

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА  
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮНУСОВА МУСЛИМА ХАЛМАТОВНА**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ МИОКАРДИТЛИ КАЛАМУШЛАР ЮРАК-ҚОН  
ТОМИР ТИЗИМИГА ТАБИЙ БИРИКМАЛАР ТАЪСИРИНИ  
ЎРГАНИШ**

**03.00.01 – Биокимё**

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

**Тошкент – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Contents of dissertation abstracts of doctor of philosophy (PhD) Оглавление**  
**автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Юнусова Муслима Халматовна**

Экспериментал миокардитли каламушлар юрак-қон томир тизимига табиий бирикмалар таъсирини ўрганиш.....3

**Юнусова Муслима Халматовна**

Изучение влияния природных соединений на сердечно-сосудистую систему крыс при экспериментальном миокардите.....21

**Yunusova Muslima Khalmatovna**

Study of the effect of natural compounds on the cardiovascular system of rats with experimental myocarditis.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА  
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮНУСОВА МУСЛИМА ХАЛМАТОВНА**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ МИОКАРДИТЛИ КАЛАМУШЛАР ЮРАК-ҚОН  
ТОМИР ТИЗИМИГА ТАБИЙ БИРИКМАЛАР ТАЪСИРИНИ  
ЎРГАНИШ**

**03.00.01 – Биокимё**

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

**Тошкент – 2022**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/В293 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Ўзбекистон Миллий университетига бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Далимова Сурайё Нугмановна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Юлдашев Носиржон Мухамеджанович**  
биология фанлари доктори, профессор

**Хаджиметов Абдуғофур Ахатович**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент Тиббиёт Академияси**

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.03/30.12.2019.В.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [mamurjon2281@mail.ru](mailto:mamurjon2281@mail.ru)

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кuni тарқатилди.  
(2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).



**Сабилов Равшан Заирович**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

**Позилев Маъмуржон Комилжонович**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, б.ф.д.

**Кадирова Дилбар Абдуллаевна**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

## **КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунё миқёсида юрак ҳасталиклари тиббиётнинг долзарб муаммоларини ташил қилади, улар ичида миокардитлар алоҳида ўрин эгаллайди. Миокардит – инфекция, турли физик, кимёвий омиллар таъсирида яллиғланиш билан кечадиган ҳасталик ҳисобланади. Айниқса, бу ҳасталиқда томирлар сиқилиши (спазми) натижасида шаклланган гипоксик ҳолат кейинчалик юрак етишмовчилигини асосий сабабларидан бири бўлиб келмоқда. Шунга кўра, юрак-қон томир ҳасталикларини даволашда ишлатиладиган дори воситаларини яратиш ва уларни таъсир механизмларини ўрганиш чоратадбирларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Дунёнинг кўплаб илмий марказларида юрак-қон томир тизими патологиясини даволашда аввало миокард қон томирлари эндотелийсига ва юрак хужайраларига таъсир қилувчи махсус кардиопротектор препаратлар яратиш бўйича изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада янги дори воситаларини ишлаб чиқаришдаги ютуқлар нафақат янги кимёвий бирикмалар синтези билан, балки кўп жиҳатдан мавжуд дориларнинг хусусиятлари такомиллаштириш, жумладан нишон-органга мақсадли етказиб бериладиган янги дори шакллари яратиш билан боғлиқ. Бундай янги дори препаратлари шакллари ишлаб чиқишда истиқболли ёндошувлардан бири бу асосий моддани организмдаги метаболизмдан ҳимоя қилувчи ва биологик мембраналар орқали ташишни яхшилайдиган ўсимликларнинг углевод сақловчи метаболитлар билан молекуляр комплексга боғланишидир. Сўнги йилларда шу каби дори воситалари сифатида ўсимлик табиатли препаратлар ишлатилмоқда, улар орасида табиий дитерпеноидлар катта қизиқиш уйғотмоқда.

Республикамизда аҳолини сифатли ва юқори самарали дори воситалари билан таъминлаш мақсадида, мамлакатимизда ўсимлик моддалари асосида истиқболли дори воситалари ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи устувор йўналишида «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чоратадбирларни амалга ошириш, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»<sup>1</sup> вазифалари белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда жумладан, ўсимлик табиатли бирикмалар билан аввалдан маълум бўлган фармакологик препаратлар комплексларининг биокимёвий таъсир механизмларини аниқлаш, шу бўйича тадқиқотларни ўтказиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора тадбирлари тўғрисида»ги қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори 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 асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёни турли лабораторияларида ўсимлик табиатли биологик фаол моддаларни ажратиш ва фармакологик таъсирларини тавсифлаш бўйича кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. АҚШнинг Техасс университети соғликни сақлаш марказида турли ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидларнинг кардиотроп таъсирларини аниқлаш бўйича тадқиқот изланишлари олиб борилади. Австралияни Монаша университетидан инотроп таъсирга эга бўлган талайгина алкалоидлар аниқланган. Япониянинг Хоккайдо Университети юрак-томир ва торакал хирургия олий тиббий мактаб ходимлари томонидан турли алкалоидлар ва флавоноидларнинг кардиопротектор хусусиятлари ўрганилмоқда.

МДХ давлатларида Россияни Санкт-Петербург давлат кимё-фармацевтик Академиясида, Белгород давлат миллий тадқиқот университетида, Украинани тиббий Академиясининг фармакология ва токсикология институтида ҳамда кардиология марказида ўсимлик табиатли бирикмаларни фармакологик хусусиятлари тадқиқ этилмоқда.

Республикамизда турли юрак-томир хасталиklarини даволашда қўлланиладиган дори воситаларни яратишда ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти ходимлари катта ҳисса қўшди. Ўсимлик табиатли бирикмаларнинг таъсир этиш механизмларини аниқлашга бағишланган илмий тадқиқотлар интенсив равишда Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида олиб борилмоқда.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети биокимё кафедрасининг илмий тадқиқот ишлари режасининг «Биологик фаол бирикмаларнинг хужайра метаболизмига таъсирини тадқиқ этиш» (2010-

2022) ва ОТ-Ф6-2 «Полифеноллар асосидаги баъзи супрамолекуляр комплексларни каламушлар бош мияси митохондриялари билан биокимёвий ўзаро таъсир механизмларини тадқиқ қилиш» (2017-2020) мавзусидаги илмий лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ГЛАС супрамолекуляр комплексининг томир-тромбоцитар гемостази ҳамда миокардит модели каламушлар юрак хужайраларидаги баъзи биокимёвий жараёнларга таъсир механизмини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ГЛАС комплексини каламуш ва қуёнлар томир-тромбоцитар гемостазига таъсирини аниқлаш;

ГЛАС препаратини миокардитли каламушлар қон плазмаси, юрак гомогенати ва митохондриялардаги липидларнинг пероксидланиш жараёнига таъсирини ўрганиш;

ГЛАС комплексини миокардитли каламушлар юрак митохондрияларининг нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш ҳамда ферментлари фаоллигига таъсирини аниқлаш;

миокардитли ҳайвонларнинг қон плазмаси ва юрак хужайраларида ГЛАС препаратини NO-эргик тизимга таъсирини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида қуён ва каламушларнинг тромбоцитларга бой бўлган плазма, қон зардоби, юрак гомогенати, юрак митохондриялари, супрамолекуляр комплекс ГЛАС, аспирин олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** ГЛАС ва қиёсий препарат аспирин (Байер)ларнинг антиоксидант фаолликлари ҳамда уларнинг каламушлар томир-тромбоцитар гемостазга, каламушлар юрак митохондрияларининг функционал ҳолатига ва NO-эргик тизимнинг фаоллигига таъсир этиш хусусиятларини аниқлаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида дифференциал центрифугалаш, полярографик, спектрометрик, фотоэлектрокалориметрик иммунофермент ва бошқа замонавий биокимёвий тадқиқот усулларидан фойдаланилган. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Origin Pro 8.6. компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилigi** қуйидагилардан иборат:

ГЛАСнинг томир-тромбоцитар гемостазга таъсир механизми тромбоцитларнинг, қисқа вақт ичида кузатиладиган, умумий сонини камайиши, тромбоцитларни агрегация ва адгезиясининг пасайиши билан боғликлиги аниқланган;

ГЛАСни каламушлар тромбоцитлари, юрак гомогенати ва митохондрияларида яққол намоён бўладиган антиоксидант таъсирга эга эканлиги аниқланган;

экспериментал миокардитли каламушлар юрак митохондрияларининг функционал ҳолатини сусайиши ва нафас олиш занжири ферментларининг

ингибирланиши маълум бўлди. Бундай ҳайвонларга ГЛАС препаратини юборилиши ўрганилган кўрсаткичларни тикланишига олиб келган;

экспериментал миокардитли каламушлар қони ва юрак гомогенатида азот оксиди метаболитларнинг миқдори индуцибел NO-синтаза (iNOS) ферменти фаолланиши эвазига ошиб кетиши аниқланди. ГЛАС препарати таъсирида азот оксиди метаболитлари миқдорини камайиши ва индуцибел NO-синтаза (iNOS) ферменти фаоллигини сусайиши аниқланган;

ГЛАСни сотувда бўлган аспирин препаратига нисбатан терапевтик таъсирни амалга ошиши ҳамда терапевтик таъсирни кенглиги бўйича авфзаллиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

супрамолекуляр комплекс ГЛАС антиоксидант фаолликка эга бўлиб, юрак митохондрияларнинг функционал ҳолати, нафас олиш занжири ферментлари фаолликларини ҳамда юрак ва томирларни NO-эргик тизими фаолиятини миокардитларда тиклаш хусусиятига эга эканлиги исботланди;

ГЛАС кардиопротектор ва қон суюлтирувчи дори воситаларнинг асосини ташкил этувчи самарали бирикма бўлиб хизмат қилиши мумкин.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда замонавий биокимёвий ва биофизикавий усуллардан фойдаланганлиги билан изоҳланади. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг Республика ва ҳалқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ГЛАС комплекси экспериментал ҳайвонлар тромбоцитларида, миокард хужайраларининг гомогенати ва митохондрияларида яққол намоён бўладиган антиоксидант фаоллиги билан бир вақтда томирлар ва кардиомиоцитларни NO-эргик тизимини бошқариш хусусиятига эга эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ГЛАС супрамолекуляр комплекси таъсирида миокардитлар ва бошқа юрак ҳасталикларда митохондрияларнинг энергия ва ферментатив фаоллигини фармакодинамик коррекциялашдан ҳамда азот оксиди тизимини нормаллашдан иборат бўлиб, унинг асосида самарали қон суюлтирувчи ва кардиопротектор дори восита яратишда тавсия этиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган табиий бирикмаларнинг антиоксидант фаоллигини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

глицирризин кислота билан аспирин асосида яратилган супрамолекуляр комплекснинг (ГЛАС) ФА-А11-Т070 сонли «Маҳаллий хом ашё асосида ишлаб чиқилган самарали иммуномодулятор яратилиши» мавзусидаги фундаментал лойиҳада (ГЛАС) препаратини каламушлар ва қуёнлар томир – тромбоцитар гемостазига таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2022 йил 25 январдаги 4/1255-175-сон

маълумотномаси). Натижада ГЛАС препаратини кардиомиоцитлар митохондрияларининг нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш жараёнлари ва ферментлар фаоллигига таъсирини ўрганиш имконини берган;

ўсимлик табиатли бирикмалар (глицирризин кислота) билан аспирин асосида яратилган супрамолекуляр комплекси ГЛАСнинг экспериментал ҳайвонлар томир – тромбоцитар гемостазига тромбоцитларнинг агрегация ва адгезия жараёнларини сусайтириш орқали таъсир этишини аниқлашда ПЗ-201 709302112 сонли «Метаболизмнинг истиқболли регуляторлари сифатида маҳаллий ўсимлик материаллардан ажратилган проантосиянидинларнинг антигипоксанти хусусиятларини скрининг қилиш» лойиҳада ГЛАС ҳайвонлар қон зардобида юрак гомогенати ва митохондрияларида антиоксидантлик фаоллигини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш Вазирлигининг 2022 йил 11 мартдаги 02-02/1351 - сон маълумотномаси). Натижада ГЛАС комплекси юрак хасталикларда томир ва юрак ҳужайраларидаги баъзи патологик жараёнларни тиклаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши кириш, учта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Турли юрак – қон томир хасталикларида томир – тромбоцитар гемостази фаолиятини ўзгаришлари**» деб номланган биринчи бобида турли юрак – қон томири хасталикларида томир-тромбоцитар гемостази фаолиятини ўзгаришларига бағишланган маълумотлар, юрак-қон томири фаолиятидаги азот оксиди тизимининг роли

хамда юрак қон томири ҳасталикларни даволашда ишлатиладиган дори воситаларнинг қисқача тавсифи бўйича замонавий изланишларнинг шарҳи келтирилган. Чоп этилган кўплаб мақолалардаги натижаларнинг критик таҳлили мазкур ишнинг асосий мақсади ва вазифаларини шакилланишига имкон берди.

Диссертациянинг «**Томир-тромбоцитар гемостази ва юрак хужайраларидаги ўзгаришларни баҳолашга мўлжалланган материал ва услублар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, материал ва тадқиқот услуллари кенг тавсифланган. Хусусан, каламушлар ва қуёнлар қон плазмаси ва тромбоцитларга бой плазмада тромбоцитлар агрегацияси, адгезияси ва лахта ретракциясига ГЛАС ва қиёсий препарат аспирирни таъсири ўрганилган.

“Адреналинли миокардит” модели ҳайвонлар қон плазмаси, юрак гомогенати ва митохондрияларида ЛПО маҳсулоти – МДА миқдорини аниқлаш усулларида фойдаланилган. Экспериментал ҳайвонлар юрак тўқимасидан митохондрияларни дифференциал центрифугалаш услуги ёрдамида ажратиб олинган. Митохондрияларнинг нафас олиши, оксидланувчи фосфорланиши жараёнлари ҳамда ферментларини фаолланишининг тадқиқ этишда полярографик усуллардан фойдаланилди. Қон плазмаси ва юрак гомогенатида азот оксиди метаболитлари миқдори ва азот оксидининг ҳосил қилувчи NO – синтазаларнинг эндотелиал ҳамда индуцибел шакллари фаолликларини иммунофермент анализи ёрдамида аниқланди.

Миокардит ҳолатини фармакокоррекция қилишга бағишланган тажрибаларда ЎЗР ФА Биоорганик кимё институтида яратилган глицирризин кислотани моноаммоний тузи билан ацетилсалицил кислотадан ташкил топган супрамолекуляр комплекс (ГЛАС) ва қиёсий препарат сифатида сотувда бўлган аспирин (Байер) ишлатилди.

Диссертациянинг «*In vitro* ва *in vivo* тажрибаларда ГЛАС препаратининг қуён ва каламушлар томир тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларига таъсири» деб номланган учинчи бобида дастлаб ГЛАС ва қиёсий препарат аспирирни қуён ва каламушлар қон томир – тромбоцитар гемостази кўрсаткичларга *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда таъсирини ўргандик.

*In vitro* ва *in vivo* тажрибаларда ГЛАС ва аспирирни қуён ва каламушлар томир-тромбоцитар гемостазига таъсири.

Дастлабки тажрибаларда пробиркали услублар ёрдамида ГЛАС қуёнларнинг қони ва плазмасида аниқ намоён бўладиган коагуляцияга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланди.

Тромбоцитлар ва уларнинг функционал фаоллиги микротомирларда асосий тикин ҳосил қилувчи элементлар бўлганлиги сабабли, тажрибаларимизнинг кейинги босқичида *in vitro* шароитда ГЛАСни тромбоцитлар агрегациясига таъсири ўрганилди. Қон суюлиш механизмини аниқлаш учун препаратларнинг таъсирини АДФ-индуцирланган

тромбоцитлар агрегациясини ўрганишдан бошладик. Тажрибалар қуёнлардан ажратилган тромбоцитларга бой плазмада (ТБП) ўтказилди. ТБПга ГЛАС препаратининг  $10^{-2}$  ва  $10^{-3}$  мг/мл концентрациялари қўшилди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган натижаларга кўра аспирииннинг ҳар иккала ишлатилган концентрациялари таъсирида тромбоцитларнинг агрегацияси назоратга нисбатан 2-3 маротаба секин кечади. Худди шу шароитда аспирииннинг ўрнига ГЛАС ишлатилганда АДФ–индуцирланган тромбоцитларнинг агрегация вақти назоратга нисбатан 5-6, аспириинга инисбатан эса 2-2,5 маротаба узайиши аниқланди.

#### 1-жадвал

#### *in vitro* шароитида ГЛАС ва АСК препаратларининг АДФ – индуцирланган тромбоцитлар агрегациясига таъсири (n=6; M±m)

Препаратлар	$10^{-2}$ мг/мл		$10^{-3}$ мг/мл	
	Агрегация,сек	%	Агрегация,сек	%
Назорат	15 ± 1,2	100	15 ± 1,2	100
Аспирин	30 ± 2,5*	200	45 ± 3,6*	300
ГЛАС	75 ± 6,8*	500	90 ± 8,7*	600

\*P < 0,01 назоратга нисбатан

Қон суюлтирувчи доривор препаратларга бағишланган адабиётларнинг тахлили шуни кўрсатдики, клиник олди синовларда тадқиқ этилган кўпгина “самарали” ҳисобланган препаратлар тўлиқ организм ҳолатида етарли қон суюлтирувчи таъсирга эга эмасликлари аниқланди. Шу сабабли кейинги тадқиқотларимизни ГЛАСни *in vitro* тажрибаларда олинган натижалар *in vivo* шароитда ҳам сақланиб қолишини аниқлашга бағишладик. Аввал биз ГЛАСнинг турли (2,5; 5,0; 10,0 мг/кг) дозаларини тромбоцитларнинг ва функционал ҳолатига таъсирини аниқладик. ГЛАСни ўрганилган дозалари ичида энг самарали доза 2,5 мг/кг га тенглиги намоён бўлди. Кейинги тажрибаларда биз ГЛАСни ана шу концентрациясини турли кўрсаткичларга таъсирини аниқладик. 2 - жадвалда қуёнлар тромбоцитларнинг функционал фаоллигига ГЛАСни 2,5 мг/кг концентрацияси таъсирини аниқлаш бўйича натижалар келтирилган. Препарат таъсири динамикада 30, 60, 120 ва 180 дақиқадан сўнг ўрганилди.

Келтирилган кўрсаткичлардан маълумки ГЛАС препаратининг 2,5 мг/кг дозаси таъсирида 30-60 дақиқа давомида периферик қонда тромбоцитлар сони деярли ўзгармаган, фақатгина 120 дақиқадан сўнг тромбоцитларни сони бошланғич ҳолатга нисбатан пасайиши қайд этилди. Кейинчалик эса бу кўрсаткич тикланиб, бошланғич ҳолатдагидан ҳам бир оз ошиб кетди. Шу сериядаги тажрибаларимизда ГЛАС препаратининг тромбоцитлар адгезиясига ҳам таъсир этишини кузатдик. ГЛАС қуёнларга юборилгандан кейин 30-120 дақиқаларда бу кўрсаткич 33-46% га пасаяди. Бу ҳодиса ГЛАС юборилгандан 30 дақиқадан кейиноқ намоён бўлди ва кейинги дақиқаларда

деярли ўзгармайди. ГЛАСни қонни томир - тромбоцитар гемостазига таъсир этишини биз тикин ретракция вақтини узайишидан ҳам кўришимиз мумкин: препарат юборилишини 60-180 дақиқасидан сўнг бу вақт 25-100% га узаяди.

## 2-жадвал

### ГЛАС препарати 2,5 мг/кг дозасининг тромбоцитларнинг сони ва функционал фаоллигига таъсири (n=8; M±m)

Кўрсаткичлар	Препарат юборилгандан кейинги вақт (дақиқа)				
	Дастлабки ҳолат	30	60	120	180
Тромбоцитлар, 10 <sup>9</sup> /л	240 ± 14	220* ± 10	215*±12	185*±15	266 ±10
Тикин ретракцияси, дақ.	16 ± 1,0	20* ± 1,4	20* ±1,4	30* ±1,6	32* ±1,5
Тромбоцитлар адгезияси, %	29 ± 1,0	15,5*±1,2	19,0*±2,0	16,3*±1,4	17* ±1,2
Спонтан равишдаги агрегация, %	33,4 ± 2,4	10,0*±1,1	16,3*±1,4	18* ±1,4	19* ±2,0

\*P < 0,01 назоратга нисбатан

Худди шундай тажрибаларни аспириини кичик терапевтик дозаси иштирокида ўтказдик. Аспириини 50 мг/кг дозаси таъсирида тромбоцитларни сони, агрегация, адгезия ҳамда тикин ҳосил бўлиш жараёнлари сусайиши кузатилди. Аспирин ва ГЛАС препаратлари тромбоцитларнинг функционал ҳолатига даярли бир хил таъсир этсада, ишлатилган дозалар ўртасида катта фарқ борлиги маълум бўлди. ГЛАС препаратининг самарали дозаси 2,5 мг/кг ни ташкил этиб, аспириининг кичик терапевтик дозасига нисбатан 20 мартта кичик ҳисобланди.

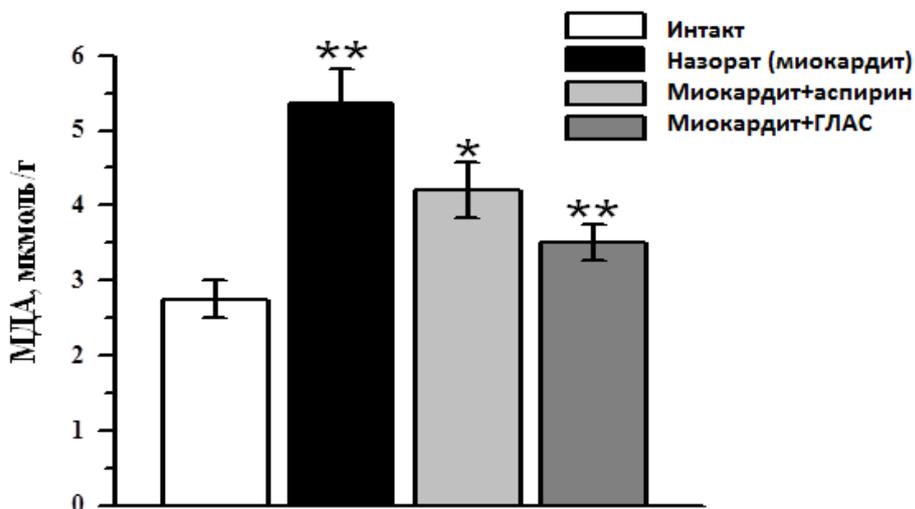
Юқорида келтирилган натижаларга асосланган ҳолда ГЛАСнинг 2,5 мг/кг дозаси куён тромбоцитларининг функционал ҳолатига, тромбоцитларни адгезия ва агрегациясини сусайтириши, тикин ҳосил қилиш вақтини узайтириш билан бир вақтда уларни сонини даярли ўзгартирмасдан таъсир этиши қайд этилди.

*Супрамолекуляр комплекс ГЛАС ва аспириини миокардитли каламушлар юрак гомогентида ЛПО жараёнига таъсири.*

Адабиётлардан маълум бўлишича миокардда асосий энергия манбаи сифатида тўйинмаган ёғ кислоталари ва глюкоза хизмат қилади. Уларнинг оксидланишига миокардга етиб борадиган кислороднинг 70 ва 30% ишлатилади. Юракда кислород етишмовчилиги ҳолатида (гипоксия) охиригача оксидланмаган эркин ёғ кислоталари маҳсулотларини йиғилиб қолишига олиб келади. Улар эса эркин радикал реакциялар учун асосий субстрат бўлиб, мембрана структураларини ва кардиомиоцитларни жароҳатланишига олиб келади (Меерсон Ф.З.1984, Царук А.В.2012, Rocha В.М. at al.2018). Бундан ташқари, гипоксия шароитида нафас олиш

занжирининг фаолияти бузилади, кислородни тўлиқ тикланмаслиги супероксид радикалларнинг ҳосил бўлишига олиб келади.

Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда навбатдаги ишларимизда миокардит модели каламушлар юрак гомогенати ва митохондрияларида ЛПО жараёнини тадқиқ этдик. Тажрибаларда ЛПО жараёнини иккиламчи маҳсулоти МДА миқдори аниқланди. Натижалар 1 - расмда келтирилган.



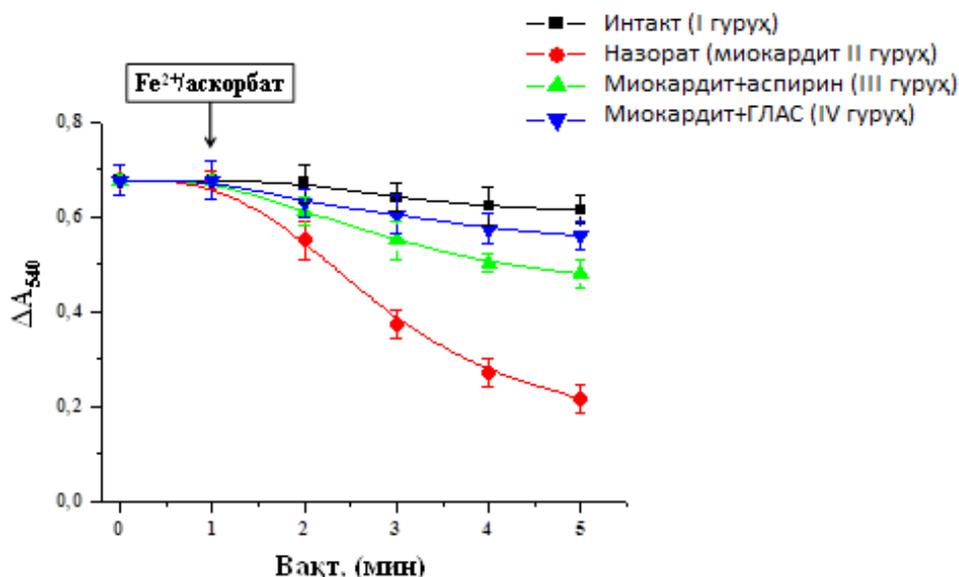
**1-расм. Экспериментал миокардитда каламуш юрак гомогенатидаги ЛПО маҳсулоти МДА миқдорига ГЛАС ва аспирин препаратларининг таъсири (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=8)**

Расмдан кўринишича адреналинли миокардитда каламушлар юрак гомогенатидаги МДА миқдори интакт ҳайвонлар юрак гомогенатидаги МДА миқдорига нисбатан 95% ошиб кетганлиги аниқланди. Бу эса адреналин таъсирида ҳайвонларининг юрак ҳужайраларида ЛПО жадаллиги ортганлигидан далолат беради. Бундай ҳайвонларга ГЛАС ва қиёсий препарат аспиринни 7 кун давомида юборилиши МДА миқдорини мос равишда 68 ва 43% га пасайишига олиб келди. Бунда ГЛАС бирикмасининг МДА ҳосил бўлишига ингибирловчи таъсири аспиринга нисбатан самарали эканлиги аниқланди. Экспериментал миокардит шароитида аспирин ва ГЛАСнинг ЛПО жараёнига самарали таъсир этишига янада кучлироқ ишонч ҳосил қилиш мақсадида қўшимча серия тадқиқотлари ўтказдик.

Бу тадқиқотларда юрак митохондрияси мембранасида липидларнинг  $Fe^{2+}$ +аскорбат билан чақирилган перекисли оксидланиши жараёни ўрганилди (2-расм).

2-расмдан кўринадики, инкубация муҳитида  $Fe^{2+}$ +аскорбат мавжуд шароитда ЛПО жараёнини кескин кучайишига олиб келади, натижада митохондрияларнинг барьер функцияси бузилади ва уларнинг назоратга нисбатан ҳажми ортади. Олинган натижаларга кўра, адреналин билан чақирилган миокардит каламушларни юрак митохондрияси  $Fe^{2+}$ +аскорбат таъсирида бўкиши интактга ҳайвонларга нисбатан 7,2 марта кучайганлиги аниқланди.

Бу эса миокардит ҳайвонларни юрак митохондрияси мембранасида липидларнинг пероксидация жараёнлари тезлашганлигидан далолат беради.



2-расм. Адреналин билан чақирилган экспериментал миокардитда каламуш юрак митохондрияси  $Fe^{2+}$ +аскорбат билан чақирилган митохондриялар ҳажм ўзгаришига аспирин ва ГЛАСнинг таъсири (барча ҳолатда  $P < 0,05$ ;  $n = 6$ ).

Миокардитни коррекцияловчи омил сифатида олинган аспирин ва ГЛАС препаратлари билан даволанган каламушлар юрак митохондрияларининг бўкиши, препаратлар қабул қилмаган ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 42,6 ва 62,6% га ингибирланганлиги аниқланди.

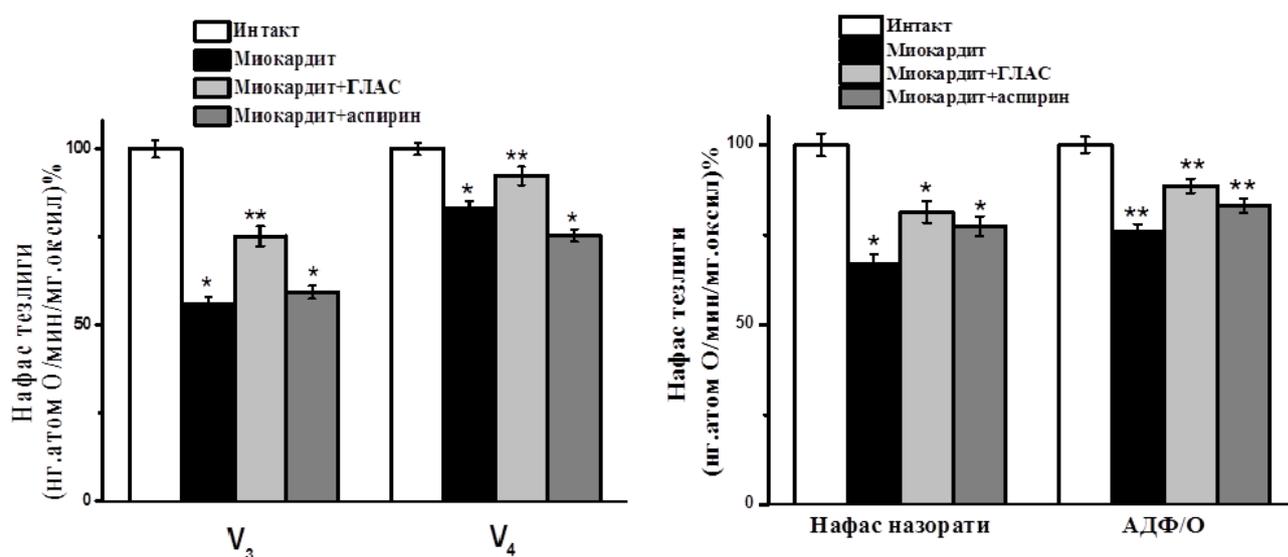
Бундан кўринадики, аспирин ва ГЛАС бирикмаларининг антиоксидантлик хоссаси, каламуш юрак митохондрияси функциясига стабилловчи таъсир этди. Натижада мембранада жойлашган липопротед қатламнинг фаолияти тикланиб бораётганлидан далолат беради. Бу тажрибаларда ҳам адреналин билан чақирилган миокардитда каламуш юрак митохондрияси  $Fe^{2+}$ +аскорбат мавжуд шароитда бўкишига қиёсий препарат аспиринга нисбатан ГЛАС бирикмасининг ингибирловчи самараси юқори эканлиги аниқланди.

*Миокардитли каламушлар юрак мушаги митохондрияларининг функционал-энергетик параметрларига ГЛАС ва аспирин таъсири.*

Тажрибаларимизнинг кейинги босқичида кардиомиоцитлар митохондрияларининг функционал ҳолатини аниқладик. Натижалар 3-расмда келтирилган. Оксидланиш субстрати сифатида сукцинат ва малатдан фойдаланганмиз. Интакт ҳайвонлар юрак мушагидан ажратиб олинган митохондриялари бирикканлиги ҳамда оксидланувчи фосфориланиш жараёнлари юқори даражадаги самарадорлиги билан тавсифланди. Миокардитли ҳайвонлар митохондрияларида эса нафас олиш жараёнини сусайиши, нафас олиш назорати ва фосфориланишни самарадорлигини пасайиши кузатилди (3-расм, А ва Б). Масалан, кислород истеъмол қилинишининг тезлиги фаол ҳолатда ( $V_3$ ) 44% га пасайиб кетади (3-расм, А).

Шу билан бир вақтда,  $V_4$  ҳолатда ўзгаришлар ўз навбатида нафас олиш назоратининг (НН) ва АДФ/О кўрсаткичларини сезиларли даражада пасайишига олиб келади (3–расм, Б).

Миокардитли ҳайвонларга ГЛАС препаратининг 2,5 мг дозасини юборганимизда қуйидаги натижаларни олдик. Митохондриялар нафас олиш жараёнининг фаол ( $V_3$ ) ва бошқарилган ( $V_4$ ) ҳолатларида кислородни истеъмол қилиниши 23 ва 19% га миокардитли ҳайвонларга нисбатан кўпайди.



3 - расм. Адреналин билан чақирилган экспериментал миокардитда каламушлар юрак митохондрияларининг нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш жараёнларига ГЛАС ва аспирин препаратларининг таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n = 6$ )

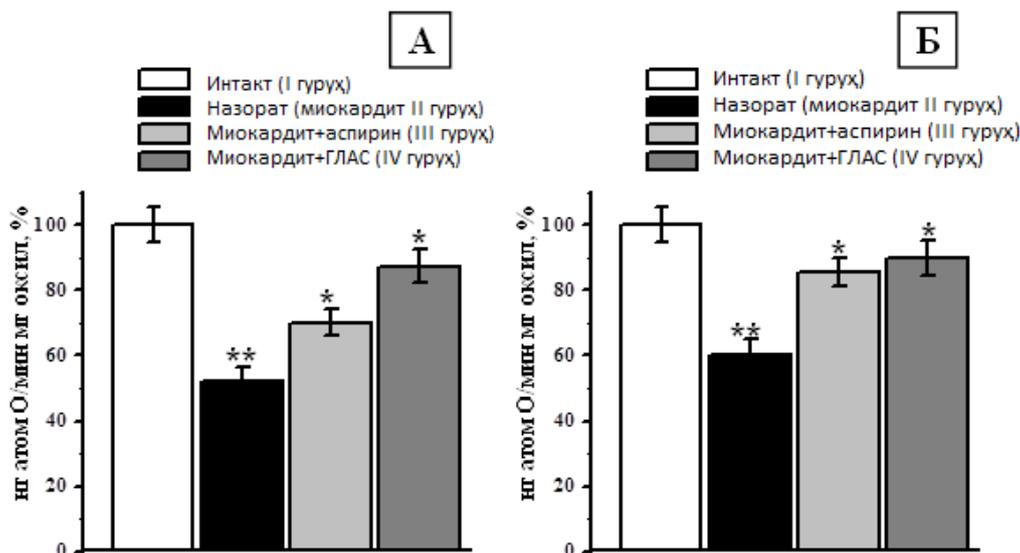
Бундай натижаларни биз оксидланиш субстрати сифатида нафақат сукцинатдан, балки малатдан ҳам фойдаланганимизда олдик.

Аспириннинг кичик терапевтик дозаси таъсирида ҳам митохондрияларнинг функционал ҳолати тикланиши қайд этилди, аммо бу тикланиш ГЛАС препаратининг таъсирига тенг бўлмади.

Навбатдаги тадқиқотларимизда миокардит ҳайвонлар юрак митохондриясида сукцинатдегидрогеназа ва ротенонга сезгир НАДН-дегидрогеназа фаолликлари ўзгариши ва ушбу патологик ҳолатда бу дегидрогеназаларнинг фаолликларига ГЛАС ва қиёсий препарат аспиринни таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

Дастлаб адреналин билан чақирилган миокардит ҳайвонларни юрак митохондрияларида сукцинатдегидрогеназа ва ротенонга сезгир НАДН-дегидрогеназа фаоллигини интакт ҳайвонларга нисбатан ўзгариши аниқланди (4-расм, А ва Б). Олинган натижаларга кўра, миокардит гуруҳи ҳайвонларни юрак митохондрияси сукцинатдегидрогеназа ва ротенонга сезгир НАДН-дегидрогеназа фаолликлари интакт гуруҳга нисбатан 47,6 ва 40,7%га пасайиши қайд этилди. Аспирин ва ГЛАС препаратларини модели ҳайвонларга юборилиши сукцинатдегидрогеназа фаоллигини 17,7% ва 35%

га қисман тикланиши кузатилди (4-расм, А). Митохондрияларни барқарорлаштирувчи восита сифатида ишлатиладиган ГЛАС препарати, НАДН-дегидрогеназа фаоллигига ижобий таъсир кўрсатди (4-расм, Б).



**4-расм. Адреналин билан чақирилган экспериментал миокардитда каламуш юрак митохондрияси сукцинат дегидрогеназа (А) ва ротенонга сезир НАДН дегидрогеназа (Б) фаоллигига ГЛАС ва аспиринни таъсири (\*P<0,05;\*\*P<0,01; n=6)**

Ўрганилган бирикмалар каламушларда фермент фаоллигини асли ҳолигача тиклай олмади ГЛАС комплексининг 2,5 мг/кг дозаси таъсири остида НАДН-дегидрогеназа фаоллиги аспиринга нисбатан кўпроқ тикланди, ammo интакт ҳайвонлардаги кўрсаткичдан паст бўлди.

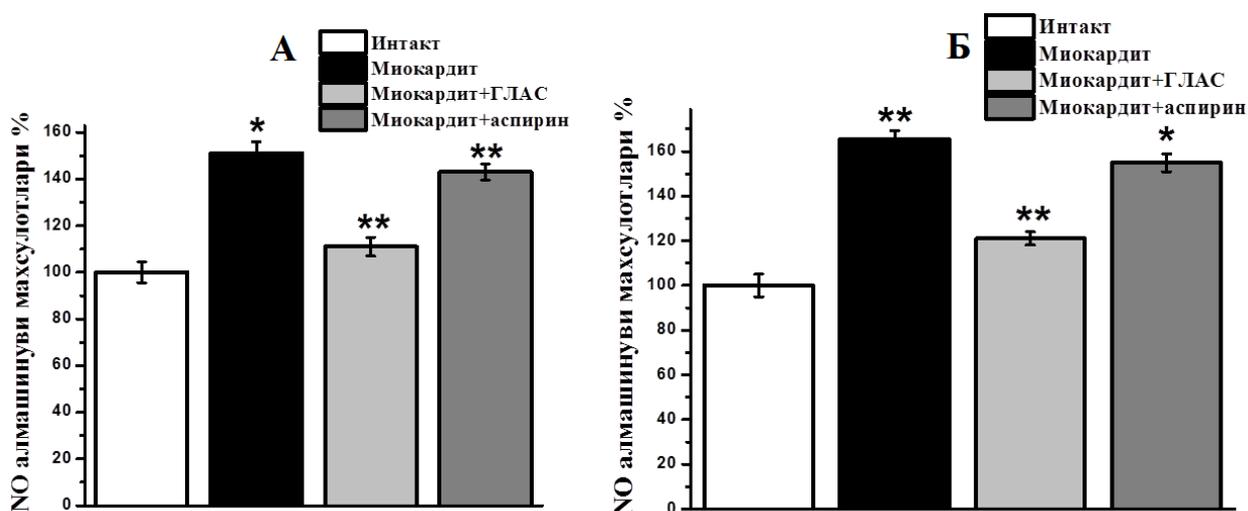
Шундай қилиб, тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, экспериментал миокардитда юрак митохондрияларида нафас олиш ва фосфорланувчи оксидланиш жараёнларининг сусайиши ҳамда нафас олиш занжири ферментларининг ингибирланиши содир бўлади. Бу салбий ҳолатлар нафақат бузилган митохондрияда оксидланиш ва у билан боғланган фосфорланишнинг ингибирланиши билан, балки адреналинни токсик дозаси таъсирида нафас олиш занжирида ҳосил бўладиган эркин радикалларнинг кўпайиб кетиши билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин. Ўрганилган бирикмалар ГЛАС ва аспиринлар турли даражада, фермент фаоллигига стабилловчи таъсир кўрсатди.

Адабиётда томирлар тонусини идора қилишда азот оксидига бағишланган ишлар талайгина (Treuer A.V.2015, Vandvik P.O. at al.2012, Wu J. at al.2011). Азот оксидини юрак-томир тизимидаги сигнал молекула деб ҳисобланади. У қон оқимини бошқарувчи, базал артериал қон босимини назорат қилувчи омиллар сафига киритилади. Бу бирикмани камайиб ёки ошиб кетиши турли юрак патологияларда кузатилади. Азот оксиди муҳим миорелаксацияловчи омил бўлиб, миокардитларда ҳам ўзгариши мумкин (Киричук В.Ф.2008, Schrör K at all.2015). Миокардитларда адабиётда

келтирилган маълумотларга кўра, ўткир гипоксия ҳолати ривожланади. Шу сабабли самарали кардиотоник бирикмаларнинг излашда биринчи навбатда уларни азот оксидига таъсирини кўзда тутиш керак.

Навбатдаги босқичда интакт ва миокардитли каламушлар қон плазмаси ва юрак гомогенатида азот оксиди миқдори ва унга ГЛАС препаратини таъсирини аниқладик. Натижалар 5 - расмда келтирилган.

Расмдан кўринишича миокардитли ҳайвонларнинг қон плазмаси ва юрак гомогенатида NO метаболитлари – нитрат ва нитритлар миқдори (5 –расм, А ва Б) интакт ҳайвонларга нисбатан 51% ва 65% га мос равишда ошиб кетиши кузатилди. Яъни миокардит ҳолатида эндотелий ва кардиомиоцитларда метаболит эҳтиёжларга етарли бўлган миқдордан ҳам кўпроқ азот оксидини ҳосил бўлиши кузатилди.



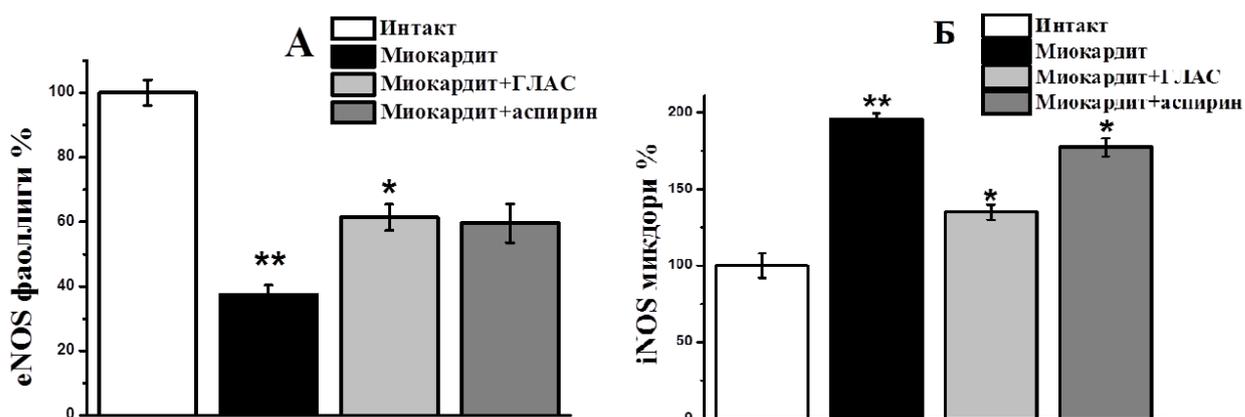
5 - расм.Экспериментал миокардитли каламушлар қон плазмаси (А) ва юрак гомогенатида (Б) NO алмашинуви маҳсулотлари (нитратлар ва нитритлар)га ГЛАС ва аспиринни таъсири (\*P<0,05;\*\*P<0,01; n=7).

Бу ҳолатни коррекциялаш мақсадида каламушларга ГЛАС ва қиёсий препарат аспирин юборилди. ГЛАС таъсирида азот оксидини миқдори қонда 40% га (5-расм, А), гомогенатда 44% га камайиши қайд этилди (5-расм, Б). Қиёсий препарат аспиринни самараси бу тажрибаларда ГЛАСни таъсирига нисбатан анча паст бўлди ва у NO метаболитлари миқдорини 10 ва 11% га мос равишда қонда ҳамда юрак гомогенатида камайтирди.

Адабиётдаги маълумотларга кўра турли типдаги хужайраларда азот оксиди синтазасининг уч хил изо шакллари мавжуд: эндотелиал шакл (eNOS), нейронал (nNOS) ва индуцибел шакли (iNOS) (Strijdom H.N.2009, Aragon J.P.2011). nNOS ва eNOSлар мембранага боғлиқ фермент бўлиб, улар кардиомиоцитларни физиологик ҳолатда бошқаради. iNOS эрувчан энзим бўлиб, унинг фаоллиги физиологик ҳолатда тўлиқ намоён бўлмаслиги кўрсатилган (F.R. Heinzel at all.2008). Юрак мушагида NO-синтазаларнинг уччала шакли ҳам фаолият кўрсатади. Биз аввалги тажрибаларимизда аниқланган азот оксиди метаболитлари миқдорини миокардит ҳолатида ошиб

кетиши қайси NO-синтазанинг фаолланиши эвазига содир бўлишини аниқлаш мақсадида миокардитли ҳайвонларнинг қон плазмасида eNOS ва iNOS фаолликларини аниқладик. Натижалар 6- расмда келтирилган.

Расмда келтирилган натижалардан экспериментал миокардитли каламушлар қон плазмасида эндотелиал NO-синтаза фаоллиги 37,6% га ингибирланиши қайд этилди (6-расм, А). ГЛАСни 2.5 мг/кг дозаси таъсирида фермент фаоллиги 24%га тикланиши кузатилди. Аспирин таъсирида эндотелиал азот оксиди синтазаси фаоллиги 17% га ошиши қайд этилди.



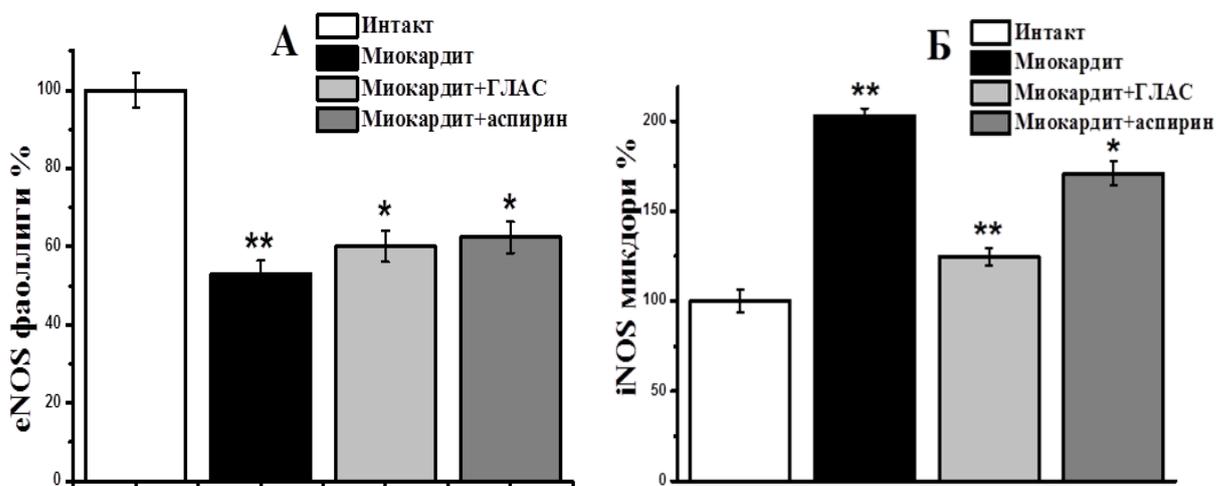
**6 - расм. Миокардитли каламушлар қон плазмасида эндотелиал NO-синтаза (eNOS) фаоллиги (А) ва индуцибел NO-синтаза (iNOS) миқдорига (Б) ГЛАС ва аспирини таъсири (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=7)**

Шу шароитда NO-синтазанинг индуцибел шаклини аниқланиши (6-расм, Б) бу ферментни деярли қон плазмасида икки мартаба кўпайиб кетишига олиб келди (95,5%). Бу натижа миокардит билан ҳасталанган каламушлар қон плазмасида азот оксидини кўпайиб кетиши таҳминимизча, iNOS миқдорини ошиб кетиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Адабиётдаги маълумотларга кўра, iNOS стимулланишининг бошқарувида талай омиллар иштирок этади. Бу фермент экспрессияси томирлар эндотелийси ва макрофагларда фақат патологик жараёнларда, биринчи навбатда яллиғланиш ривожлангандагина ошади (Bonafede R.W., Manucha 2018, Ewid M.2020). iNOS яллиғланиш чақирувчи цитокинлар - ФНО, интерлейкин ip ҳосил бўлишида иштирок этади. Бу ферментни экспрессияси миокард инфаркти, миокардит, юрак етишмовчилигида миокард хужайраларида ошиб кетади (Massion P.B.2003, Totzeck M., U.B. Hendgen-Cotta, T.Rassaf 2017).

Коррекцияловчи модда сифатида модели ҳайвонларга 2,5 мг/кг ГЛАСни юборилиши қонда ошиб кетган iNOS миқдорини 60% га пасайишига олиб келди. Аспирин таъсирида фермент миқдори атиги 19% га пасайди.

Худди шу ҳолат миокардитли каламушлар юрак гомогенатида кузатилди (7-расм, А ва Б). 7-расмдан кўринишича, экспериментал миокардитда eNOS фаоллиги ингибирланиши 21% ни ташкил қилди ва iNOS миқдорини деярли икки мартабага ошиб кетиши қайд этилди.

Тадқиқотларнинг бу сериясида олинган натижаларимиз адабиётдаги маълумотларга мос келади (Schrör K., Rauch В.Н.2015, Costa А.С. et al.2017, Hennekens С.Н. et al. 2010).



7 - расм. Миокардитли каламушлар юрак гомогенатида эндотелиал NO-синтаза (eNOS) фаоллиги (А) ва индуцибел NO-синтаза (iNOS) миқдорига (Б) ГЛАС ва аспириини таъсири(\*P<0,05;\*\*P<0,01; n=7).

Келтирилган муаллифларнинг фикрига кўра, эндотелиал ва индуцибел NO - синтазалар фаоллиги ўзгаришининг сабаби ГЛАС таркибидаги ацетил салицил кислота таъсирида ферментлар молекулалари ацетилрланишида бўлиши мумкин. Юрак-томир тизимига аспириини кичик миқдордаги дозалари (100-300 мг/суткада) таъсири амалга ошади ва бунда асосан молекуляр нишонларнинг ацетилрланиш жараёнлари содир бўлади (Schrör K., Rauch В.Н.2015). Глицирризин кислотанинг аспириин билан комплекс ҳосил бўлиши натижасида препаратнинг самараси янада ҳам яққолроқ намоён бўлади. Адабиётдаги маълумотларга кўра глицирризин кислотани ўзи юрак хужайраларига ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган (Толстикова Г.А. ва бошқ. 2007).

Бир қатор муаллифлар фикрича (Kawai С.2006, Kuhl U.2009, Агеев Ф.Т. ва ҳаммуал. 2001) юрак ҳасталигида эндотелиал NO-синтазанинг ингибрланиши билан бир вақтда индуцибел NO-синтаза фаоллиги рағбатлантириши кўрсатилган. Миокардитларда яллиғланиш цитокинлари iNOSни экспрессиясини ошириб, азот оксиди миқдорини кўпайтиради, натижада ошиб кетган NO миокардга захарли таъсир кўрсатади ва юрак хужайраларида яллиғланиш жараёни кучайиши, юрак мушагида ремоделирланиш кузатилади ва сурункали юрак етишмовчилиги юзага келади. Сурункали юрак етишмовчилиги билан ҳасталанган беморларни биопсия материалида iNOS миқдори ошиб кетиши ва eNOS фаоллиги пасайиши аниқланган (Ивашкин В.Т. ва бошқ. 2001). Миокардитда оксидатив стресс шароитида ошиб кетган азот оксиди бошқа эркин радикаллар билан мулоқотга киришиб, юрак ва томирлар хужайраларига салбий таъсир кўрсатади. Бу ҳолатларда ГЛАС препаратини ишлатилиши миокардитли

хайвонларнинг бузилган NO-эргик тизимида позитив ўзгаришларни амалга ошириши мумкин.

## ҲУЛОСАЛАР

1. *In vitro* ва *in vivo* шароитида ГЛАС тромбоцитларнинг АДФ-индуцирланган агрегация жараёни ва тромбоцитларини функционал фаоллигини пасайтириш хусусиятига эга эканлиги аниқланди.

2. ГЛАСнинг тромбоцитлар функционал ҳолатини ингибирлаш механизмида простаглицин иштирок этиши қайд этилди.

3. ГЛАС препарати миокардитли каламушлар қон плазмаси, юрак гомогенати ва митохондрияларида антиоксидант фаолликни намоён қилди.

4. Миокардитли ҳайвонлар юрак митохондрияларида оксидланувчи фосфорланиш жараёнини сусайиши ҳамда нафас олиш занжири ферментлари–сукцинат дегидрогеназа ва ротенонга сезгир НАДН-дегидрогеназа ингибирланиши кузатилди.

5. Адреналинли миокардит модели каламушлар қон плазмаси ва юрак гомогенатида азот оксиди метаболитлари кўпайиб кетиши индуцибел NO–синтаза миқдорини ошиб кетиши эвазига амалга ошиши аниқланди.

6. ГЛАСнинг 2,5 мг/кг дозаси таъсирида миокардитли ҳайвонлар митохондрияларининг функционал ҳолати ва нафас олиш ферментларининг фаоллиги тикланиши ҳамда индуцирланган NO-синтаза ва ошиб кетган азот оксиди метаболитлари миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига яқинланиши қайд этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И  
БИОХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА УЗБЕКИСТАНА**

---

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА**

**ЮНУСОВА МУСЛИМА ХАЛМАТОВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ**

**03.00.01-Биохимия**

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

**Ташкент – 2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2019.2.PhD/B293

Диссертационная работа выполнена в Национальном Университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, английский, русский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ibb-nuu.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Далимова Сурайё Нугмановна**  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Юлдашев Носиржон Мухамеджанович**  
доктор биологических наук, профессор

**Хаджиметов Абдугофур Ахатович**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентская Медицинская Академия**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. 246-68-96.).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (регистрационный номер №\_\_). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года  
(реестр протокола рассылки № «\_\_» от \_\_\_\_\_ 2022).



**Сабилов Равшан Заирович**  
Председатель Научного совета  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

**Позилев Маъмуржон Комилжонович**  
Ученый секретарь Научного совета  
по присуждению ученых степеней, д.б.н

**Кадирова Дилбар Адуллаевна**  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Заболевания сердечно-сосудистой системы являются актуальной проблемой кардиологии во всем мире, среди них миокардит занимает особое место. Миокардит – это воспалительное заболевание сердечной мышцы, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, химических и физических факторов. Развитие гипоксии при этой патологии, возникающее в результате спазма сосудов является основной причиной развития последующей сердечной недостаточности. Создание лекарственных препаратов для лечения различных форм сердечно-сосудистой патологии и выяснение механизма их действия представляет собой важную задачу.

Во многих научных лабораториях мира, изучающих различные заболевания сердечно-сосудистой системы и способы их лечения интенсивно исследуются соединения, влияющие на клетки сердечной мышцы и эндотелий кровеносных сосудов. Успехи в разработке новых лекарственных средств связаны не только с синтезом новых химических соединений, но и, в значительной степени, с улучшением свойств существующих препаратов, в том числе, путем создания новых лекарственных форм с направленной доставкой к органу-мишени. Одним из перспективных подходов в разработке подобных лекарственных форм является связывание действующего вещества в молекулярный комплекс с растительными углеводсодержащими метаболитами, которые обеспечивают защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме и улучшают его транспорт через биологические мембраны. В последние годы наиболее изученным в качестве комплексирующего растительного углеводсодержащего метаболита являются дитерпеноиды.

В последние годы, в нашей республике большое внимание уделяется исследованиям, направленным на создание новых лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе местного растительного сырья. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по «Дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешёвыми и качественными лекарственными средствами»<sup>1</sup>. В реализации поставленных задач особую роль играют исследования, направленные на установление механизмов фармакологического действия биологически активных соединений растительного происхождения и создания на их основе нового поколения лекарственных средств для профилактики и лечения ССЗ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики

---

<sup>1</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». № УП-4947.

Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 г № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и Постановлении Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2019 г № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В различных научных лабораториях мира ведутся исследования, посвященные выявлению и характеристике фармакологических эффектов биологически активных соединений растительного происхождения. В США, отделе медицинской физиологии научного центра здравоохранения Техасского университета ведутся исследования по изучению кардиотропных эффектов алкалоидов, выделенных из различных растений. В отделе физиологии Австралийского Университета Монаша определено большое количество различных алкалоидов, обладающих широким спектром инотропных эффектов. Кардиопротекторные свойства растительных алкалоидов и флавоноидов интенсивно изучаются в отделе сердечно-сосудистой и торакальной хирургии высшей медицинской школы Японского Университета Хоккайдо.

В странах СНГ изучаются фармакологические свойства растительных соединений в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической Академии, в Белгородском государственном национальном исследовательском университете, Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, в национальном научном центре кардиологии НАМН Украины.

В нашей Республике большой вклад в создании лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний внесли сотрудники Института химии растительных веществ АН РУз, которыми из различных растений выделено большое количество алкалоидов, терпеноидов обладающих кардиопротекторной и инотропной активностью. В Институте Биоорганической химии АН РУз в течении многих лет проводятся исследования по синтезу и изучению супрамолекулярных комплексов на основе растительных соединений и известных лекарственных препаратов. Интенсивные исследования механизма действия растительных соединений ведутся в Институте Биофизики и биохимии при НУУз имени Мирзо Улугбека.

**Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа.** Диссертационная работа выполнена в рамках научного

направления Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека «Исследование влияния биологически активных соединений на метаболизм клетки» (2010-2022) и научного проекта ОТ-Ф6-2 «Исследование биохимических механизмов взаимодействия некоторых супрамолекулярных комплексов на основе полифенолов с митохондриями головного мозга крыс» (2017–2020).

**Целью исследования** является изучение механизма действия супрамолекулярного комплекса (ГЛАС), на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и некоторые биохимические процессы, протекающие в кардиомиоцитах крыс на модели миокардита.

**Задачи исследования:**

Изучение влияния комплекса ГЛАС на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз крыс и кроликов;

Исследование влияния ГЛАС на процессы перекисного окисления в плазме крови, гомогенате и митохондриях сердца крыс при миокардите;

Изучение влияния препарата ГЛАС на дыхание и окислительное фосфорилирование, а также активность ферментов в митохондриях сердца миокардитных крыс;

Исследование влияния ГЛАС на NO-эргическую систему плазмы крови и клетки сердца при миокардите.

**Объектом исследования** являются плазма крови крыс и кроликов, а также гомогенат, митохондрии **клеток** сердечной мышцы крыс и препараты ГЛАС, аспирин.

**Предметом исследования** являются определение антиоксидантной активности препарата ГЛАС и препарата сравнения - аспирин, а также их влияния на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз крыс, на функциональное состояние митохондрий сердца крыс и активность NO-эргической системы.

**Методы исследования.** В диссертационной работе использованы современные биохимические методы исследования, как дифференциальное центрифугирование, полярографические, спектрометрические, иммуноферментные и другие. Полученные результаты статистически обработаны с использованием компьютерной программы Origin Pro 8.6.

**Научная новизна исследования** состоит в следующем:

выяснено, что механизм действия ГЛАС на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз связан с наблюдающимся за короткое время уменьшением общего количества, снижением адгезии и агрегации тромбоцитов;

установлено, что ГЛАС обладает выраженным антиоксидантным действием, проявляющимся на тромбоцитах крови, гомогенате и митохондриях сердечной мышцы крыс;

выяснено, что экспериментальный миокардит у крыс сопровождается снижением функциональной активности митохондрий и ингибированием ферментов дыхательной цепи. Введение ГЛАС таким животным приводит к восстановлению изученных показателей;

обнаружено, что при экспериментальном миокардите увеличение метаболитов оксида азота в крови и сердечной мышце крыс происходит за счёт повышения активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Под действием ГЛАС происходит уменьшение метаболитов оксида азота и снижение активности фермента NO-синтазы (iNOS);

показано, что ГЛАС превосходит коммерческий препарат аспирин, как по проявлению терапевтического эффекта, так и по преимуществу в широте терапевтического действия.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Доказано, что супрамолекулярный комплекс ГЛАС обладает антиоксидантной активностью, способностью восстанавливать функциональное состояние и активность ферментов дыхательной цепи митохондрий клеток сердечной мышцы, а также нормализовать NO-эргическую систему миокарда и кровеносных сосудов при экспериментальном миокардите.

На основе ГЛАС могут быть созданы лекарственные средства, обладающие кардиопротекторной и кроверазжижающей способностью.

**Достоверность результатов** исследования обоснована использованием современных биохимических и методов. Достоверность полученных результатов обсуждены на Республиканских и международных конференциях и публикация результатов исследования в рецензируемых научных журналах. Выводы по работе сделаны с использованием современных методов статистической математики.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что наряду с антиоксидантной активностью комплекса ГЛАС на тромбоцитах экспериментальных животных, гомогенате клеток миокарда и митохондриях, он способен регулировать NO-эргическую систему кардиомиоцитов и сосудов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в фармакодинамической коррекции энергетической и ферментативной активности митохондрий при миокардитах и других заболеваниях сердца под влиянием супрамолекулярного комплекса ГЛАС и нормализации системы оксида азота, что позволяет рекомендовать ГЛАС при создании эффективного кардиопротекторного препарата.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов исследования по определению антиоксидантной активности природных соединений, полученных из местных растений даёт возможность:

изучение влияния супрамолекулярного комплекса (ГЛАС), созданного на основе глицирризиновой кислоты и аспирина, использовано при определении влияния (ГЛАС) препарата на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз крыс и кроликов в фундаментальном проекте ФА-А11-Т070 «Создание эффективных иммуномодуляторов на основе местного сырья» (справка Академии Наук Республики Узбекистан от 25 января 2022 года №

4/1255-175). В результате появилась возможность изучения влияния препарата ГЛАС на дыхание, процессы окислительного фосфорилирования и активность ферментов митохондрий кардиомиоцитов;

определение влияния супрамолекулярного комплекса ГЛАС, созданного на основе растительных природных соединений (глицирризиновой кислоты) и аспирина, на процессы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза путём ослабления агрегации и адгезии тромбоцитов использовано в проекте ПЗ-201 709302112 «Скрининг антигипоксантных свойств проантосианидинов, выделенных из местного растительного сырья, как перспективных регуляторов метаболизма» (справка Министерства Инновационного развития Республики Узбекистан № 02-02/1351 от 11.03.2022 года) для определения антиоксидантных свойств ГЛАС в плазме крови, гомогенате сердца и митохондриях животных. В результате комплекс ГЛАС показал возможность восстановления некоторых патологических процессов в клетках сосудов и сердца при сердечных заболеваниях.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 3 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, из них 3 в зарубежных и 2 в отечественных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, триглав, заключительной части, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенных научных исследований, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и деятельности миокарда при различных сердечно-сосудистых заболеваниях**» проведен анализ литературных данных, посвященных изучению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, роли системы оксида азота при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В этой же главе приводятся сведения о механизме действия различных лекарственных препаратов, способных корректировать изменения в сосудах и клетках

сердечной мышце при различных патологиях миокарда. Критический анализ существующих литературных данных по этим вопросам помогли правильно сформулировать цель и задачи данного исследования.

Во второй главе диссертации, названной **«Материалы и методы по оценке изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и клеток сердечной мышцы»** полностью описаны объект, материалы и методы исследования. В частности, изучено действие ГЛАС и препарата сравнения аспирина на ретракцию сгустка, адгезию и агрегацию тромбоцитов в плазме крови и в плазме богатой тромбоцитами крыс и кроликов.

На модели “адреналинового миокардита” у крыс в плазме крови, гомогенате и митохондриях сердечной мышцы определяли интенсивность ПОЛ. Из сердечной мышцы интактных и модельных крыс митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования, полярографическим методом определяли дыхание и окислительное фосфорилирование, активность ферментов дыхательной цепи. К крови и гомогенату сердечной мышцы модельных и интактных животных определяли количество метаболитов оксида азота и с помощью иммуноферментного анализа активность и содержание эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы.

В экспериментах, посвященных фармакокоррекции миокардита использованы супрамолекулярный комплекс моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с ацетилсалициловой кислотой (ГЛАС), синтезированный в институте Биоорганической химии АН РУз и препарат сравнения аспирин (Байер).

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Влияние препарата ГЛАС на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и клеток сердечной мышцы в опытах *in vitro* и *in vivo*»** приводятся результаты, полученные при изучении влияния комплекса ГЛАС и препарата сравнения аспирина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз крыс и кроликов в опытах *in vitro* и *in vivo*.

*Влияние ГЛАС и аспирина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз крыс и кроликов в опытах *in vitro* и *in vivo*.*

В предварительных экспериментах с помощью пробирочных методов было установлено, что ГЛАС обладает отчетливо выраженным антикоагулирующим действием на кровь и плазму кроликов.

Поскольку тромбоциты и их функциональная активность является одним из главных составляющих частей в образовании тромбов в микро сосудах, целью следующего этапа исследований было изучение влияния ГЛАС на агрегацию тромбоцитов в опытах *in vitro*. С целью выяснения антиагрегантного действия ГЛАС изучили его влияние на АДФ – индуцированную агрегацию тромбоцитов. Опыты проводились на плазме богатой тромбоцитами, выделенной из кроликов (ПБТ). ГЛАС и аспирин добавляли в ПБТ в концентрации  $10^{-2}$  и  $10^{-3}$  мг/мл. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Из представленных данных видно, обе исследованные концентрации аспирина замедляют процесс агрегации тромбоцитов в 2-3 раза соответственно. В экспериментах, когда вместо аспирина использовали ГЛАС АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов увеличивалось в 2-2,5 раза, соответственно по сравнению с аспирином и 5-6 раз по сравнению с контролем.

**Таблица 1**

**Влияние ГЛАС и аспирина в опытах *in vitro* на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитлар (n=6;M±m)**

Препаратлар	10 <sup>-2</sup> мг/мл		10 <sup>-3</sup> мг/мл	
	Агрегация,сек	%	Агрегация,сек	%
Контроль	15 ± 1,2	100	15 ± 1,2	100
Аспирин	30 ± 2,5*	200	45 ± 3,6*	300
ГЛАС	75 ± 6,8*	500	90 ± 8,7*	600

\*P < 0,01 по отношению к контролю

Анализ литературных данных, посвященных лекарственными средствами, обладающим антиагрегантным действием, показывает, что многие из них, считавшиеся «перспективными» на стадии доклинических испытаний оказались эффективными только в условиях *in vitro* и не оказывали достаточного антикоагулянтного действия в условиях целого организма. В связи с этим предстояло выяснить, сохраняется ли антиагрегантный эффект ГЛАС при внутривенном введении его в организм экспериментальных животных. В следующей серии экспериментов на кроликах изучали влияние ГЛАС на функциональную активность тромбоцитов. Первоначально мы провели скрининг различных доз ГЛАС (2,5; 5,0; 10,0 мг/кг) по их влиянию на функциональную активность тромбоцитов. Среди изученных доз ГЛАС наиболее эффективной оказалась доза равная 2,5 мг/кг. В последующих экспериментах мы исследовали влияние этой дозы на различные показатели. В таблице 2 приведены результаты влияния 2,5 мг/кг ГЛАС и малой терапевтической дозы аспирина на функциональное состояние тромбоцитов кроликов. Действие препарата изучали в динамике: исходные показатели, через 30, 60, 120 и 180 минут с начала введения препарата. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что в первые 30-60 минут после введения кроликам ГЛАС количество тромбоцитов меняется незначительно и только к 120 минуте наблюдается некоторое снижение количества тромбоцитов. В последующие сроки после введения препарата сниженное количество тромбоцитов восстанавливается и даже незначительно увеличивается. В этой же серии экспериментов мы изучали влияние ГЛАС на адгезию тромбоцитов, которая после введения ГЛАС на 30-120 минутах снижалась на 33-46%. О влиянии препарата ГЛАС на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз можно судить и по изменению времени ретракции сгустка: после введения препарата на 60–180 минуты она удлиняется на 25-100%.

Таблица 2

**Влияние ГЛАС в дозе 2,5 мг/кг на количество тромбоцитов и их функциональную активность (n=8; M±m)**

Показатели	Время после введения препарата (мин.)				
	Исход	30	60	120	180
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	240 ± 14	220* ± 10	215*±12	185*±15	266 ±10
Ретракция сгустка, мин	16 ± 1,0	20* ± 1,4	20* ±1,4	30* ±1,6	32* ±1,5
Адгезия тромбоцитов, %	29 ± 1,0	15,5*±1,2	19,0*±2,0	16,3*±1,4	17* ±1,2
Спонтанная агрегация, %	33,4 ± 2,4	10,0*±1,1	16,3*±1,4	18* ±1,4	19* ±2,0

\*P < 0,05 по отношению к исходу

Аналогичные эксперименты проводились с использованием малой терапевтической дозы аспирина. Наблюдалось снижение процессов адгезии, агрегации, а также образование сгустка, количества тромбоцитов при использовании аспирина в дозе 50 мг/кг. Несмотря на одинаковое действие аспирина и препарата ГЛАС на функциональное состояние тромбоцитов, известно большая разница в использованных дозах. Эффективная доза ГЛАС составила 2,5 мг/кг, которая в 20 раз меньше малой терапевтической дозы аспирина.

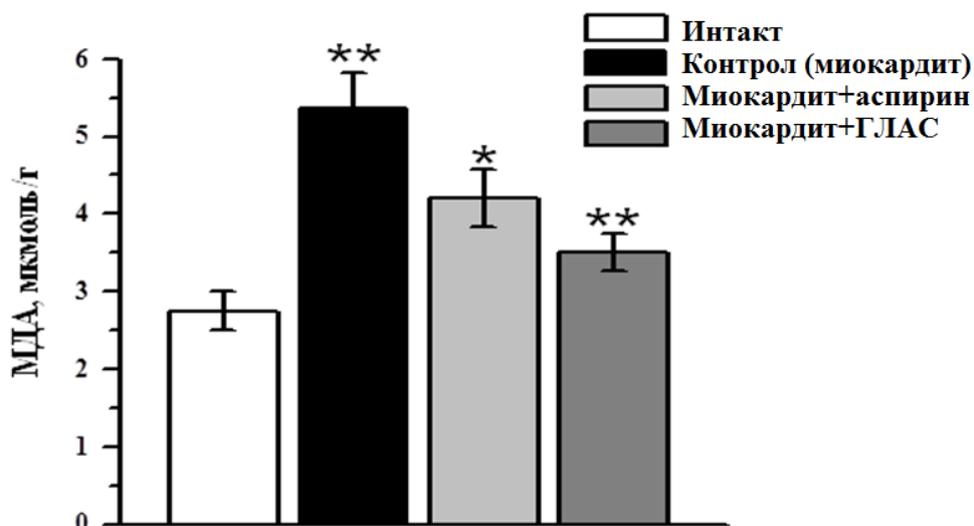
На основании вышеприведенных данных можно утверждать, супрамолекулярный комплекс ГЛАС в дозе 2,5 мг/кг обладает способностью оказывать влияние на функциональное состояние тромбоцитов кроликов путем снижения их агрегационной способности, удлинения времени образования сгустка, не изменяя при этом количества тромбоцитов.

*Влияние супрамолекулярного комплекса ГЛАС и аспирина на процессы ПОЛ в клетках сердечной мышцы миокардитных крыс.*

Из литературных данных известно, что основным источником энергии в миокарде являются свободные жирные кислоты и глюкоза, на окисление которых затрачивается около 70 и 30% кислорода, потребляемого сердцем. В условиях недостаточного поступления кислорода (гипоксии) в миокарде происходит накопление недоокисленных продуктов свободных жирных кислот, являющихся основным субстратом для свободнорадикальных реакций, что в итоге приводит к повреждению мембраны клеточных структур и самого кардиомиоцита (Меерсон Ф.З.1984, Царук А.В.2012, Rocha V.M. et al.2018). Кроме этого, при гипоксии в результате неполного восстановления кислорода нарушается деятельность дыхательной цепи митохондрий, что приводит к образованию супероксид радикалов.

В связи с вышесказанным очередным этапом наших работ явилось исследование ПОЛ в гомогенате клеток сердечной мышцы крыс на модели адреналинового миокарда. Об интенсивности ПОЛ судили по количеству

образовавшегося вторичного продукта ПОЛ – МДА. Данные представлены на рис.1.

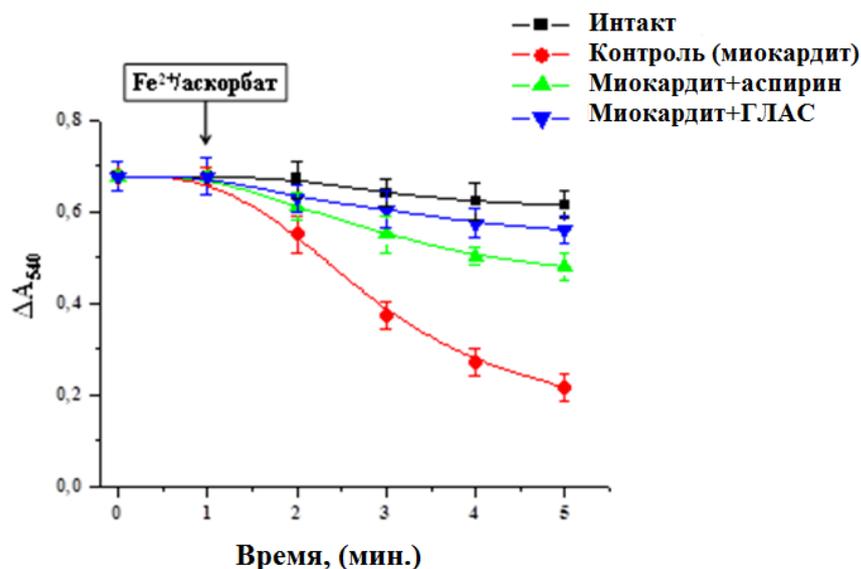


**Рисунок 1. Влияние ГЛАС и аспирина на содержание МДА продукта ПОЛ в гомогенате сердца крыс при экспериментальном миокардите (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=8)**

Как видно из рисунка 1 при адреналиновом миокардите в гомогенате клеток сердечной мышцы содержание МДА возрастает на 95% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует об интенсификации процесса ПОЛ в клетках миокарда при влиянии адреналина. Введение миокардитным животным комплекса ГЛАС и аспирина в течение 7 дней приводило к снижению содержания МДА на 68 и 43% соответственно в кардиомиоцитах, причем ГЛАС более эффективно снижает образование МДА по сравнению с аспирином. Для большей убедительности мы провели серию экспериментов в которых исследовали ПОЛ в мембранах митохондрий, вызванных  $Fe^{2+}$ +аскорбатом. Данные представлены на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, в случае когда в среде инкубации присутствует  $Fe^{2+}$ +аскорбат процесс ПОЛ резко интенсифицируется, в результате чего нарушаются барьерные функции митохондрий и увеличивается их объем по сравнению с контролем. Как видно из рисунка 2, набухание митохондрий сердечной мышцы миокардитных крыс при действии  $Fe^{2+}$ +аскорбата по сравнению с интактными животными увеличивается в 7,2 раза, что свидетельствует об усилении процесса ПОЛ.

Коррекция обнаруженных нарушений с помощью ГЛАС и препарата сравнения аспирина способствовала ингибированию набухания митохондрий на 62,6% и 42,6% соответственно по сравнению с миокардитными крысами не получавшими эти препараты.



**Рисунок 2. Влияние ГЛАС и аспирина на вызванное  $Fe^{2+}$ +аскорбатом изменение объёма митохондрий сердца крыс при экспериментальном миокардите, вызванном адреналином (во всех положениях  $P < 0,05$ ;  $n = 6$ )**

Полученные в этой серии исследований результаты свидетельствуют, что ГЛАС и аспирин, обладающие антиоксидантными свойствами благотворно влияют на митохондрии сердечной мышцы крыс, что приводит к стабилизации и восстановлению липопротеидного слоя мембран митохондрий миокардитных животных. Так же как и в предыдущих экспериментах действие ГЛАС на изученные показатели по сравнению с аспирином оказалось более эффективным.

*Влияние ГЛАС и аспирина на функционально-энергетические параметры митохондрий сердечной мышцы миокардитных крыс.*

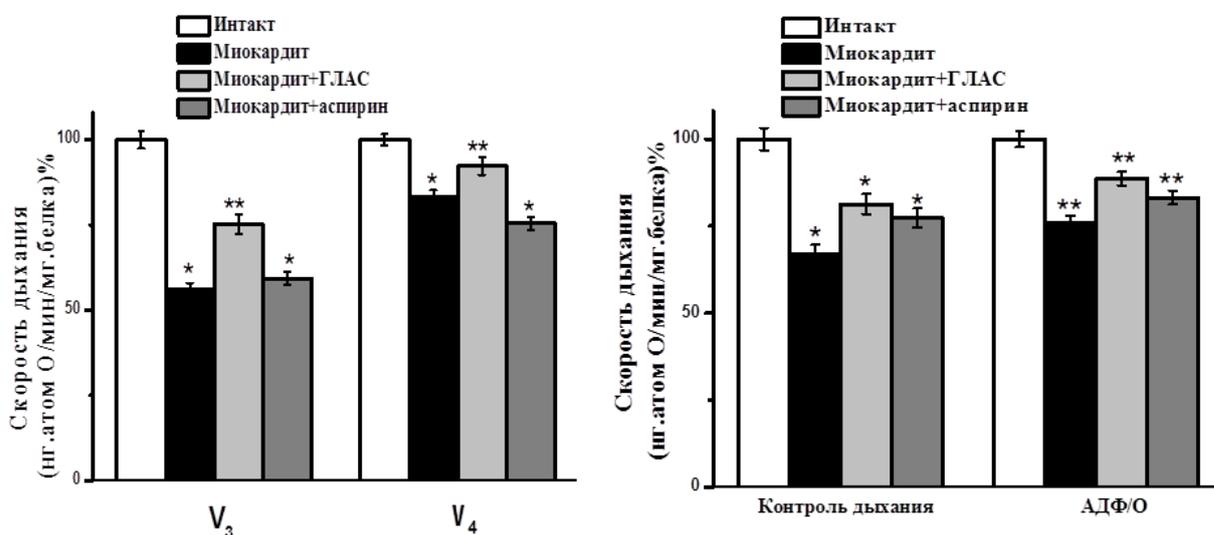
На следующем этапе наших исследований изучено функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов у миокардитных и интактных животных. Результаты приведены на рисунке 3.

В качестве субстрата окисления в экспериментах использовался сукцинат и малат. Митохондрии, выделенные из сердечной мышцы интактных животных характеризуется высокой сопряженностью и эффективностью процессов окисления и фосфорилирования при окислении сукцината и малата. При миокардите в митохондриях сердца наблюдается замедление дыхания, снижение эффективности фосфорилирования и дыхательного контроля (рисунок 3, А и Б). Так, скорость потребления кислорода в положении  $V_3$  (синтезирующем) достоверно снижается на 44% при использовании в качестве субстрата окисления сукцината (рисунок 3, А), изменения в положении  $V_4$  в свою очередь приводят к чувствительному снижению дыхательного контроля (ДК) и АДФ/О (рисунок 3, Б).

Введение миокардитным животным комплекса ГЛАС в дозе 2,5 мг/кг вызывало повышение скорости потребления кислорода в активном ( $V_3$ ) и отрегулированном ( $V_4$ ) состояниях на 23 и 19% по сравнению с модельными

животными. Аналогичные результаты были получены и при использовании в качестве субстрата окисления малата.

При введении в организм миокардитных крыс аспирина наблюдалось некоторое восстановление функционального состояния митохондрии кардиомиоцитов, но эффект аспирина на митохондрии был выражен значительно слабее.

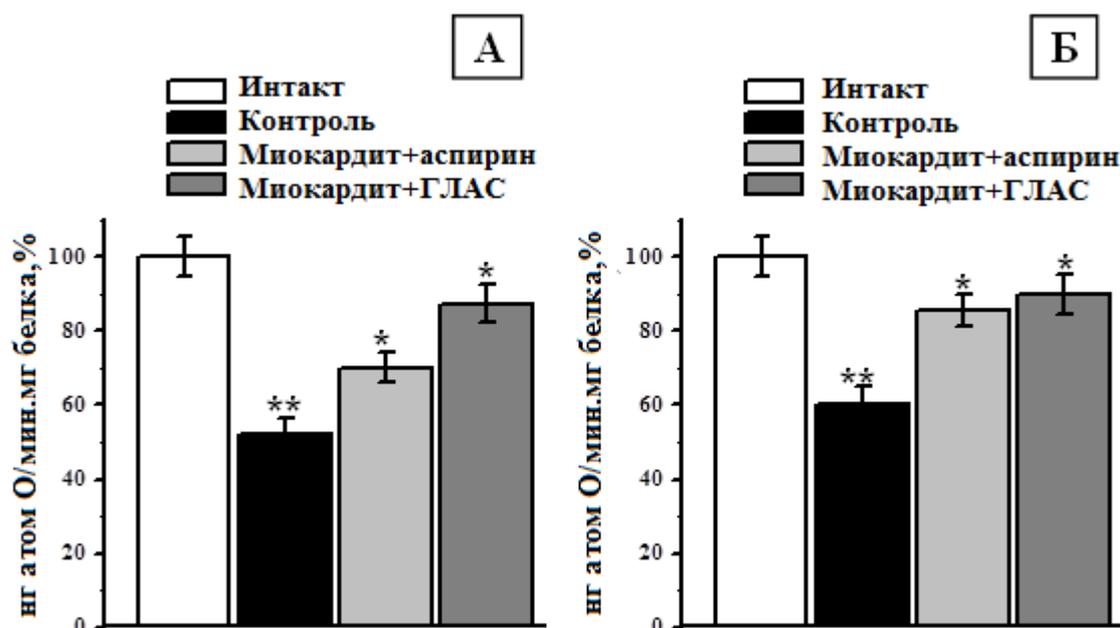


**Рисунок 3. Влияние ГЛАС и препарата аспирин на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий сердца крыс при экспериментальном миокардите, вызванном адреналином (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=6)**

В следующей серии экспериментов изучали изменения активности сукцинатдегидрогеназы и НАДН-дегидрогеназы, чувствительной к ротенону в митохондриях сердца миокардитных крыс и влияние ГЛАС и аспирина на активность этих дегидрогеназ в данных патологических условиях (рисунок 4, А и Б). Согласно полученным данным, активность сукцинат дегидрогеназы и ротенон-чувствительной НАДН-дегидрогеназы миокардитных животных снижается на 47,6% и 40,7% соответственно по сравнению с интактными животными. Введение препаратов аспирин и ГЛАС модельным крысам приводит к частичному восстановлению активности сукцинат дегидрогеназы на 17,7% и 35% (рисунок 4, А). Препарат ГЛАС, использованный в качестве стабилизирующего митохондрии агента, оказал положительное действие и на активность НАДН дегидрогеназы (рисунок 4, Б). Изученные препараты не восстанавливали активность ферментов до исходного состояния.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что при экспериментальном миокардите в митохондриях сердца крыс происходит снижение дыхания и процесса окислительного фосфорилирования, а также ингибирование ферментов дыхательной цепи. Ингибирование ферментов, очевидно, связано не только с нарушением окислительного фосфорилирования, но возможно и с увеличением образования в дыхательной цепи митохондрий под влиянием токсических доз адреналина больших количеств свободных радикалов. Исследованные

соединения – ГЛАС и аспирин, в разной степени оказывали стабилизирующее действие на активность ферментов.

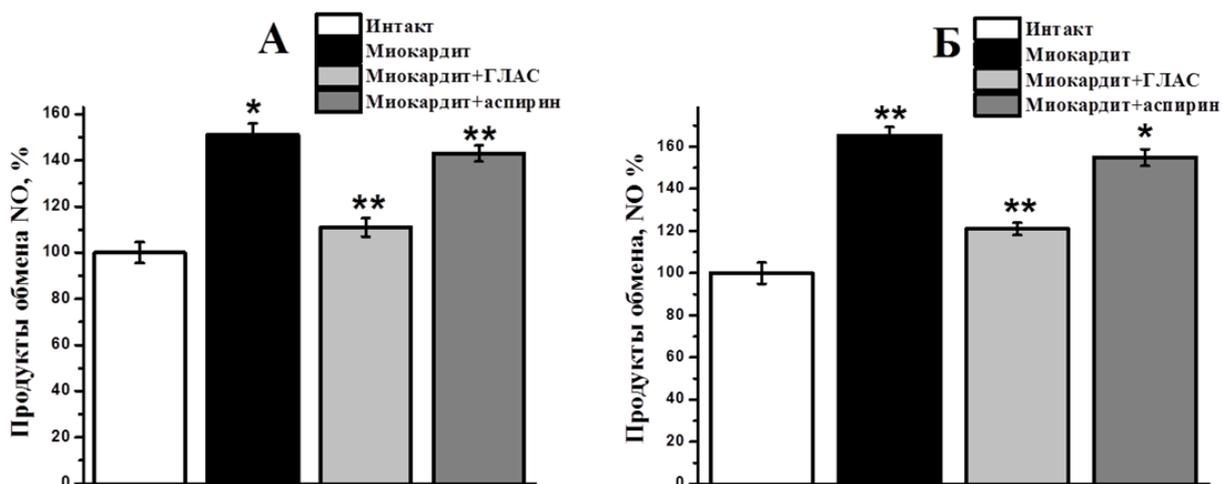


**Рисунок 4.** Влияние ГЛАС и аспирина на активность сукцинат дегидрогеназы (А) и ротенон-чувствительной НАДН-дегидрогеназы (Б) митохондрий сердца крыс при экспериментальном миокардите, вызванном адреналином (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n = 6$ )

В литературе существует большое количество публикаций посвященных роли оксида азота в регуляции тонуса сосудов (Treuer, A.V. 2015, Vandvik P.O. et al. 2012, Wu J et al. 2011). Оксид азота считается сигнальной молекулой. Он относится к факторам, контролирующим базальное артериальное давление и ток крови. При различных патологиях сердечно-сосудистой системы наблюдается дефицит или избыток этого соединения. Являясь важнейшим миорелаксирующим фактором уровень оксида азота может меняться и при миокардитах (Киричук В.Ф. 2008, Schrör K et al. 2015). Согласно литературным данным при миокардитах развивается острая гипоксия. В связи с этим при поиске кардиотонических соединений в первую очередь надо иметь в виду их влияние на оксид азота.

В этой серии исследований проводилось определение содержания оксида азота в крови и в клетках сердечной мышцы интактных и миокардитных крыс при влиянии на них комплекса ГЛАС и аспирина. Данные представлены на рисунке 5.

Из представленных на рисунке данных видно, что при миокардите содержание метаболитов оксида азота повышается на 51% в крови (рисунок 5, А) и 65% в клетках миокарда (рисунок 5, Б) экспериментальных животных. Эти данные свидетельствуют о том, что и в эндотелии и в кардиомиоцитах образуется большее количество оксида азота, чем необходимо для удовлетворения метаболических нужд организма.

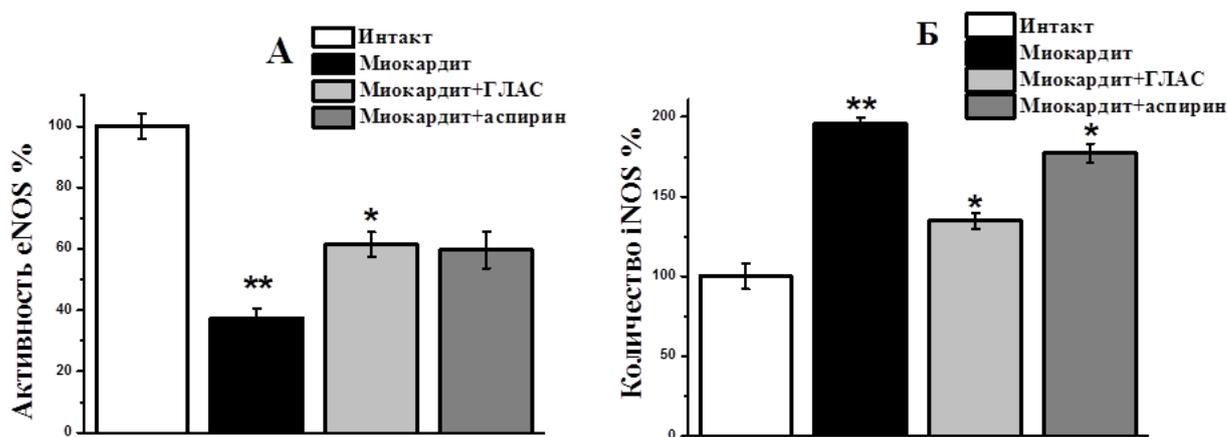


**Рисунок 5. Влияние ГЛАС и аспирина на содержание метаболитов NO (нитратов и нитритов) в плазме крови (А) и гомогенате сердца(Б) крыс при экспериментальном миокардите (\*P<0,05;\*\*P<0,01; n=7)**

В целях коррекции обнаруженного состояния миокардитные крысы получали ГЛАС и препарат сравнения аспирин. Как видно из рисунка, под действием ГЛАС и аспирина наблюдается снижение количество метаболитов NO. Под действием ГЛАС в крови уровень оксида азота снижается на 40% (рисунок 5, А) и на 44% в гомогенате сердца (рисунок 5, Б). Эффективность препарата сравнения аспирина, в данных экспериментах, оказалась ниже, чем эффективность ГЛАС, и содержание метаболитов оксида азота снизилось всего на 10% в крови и 11% в гомогенате сердца.

Из литературных данных известно, что в различных типах клеток существуют три изоформы синтазы оксида азота, участвующие в образовании NO: эндотелиальная форма (eNOS), нейрональная форма (nNOS), и индуцибельная форма (iNOS) (Strijdom, H.N. 2009, Aragon J.P. 2011). nNOS и eNOS являются мембраносвязанными ферментами и регулируют кардиомиоциты при физиологических состояниях, в то время как iNOS является растворимым энзимом, который демонстрирует более слабую выраженность при физиологических состояниях (F.R.Heinzelatall.2008). В клетках сердечной мышцы обнаружены все три изоформы NO-синтаз. Для выяснения вопроса о том за счет активации какого фермента в крови и в клетках сердца миокардитных крыс возрастает уровень оксида азота, мы в последующих экспериментах определяли активности eNOS и iNOS в плазме крови крыс при экспериментальном миокардите. Данные представлены на рисунке 6.

Из рисунка видно, что при адреналиновом миокардите активность эндотелиальной NO - синтазы подавляется на 37,6% (рисунок 6, А). Под влиянием ГЛАС активность фермента незначительно восстанавливается на 24%. Действие аспирина на этот фермент оказалось еще более слабым по сравнению с действием ГЛАС аспирин повышал активность eNOS на 17%.



**Рисунок 6. Влияние ГЛАС и аспирина на активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (А) и количества индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (Б) в плазме крови миокардитных крыс (\*P<0,05;\*\*P<0,01; n=7).**

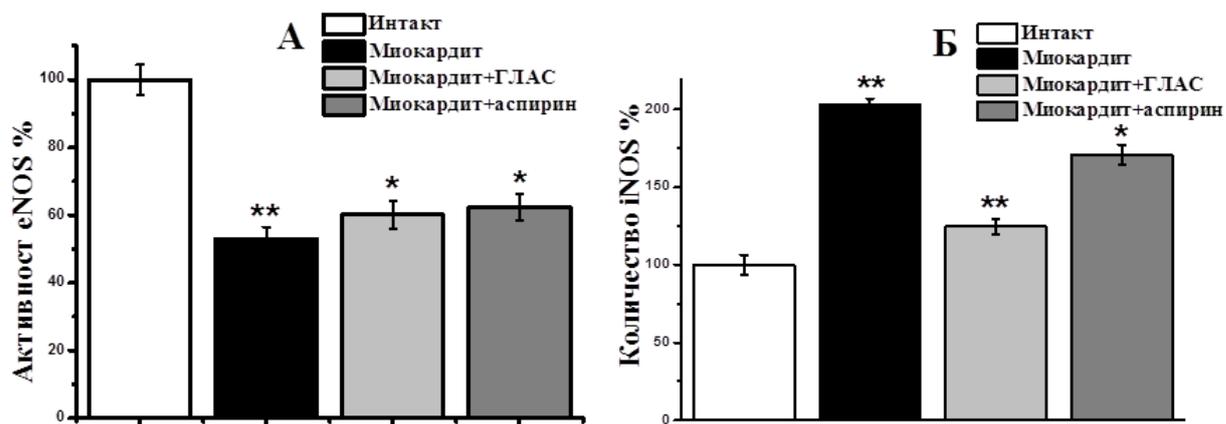
Определение содержания iNOS в этих же условиях (рисунок 6, Б) показало значительное повышение количества этого фермента при миокардите (на 95,5%). Эти данные указывают на то, что увеличение содержания метаболитов оксида азота при миокардите в плазме опытных крыс осуществляется, по видимому, за счет активации индуцибельной NO – синтазы. По существующему в литературе мнению, в регуляцию стимуляции iNOS вовлечены многие факторы, она экспрессируется в клетках эндотелия и макрофагах только при патологических процессах, прежде всего при воспалении (Bonafede R.W., Manucha 2018, Ewid M. 2020). Этот фермент участвует в синтезе провоспалительных цитокинов - фактора некроза опухоли ФНО, интерлейкина- $\beta$ . Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется также в сердце при инфаркте миокарда, миокардите, сердечной недостаточности (Massion P.B. 2003, Totzeck M.U.B. et al. 2017).

Коррекция обнаруженных изменений в активности iNOS – синтазы комплексом ГЛАС и аспирином показало, что под влиянием изученных соединений активность фермента снижается на 60 и 19% соответственно.

Такая же ситуация наблюдалась на гомогенате сердца миокардитных крыс (рисунок 7, А и Б). Как видно из рисунка 7, при экспериментальном миокардите ингибирование активности eNOS составила 21% и количество iNOS увеличилось почти в два раза.

Полученные в этой серии исследований результаты согласуются с данными литературы (Schrör K., Rauch V.H. 2015, Costa A.C. et al.2017, Hennekens C.H. et al. 2010). По мнению авторов этих исследований в основе влияния аспирина на активности эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз лежит по видимому, процесс ацетилирования фермента аспирином.

Его фармакологическое действие при применении малых (100-300 мг/сутки) доз на сердечно-сосудистую систему в значительной степени, если не полностью, связано с ацетилированием молекулярных мишеней (Schrör K., Rauch V.H. 2015).



**Рисунок 7. Влияние ГЛАС и аспирина на активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (А) и количества индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (Б) в гомогенате сердца миокардитных крыс (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=7)**

Образованный супрамолекулярный комплекс из аспирина и моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты повышает эффективность аспирина. В литературе имеются сведения о том что глицирризиновая кислота сама оказывает положительное влияние на клетки сердечной ткани (Толстикова Г.А. и др. 2007).

По мнению ряда исследователей (Kawai С.2006, Kuhl U.2009, Агеев Ф.Т и соавт. 2001) при патологии сердечно-сосудистой системы обнаружено ингибирование эндотелиальной NO-синтазы при одновременном повышении активности индуцибельной NO-синтазы. Известно, что при миокардитах провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию iNOS, что влечет за собой увеличение оксида азота, который в свою очередь оказывает токсическое действие на клетки миокарда, в которых процесс воспаления усиливается, наблюдается ремоделирование сердечной мышцы и начинается развитие сердечной недостаточности. В материалах биопсии больных с сердечной недостаточностью обнаружено увеличение количества iNOS и сниженная активность eNOS (Ивашкин В.Т. и др. 2001). При миокардитах, в условиях окислительного стресса образовавшиеся в больших количествах молекулы оксида азота могут взаимодействовать с другими свободными радикалами и оказывать вредное воздействие на клетки сердца и сосудов. Использование ГЛАС в этих условиях, способствует позитивным изменениям в нарушенной NO- эргической системе клеток сердца и сосудов миокардитных крыс.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что ГЛАС в опытах *in vitro* и *in vivo* снижает АДФ-индуцированную агрегацию и функциональную активность тромбоцитов.
2. Показано в механизме ингибирования ГЛАС функциональной активности тромбоцитов принимает участие простагландин.

3. Установлено, что в плазме крови, гомогенате и митохондриях миокардитных крыс ГЛАС проявляет антиоксидантную активность.

4. Обнаружено снижение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, а также ингибирование ферментов дыхательной цепи-сукцинатдегидрогеназы и ротенон чувствительной НАДН-дегидрогеназы при миокардите.

5. Установлено, что повышение оксида азота в крови и гомогенате миокардитных крыс, осуществляется за счет стимуляции индуцибельной формы (iNOS) NO- синтазы.

6. Установлено, что ГЛАС в дозе 2,5 мг/кг способен восстанавливать функциональное состояние, активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, а также снижать активность индуцибельной NO-синтазы и содержания метаболитов обмена оксида азота при миокардитах.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND  
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

---

**INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY**

**YUNUSOVA MUSLIMA KHALMATOVNA**

**STUDY OF THE EFFECT OF NATURAL COMPOUNDS ON THE  
CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS WITH EXPERIMENTAL  
MYOCARDITIS**

**03.00.01 – Biochemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2022**

**The title of the dissertation of PhD has been registered with number B2019.2.PhD/B293 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation has been prepared at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three (Uzbek, English and Russian (Resume)) languages has been placed on the website of the Scientific Council ([www.ibb-nuu.uz](http://www.ibb-nuu.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific supervisor:** **Dalimova Surayyo Nugmanovna**  
doctor of biological sciences, professor

**Official opponents:** **Yuldashev Nosirjon Mukhamedjanovich**  
doctor of biological sciences, professor

**Xajimetov Abdugofur Akhatovich**  
doctor of biological sciences, professor

**Leading organization:** **Tashkent Medical Academy**

The dissertation will be defended on \_\_\_\_\_ 2022 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 at the Institute of Biophysics and Biochemistry, at the National University of Uzbekistan at the following address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № \_\_\_\_). Address: 100174, Tashkent city, Olmazor district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96. e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022.  
(Protocol at the register № \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022).



**Sabirov Ravshan Zairovich**  
Chairman of the Scientific Council Awarding  
Scientific Degrees, D.B.Sc., academician

**Pozilov Mamurjon Komiljonovich**  
Scientific secretary the Scientific Council Awarding  
Scientific Degrees, D.B.Sc.

**Kadirova Dilbar Abdullaevna**  
Chairman of the academic seminar under the  
Scientific Council Awarding Scientific Degrees, D.B.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the research work** is to study the mechanism of action of the supramolecular complex (GLAS) on vascular-platelet hemostasis and some biochemical processes occurring in rat cardiomyocytes on a model of myocarditis.

**The object of study** is the blood plasma of rats and rabbits, as well as the homogenate, mitochondria of the heart muscle of rats and preparations of GLAS, aspirin.

**Scientific novelty of the research work** is as follows:

it was established that the mechanism of action of GLAS on vascular-platelet hemostasis is associated with a decrease in the total number observed in a short time, a decrease in platelet adhesion and aggregation;

it was found that GLAS has a pronounced antioxidant effect, which manifests itself on blood platelets, homogenate and mitochondria of the heart muscle of rats;

it was found that experimental myocarditis in rats is accompanied by a decrease in the functional activity of mitochondria and inhibition of respiratory chain enzymes. The introduction of GLAS to such animals leads to the restoration of the studied parameters;

it was found that in experimental myocarditis, an increase in nitric oxide metabolites in the blood and heart muscle of rats occurs due to an increase in the activity of inducible NO synthase (iNOS). Under the action of GLAS, there is a decrease in nitric oxide metabolites and a decrease in the activity of the NO-synthase enzyme (iNOS);

it has been shown that GLAS is superior to the commercial drug aspirin, both in terms of the manifestation of the therapeutic effect, and predominantly in the breadth of the therapeutic action.

**Implementation of the research results.** Based on the results of the study to determine the antioxidant activity of natural compounds obtained from local plants, it became possible:

study of the effect of a supramolecular complex (GLAS) created on the basis of glycyrrhizic acid and aspirin was used to determine the effect (GLAS) of the drug on vascular-platelet hemostasis in rats and rabbits in the fundamental project FA-A11-T070 "Creation of effective immunomodulators based on local raw materials" (certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated January 25, 2022 No. 4/1255-175). As a result, it became possible to study the effect of the GLAS preparation on respiration, the processes of oxidative phosphorylation, and the activity of cardiomyocyte mitochondrial enzymes;

determination of the effect of the GLAS supramolecular complex, created on the basis of natural plant compounds (glycyrrhizic acid) and aspirin, on the processes of vascular-platelet hemostasis by weakening platelet aggregation and adhesion was used in the project PZ-201 709302112 "Screening of the antihypoxant properties of proanthocyanidins isolated from local plant materials, as

promising regulators of metabolism” (certificate of the Ministry of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan No. 02-02/1351 dated March 11, 2022) to determine the antioxidant properties of GLAS in blood plasma, heart homogenate and animal mitochondria. As a result, the GLAS complex showed the possibility of restoring some pathological processes in the cells of blood vessels and the heart in case of heart diseases.

**The structure and volume of the thesis.** The dissertation consists of introduction, three chapters, conclusion and list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Умарова Г.Б., Мухамаджонова Г.М., Юнусова М.Х., Бурхонова М., Мардиева К., Далимова Д.Н. Турли ёшдаги каламушлар кони ва жигар митохондрияларида липидларнинг пероксидланиш жараёнига табиий бирикмаларнинг таъсири // ЎЗМУ хабарлари. – 2018. №3/1.– Б.88-90. (03.00.00 №9)

2. Далимова С.Н., Юнусова М.Х., Умарова Г.Б., Кузиев Ш.Н., Мухамаджанова Г.М., Зиямухамедова С.А., Хамроев С.Х. Изучение кардиопротекторных свойств препарата, созданного на основе местного растительного сырья // Журнал теоритической и клинической медицины. – 2020. №1. – С. 6-9. (03.00.00 №4)

3. Dalimova S., Kuziyev S., Umarova G., Mukhammadjonova G., Yunusova M., Khamdamova N., Eshboev F. Influence of the supramolecular complex of glycyrrhizic acid with quercetin on age-related functional changes in rat brain mitochondria // Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology. – 2020. V.21 – P. 63-73. (Scopus – CiteScore 0.2)

4. Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Умарова Г.Б., Мухамаджонова Г.М., Юнусова М.Х., Хамдамова Н.А., Мансурхонова С.Р. Влияние препаратов растительного происхождения на кальциевый гомеостаз митохондрий головного мозга крыс различного возраста // Universum: химия и биология (Россия): – 2020. – №78(12). – С.22-26. (02.00.00 №2)

5. Юнусова М.Х., Позиллов М.К., Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Умарова Г.Б., Мухамаджонова Г.М., Гафуров М.Б., Хамроев С.Х., Хамдамова Н.А., Дадахонова М.Б., Мухамедова М.Дж. Изучение влияния супрамолекулярных комплексов на процессы перекисного окисления липидов и активность митохондриальных ферментов клеток сердечной мышцы при экспериментальном миокардите // Universum: химия и биология (Россия): – 2020. – №88(10). – С.38-44. (02.00.00 №2)

**II бўлим (II часть; Part II)**

6. Dolimova S.N., Umarova G.B., Mukhamadzhonova G.M., Kuziev Sh.N., Yunusova M.K. Influence of supramolecular complexes, synthesized on the basis of natural compounds on the mitochondrial enzymes in rats of various ages //European science review. 2018, № 3–4.– P. 43-47.

7. Юнусова М.Х., Қўзиев Ш.Н., Мухамаджонова Г.М., Нодирхонова С.Н., Далимова С.Н., Мухамедова М.Ж. Ўсимлик табиатли дитерпеноидлар асосида яратилган препаратларнинг антиоксидант ва яллиғланишга қарши хусусиятлари // «Физик – кимёвий биологиянинг долзарб муаммолари»

мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. Тошкент 2015. – Б. 342-343

8. Долимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Мардиева К., Умарова Г.Б., Юнусова М.Х., Ибодуллаева М. Исследование механизма действия природных соединений на функциональное состояние митохондрий головного мозга крыс различного возраста // Республика илмий амалий анжумани материаллари. Гулистон 2018.–Б. 114 – 115

9. Юнусова М.Х., Умарова Г.Б., Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Мухаммаджонова Г.М., Ибодуллаева М., Мардонов Р.П. Кардиомиокардит каламушлар қони ва юрак митохондрияларида липидларнинг пероксидланиш жараёнига табиий бирикмаларнинг таъсири // «Табиий бирималар асосида дори воситалар» Халқаро илмий анжуманининг тезислар тўплами. Тошкент 2018. – Б. 92

10. Далимова С.Н., Юнусова М.Х., Кузиев Ш.Н., Мухаммаджанова Г.М. Исследование кардиопротекторных свойств супрамолекулярных соединений с глицирризиновой кислотой // «Инфекция, иммунитет и фармакология» Научно-практический журнал. 2019, №2-С. 315-316

11. Далимова С.Н., Юнусова М.Х., Умарова Г.Б., Выпова Н.Л., Хамдамова Н. Влияние соединений, содержащих глицирризиновую кислоту на сердечно сосудистую систему крыс // «Биофизика ва биокимёнинг ютуқлари ва истиқболлари» мавзусидаги институт Ёш олимларининг I илмий-амалий конференцияси Тошкент 2019. – Б. 25-26

12. Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Умарова Г.Б., Юнусова М.Х., Мухаммаджанова Г.М., Хамдамова Н.А. Турли ёшдаги каламушлар бош мияси митохондриялари нафас олиш ферментлари фаоллигига полифенол бирикмаларнинг таъсири // «Биофизика ва биокимё муаммолари - 2020» илмий конференция материаллари. Тошкент 2020 – Б. 66-67

13. Юнусова М.Х., Далимова С.Н., Умарова Г.Б., Кузиев Ш.Н., Мухаммаджанова Г.М., Хамдамова Н.А., Хамраев С.Х. Влияние растительных препаратов на процесс перекисного окисления липидов и агрегацию тромбоцитов при экспериментальном миокардите // Международная конференция “Наука и инновации” 26 ноября 2020 года – С. 269-271

14. Юнусова М.Х., Далимова С.Н., Кузиев Ш.Н., Умарова Г.Б., Хамроев С.Х. Миокардитли ҳайвонлар юрак хужайраларида липидларнинг пероксидланиш жараёни ва унга табиий бирикмалар таъсири // “Наука и инновации” халқаро конференция материаллар тўплами 26 ноябр 2020 йил – Б. 266-268

15. Юнусова М.Х., Позилов М.К., Умарова Г.Б., Мухаммаджонова Г.М., Тошпўлатова Д.Ш. Ўсимлик табиатли бирикмаларни экспериментал миокардит шароитида липидларининг  $Fe^{2+}$ +Аскорбат билан чақирилган

перекислиоксидланишига таъсирини ўрганиш // Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021 Илмий конференция материаллари 21 май 2021 йил – Б.135-136

16. Юнусова М.Х., Умарова Г.Б., Далимова С.Н., Хамроев С.Х., Дадахонова М. Экспериментал миокардитда азот оксиди метаболитларининг ўзгаришлари // Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021 Илмий конференция материаллари 21 май 2021 йил – Б.136-137

17. Dalimova S., Yunusova M., Umarova G., Kuziyev Sh., Mukhamadjonova G., Khamdamova N., Khamroyev S., Mukhamedova M., Dadakhonova M. Study of cardioprotective properties supramolecular compounds with glycyrrhizic acid // XI International Scientific Conference for Young Scientists, Graduates, Master and PhD Students «Actual Environmental Problems» December 2–3, 2021, Minsk, Republic of Belarus. – P. 46-47

18. Dalimova S., Kuziyev Sh., Umarova G., Mukhamadjonova G., Yunusova M., Khamdamova N., Khamroyev S., Mustafakulov M., Azimova D. Changes in the content of lpo products in a rat liver mitochondria of the "rapid aging" model and the effect of supromolecular compounds on them // XI International Scientific Conference for Young Scientists, Graduates, Master and PhD Students «Actual Environmental Problems» December 2–3, 2021, Minsk, Republic of Belarus. – P. 46

19. Kuziyev Sh., Dalimova S., Umarova G., Mukhamadjonova G., Yunusova M., Khamdamova N., Mustafakulov M., Khamroev S.. Study of the effect of preparations based on glycyrrhizic acid on nitric oxide in cardiomyocytes and blood of rats with experimental myocarditis // 2<sup>nd</sup> International Conference on Applied Biosciences (ICAB-2021) December 30-31, 2021, Karachi, Pakistan. – P. 105

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилди (23.05.2022 й.)