активности АлАТ и АсАТ на 258,0 и 457,0% соответственно, что указывает на значительную степень развития цитолитического синдрома. На этом фоне отмечалась увеличение активности ЩФ на 173,2% и ГГТ - на 74,1%, что указывает развития холестатического синдрома. Наряду с этим выявлено снижение уровня общего белка и альбумина на 21,3 и 23,0% соответственно, свидетельствующее о наличие гипопроотеинемии. Эти изменения как видно из данных таблицы сопровождалась значительным увеличением содержание общего билирубина в крови (на 223,4%).

У животных получавших КСФА в дозе 50 мг/кг по сравнению с нелеченной группой активность АлАТ снижалась на 63,4%, АсАТ на 67,6%, ЩФ на 46,5% и ГГТ на 35,1%. Наглядно виден положительный эффект КСФ в устранении цитолитического и холестатического синдрома. При этом доза препарата 50 мг/кг была несколько эффективным, чем 100 мг/кг. Наряду с этим у леченных животных КСФА, особенно в дозе 50 мг/кг, отмечалась повышение общего белка на 22,7% и альбумина на 27,3%, что указывает на

восстановление белоксинтезирующей функции гепатоцитов. КСФА существенно устранял явление желтухи, на что указывает снижение общего билирубина в крови почти в два раз. Подобный, но несколько меньшей степени эффект нами отмечен в группе крыс получавших с лечебной целью КСФА или Легалон в дозах 100 мг/кг.

Таким образом, экспериментальная терапия КСФА у животных острым парацетамоловым гепатитом довольно выражено снижает степень цитолитического и холестатического синдромов, гипопроотеинемии и желтухи. При этом препарат проявляет некоторую более высокую активность по сравнению с Легалоном.

Монооксигеназная ферментная система (МОФС) гепатоцитов играет важную роль не только в реализации детоксицирующей функции печени, но и в синтезе желчных кислот из холестерина и конъюгации билирубина (Хакимов З.З. и соавт., 2021). В связи с этим представлял важный интерес исследование данной системы при остром гепатите. Влияния КСФА на функциональную активность МОФС оценивали на основании теста "этаминалового сна". Результаты исследований показали значительное увеличение продолжительности сна у крыс с ОТГ (более чем в 2,5 раза), а лечение Легалоном приводило к укорочению сна на 42,6%. Такая же направленность эффекта нами обнаружена у животных леченых и КСФА, у которых укорочение сна достигало значений здоровых крыс.

Следовательно, КСФА при ОТГ устраняет нарушения тех биохимических процессов, которые ответственны за процесс биотрансформации этаминала натрия, то есть восстанавливает функциональную активность МОФС гепатоцитов. В последнем протекает и процессы второй фазы биотрансформации ксенобиотиков - конъюгация. Так как билирубин экскретируется исключительно в конъюгированной форме с глюкуроновой кислотой, то можно полагать, что КСФА стимулирует активность фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы при ОТГ. Для выяснения данного предположения нами проводилась отдельная серия экспериментов по изучению продолжительности хлоралгидратового сна, ибо его продолжительность действия в основном зависит от интенсивности процессов глюкуронидации (Хакимов З.З. и соавт., 2017).

Таблица 2

Сравнительное изучение различных доз КСФА и Легалона на фармакодинамику этаминала натрия и хлоралгидрата у крыс с тетрахлорметановым гепатитом ($M \pm m$, n=6)

Группы	Показатели	Доза, мг/кг	Продолжительность сна(минуты)	
			этаминал натрия	Хлоралгидрат
Интактные		-	79,16 ± 9,23	83,33 ± 8,04
ОТГ + H ₂ O		-	204,83 ± 21,18*	287,67 ± 18,12*
ОТГ + КСФА		50	102,33 ± 10,81 [•]	130,33 ± 14,26* [•]
ОТГ + КСФА		100	115,66 ± 12,50 [•]	143,50 ± 11,78* [•]
ОТГ + Легалон		100	117,50 ± 11,17* [•]	136,17 ± 12,32* [•]

Примечание: *- достоверность данных относительно животным интактных групп,
[•] - достоверность данных леченных животных по отношению к контрольных групп.

Результаты данной серии экспериментов показали, что если при ОТГ отмечается значительное увеличение (почти в 2,5 раза) продолжительности сна, а после проведенного лечения с Легалоном и КСФА она сокращалась на 52,7% и 54,7% соответственно.

Следовательно, экспериментальная терапия КСФА у животных с ОТГ отчетливо устраняет нарушение функционального состояния гепатоцитов и особенно ее МОФС, что приводит к усилению процессов биотрансформации и конъюгации ксенобиотиков.

В механизме повреждающего действия тетрахлорметана на субклеточные структуры гепатоцитов важная роль отводится усилению свободно радикального окисления липидов (Симонова Н.В. и соавт., 2018; Хакимов З.З. и соавт., 2021, 9,17). Логично полагать, что лечебное действие КСФА связано с подавлением интенсивности последнего. Результаты исследований в этом плане показали, что при остром токсическом гепатите уровень МДА в сыворотке крови была высоким на 54,5% обусловленное вероятно повреждением гепатоцитов. У животных леченных КСФА, её уровень была на 38,7% меньшей, чем у нелеченых и статистически значимо не отличался от значений здоровых животных. При этом под влиянием Легалона, уровень МДА был низким на 32,1%. Видно, что КСФА и Легалон оказывают однонаправленное действие на уровень продуктов свободно радикального окисления липидов, хотя по своей эффективности Легалон немного уступает КСФА.

Желчеобразование является процессом, требующим энергетических затрат, а при ОТГ отмечается разобщение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, поэтому можно полагать, что под влиянием CCl_4 в гепатоцитах развивается низкий энергетический сдвиг, в условиях которого синтез желчных кислот из холестерина и конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой резко снижается. Определение уровня гликогена в печени позволяет судить об энергетическом потенциале его клеток. Исследования показали, что, уровень гликогена в печени при остром токсическом гепатите снижается довольно значительно (более, чем в 3 раза). В отличие от этого, у животных, леченных Легалоном и КСФА уровень гликогена в печени увеличивается на 176,0% и 166,0% соответственно. Примечательно, что уже после 7-дневного лечения содержание исследуемого полисахарида статистически значимо не отличается от значений здоровых животных и сохраняется в течение последующего срока наблюдения.

Результаты экспериментов позволяют заключить, что КСФА и Легалон у животных с острым токсическим гепатитом отчетливо подавляют интенсивность свободно радикального окисления липидов мембран гепатоцитов, в результате которого функциональное состояние органелл гепатоцитов повышается, что приводит к увеличению внешнесекреторной функции печени, синтеза желчных кислот, процесса конъюгации билирубина и экскреции холестерина в составе желчи. Этому способствует повышение энергообеспеченности клеток печени.

В четвертой главе диссертации **«Сравнительное исследование профилактическое влияния КСФА и Легалона на секрецию желчи и её**

компонентов, также на некоторые биохимические показатели крови при экспериментальных острых гепатитах» представлены результаты исследований профилактическое влияние препаратов на желчевыделительную функцию, а также на некоторые биохимические показатели крови при острых токсических гепатитах с различными механизмами развития гепатита.

В практической медицине необходимость применения гепатоксичных лекарств в плане подавления патологического процесса сопровождается как правило угнетением функциональной активности печени, что отрицательно сказывается на течение и исход основной патологии. Соответственно возникает необходимость применения средств предотвращающих поражение гепатоцитов. КСФА в плане оптимизации фармакотерапии может быть препаратом выбора. Поэтому нами исследована его гепатопротекторное свойства. Тетрахлорметан считается соединением, индуцирующий классический токсический гепатит, который широко применяется в экспериментальной фармакологии в оценке гепатопротекторной активности новых соединений. Результаты исследований показали, что у животных с острым гепатитом объём выделенной желчи снижался более чем в два раза (51,1%), что и сопровождался снижением желчных кислот на 64,0%, холестерина – 65,2% и билирубина на 55,6%. Видно, что под влиянием тетрахлорметана наблюдается существенное угнетение функционального состояния печени. В отличие от этого у животных, получавших профилактически КСФА, наблюдалось отчётливое уменьшение степени выявленных нарушений, то есть препарат при профилактическом применении отчётливо предохраняет гепатоциты от повреждений, что проявляется в сохранности желчевыделительной функции печени. Такой эффект исследуемых препаратов сопровождается сохранностью содержания компонентов желчи. Примечательно, что применение классического гепатопротектора Легалона оказывал такой же, но несколько менее выраженный эффект.

Следовательно, внешнесекреторная функция печени и химический состав желчи при профилактическом введении КСФА при остром тетрахлорметановом гепатите отчётливо сохраняется, что указывает на высокую профилактическую эффективность препарата.

Высокая гепатопротекторная активность КСФА нами установлена при гелиотриновом гепатите. Так если у контрольных крыс объём выделенной желчи снижалась на 63,3%, то у животных получавших КСФА она уменьшалась лишь на 17,0 и 20,0% соответственно от доз 50 и 100 мг/кг. При этом под влиянием препарата содержание компонентов желчи сохранялись на высоком уровне. Так, уменьшение содержания желчных кислот, холестерина и билирубина составляло 5,0; 13,0 и 15,0%, тогда как у контрольных эти значения были равны 49,0; 60,0 и 61,0%. Аналогичный, но несколько менее выраженный эффект отмечен в группе крыс получавших Легалон. Следовательно, КСФА при профилактическом введении оказывает существенное предохраняющее влияние на параметры функционального

состояния печени при остром гелиотриновом гепатите, что свидетельствует о его отчетливой гепатопротекторной активности.

Парацетамол в практической медицине применяется довольно широко. Он обладает, как известно гепатотоксическим действием, поэтому в целях профилактики повреждения печени назначают гепатопротекторы. Парацетамол при энтеральном введении приводит к развитию выраженных изменений в гепатоцитах, которые проявляются в существенном угнетении секреции желчи и снижением в ней желчных кислот, холестерина и билирубина. В группе животных предварительно получавших КСФА отмечается отчетливая сохранность внешнесекреторной функции печени и химического состава желчи.

Следовательно, если под влиянием парацетамола желчевыделительная функция печени существенно угнетается, то под влиянием КСФА и Легалона она отчетливо сохраняется.

В клинической практике в целях диагностики повреждений печени пользуются различными биохимическими показателями "печёночные пробы". При тетрахлорметановом гепатите отмечается выраженное развитие цитолитического синдрома: увеличение активности АлАТ и АсАТ на 193,0% и 37,9% соответственно. У опытных животных также отмечалось увеличение активности ЩФ -на 102,6% и ГГТ- на 141,3%. Предварительное введение животным КСФА в дозе 25 мг/кг оказывают положительное влияние на функциональное состояние печени, которое проявляется в меньшей степени снижения активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ. Примечательно, что КСФА в дозе 50 мг/кг вызывает изменения, которые статистически значимо не различаются от показателей интактных животных. Под влиянием Легалона, также наблюдались положительные сдвиги в параметрах исследуемых показателей, однако они уступали значениям у животных, получавших КСФА в дозе 50 мг/кг. Предварительное введение последнего, при остром токсическом гепатите, индуцированным тетрахлорметаном, обуславливало сохранность на должном уровне процессов конъюгации билирубина и синтеза белка в гепатоцитах.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что предварительное введение КСФА при остром тетрахлорметановым гепатите предохраняет развитие цитолитического и холестатического синдромов при сохранности конъюгирующей и белок синтезирующей функции печени.

Результаты последующих серии экспериментов показали, что под влиянием гелиотрина, наблюдается отчетливое развитие не только цитолитического синдрома, но и холестатического. Такое утверждение находит свое подтверждение в показателях общего билирубина, концентрация которого у животных с острым гелиотриновым гепатитом возрастает на 146,0%, и сопровождается снижением концентрации общего белка -на 41,0%, и что очень важно, альбумина- на 32,0%. Полученные результаты еще раз подтвердили, что гелиотрин вызывает белковую дистрофию у млекопитающих. У животных предварительно получавших КСФ в дозе 25 мг/кг отмечается снижением

активности АлАТ на 59,4%, АсАТ- на 27,8%, ЩФ- на 21,3% и ГГТ- на 24,3% по сравнению контролем. Увеличение дозы препарата в два раза оказывало существенно лучший профилактический эффект. Такое действие КСФА было незначительно меньшим при его использовании в дозе 100 мг/кг. При профилактическом использовании КСФА наиболее эффективной дозой является 50 мг/кг. Примечательно, что при использовании последней, препарат по своей эффективности не только не уступает Легалону, но и несколько превосходит его. КСФА при профилактическом использовании предотвращает повреждение гепатоцитов и развитие гиперпротеинемии, гипербилирубинемии, цитолитического и холестатического синдромов, что является объективным доказательством благоприятного влияния препарата на желчевыделительную функцию печени при его остром гелиотриновом поражении.

Как было изложена КСФА при острых гепатитах отчетливо предохраняет повреждения печени. Аналогичное по характеру и направленности действия нами установлен и при лекарственном гепатите, индуцированном парацетамолом. Так, если у опытных крыс по сравнению со здоровыми активность АлАТ повышалась на 309,6%, АсАТ- на 499,9%, ЩФ- на 208,1% и ГГТ- на 104,3%, на фоне снижения количества общего белка и альбумина соответственно на 28,9% и 31,7%. У крыс профилактически получавших КСФ и Легалон степень выявленных нарушений биохимических параметров сыворотки крови была менее выраженной. Так, у крыс получавших КСФ в дозе 50 мг/кг, активность АлАТ была низким на 56,1%, АсАТ- на 62,9%, ЩФ- на 32,0% и ГГТ- на 44,4%. Почти аналогичные изменения нами выявлены при исследовании активности ферментов у крыс предварительно получавших Легалон.

Следовательно, профилактическое применение КСФА и Легалона у крыс с лекарственным гепатитом, индуцируемым парацетамолом, предотвращают развитие цитолитического и холестатического синдромов, гипопропротеинемии и гипербилирубинемии.

ВЫВОДЫ

1. При ОТГ различного генеза КСФА проявляет отчетливый холеретический активность не только при профилактическом, но и в лечебном применении.

2. Восстановление внешнесекреторной функции, химического состава желчи и биохимических параметров сыворотки крови у животных с ОТГ является объективным критерием высокой лечебно - профилактической эффективности КСФА

3. Гепатозащитное действие КСФА во многом связано с подавлением процессов перекисного окисления липидов, стимуляцией активности антиоксидантной системы.

4. Судя по данным этаминалового сна КСФА у животных с острым токсическим гепатитом отчетливо устраняет значительные нарушения процессов биотрансформации ксенобиотиков в печени.

5. Укорочение продолжительности хлоралгидратового сна под влиянием КСФА животных с острым токсическим гепатитом свидетельствует о стимуляции им процессов глюкуронидации в гепатоцитах.

6. По своей фармакологической активности в коррекции нарушений детоксицирующей функции печени при остром токсическом гепатите, КСФА не уступает классическому гепатопротектору Легалону.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SAFAEVA SHOKHIDA TOKHIROVNA

**STUDY THE INFLUENCE OF *FERULA ASSAFOETIDA L.* FROM FLORA
OF CENTRAL ASIA TO BILE EXCRETORY FUNCTION OF LIVER**

14.00.17-Pharmacology and Clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT
THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT– 2022

The theme of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2020.2.PhD/Tib1366.

The dissertation has been done at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of "ZiyoNet" information and education portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor:

Rakhmanov Alisher Khudayberdievich
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher

Official opponents:

Zufarov Pulat Soatovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Aminov Salokhiddin Djurayevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical institute

Defence of the dissertation will be held on «__» _____ 2022. at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: Farabi str.2, Almazar district, 100140 Tashkent Tel/Fax (99878)150-78-25, e-mail: tta2005@tma.uz).

The doctoral dissertation can be found at the information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy. Phone/Fax (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out on «____» _____ 2022 year
(Protocol of maining № _____ on «____» _____ 2022 year)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is a comparative assessment of the specific activity and pharmacological action of Ferula stink resin and Legalon on the functional state of the liver in various models of acute toxic hepatitis.

The object of the research were a powder made from the resin of the root of *Ferula assafoetida L.*, the standard hepatoprotective reference drug "Legalon", intact mature male rats with acute carbon tetrachloride, heliothrin and paracetamol hepatitis.

The scientific novelty of research work is as follows:

for the first time, during the experimental use of Ferula stinky resin, a correlation was found between the characteristics of the course of acute toxic hepatitis caused by the use of carbon tetrachloride, heliothrin and paracetamol;

the stimulating effect of Ferula stinky resin on the secretion of bile and its chemical composition was revealed;

a clear restorative effect of experimental therapy with stinky Ferula resin in acute toxic hepatitis on the biotransformation of foreign substances was proved;

for the first time on various models of acute liver damage, it was found that the resin of Ferula stink inhibits the processes of lipid peroxidation, eliminates the phenomena of cytolysis and cholestasis, as well as disturbances in the pharmacodynamics of drugs metabolized in the liver.

Implementation of research results. Based on scientific results evaluating the effectiveness of Ferula stink resin in experimental studies:

A methodological recommendation "Experimental substantiation of the hepatoprotective activity of stinky Ferula resin" was developed and approved, developed on the basis of scientific results obtained by evaluating the activity of stinky Ferula resin. (Conclusion of the Ministry of Health 8n-z / 287 of 08/31/2021). This methodological recommendation allowed the use of local plant sources, among which highly effective agents with stimulating properties against liver damage were identified;

The results of the dissertation work were introduced into healthcare practice, in particular, into the clinical practice of the Tashkent Medical Academy, the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, the Khorezm Academy of Mamun of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. (Reference of the Ministry of Health No. 08-09/4438 dated February 10, 2022). The implementation of the results opened up prospects for the development of a new drug for the treatment of pathologies of the hepatobiliary system, produced from local raw materials, which in the future will stabilize the course of the disease, reduce hospitalization, reduce disability and improve their quality of life.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion and list of used literature. The volume of the thesis is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Safayeva Sh.T., Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.X., Khakimova D. Effectiveness of gum resin asaphetide *Ferula* in correction of external secretary function of the liver in acute toxic hepatitis // Sciences of Europe (Praha Czech Republic) VOL -1. № 46. 2019г. С. 21-23

2. Хакимов З.З., Рахмонов А.Х., Сафаева Ш.Т. Влияние камедь-смолы *Ferula asafoetida* на желчеобразовательную функцию при остром токсическом гепатите. // Ўзбекистон тиббиёт журналі.- 2020.- №1.-С. 42-45. (14.00.00; №8)

3. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.X., Safayeva Sh.T. Hepatoprotective Activite of Gum Resim of *Ferula Assa -Foetida*.// American Journal of Medicine and Medical Sciences.VOL 10. Number 9. – September 2020. – P. 728-732 (14.00.00; №2)

4. Хакимов З.З., Рахмонов А.Х., Сафаева Ш.Т., Курбанова Н.Н. Сравнительное исследование гепатопротекторной активности камеди смолы ферулы асафетида и леголона при остром токсическом гепатите индуцированного парацетамолом // Биомедицина ва амалиёт журналі.- Тошкент – 2021. – Том-6, – №1. – С.332-338 (14.00.00; №24)

5. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.X., Safayeva Sh.T. Comparative study of preventive effects of different doses of gum resin *Ferula Asaphetida* and *Legolon* on bilar extractive function of the liver in acute paracetamol-induced hepatitis // Re-health journal. – 2020. – №4. – P. 88-92

6. Хакимов З.З., Рахмонов А.Х., Сафаева Ш.Т. Влияние камедь смолы ферулы асафетида на интенсивность процессов биотрансформации ксенобиотиков при остром токсическом гепатите. // Инфекция, Иммунитет и Фармакология – 2020. – №5. – С.130-136 (14.00.00; № 15)

7. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.X., Safayeva Sh.T. Asphervon-related increase of bile secretion as a preventive measure and therapeutic agent for heliotrin induced hepatitis in rats // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology -2021. – №11.- P. 96-101 (03.00.00; №16)

8. Сафаева Ш.Т. Показатели билирубинового обмена у крыс с острым токсическим гепатитом получавших Асфервона в профилактическом режиме. // Инфекция, Иммунитет и Фармакология - 2021. - №2. - С. 253-260 (14.00.00; № 15)

9. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.X., Tulyaganov S.X., Safayeva Sh.T.Effekiency of Gum Rezin *Ferula Asafetid* in Correktion of Disturbances of the Liver in Acute Parasetamol – Inducet Hepatites in Rats. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – №11.(11). – С. 827-831 (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

10. Сафаева Ш.Т. Исследование острой токсичности камеди ферулы асафетида//Участие с постер докладом на Международной научно-практической конференции «Тиббиётда миниинвазив технологиялар: кеча, бугун ва эртага.Муаммолар хамда ривожланиш истикболлари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. 24-25 октябрь 2019й. – 285-286 бетлар

11. Сафаева Ш.Т. Влияние камедь смолы ферулы на обмен билирубина при остром токсическом гепатите. // Ліку-Людині/ Сучасні проблеми фармакотерапії и призначення лікарських засобів. (12-13 березня Харков 2020 том 2) 497-стр

12. Сафаева Ш.Т., Рахмонов А.Х., Туляганов С.Х. Сравнительное изучение влияния ферулы вонючей и карсила на некоторые биохимические показатели сыворотки крови при остром токсическом гепатите.// «Актуальные вопросы фармакологии:от разработки лекарств до их рационального применения» 1-Республиканской научно-практической конференции фармакологов с международным участием. 28-29 май 2020года г.Бухара. Узбекистон.(80-стр)

13. Сафаева Ш.Т. Сравнительное изучение влияния различных доз Асфервона и Леголона на некоторые биохимические показатели сыворотки крови при их профилактическом введении у крыс с острым гелиотриновым гепатитом.// «Морфологиянинг COVID-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари» Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари. 10-12 май 2021й. – 289-290 бетлар.

14. Сафаева Ш.Т. О некоторых фармакологических свойствах Ferula Assa Foetida L // Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология, халқаро илмий-амалий видео конференцияси, 11 ноябр 2020 йил. – 335-336 бетлар.

15. Сафаева Ш.Т. Изучение профилактического действия камедь смолы Ferula Assa Foetida на желчеобразовательную функцию печени при её остром поражении гелиотрином.// Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология,халқаро илмий-амалий видео конференцияси, 11 ноябр 2020 йил – 335-336 бетлар.

16. Сафаева Ш.Т Исследования гепатопротекторной активности камеди смолы Ферулы Асафоеида //Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология,халқаро илмий-амалий видео конференцияси, 11 ноябр 2020 йил – 335-336 бетлар.

17. Сафаева Ш.Т. Сравнительное изучение лечебного действия различных доз Асфервона и Леголона на желчевыделительную функцию печени при остром гелиотриновом гепатите у крыс.// «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції 11-12 березня 2021 року м. Харків Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №352 від 31 серпня 2020 року Харків НФаУ стр. 714

18. Сафаева Ш.Т. Исследование различных доз Асфервона и Леголона на некоторые биохимические показатели сыворотки крови у крыс при тетрахлорметановом гепатите. // II Международная онлайн Научно - практическая конференция, «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» Сборник тезисов, 6 – 7 мая 2021

19. Баратова С., Жуманов А., Худайбердиев Х., Сафаева Ш.Т. Исследование гепатопротекторной активности Асфервона // Вестник Ташкентской медицинской академии (ТМА). Специальный выпуск. 2021г. – С. 28-29