

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

АХМЕДОВА САИДАХОН ЭРГАШ ҚИЗИ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТДА КАЛАМУШ ЖИГАРИ
МИТОХОНДРИЯСИ ДИСФУНКЦИЯСИНИ КОРРЕКЦИЯЛАШНИНГ
ЯНГИ АСПЕКТЛАРИ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БУЙИЧА 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)

Ахмедова Саидахон Эргаш қизи Экспериментал гепатитда каламуш жигари митохондрияси дисфункциясини коррекциялашнинг янги аспекти 3	3
Ахмедова Саидахон Эргаш қизи Новые аспекты коррекции дисфункции митохондрий печени крыс при экспериментальном гепатите 21	21
Ahmedova Saidahon Ergash qizi New aspects of correction of dysfunction of rat liver mitochondria in experimental hepatitis 39	39
Эълон килинган ишлар руйхати Список опубликованных работ List of published works 43	43

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

АХМЕДОВА САИДАХОН ЭРГАШ ҚИЗИ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТДА КАЛАМУШ ЖИГАРИ
МИТОХОНДРИЯСИ ДИСФУНКЦИЯСИНИ КОРРЕКЦИЯЛАШНИНГ
ЯНГИ АСПЕКТЛАРИ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузурдаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/608 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетда бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.ibb-nuu.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Асраров Музаффар Исламович
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Насиров Кабил Эркинович
биология фанлари доктори, профессор

Хушматов Шунқор Садуллаевич
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Низомий номидаги Тошкент давлат педагогика университети

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти ҳузурдаги Илмий даражалар берувчи DSc.03/30.12.2019.B.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) 246-6896).

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; mamurjon2281@mail.ru.

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ кун тарқатилди.
(2022 йил «__» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).



Сабилов Равшан Заирович

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
б.ф.д., академик

Позилов Маъмуржон Комилжонович

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, б.ф.д.

Ахмеджанов Искандар Гулямович

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда жаҳонда кимё санотининг ривожланиши, қишлоқ хўжалиги, маиший кимёвий чиқиндиларнинг ортиб бориши ҳамда атроф-муҳитда захарли моддаларнинг кўпайиши жигар фаолиятига салбий таъсир кўрсатмоқда. Айниқса, ксенобиотиклар атроф-муҳитга зарарли таъсир этиб, организмга турли йўллар билан кириб, жигар хужайраларда физиологик ва биокимёвий жараёнларининг бузилишига олиб келмоқда. Жигар касалликларини, жумладан, токсик гепатитни (ТГ) даволаш гепатопротектор хоссасига эга бўлган ўсимлик моддаларига бўлган талабнинг ортишига олиб келмоқда. Шунга кўра, ТГда самарали гепатопротектор таъсирга эга бўлган биофаол моддаларни излаш ва уларнинг одам ҳамда ҳайвонларнинг организмга таъсир механизмларини аниқлаш, улар асосида самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Кейинги йилларда жаҳоннинг етакчи илмий марказларида жигар касалликларида митохондрия функциясининг бузилишларини аниқлаш ҳамда уларни ўсимлик моддалари билан коррекциялаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, жумладан, ТГда жигар митохондриyasi функционал бузилишларини тадқиқ қилишга, уларга антитоксик таъсир этувчи полифенол моддаларини аниқлаш ва гепатопротектор доривор воситаларни яратишга катта эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда жигар дисфункцияси билан боғлиқ патологияларнинг олдини олиш ва даволаш самарадорлигини оширишга эътибор берилмоқда. Бу борада, маҳаллий ўсимлик экстрактлари асосида гепатопротектор бирикмалар ажратиб олиш йўлга қўйилган ва организмга таъсир механизмлари аниқланган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «... илмий тадқиқот ва инновацион фаолиятни рағбатлантириш, илмий ва инновацион ютуқларни амалиётга жорий этишнинг самарали механизмларини яратиш» вазифалари белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда гепатопротектор фаолликка эга бўлган ўсимлик моддаларини аниқлаш ҳамда оптимал дозаларини баҳолаш ва даволаш амалиётига 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 Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббий-фармацевтика таълими ва илм-фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 07.02.2017 йилдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг етакчи илмий марказларида организмларнинг тетрахлорметан (CCl_4) таъсирида захарланиши ва уларни хужайра ҳамда митохондрия дисфункцияларини ўсимлик моддалари билан коррекциялаш механизмларини аниқлашга оид тадқиқотлар олиб борилмоқда. Салидрозид CCl_4 билан чақирилган оксидатив стресс шароитида антиоксидант ва антиапоптотик таъсир кўрсатиши аниқланган (Lin et al., 2019). Шунингдек, ТГда жигар фиброзининг гистопатологик ўзгаришлари глутатион S-трансфераза, N-ацетилтрансфераза ва цитохром 450 редуктазаларнинг фаоллигини камайиши келтирилган (Zhao et al., 2021).

МДХ давлатларида И.Б.Заводник (2015) ўз тадқиқотларида CCl_4 юборилган каламушлар жигарнинг липид ва гидрофик дистрофиясини, гепатоцитларнинг некрозини, эркин ва конюгацияланган билирубин даражасининг сезиларли даражада ошишини, плазмада жигар ферментлари фаоллигини ортиши аниқлаган.

Тошкент тиббиёт академияси профессори Ф.Х.Иноятова раҳбарлигида ТГ шароитидаги физиологик ва антиоксидант тизими бузилишларини коррекция қилиш мақсадида бир қанча ўсимлик бирикмаларининг таъсири аниқланган ҳамда гепатопротекторцияда фойдаланиш имкониятлари таҳлил қилинган. Ўзбекистон Миллий университети профессори С.Н.Далимова биринчи марта полифенол бирикмаларнинг сурункали гепатит шароитида антиоксидант ва антипролифератив хоссаларини аниқлаган ҳамда уларни гепатопротектор восита сифатида қўллашга тавсия этган. Ушбу тадқиқот ишларидан олинган натижалар ва ютуқларга қарамасдан, ўсимлик полифенол моддаларини патологик шароитда жигар митохондриясига таъсирини баҳолаш, гепатопротектор воситалар яратиш ва амалиётга тадбиқ этиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети Одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедрасининг «Организмдаги турли физиологик-биокимёвий жараёнларга юқори ҳароратни ва токсик моддаларнинг таъсир механизмини ўрганиш ҳамда уларни қайта тиклаш йўллариини излаш» (2011-2021) мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади каламуш жигари митохондрияси функционал параметрларига *Helichrysum taracandicum* ўлмасўт ўсимлиги полифенол экстрактларининг таъсир механизмларини ва токсик гепатит шароитида митохондрия дисфункциясини экстрактлар билан коррекциялашнинг янги аспектларини тадқиқ қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

in vitro тажрибаларда *H.maracandicum* полифенол экстрактлари ва уларнинг таркибига кирувчи лютеолин, апигенин, кверцетин флавоноидларининг каламуш жигар митохондрияларининг Ca^{2+} -га боғлиқ *mPTP* (mitochondrial permeability transition pore) ҳолатига таъсирини, *H.maracandicum* экстрактларининг антиоксидантлик ва антирадикаллик хоссаларини ҳамда фаолликлари орасидаги корреляцияни тадқиқ қилиш;

CCl_4 билан чақирилган ТГ да каламушлар морфологик ўзгаришлари (жигар массаси ва каламуш тана вазни) ҳамда қон зардобда аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза (ИФ) фаолликларига ва антиоксидант ферментлар супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГП) фаолликларига *helmar 1* ва *helmar 2* экстрактларининг таъсирини «Силимарин»га нисбатан баҳолаш;

ТГ моделида жигар митохондрияси мембраналарининг липидларнинг пероксидланиш (ЛПО) жараёнига, *mPTP* ҳолатига ҳамда мембрана пассив ўтказувчанлигига *H.maracandicum* экстрактларининг таъсирини аниқлаш;

CCl_4 билан заҳарланган каламуш жигари митохондрияси нафас олиши ва ОФ бузилишларини *H.maracandicum* экстрактлари билан коррекциялаш ҳамда гепатопротектор хоссаларини «Силимарин»га нисбатан баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида етук лаборатория каламушлари, каламуш жигар митохондриялари, митохондрия мегапораси – *mPTP*, ТГ модели, *H.maracandicum* ўсимлиги гулини эфирли (*helmar 1*) ва сувли (*helmar 2*) экстрактлари ҳамда «Силимарин» олинган.

Тадқиқотнинг предмети каламуш жигари митохондриялари функционал параметрлари, CCl_4 интоксикациясида каламуш жигар митохондриясининг дисфункцияси, *helmar 1* ва *helmar 2* *H.maracandicum* экстрактининг антирадикал хоссалари, митохондриялардаги ЛПО жараёни, экстрактларининг каламуш жигар митохондрияси дисфункциясига коррекцияловчи таъсирини тадқиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот бажарилишида замонавий физиология, биофизика ва биокимёда кенг қўлланиладиган центрифугалаш, фотометрия, спектрофотометрия ва полярография каби усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

in vitro шароитида *H.maracandicum* экстрактларининг антиоксидантлик ва антирадикаллик фаолликлари ҳамда улар орасидаги корреляцион боғлиқлик исботланган;

токсик гепатит шароитида каламуш тана ва жигар массасининг ўзгаришларига *helmar 1* ҳамда *helmar 2* экстрактларининг самарали таъсири аниқланган;

H.maracandicum экстрактларининг CCl_4 интоксикацияси шароитида каламуш жигари митохондрияларининг *PTP* сини очилишини ингибирлаши ҳамда хужайра антиоксидант тизими ферментлари фаолликлари ўзгаришларини коррекциялаши исботланган;

helmar 1 va *helmar 2* экстрактлари организмнинг CCl_4 интоксикациясида жигар митохондрияси мембраналарида Fe^{2+} /цитрат тизими билан индуцирланган ЛПО жараёнини ингибирлаши ҳамда ОФ самарадорлигини ошириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

токсик гепатит шароитида *helmar 1* va *helmar 2* экстрактлари митохондриялар мембранасини стабиллаштириши асосида янги цитопротекторлар яратиш истиқболлари очилган;

полифеноллар экстрактини антиоксидант, антирадикал, жигар митохондрияси дисфункциясини коррекцияловчи хоссалари янги самарали гепатопротектор воситалар яратишга асос бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий физиологик, биофизик тадқиқот усуллари ва асбоб-ускуналари орқали олингани билан тасдиқланади. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг тадқиқот натижаларининг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши ҳамда экспертларнинг юқори баҳолари билан изоҳланади. Олинган маълумотларни қайта ишлаш Стъудент критерияси ёрдамида ўртача қийматнинг ишончлилиги интервали оралиқ қийматларини ҳисоблаган ҳолда Origin 8.6 компьютер дастурида (OriginLab Corporation, АҚШ) статистик таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *H.maracandicum* экстрактларининг митохондриялар энергия алмашинуви ва ЛПО га таъсир механизмларини аниқлангани, *helmar 1* va *helmar 2* экстрактларини ТГ шароитида жигар митохондрияларининг дисфункциясини коррекцияловчи хоссаларининг асослангани, уларнинг жигар касалликларини даволашдаги аҳамияти очиқ берилгани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *H.maracandicum* экстрактлари асосида самарали гепатопротектор дори воситаларини яратишга хизмат қилиши билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларнинг жорий қилиниши. *H.maracandicum* экстрактларини ТГ шароитида жигар митохондрияси дисфункциясини коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ТГ шароитида митохондрия дисфункциясини коррекциялаш ОТ-Ф6-2 фундаментал лойиҳасида супрамолекуляр комплексларнинг нейродегенератив хусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2022 йил 8 июндаги №89-05-31-сонли маълумотномаси). Натижалар юқори нейродегенератив хусусиятга эга бўлган супрамолекуляр комплексни танлаб олишга имконини берган;

ТГ да митохондрия дисфункциясини коррекциялаш Беларусь Миллий Фанлар академияси Физиология институтида амалий аҳамиятга эга бўлган турли бирикмаларнинг гепатотоксик таъсирини баҳолашда фойдаланилган (Беларусь Миллий Фанлар академияси Физиология институтининг 2022 йил 12 апрелдаги маълумотномаси). Натижалар полифенол бирикмаларни ТГда

гепатопротектор сифатида қўллаш имконини берган;

H.maracandicum экстрактларини коррекцияловчи таъсири бўйича олинган натижалар, Полесс давлат университетиди «Изучение физико-химических свойств и биологической активности природных и химически и ферментативной полученных соединений с целью поиска веществ, представляющих практический интерес для химии, медицины и сельского хозяйства» мавзусидаги ИТИда биомембраналарга стабил таъсир этувчи моддаларни аниқлашда фойдаланилган (Беларусь Республикаси Полесс давлат университетининг 2022 йил 22 апрелдаги маълумотномаси). Натижалар университетда полифеноллар биофаоллигини аниқлаш ҳамда одам ва ҳайвонлар физиологияси бўйича тадқиқотларни ривожлантириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 12 та халқаро ва 4 та республика илмий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 таси хорижий ва 4 таси республика журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йуналишларига мослиги кўрсатилган, объекти ҳамда предметлари тавсифланган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Митохондрия функцияси, унинг ТГ шароитидаги бузилишлари ва уларга полифенолларнинг таъсири бўйича замонавий тадқиқотлар**» деб номланган биринчи бобида митохондриянинг хужайра физиологияси ва патологиясидаги ўрни, митохондрия ион каналларининг хужайра физиологиясидаги роли, митохондрия *PTP* сининг тузилиши, функцияси, жигар хужайраларининг ТГ ҳолатида токсикантлар таъсирида шикастланиши натижасида юзага келадиган патологик, физиологик ўзгаришлар батафсил ўрганилди. Митохондрия, хужайра ва биомембраналарга айрим ўсимлик полифенолларининг таъсир механизми тадқиқ қилинган.

Диссертациянинг «ТГда митохондрия функционал ўзгаришларини тадқиқ қилиш усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш тартиби, уларни бажаришда фойдаланиладиган тадқиқот материаллари ва усуллари, фойдаланилган ўсимлик экстрактлари ва бирикмалари келтирилган. CCl_4 билан заҳарланган каламушлар жигари митохондрияси *PTR* ҳолатига, мембраналарнинг пассив ион ўтказувчанлиги, ЛПО интенсивлиги ва митохондрия антиоксидант тизими ферментларининг фаолликларига *helmar 1* ҳамда *helmar 2* полифенолларининг таъсири спектрофотометр усули билан аниқланган. Шунингдек, митохондрия нафас олиши ва ОФ ни полярографик усулда ҳамда митохондрия оксил микдорини аниқлаш ва олинган натижаларни статистик қайта ишлаш услуби тавсифланган.

Дастлаб тажрибалар учун танлаб олинган оқ эркак каламушлар (180-200 г) 5 та гуруҳларга ажратилди. Назорат I гуруҳи ҳайвонларига ҳеч қандай таъсирот берилмади. Тажрибанинг II, III, IV ва V гуруҳларида ТГ чақириш учун ҳайвонлар қорин тери пардаси остига 50 % ли CCl_4 нинг 1 мл/кг зайтун ёғида эритилган микдорини ҳафтасига 2 марта 14 кун давомида юборилди. ТГ чақирилган ҳайвонлардан ҳафтасига бир марта қон олиниб, АЛТ, АСТ ва ИФ фаолликлари аниқлаб борилди. Тажрибанинг 15-кунидан бошлаб ТГли III гуруҳ каламушларга *helmar 1* (20 мг/кг тана вазнига нисбатан), IV гуруҳга *helmar 2* экстрактдан (20 мг/кг тана вазнига нисбатан) ва V гуруҳга эса силимарин (20 мг/кг тана вазнига нисбатан) кунига бир марта 10 кун давомида қорин тери пардаси остига юборилди. Айрим тажрибаларда каламушлар 4 гуруҳга бўлиб ўрганилди.

Диссертациянинг «*H.maracandicum* экстрактларининг митохондрия функционал параметрларига таъсири» деб номланган учинчи бобида жигар митохондриялари *PTR*сининг полифеноллар учун «нишон» сифатида, каламуш жигари митохондрияларидаги ЛПО жараёнига Самарқанд ўлмасўт ўсимлиги экстрактларининг таъсири, полифеноллар экстрактларининг антирадикал фаолликлари тадқиқ қилинди.

H.maracandicum экстрактларининг митохондрия *PTR*сининг ҳолатига таъсири. Тажрибаларда ИМга 10 мкМ микдорда Ca^{2+} ионларини қўшиш *mPTR* ўтказувчанлигини назоратга нисбатан оширди ва бу кўрсаткич 100 % деб белгиланди. Тажриба натижалари шуни кўрсатадики, *mPTR* очилишини экстрактларининг 100 мкг/мл концентрацияда *helmar 1* 34,5 % ва *helmar 2* 35,9 % ингибирлаши аниқланди.

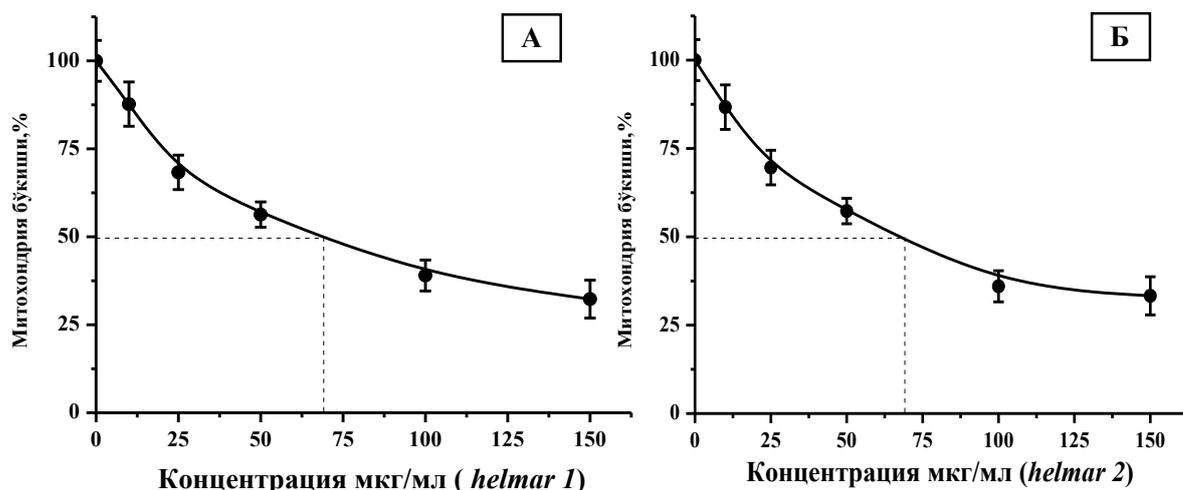
Тажрибаларда *H.maracandicum* экстракти таркибига кирувчи асосий флавоноидлар – лютеолин, кверцетин ва апигенинларнинг *mPTR* ўтказувчанлигига таъсири ўрганилди. Лютеолин² флавоноиди 100 мкМ концентрацияда эса *PTR*ни назоратга нисбатан 30,6 %га ингибирлади. Шунингдек, кверцетин ва апигенин флавоноидлари ҳам митохондрия *PTR*сини, назоратга нисбатан ингибирлади, бу эса уларнинг митохондрия

² Митохондрия *PTR*сига ва ЛПО жараёнига лютеолиннинг таъсири бўйича тадқиқотлар PhD Комилов Э. билан ҳамкорликда бажарилган.

мембранасини стабиллаштирувчи хоссага эгалигини билдиради. Шундай қилиб, митохондрия РТРсига *H.maracandicum* экстрактлари ва унинг таркибидаги флавоноидлар ингибирловчи таъсир қилади, бу эса уларни жигарнинг турли патологияларида митохондрия дисфункциясини коррекцияловчи восита сифатида фойдаланиш мумкинлигини кўрсатади.

Каламуш жигари митохондрияларидаги ЛПО жараёнига H.maracandicum экстрактларининг таъсири. Хужайраларда ROS ҳосил бўлиши ЛПО жараёнининг кучайишига, мембрана структураси ва хоссаларининг ўзгаришига, натижада хужайралардаги оксидланиш-қайтарилиш мувозанатининг бузилишига олиб келади. Тажрибаларда кўрсатилишича, кверцетин 1 мкМ концентрацияда Fe^{2+} /аскорбат билан чақирилган каламуш жигари митохондриялар бўкишини, назоратга нисбатан 10,8% га ингибирлади. Ушбу флавоноиднинг 2 мкМ ва 3 мкМ концентрациялари Fe^{2+} /аскорбат таъсиридаги ЛПО жараёнини, назоратга нисбатан мос равишда 25,6% ҳамда 48,7%га ингибирлади. Fe^{2+} /аскорбат билан чақирилган митохондрия бўкишини апигенин ва лютеолин ҳам камайтириб антиоксидантлик хоссасини намоён қилди.

Навбатдаги *in vitro* тажрибаларда митохондриядаги ЛПО жараёнига *H.maracandicum* экстрактларнинг турли концентрациялардаги таъсири ўрганилди (1-расм, А ва Б). ИМГа *helmar 1* нинг 25 мкг/мл концентрацияси мавжуд шароитда, ЛПО жараёни, назоратга нисбатан $31,7 \pm 2,5\%$ га, 50 мкг/мл га ошириш, назоратга нисбатан $43,7 \pm 3,6\%$ га ингибирланишига олиб келди. *Helmar 1* экстракти митохондриядаги ЛПО га яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси эса (IC_{50}) $68,8 \pm 2,6$ мкг/мл ни ташкил этди (1-расм, А).



1-расм. *Helmar 1* (А) ва *helmar 2* (Б) экстрактларининг каламуш жигари митохондриялари Fe^{2+} /цитрат билан чақирилган ЛПО жараёнига таъсири.

(*- $P < 0,05$; $n=6$).

Helmar 2 полифеноли 25 ва 50 мкг/мл ҳам концентрацияларда ЛПОни, назоратга нисбатан мос равишда, $31,0 \pm 2,4\%$ ҳамда $42,7 \pm 3,7\%$ га ингибирлади. *Helmar 2* нинг IC_{50} кўрсаткичи $66,9 \pm 2,6$ мкг/мл ни ташкил этди (2-расм, Б).

Шундай қилиб, *helmar 1* ва *helmar 2* полифеноллар экстрактлари антиоксидантлик хоссасини намоён қилди, уларнинг 25>150 мкг/мл концентрациялари диапозонида митохондрия мембранаси ЛПО интенсивлигини камайтирди.

H.maracandicum экстрактларининг антирадикал фаолликлари.³ Антирадикал фаолликни баҳолаш учун 517 нм тўлқин узунлигида антиоксидантлар томонидан барқарор радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) молекуласининг қайтарилиши кинетикасини спектрофотометрик ўлчаш усулидан фойдаланилди. Барқарор ДФПГ радикалини 50 %га камайтириш кинетикасини ингибирловчи экстрактлар концентрацияси (IC₅₀) шуни кўрсатадики, бунда *H.maracandicum helmar 1* экстракти *helmar 2* га нисбатан аниқроқ антирадикал фаолликка эга бўлиб, эркин радикал миқдорини *helmar 1* 79%га, *helmar 2* да эса бу кўрсаткич 63%ни ташкил қилди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб шундай хулоса қилиш мумкинки, ўрганилаётган экстрактлар ДФПГнинг спиртли эритмасига қўшилганда, ДФПГ эритмасининг оптик зичлигининг пасайиши кузатилади, бу эса уларнинг антирадикал хоссасини кўрсатади.

Диссертациянинг «ТГда митохондрия функционал бузилишларини *H.maracandicum* экстрактлари ёрдамида коррекциялаш» деб номланган тўртинчи бобида CCl₄ билан чақирилган ТГда лаборатория ҳайвонларидаги физиологик, энергетик, биокимёвий бузилишларни *H.maracandicum* экстрактлари билан коррекциялаш тадқиқ қилинди.

ТГда каламуш тана ва жигар массасининг ўзгаришлари, уларга *helmar 1* ҳамда *helmar 2* нинг таъсири. ТГли лаборатория ҳайвонларининг бошланғич ва яқунда тана вазнининг ўзгариши, назоратга (I гуруҳ) нисбатан 36,1%га камайганлиги аниқланди. Жигарнинг нисбий вазни индекси назоратда 3,57±0,4%ни ташкил этган бўлса, ТГли ҳайвонларда 7,95±0,6%ни қайд этди. Олинган натижаларга кўра, III гуруҳ каламушларни *helmar 1* экстракти билан фармакотерапия қилганимизда уларнинг тана вазнининг ўзгариши 28,3%ни ташкил қилган бўлса, абсолют жигар вазни эса II гуруҳга нисбатан, 23,7%га камайганлиги аниқланди.

Тажрибанинг IV гуруҳига *helmar 2* ва V гуруҳга силимарин юборилгандан сўнг каламушларнинг тана вазнининг ортиши мос равишда 13,2 % ва 10,8 %ни ташкил этиб, патологик гуруҳга нисбатан *helmar 2* да 35,2% ва силимаринда 39,5%га қайта тикланганлиги далилланди.

Демак, танлаб олинган экстрактлар ТГда каламушларнинг тана ва жигар вазнларини самарали қайта тиклайди. Бу олинган натижалар ўсимлик препаратлари ва экстрактлари ТГ шароитида тана ҳамда жигар вазнининг ўзгариши билан боғлиқ дисфункцияни коррекциялаши бўйича адабиёт маълумотларига мос келади (Eidi et al., 2012; Douhri et al., 2014).

³ Полифеноллар экстрактларининг антирадикал фаолликлари бўйича тадқиқотлар PhD Гайиб У.Г. билан ҳамкорликда бажарилган.

Экспериментал ТГда каламуш қон зардобидаги АЛТ, АСТ, ИФ фермент фаолликларининг таҳлили. ССІ₄-билан чақирилган ТГда тажриба гуруҳи каламушларда гепатит модели ҳосил бўлганлигига ишонч ҳосил қилиш учун уларнинг қон таркибидаги АЛТ, АСТ ва ИФ фаолликларининг ортиши ҳамда уларга *H.marasandicum* экстрактининг таъсири, силимаринга нисбатан солиштириб аниқлаб борилди.

Helmar 1 юборилган (III гуруҳ) ТГли каламушларнинг қон плазмасидаги АЛТ, АСТ фаолликлари, ТГли (II гуруҳ) ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан, мос равишда 2,07 ва 1,84 марта камайди. *Helmar 2* юборилган ТГли каламушларнинг қон плазмасидаги АЛТ, АСТ фаолликлари ТГли (II гуруҳ) ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 2,25 ва 1,93 марта камайганлиги аниқланди (1-жадвал). *Helmar 1* ва *helmar 2* полифеноллар экстрактини ТГ шароитида гепатопротекторлик фаоллигини баҳолаш учун силимарин билан қиёсий солиштирилди. V гуруҳ ҳайвонларни қонидаги АЛТ ва АСТ ферментларининг фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 2,54 ва 2,05 марта камайганлиги далилланди.

ТГли II гуруҳ каламушларнинг қондаги ИФ фаоллиги, интакт гуруҳга нисбатан, $100,3 \pm 5,6\%$ га ортиши аниқланди. ТГли III, IV гуруҳ каламушларнинг қондаги ИФ фаоллиги, назорат II гуруҳига нисбатан 1,73 марта ва $84,3 \pm 5,6\%$ га камайиши қайд этилди. Силимарин билан фармакотерапия қилинган ТГли V гуруҳ каламушларнинг қондаги ИФ фаоллиги, назоратга (II гуруҳи) нисбатан $94,7 \pm 4,7\%$ га камайиши қайд этилди (1-жадвал).

1-жадвал

ТГда каламуш қон плазмасидаги АЛТ, АСТ ва ИФ фаоллигига *helmar 1* ҳамда *helmar 2* ва силимариннинг таъсири (M±m)

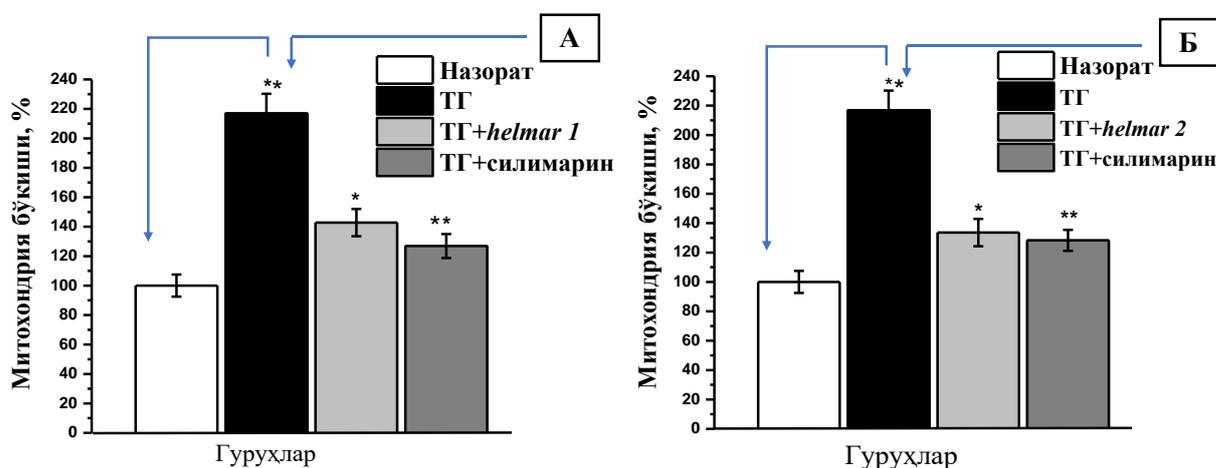
Тажриба гуруҳлари	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	ИФ Ед/л
I гуруҳ интакт (назорат)	74,0±6,8	85,0±4,7	704,0±35,5
II гуруҳ ССІ ₄	204,0±8,7**	187,0±15,5**	1410,0±53,4**
III гуруҳ ССІ ₄ + <i>helmar 1</i>	98,5±6,7*	101,5±7,5*	815,3±13,7**
VI гуруҳ ССІ ₄ + <i>helmar 2</i>	90,4±4,8**	96,8±6,6**	765,0±12,9**
V гуруҳ ССІ ₄ + силимарин	80,1±3,6**	91,0±5,3**	724±22,5*

Изоҳ: (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Шундай қилиб, *helmar 1* ва *helmar 2* ТГли ҳайвонлар қонидаги АЛТ, АСТ ва ИФ ферментларининг фаоллигини камайтириб, коррекцияловчи таъсир этди. *Helmar 1* ва *helmar 2* ТГ шароитида маркер ферментлар фаоллигига таъсири гепатопротектор силимаринга жуда яқин эканлиги қайд этилди.

Экспериментал ТГ ҳолатида жигар митохондрия мембранаси ЛПОга ўлмасўт экстрактининг таъсири. ЛПО хужайра тузилмаларига оксидловчи зарар етказиш ва хужайра ўлимига олиб келадиган токсиклик жараёнида иштирок этадиган асосий молекуляр механизм ҳисобланади. Тажрибаларда

CCl₄ билан чақирилган ТГ ҳолатида каламушларнинг жигар митохондрияси мембраналарида Fe²⁺/цитрат билан чақирилган ЛПО жараёни, назорат I гуруҳ ҳайвонларига нисбатан, 116,9% ошганлиги аниқланди. ТГ чақирилган III ва IV гуруҳ лаборатория ҳайвонлари *helmar 1* ҳамда силимарин билан фармакотерапия қилиниши натижасида уларнинг жигар митохондрияларида ЛПО жараёни, ТГли (II назорат гуруҳи) ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан, мос равишда 74,1% ва 90,0%га ингибирлаганлиги аниқланди (2-расм, А). *Helmar 2* нинг ҳам ТГ шароитида жигар митохондрияси мембранасидаги ЛПО жараёнига таъсири ўрганилди. Патологик ТГ шароитида ЛПО жараёни, назорат I гуруҳга нисбатан 122,8 % ошганлиги аниқланди. Олинган натижаларга кўра, ТГли III гуруҳни фармакотерапия қилиниши натижасида, лаборатория ҳайвонларнинг жигар митохондриялари мембранасида ЛПО жадаллиги, патологик гуруҳга нисбатан 89,3% ва IV гуруҳда (силимарин) эса 94,5%га ингибирланганди (2-расм, Б).

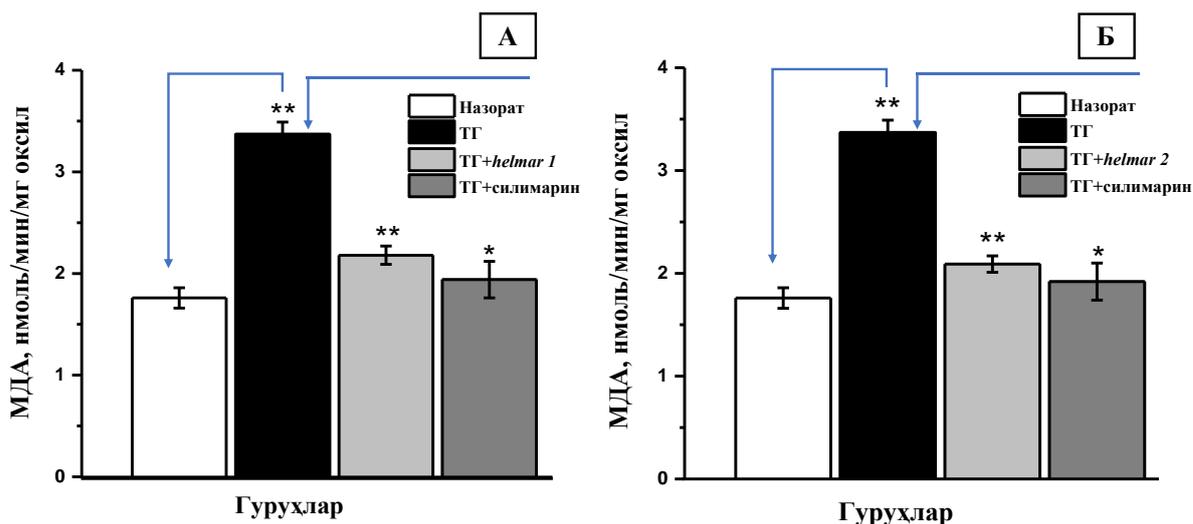


2-расм. ТГли каламушларнинг жигар митохондриясида Fe²⁺/цитрат билан чақирилган ЛПО жараёнига *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) ва силимариннинг (А, Б) кийсий таъсири (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; n=5).

Моддаларнинг антиоксидант хоссаларини биокимёвий усул билан, яъни ЛПО маҳсулотлари аниқлаш билан тавсифланади, бунда кимёвий тизимлар ҳам биологик материаллар билан ишлашда тиобарбитурат кислота (ТБК) билан реакцияси жуда кенг қўлланилади. ТГли каламушлар гуруҳида (II гуруҳ) митохондриядаги МДА миқдори $3,37 \pm 0,12$ нмол/мин мг оксилни ташкил этиб, интакт гуруҳига (I гуруҳ) нисбатан 91,5%га ортиши аниқланди. CCl₄ билан захарланган, III ҳамда IV гуруҳ ҳайвонларни мос равишда *helmar 1* ва силимарин билан 10 кун даволанганда каламуш жигар митохондрияси МДА миқдори мос равишда $2,18 \pm 0,09$ ва $1,92 \pm 0,18$ нмоль/мин мг оксилни ташкил этди. Бу эса II гуруҳга нисбатан мос равишда 64,7% ва 56,9%га қайта тикланганлиги аниқланди (3-расм, А).

Токсик гепатитли III ва IV гуруҳларни лаборатория ҳайвонларининг фармакотерапия қилиниши натижасида уларнинг митохондрия мембранасининг МДА миқдори патологик гуруҳга нисбатан 61,6 % ва

силимарин юборилган IV гуруҳда эса бу 56,6%га ингибирланганлиги аниқланди (3-расм, Б).

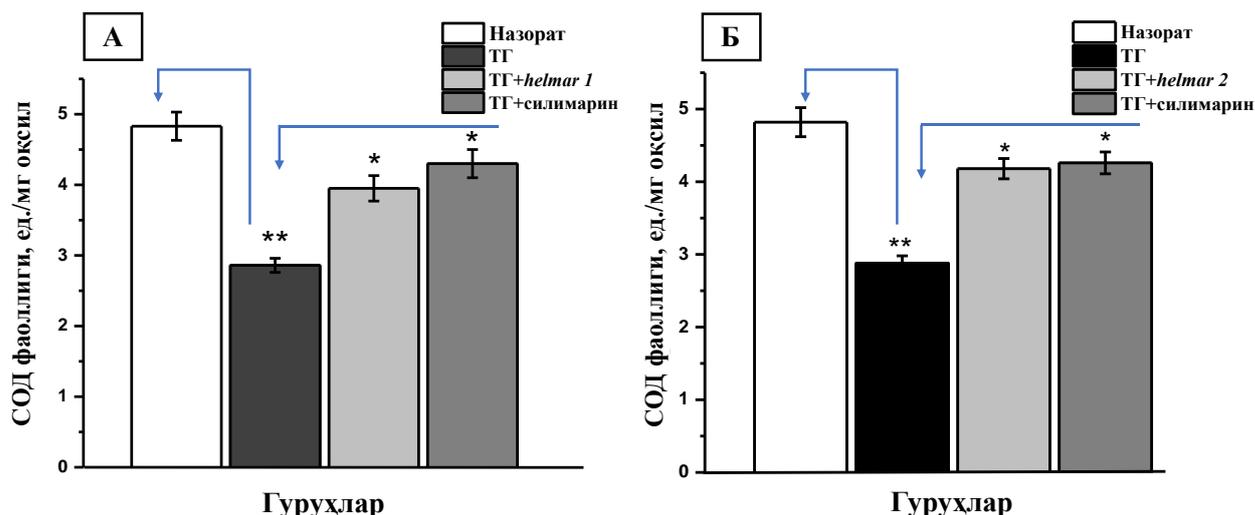


3-расм. ТГда каламуш жигар митохондриясида МДА ҳосил бўлишига *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) ва силимариннинг (А, Б) таъсири (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Шундай қилиб, ТГ ривожланиши билан ҳайвонлар жигар митохондрияларидаги МДА миқдори ортиб бориши ҳужайра мембраналари ЛПО жараёни жадаллашганлигидан далолат беради. Уларга *helmar 1* ва *helmar 2* *H.maracandicum* экстрактининг 10 кун давомида юборилиши МДА миқдорининг ортишини камайтириб, антиоксидантлик ва коррекцияловчи хоссаларини намоён қилиб, уларни ҳужайра антиоксидант тизимининг бузилишларини коррукция қилиш имкониятини беради.

Экспериментал ТГ ҳолатида жигар митохондрияси антиоксидант ферментлар фаоллигига *H.maracandicum* экстрактларининг таъсири. Маълумки, ТГ шароитидаги тажриба ҳайвонлари организмига антиоксидант моддаларнинг киритилиши эркин радикалларнинг токсик таъсирини камайтиришга ёрдам беради. Олинган натижаларга кўра, назорат сифатида олинган I гуруҳ соғлом ҳайвонлар жигар митохондриясида СОД фаоллиги $4,83 \pm 0,20$ ед/мг митохондрия оқсилни ташкил этди (4-расм, А). CCl_4 юборилган II гуруҳ каламушлар жигар митохондриясида СОД фаоллиги $2,86 \pm 0,10$ ед/мг митохондрия оқсилни ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 40,8%га камайганлиги аниқланди. Бу эса ТГ таъсирида жигар митохондриясида эркин радикаллар, шу жумладан, ROS миқдори ортганлигидан далолат беради. *Helmar 1* экстракти ва силимарин билан 10 кун давомида каламуш танаси вазнига нисбатан 20 мг/кг дозада инъекция қилинган III ҳамда IV гуруҳ каламушлар жигар митохондриясида СОД фаоллиги, мос равишда $3,95 \pm 0,18$ ед/мг ва $4,3 \pm 0,11$ ед/мг оқсилни ташкил этиб, II гуруҳ (ТГ) кўрсаткичларига нисбатан 38,11% ва 50,34%га қайта тикланганди (4-расм, А).

Helmar 2 билан фармакотерапия қилинган III гуруҳ каламушлардаги СОД фаоллиги, II гуруҳга нисбатан, 45,14%га ва силимарин юборилган IV гуруҳда эса бу 47,92%га ингибирланганлиги аниқланди (4-расм, Б).

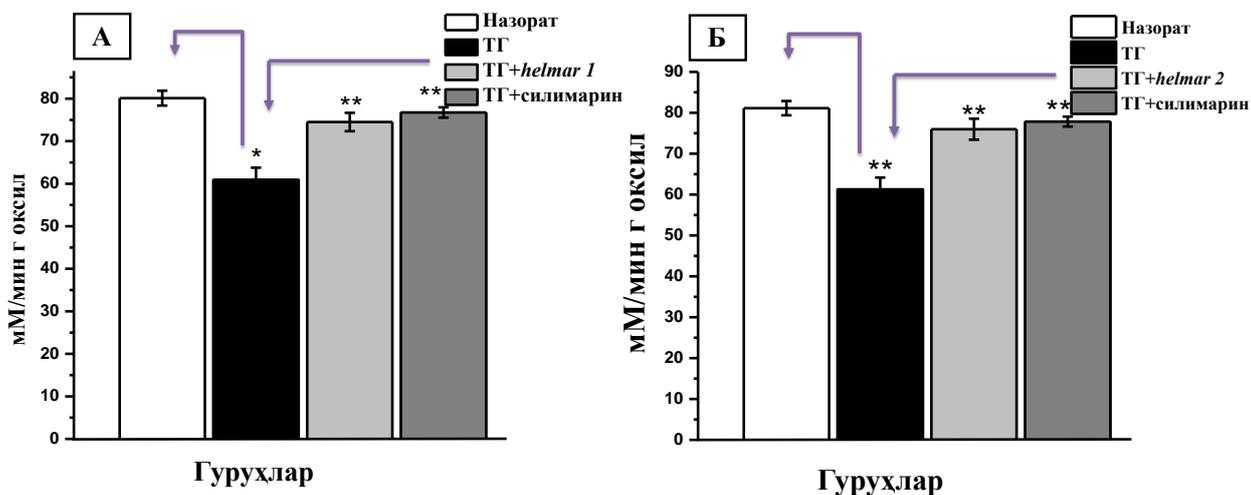


4-расм. ТГда каламуш жигар митохондриясида СОД фермент фаоллигига *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) ва силимариннинг (А, Б) таъсири (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

ССI₄ юборилган II гуруҳ каламушларни жигар митохондриясида каталаза ферментининг фаоллиги $37,90 \pm 1,32$ мКат/гр митохондрия оксилни ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан, 39,2%га камайганлиги далилланди. Тажрибанинг III гуруҳ ҳайвонлари жигар митохондриясининг каталаза фаоллиги $54,46 \pm 1,67$ мКат/гр, бу эса II гуруҳга нисбатан каталаза фаоллигини 43,7 % қайта тиклади. Шунингдек, IV гуруҳда каталаза фаоллиги *helmar 2* таъсирида $58,74 \pm 1,10$ мКат/гр оксилни ташкил этиб, патологик гуруҳга нисбатан 54,9%га ортганлиги аниқланди. Силимарин билан фармакотерапия қилинганда, каталаза фаоллиги $60,25 \pm 1,15$ мКат/гр оксилни ташкил этиб, II гуруҳга нисбатан 58,97% қайта тикланганлиги кўрилди.

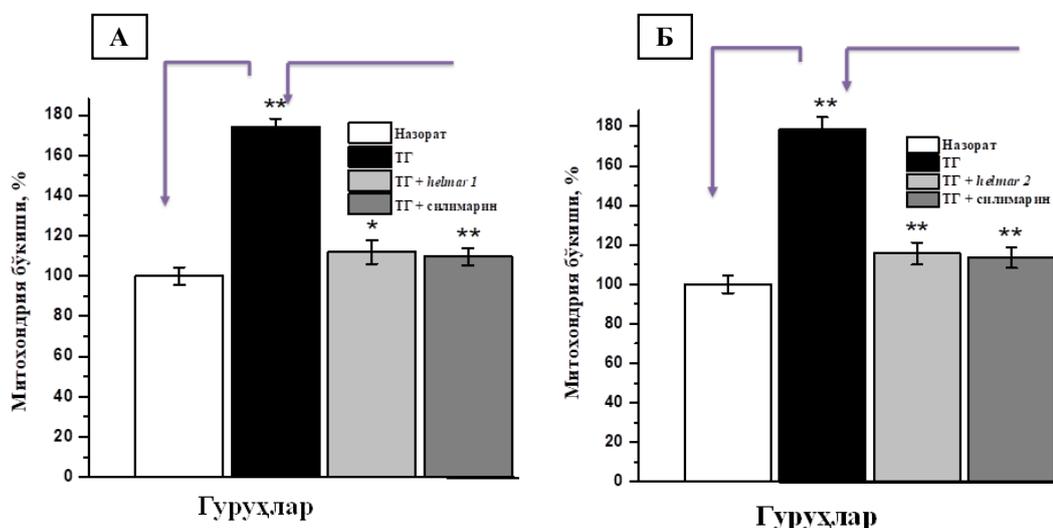
ТГ чақирилган II гуруҳ каламушлар жигар митохондрияси ГП ферментининг фаоллиги $60,88 \pm 1,40$ мМ/мин г оксилни ташкил ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 24,0%га камайганлиги аниқланди (5-расм, А).

ТГ чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни мос равишда *helmar 1* ҳамда силимарин билан фармакотерапия қилинганда уларнинг жигар митохондриясининг ГП фермент фаоллиги $74,51 \pm 3,16$ мМ/мин г оксил ва $76,7 \pm 1,22$ мМ/мин г оксилни ташкил этди (5-расм, А). Бу эса II гуруҳга нисбатан ГП фаоллиги 22,4% ва 26,1%га қайта тикланганлигидан далолат беради (5-расм, А). Олинган натижалардан шундай хулоса чиқариш мумкин, ТГ шароитида каламуш жигар митохондрияси СОД, каталаза ва ГП фаолликлари камайди, ушбу шароитларда *helmar 1* ва *helmar 2* экстрактлари антиоксидант фермент тизими фаоллигини оширди.



5-расм. ТГда каламуш жигар митохондриясида ГП фермент фаоллигига *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) ва силимариннинг (А, Б) таъсири (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Экспериментал токсик гепатитда митохондрия РТР ҳолати ва мембранаси пассив ион ўтказувчанлигига *H.marasandicum* экстрактларининг таъсири. Митохондрия РТРси макромолекуляр структура бўлиб, турли хужайра тўқималари физиологияси, патологиясида муҳим ўрин тутди. Шу муносабат билан *in vivo* тажрибаларида ТГ шароитида *mPTR* ҳолатига *H.marasandicum* экстрактлари билан фармакотерапияси ўрганилди. Ушбу тажрибаларда $CaCl_2$ нинг 10 мкМ концентрацияси қўлланилган ва митохондриянинг бўқиши назорат сифатида 100% деб олинган (6-расм). Олинган натижаларга кўра, ТГли (II гуруҳ) каламушларнинг жигар митохондрияси бўқиши назоратга (I гуруҳ) нисбатан 74,3%га ошганлиги аниқланди. *Helmar 1* (III) ва силимарин (IV) гуруҳ лаборатория ҳайвонлари жигар митохондрияларида РТР очилиши, токсик гепатитли (II назорат гуруҳи) ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда, 62,3% ва 64,7% ингибирлади (6-расм, А).



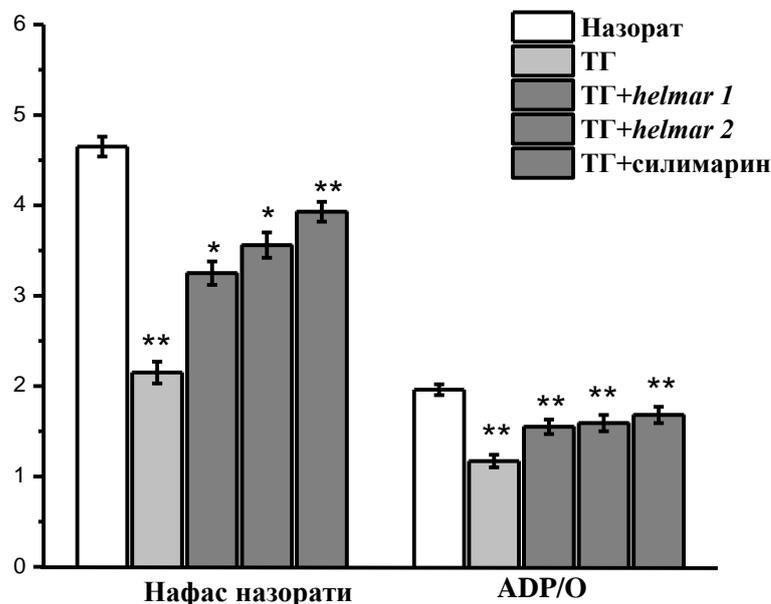
6-расм. ТГ шароитида каламуш жигар митохондриясининг Ca^{2+} га боғлиқ бўқишига *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) ва силимариннинг (А,Б) қиёсий таъсири. (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Helmar 2 ўлмасўт экстракти ҳамда силимарин юборилган III ва IV гуруҳ лаборатория ҳайвонлари жигар митохондрияларида РТР очилиши токсик гепатитли (II назорат гуруҳи) ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан, мос равишда, митохондрия РТРсини 63,0% ва 65,1% ингибирлади, (6-расм, Б) яъни коррекция қилди. Митохондриялардаги мембранавий ва ион-транспорт тизимларидаги бузилишларни ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар билан коррекциялаш фармакологиянинг муҳим муаммоларидан биридир. Тадқиқотларимиз натижалари экспериментал ТГ шароитида жигар митохондрия мембраналарининг K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ катионлари учун пассив ўтказувчанлиги ортганлигини кўрсатади. Ушбу шароитларда *helmar 1*, *helmar 2* ҳамда силимарин юборилган гуруҳларда митохондриялар пассив ўтказувчанлиги қайта тикланиши аниқланди (K^+ – ўтказувчанлик 15,8%, 26,4%га, Na^+ – ўтазувчанлик 18,1%, 36,9%га, Ca^{2+} – ионлари 14,9% ва 22,9%га, Mg^{2+} – ионлари учун 15,2% ва 23,9%га ингибирланиши аниқланди).

Шундай қилиб, ТГ моделида ҳайвонлар қонида CCl_4 микдорининг ортиши билан бирга уларнинг жигар ҳужайралари, жумладан, митохондрия мембрана тизимлари зарарланади, митохондрияларда ионларнинг пассив транспорти кучаяди. Гепатопротектор фаолликка эга бўлган *helmar 1* ва *helmar 2* экстрактлари каламуш жигар митохондрия мембрана ҳолатига силимарин препарати эффеќтига яқин бўлиб, *mPTR* очилишини ва пассив ўтказувчанликни ингибирлайди, бу эса патологик шароитдаги митохондрия РТРси бузилишларини полифенол бирикмалар билан коррекциялаш, самарали гепатопротекторлар яратишнинг янги молекуляр аспектирини очади.

Экспериментал гепатитда каламуш жигар митохондрияларида энергетик метаболизмнинг бузилишларини N.marasandicum экстракти билан коррекциялаш. Тажрибаларда II гуруҳ каламушлар жигаридан ажратиб олинган митохондрияларнинг сукцинат оксидлангандаги V_2 ҳолатидаги нафас тезлиги, назоратга нисбатан 34,7%га камайганлиги аниқланди. Митохондриянинг V_3 ҳолатидаги нафас тезлиги, назоратга нисбатан 28,6%га ишончли камайиши кузатилди. ТГ шароитида жигар митохондриясининг V_4 ҳолатдаги нафас тезлиги, назоратга нисбатан 54,6%га ортганлиги аниқланди. *Helmar 1*, *helmar 2* ва силимарин билан даволанган ТГ ли III, IV ва V гуруҳ каламушларини жигар митохондриясининг V_2 ҳолатидаги нафас тезлиги патологик гуруҳ кўрсаткичига нисбатан, мос равишда 15,81%; 22,4% ва 27,5% қайта тиклаганлиги аниқланди. *Helmar 1*, *helmar 2* экстрактлари ва силимарин юборилган каламушлари жигар митохондриясининг V_3 ҳолатдаги нафас тезлиги II гуруҳга нисбатан, мос равишда 29,9%; 33,6% ва 36,9%га қайта тикланиши аниқланди.

ТГда ADP/O қиймати ҳам назорат гуруҳига нисбатан 43,3%га камайганлиги аниқланди (7-расм).



7-расм. Экспериментал ТГ да каламуш жигар митохондрияларининг сукцинатли оксидланишида ADP/O коэффицентига *helmar 1*, *helmar 2* ва силимариннинг таъсири. (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Полифеноллар ва силимарин юборилган ТГли каламушларни жигар митохондриясининг ADP/O қиймати эса II гуруҳ кўрсаткичига нисбатан мос равишда 39,6%; 43,2% ва 51,35%га ортганлиги аниқланди (6-расм). Ушбу олинган натижалар, *H.maracandicum* экстрактлари ТГли ҳайвонлар жигар митохондрияси метаболик кўрсаткичларини қайта тиклайди ва АТФ синтезини самарали оширади. Экстрактларнинг ТГ шароитидаги бузилишларини коррекциялаши митохондрия нафас олиши ва ОФ жараёнларининг ўзаро уйғунлигини таъминлайди деб хулоса қилиш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. *In vitro* тажрибаларда *H.maracandicum* сувли ва эфирли экстрактларининг антиоксидант, антирадикал ҳамда РТРнинг ингибирлаш хоссалари ҳамда ушбу экстрактларнинг фаолликлари орасида тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди. Ушбу ўсимлик таркибидаги асосий флавоноидлар – лютеолин, кверцетин ва апигенин ҳамда бошқа флаваноидларнинг ЛПО жараёнини ва РТРни ингибирлаши ўлмасўт экстрактларининг фаоллигига асос бўлиши аниқланди.

2. Организмнинг CCl_4 интоксикациясида тажрибадаги каламушлар қонидаги АЛТ, АСТ, ИФ фаолликларининг ортиши ва тана массасининг камайиши ҳамда жигар массасининг ортиши кўрсатилди. ТГ шароитидаги лаборатория ҳайвонларини 10 кун давомида тана вазнига нисбатан 20 мг/кг дозада *helmar 1* ва *helmar 2* экстрактлари билан фармакотерапия қилиш,

қондаги АЛТ, АСТ ва ишқорий фосфатаза фаолликларини меъёрлаштиради ҳамда каламуш тана ва жигар массасини қайта тиклайди.

3. ТГ шароитидаги каламуш жигари митохондрияси мембраналарида ЛПО интенсивлигининг ортиши ва антиоксидант тизим ферментлари (СОД, каталаза ва ГП) фаолликларининг камайиши аниқланди, ушбу шароитларда ССІ₄ заҳарланган лаборатория ҳайвонларини *H.maracandicum* экстрактлари билан фармакотерапияси, ЛПО жараёнини меъёрлаштиради ҳамда антиоксидант тизим ферментлари фаоллигини гепатопротектор силимарин сингари қайта тиклайди.

4. ТГда жигар митохондрияси субстратларнинг оксидланиши ва фосфорланишнинг ажралиши жараёни кузатилади, *helmar 1* ҳамда *helmar 2* экстрактлари жигар митохондриясининг нафас олиш ва фосфорланишини уйғунлаштиради.

5. Токсик гепатит шароитида *helmar 1*, *helmar 2* ва силимарин каламуш жигари митохондрияси РТРси ҳамда ички мембранасининг катионлари учун пассив ўтказувчанлигини ишончли ингибирлайди ва мембрана пермеабилзациясини камайтиради.

6. *H.maracandicum* экстрактларининг патологик шароитдаги митохондрия ион ўтказувчанлиги, антиоксидант тизими, энергетик метаболизмидаги ўзгаришларини коррекция қилиши, жигар касалликларининг профилактикаси ва даволаш учун самарали гепатопротектор воситалар яратишнинг янги аспектларини очади.

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

ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

АХМЕДОВА САИДАХОН ЭРГАШ ҚИЗИ

**НОВЫЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ
ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ**

03.00.08 – Физиология человека и животных

**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 за номером В2021.2.PhD/608

Диссертация выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

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

Научный руководитель:	Асраров Музаффар Исламович доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Насиров Кабил Эркинович доктор биологических наук, профессор Хушматов Шункор Садуллаевич доктор биологических наук
Ведущая организация:	Ташкентский государственный педагогический университет имени Низами

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 при Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская 174. Тел.: (+99871) 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана (зарегистрирована под № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская 174. Тел.: (+99871) 246-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; matmurjon2281@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан: « ____ » _____ 2022 г.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2022 г.)



Сабиров 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.

Ахмеджанов Искандар Гулямович
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотации диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире развитие химической промышленности, увеличение отходов сельского хозяйства, бытовой химии и ядовитых веществ в окружающей среде оказывают негативное влияние на функцию печени. Наиболее вредное воздействие на окружающую среду оказывают ксенобиотики, которые попадая в организм различными путями, приводят к нарушению физиологических и биохимических процессов в клетках печени. В настоящее время при лечении заболеваний печени, в том числе токсического гепатита (ТГ), становятся крайне востребованными растительные вещества, обладающие гепатопротекторными свойствами. В связи с этим важное значение приобретает поиск биоактивных веществ с эффективным гепатопротекторным действием при ТГ, выяснение механизмов их действия на организм человека и животных, и создание на их основе эффективных лекарственных препаратов.

В последние годы в ведущих научных центрах мира ведутся научные исследования по выявлению митохондриальной дисфункции при заболеваниях печени и их коррекции растительными веществами. В этом отношении, в частности, уделяется большое внимание изучению функциональных нарушений митохондрий печени при ТГ, выявлению полифенольных веществ с антиоксидантным действием на них с целью создания гепатопротекторных препаратов.

В нашей республике уделяется большое внимание профилактике и повышению эффективности лечения патологий, связанных с дисфункцией печени. В связи с этим, проводилось выделение гепатопротекторных соединений на основе местных растительных экстрактов и изучены механизмы их действия на организмы. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан⁴ определены задачи по «стимулированию научных исследований и инновационной деятельности, созданию эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений». Исходя из этих задач, приобретает важное значение выявление новых растительных веществ, обладающих гепатопротекторной активностью, оценка оптимальных доз препаратов, созданных на их основе с целью внедрения в лечебную практику.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2019 года № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947.

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

Степень изученности проблемы. В ведущих научных центрах мира ведутся исследования по выяснению клеточных и митохондриальных дисфункций при интоксикации организма тетрахлорметаном (CCl₄) и механизмов коррекции их с помощью растительных веществ. Было выявлено, что салидрозид оказывает антиоксидантное и антиапоптотическое действие в условиях окислительного стресса, вызванного CCl₄ (Lin et al., 2019). Также приведено снижение активности глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы и цитохром-450-редуктазы при гистопатологических изменениях фиброза печени при ТГ (Zhao Z., et al., 2021).

В странах СНГ И.Б. Заводник (2015) в своих исследованиях установил, что у крыс, которым вводили CCl₄ наблюдалась выраженная липидная и гидрофическая дистрофия печени, некроз гепатоцитов, значительное повышение уровня свободного и связанного билирубина, повышение активностей ферментов печени в плазме.

Группой исследователей под руководством профессора Ташкентской медицинской академии Ф.Х. Иноятовой проанализирована способность ряда растительных соединений коррекции нарушений физиологической и антиоксидантной системы в условиях ТГ и возможность их использования в гепатопротекции. Профессор Национального университета Узбекистана С.Н. Далимова впервые выявила антиоксидантные и антипролиферативные свойства полифенольных соединений при хроническом гепатите и рекомендовала их использование в качестве гепатопротекторных средств. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в результате этих исследований, оценка влияния растительных полифенольных веществ на митохондрии печени в условиях патологии, создание гепатопротекторных средств и их внедрение в практику имеют важное научное и практическое значение.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ кафедры физиологии человека и животных Национального университета Узбекистана (2011-2021 гг.) по теме «Изучение механизма действия высокой температуры и токсических веществ на различные физиологические и биохимические процессы организма и поиск путей их восстановления».

Целью исследования является изучение механизмов действия полифенольных экстрактов бессмертника *Helichrysum maracandicum* на функциональные параметры митохондрий печени крыс и новых аспектов коррекции экстрактами дисфункции митохондрий в условиях ТГ.

Задачи исследования:

изучить в экспериментах *in vitro* влияние полифенольных экстрактов *H.maracandicum* и флавоноидов лютеолина, апигенина, кверцетина, которые входят в их состав, на состояние Ca^{2+} -зависимой *PTP* (mitochondrial permeability transition pore) митохондрий печени крыс, антиоксидантные и антирадикальные свойства экстрактов *H.maracandicum* и корреляции между их активностями;

оценить эффект экстрактов *helmar 1* и *helmar 2* на морфологические изменения (масса печени и тела крыс) и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ШФ) в сыворотке крови, антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП) в митохондриях при CCl_4 -индуцированном ТГ по сравнению с «Силимарином».

выявить влияние экстрактов *H.maracandicum* на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) митохондриальных мембран печени, состояние *mPTP*, пассивную проницаемость мембран на модели ТГ;

корректировать экстрактами *H.maracandicum* нарушения дыхания и ОФ в митохондриях печени крыс, отравленных CCl_4 и провести сравнительную оценку гепатопротекторных свойств полифенолов и «Силимарина».

Объектами исследования являлись взрослые лабораторные крысы, митохондрии печени крысы, митохондриальная мегапора - *mPTP*, модель ТГ, эфирный (*helmar 1*) и водный (*helmar 2*) экстракты растения *H.maracandicum* и «Силимарин».

Предметом исследования являются функциональные параметры митохондрий печени крыс, дисфункции митохондрий печени крыс при интоксикации CCl_4 , антирадикальные свойства экстрактов *helmar 1* и *helmar 2*, процессы ПОЛ в митохондриях, корректирующие свойства экстрактов *H.maracandicum* нарушений дисфункций митохондрий печени крыс.

Методы исследования. Исследования проводились с использованием таких методов, как центрифугирование, фотометрия, спектрофотометрия и полярография, которые широко используются в современной физиологии, биофизике и биохимии.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

в условиях *in vitro* доказана антиоксидантная и антирадикальная активность экстрактов *H.maracandicum* и корреляционная зависимость между ними;

определено эффективное влияние экстрактов *helmar 1* и *helmar 2* на изменение массы тела и печени крыс в условиях ТГ;

выявлено, что в условиях CCl_4 интоксикации экстракты *H.maracandicum* ингибируют *PTP* митохондрий печени крыс и оказывают корректирующее действие на изменение активности ферментов антиоксидантной системы клеток;

доказано, что экстракты *helmar 1* и *helmar 2* ингибируют процесс ПОЛ, индуцированное системой Fe^{2+} /цитрат, и повышают эффективность ОФ в мембранах митохондрий печени при интоксикации CCl_4 .

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

открылись перспективы создания новых цитопротекторов на основе стабилизации мембран митохондрий экстрактами *helmar 1* и *helmar 2* в условиях токсического гепатита;

определены антиоксидантные, антирадикальные, корригирующие дисфункции митохондрий печени свойства экстрактов полифенолов, являющиеся основой для создания новых эффективных гепатопротекторных средств.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физиологических, биофизических методов и приборов. Подтверждением достоверности полученных данных служат также оценки экспертов, полученные при опубликовании результатов этих исследований в рецензируемых научных журналах. Для статистической обработки достоверности различий в сравниваемых показателях использовали коэффициент Стьюдента, компьютерные программы Origin 8.6 (OriginLab Corporation, США).

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость полученных результатов исследований обусловлена определением механизмов влияния экстрактов *H.maracandicum* на энергетический обмен митохондрий и ПОЛ, обоснованием корригирующего влияния экстрактов *helmar 1* и *helmar 2* на дисфункцию митохондрий в условиях ТГ, раскрытием их значения при лечении заболеваний печени.

Практическая значимость результатов исследований обусловлена созданием эффективных гепатопротекторных препаратов на основе полифенольных экстрактов *H.maracandicum*.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных по коррекции дисфункции митохондрий печени экстрактами *H.maracandicum* в условиях ТГ:

коррекция дисфункций митохондрий в условиях ТГ использованы для определения нейродегенеративных свойств супрамолекулярных комплексов, в фундаментальном проекте ОТ-Ф6-2 (Справка №89-05-31 Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан от 8 июня 2022 года). В результате удалось выделить супрамолекулярный комплекс с высокими нейродегенеративными свойствами;

коррекция дисфункций митохондрий при ТГ использована при оценке гепатотоксического действия различных соединений практического значения в Институте физиологии Национальной Академии наук Беларусь (Справка Национальной Академии наук Беларусь от 12 апреля 2022 г.). В результате стало возможным использование полифенольных соединений в качестве гепатопротекторов при ТГ;

результаты по корригирующим действиям экстрактов *H.maracandicum* использованы при определении веществ, оказывающих стабилизирующее

действие на биомембраны в НИР по теме «Изучение физико-химических свойств и биологической активности природных химически и ферментативно полученных соединений с целью поиска веществ, представляющих практический интерес для химии, медицины и сельского хозяйства» в Полесском государственном университете (Справка Полесского государственного университета Республики Беларусь от 22 апреля 2022 г.). В результате удалось определить биологическую активность полифенолов и развить исследования по физиологии человека и животных в университете.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 12 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 21 печатных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Современные исследования функции митохондрий, ее нарушений в условиях ТГ и влияния на них полифенолов**» подробно изучены роль митохондрий в физиологии и патологии клетки, роль ионных каналов митохондрий в физиологии клетки, строение и функция митохондриальной *PTP*, патологические и физиологические изменения, вызванные повреждением клеток печени при ТГ. Представлены сведения из научной зарубежной литературы о механизмах действия некоторых растительных полифенолов на митохондрии, клетки и биомембраны.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Методы исследования функциональных изменений митохондрий при ТГ**» представлены порядок проведения исследований, используемые при их проведении исследовательские материалы и методы, использованные экстракты и полифенольные соединения. Спектрофотометрическим методом анализировали влияние полифенолов *helmar 1* и *helmar 2* на *PTP*

митохондрий, пассивную ионную проницаемость мембран, интенсивность ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной системы митохондрии печени крыс, отравленных CCl_4 . Представлена также методика статистической обработки полученных результатов, а также методы определения дыхания и ОФ в митохондриях полярографическим методом и содержания митохондриального белка.

Первоначально белых крыс-самцов (массой 180-200 г), отобранных в опыт, разделили на 5 групп. Контрольные животные (I группа) никаким воздействиям не подвергались. Для индуцирования ТГ во II, III, IV и V группах опыта животным 2 раза в неделю в течение 14 дней вводили внутривентриально 50% CCl_4 , растворенный в 1 мл/кг оливковом масле. У животных с ТГ ом 1 раз в неделю забирали кровь и определяли активности АЛТ, АСТ, ЩФ. Начиная с 15-го дня эксперимента крысам III группы с ТГ ом один раз в сутки в течение 10 дней вводили внутривентриально *helmar 1* (в дозе 20 мг/кг массы тела крысы), IV группа - экстракт *helmar 2* (в дозе 20 мг/кг массы тела крысы) и V группа - силимарин (в дозе 20 мг/кг массы тела крысы). В некоторых опытах крыс делили на 4 группы.

В третьей главе диссертации «**Влияние экстрактов *H.maracandicum* на функциональные параметры митохондрий**» исследованы РТР митохондрий печени как «мишень» для полифенолов, изучены эффекты экстрактов бессмертника Самаркандского на процесс ПОЛ в митохондриях печени крыс, антирадикальная активность экстрактов полифенолов.

*Влияние экстрактов *H.maracandicum* на состояние РТР митохондрий.* Добавление 10 мкМ ионов Ca^{2+} к СИ увеличивало проницаемость *mPTR* по сравнению с контролем, и эта величина была определена как 100%. Результаты опытов свидетельствуют, что экстракты *helmar 1* и *helmar 2* в концентрации 100 мкг/мл ингибировали открытие *mPTR* на 34,5% и 35,9%, по сравнению с контролем соответственно. Так как в составе экстрактов *H.maracandicum* присутствуют, в основном, флавоноиды лютеолин, кверцетин и апигенин, в опытах изучали их действие на РТР митохондрий. Результаты опытов показали, что лютеолин⁵ в концентрации 100 мкМ ингибировал открытие *mPTR*, по сравнению с контролем на 30,6% соответственно. Флавоноиды кверцетин и апигенин также ингибировали открытие РТР митохондрий по сравнению с контролем, что свидетельствует о мембраностабилизирующем их свойстве. Таким образом, экстракты *H.maracandicum* и флавоноиды оказывают ингибирующее действие на РТР митохондрий печени, что дает возможность использовать их в качестве корректирующих средств при дисфункциях митохондрий при различных патологиях печени.

*Влияние экстрактов *H.maracandicum* на процесс ПОЛ в митохондриях печени крыс.* Образование ROS в клетках животных тканей приводит к усилению процесса ПОЛ, изменению структуры и свойств мембран митохондрий, в результате чего нарушается окислительно-

⁵ Влияние лютеолина на митохондриальные процессы РТР и ПОЛ изучено вместе с Ph.D. Э.Комиловым.

восстановительный баланс клеток. Опыты показали, что кверцетин в концентрации 1 мкМ ингибирует Fe^{2+} /аскорбат-вызванное набухание митохондрий печени крыс на 10,8% по сравнению с контролем. Данный флавоноид в концентрациях 2 и 3 мкМ ингибировал процесс ПОЛ, по сравнению с контролем на 25,6% и 48,7% соответственно. Показано, что апигенин и лютеонин уменьшая Fe^{2+} /аскорбат вызванное набухание митохондрий печени крыс проявляли антиоксидантные свойства.

В экспериментах *in vitro* изучали влияние экстрактов *H.maracandicum* в различных концентрациях на процесс ПОЛ в митохондриях (рис.1). *Helmar 1* в концентрации 25 мкг/мл ингибировал Fe^{2+} /цитрат-индуцированное ПОЛ в мембранах митохондрий печени на $31,7 \pm 2,5\%$, по сравнению с контролем. Увеличение концентрации *helmar 1* в СИ до 50 мкг/мл ингибировало процесс ПОЛ на $43,7 \pm 3,6\%$ по сравнению с контролем. При этом полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) экстракта *helmar 1* на Fe^{2+} /цитрат-индуцированного ПОЛ в митохондриях составила $68,8 \pm 2,6$ мкг/мл (рис.1, А).

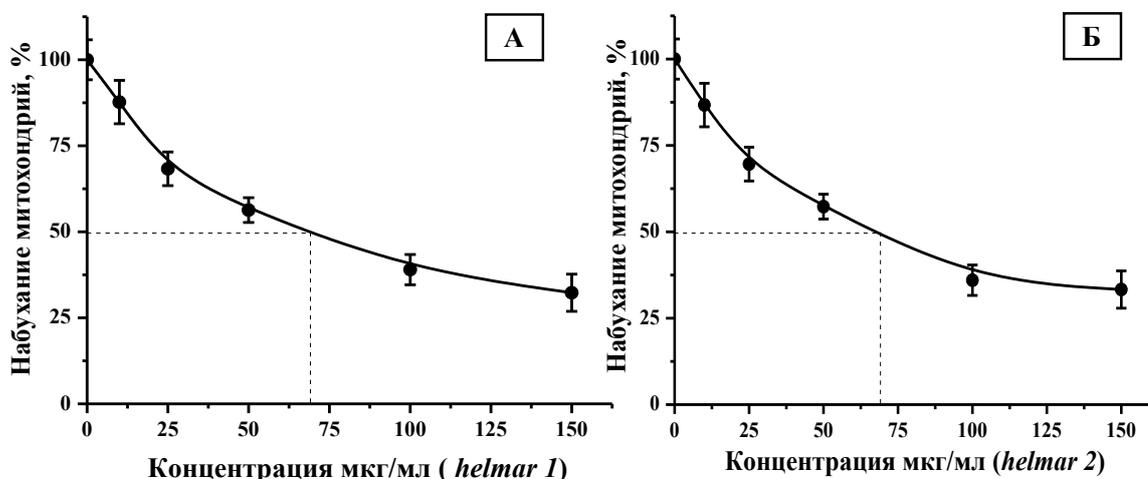


Рис.1. Влияние экстрактов *helmar 1* (А) и *helmar 2* (Б) на Fe^{2+} /цитрат-индуцированное ПОЛ в митохондриях печени крыс.

(*- $P < 0,05$; n=6).

Полифенол *helmar 2* в концентрациях 25 и 50 мкг/мл также ингибировал ПОЛ в митохондриях, индуцированное Fe^{2+} /цитратом на $31,0 \pm 2,4\%$ и $42,7 \pm 3,7\%$, по сравнению с контролем соответственно. IC_{50} *helmar 2* в отношении Fe^{2+} /цитрат-индуцированного ПОЛ в митохондриях составила $66,9 \pm 2,6$ мкг/мл (рис. 1, Б).

Таким образом, полифенольные экстракты *helmar 1* и *helmar 2* проявляли антиоксидантные свойства, снижая в диапазоне концентраций 25-150 мкг/мл интенсивность ПОЛ митохондриальной мембраны.

*Антирадикальная активность экстрактов H.maracandicum.*⁶ Для оценки антирадикальной активности мы использовали метод

⁶ Исследования антирадикальной активности полифенольных экстрактов изучено вместе с Ph.D. У.Гаиповым.

спектрофотометрического измерения кинетики восстановления молекулы стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (ДФПГ) антиоксидантами при длине волны 517 нм. Однако, концентрация экстрактов *H.maracandicum*, ингибирующая стабильный радикал ДФПГ на 50% (IC₅₀) и кинетика восстановления радикала свидетельствуют, что *helmar 1* обладает более выраженной антирадикальной активностью по сравнению с *helmar 2*, восстанавливая количество радикала на 79%, а в случае *helmar 2* данный показатель составляет 63%.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что при добавлении исследуемых экстрактов к спиртовому раствору ДФПГ наблюдается снижение оптической плотности раствора ДФПГ, что свидетельствует об их антирадикальном свойстве.

В четвертой главе диссертации на тему «**Коррекция функциональных нарушений митохондрий при ТГ экстрактами *H. maracandicum***» изучена коррекция физиологических, энергетических, биохимических нарушений у лабораторных животных экстрактами *H. maracandicum* при ТГ, индуцированной ССl₄.

*Изменение массы тела и печени крыс при ТГ и влияние на них экстрактов *H.maracandicum*.* У животных с ТГ установлено, что изменение массы тела крыс в начале и в конце опытов было снижено на 36,1% по сравнению с контролем (I группа). Относительный весовой индекс печени составил 3,57±0,4% в контроле и 7,95±0,6% у животных с ТГ ом. При фармакотерапии крыс экстрактом *helmar 1* (III группа) увеличение массы тела составило 28,3%, а абсолютная масса печени уменьшилась на 23,7% по сравнению со II группой.

При введении *helmar 2* (IV группа) и силимарина (V группа) в организм лабораторных животных увеличение массы тела крыс 13,2% и 10,8% соответственно восстановились на 35,2% и силимарина 39,5% по сравнению с показателями II группы (ТГ).

Таким образом, исследуемые экстракты эффективно восстанавливают массу тела и печени у крыс с ТГ ом. Эти результаты согласуются с литературными данными о коррекции растительными препаратами и экстрактами дисфункций, связанных с изменением массы тела и печени на фоне ТГ (Eidi et al., 2012; Douhri et al., 2014).

Анализ активностей АЛТ, АСТ и ЩФ в сыворотке крови крыс при экспериментальном ТГ. При ССl₄-индуцированном ТГ, с целью контроля формирования модели гепатита у крыс опытной группы, наблюдали за повышением уровня АЛТ, АСТ и ЩФ в их крови и влиянием на них экстрактов *H.maracandicum* в сравнении с силимарином.

Уровни АЛТ, АСТ в плазме крови крыс с ТГ ом, которым вводили *helmar 1* (III группа), были снижены в 2,07 и 1,84 раза соответственно по сравнению со значениями животных с ТГ ом (II группа). АЛТ, АСТ в плазме крови крыс с ТГ ом, получавших *helmar 2*, уменьшились в 2,25 и 1,93 раза соответственно по сравнению с показателями животных с ТГ ом (II группа) (табл. 1). Экстракты полифенолов *helmar 1* и *helmar 2* сравнивали с

силимарином для оценки их гепатопротекторной активности в условиях ТГ. Установлено, что активность ферментов АЛТ и АСТ в крови животных V группы снизилась в 2,54 и 2,05 раза соответственно по сравнению с показателями I группы.

Установлено, что активность ферментов ЩФ в крови крыс с ТГ ом II группы увеличилась на $100,3 \pm 5,6\%$ по сравнению с интактной группой. Активность ферментов ЩФ в крови крыс с ТГ ом III и IV групп была снижена по сравнению с контрольной II группой в 1,73 раза и на $84,3 \pm 5,6\%$, соответственно. Отмечено снижение активности ферментов ЩФ в крови крыс с ТГ ом V группы, получавших силимарин на $94,7 \pm 4,7\%$ по сравнению с контролем (II группа) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние полифенолов *helmar 1* и *helmar 2* и силимарина на активность ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в плазме крови крыс при ТГ ($M \pm m$)

Опытные группы	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	ЩФ Ед/л
I группа интактная (контроль)	74,0 \pm 6,8	85,0 \pm 4,7	704,0 \pm 35,5
II группа CCl ₄	204,0 \pm 8,7**	187,0 \pm 15,5**	1410,0 \pm 53,4**
III группа CCl ₄ + <i>helmar 1</i>	98,5 \pm 6,7*	101,5 \pm 7,5*	815,3 \pm 13,7**
VI группа CCl ₄ + <i>helmar 2</i>	90,4 \pm 4,8**	96,8 \pm 6,6**	765,0 \pm 12,9**
V группа CCl ₄ + силимарин	80,1 \pm 3,6**	91,0 \pm 5,3**	724 \pm 22,5*

Примечание: (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; n=5).

Таким образом, *helmar 1* и *helmar 2* снижая активность ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в крови животных с ТГ ом и оказывают корригирующее действие. Отмечено, что действие *helmar 1* и *helmar 2* на активность маркер ферментов в условиях ТГ очень близко к гепатопротектору силимарину.

Влияние экстрактов бессмертника на ПОЛ мембран митохондрий печени и при экспериментальном ТГ. ПОЛ является ключевым молекулярным механизмом, вовлеченным в процесс токсичности, приводящий к окислительному повреждению клеточных структур и гибели клеток. В экспериментах с ТГ установлено, что Fe^{2+} /цитрат-индуцированный процесс ПОЛ в мембранах митохондрий печени крыс усиливался на 116,9% по сравнению с контрольной I группой животных. В результате фармакотерапии *helmar 1* и силимарином у лабораторных животных III и IV групп установлено, что процесс ПОЛ в митохондриях печени ингибируется на 74,1% и 90,0% соответственно по сравнению с животными с ТГ ом (контрольная группа II) (рис.2, А).

Исследовано влияния *helmar 2* на ПОЛ в мембранах митохондрий печени в условиях ТГ. Показано, что ПОЛ усиливалось на 122,8% по сравнению с контрольной I группой. Согласно полученным результатам

установлено, что при фармакотерапии с *helmar 2* животных (III группа) интенсивность ПОЛ в митохондриях уменьшается на 89,3% по сравнению с патологической группой, а в IV группе (с силимарином) - на 94,5% (рис.2, Б).

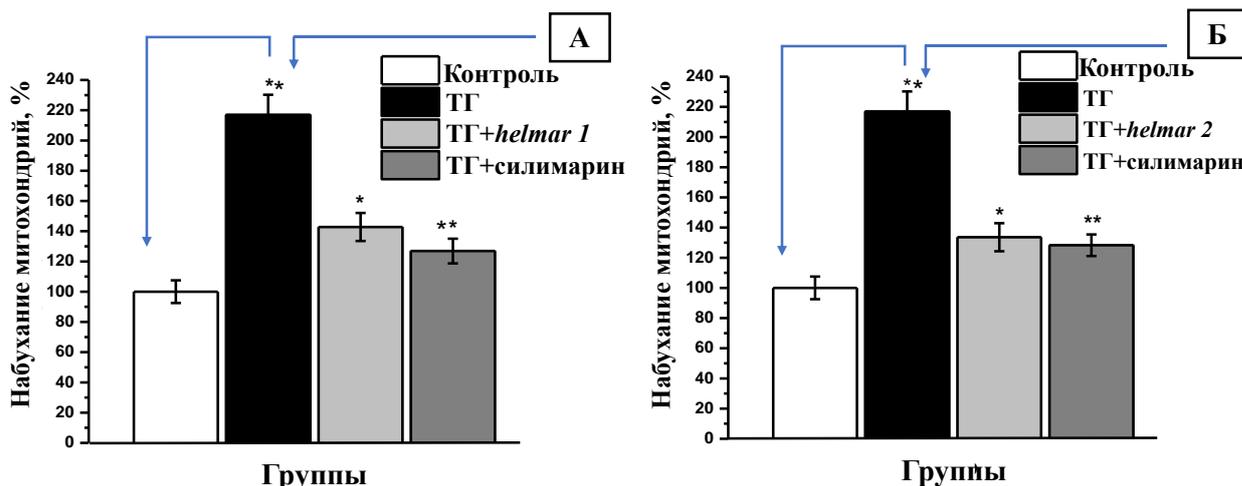


Рис.2. Влияние экстрактов *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) и силимарина (А, Б) на Fe^{2+} /цитрат индуцированный процесс ПОЛ в митохондриях печени крыс с ТГ (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Известно, что антиоксидантные свойства веществ определяется также биохимическим методом, то есть определением продуктов ПОЛ, при котором широко используют реакцию с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). В группе крыс с ТГ (II группа) количество МДА в митохондриях составило $3,37 \pm 0,12$ нмоль/мин·мг белка и увеличилось на 91,5% по сравнению с интактной группой (I группа).

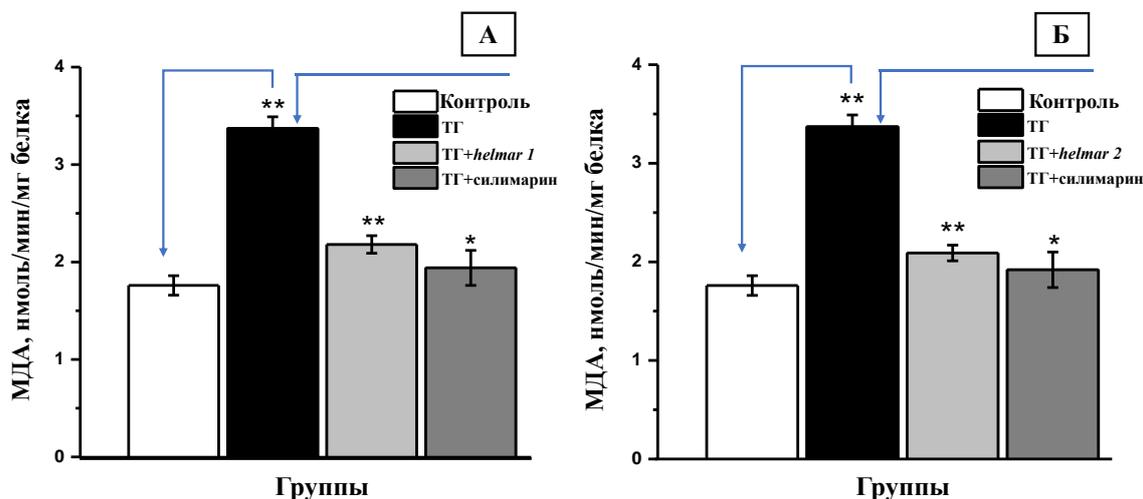


Рис.3. Влияние экстрактов *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) силимарина (А, Б) на образование МДА в митохондриях печени крыс с ТГ (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$.)

При фармакотерапии животных, отравленных CCl_4 экстрактом *helmar 1* и силимарином в течение 10 дней III и IV групп содержание МДА в митохондриях печени крыс составило $2,18 \pm 0,09$ и $1,92 \pm 0,18$ нмоль/мин мг белка, соответственно (рис.3, А).

При лечении лабораторных животных, отравленных ТГ экстрактом *helmar 2* и силимарином III и IV групп, содержание МДА в митохондриях печени крыс составило 61,6% и 56,6%, соответственно (рис.3, Б).

Таким образом, при развитии ТГ количество МДА в митохондриях печени животных увеличивается, что свидетельствует об ускорении процесса ПОЛ в мембранах митохондрий. Введение лабораторным животным экстрактов *H.marasandicum* в течение 10 дней снижало содержание МДА в митохондриях, что свидетельствует об их антиоксидантных и корригирующих свойствах, т.е. возможности их использования в коррекции нарушений антиоксидантных систем клеток.

Влияния экстрактов *H.marasandicum* на активность антиоксидантных ферментов митохондрий печени при экспериментальном ТГ. Известно, что введение в организм экспериментальных животных в условиях ТГ антиоксидантных веществ способствует снижению токсического действия свободных радикалов. Согласно полученным нами результатам, активность СОД в митохондриях печени здоровых животных I группы, взятых за контроль, составила $4,83 \pm 0,20$ ед/мг митохондриального белка (рис. 4).

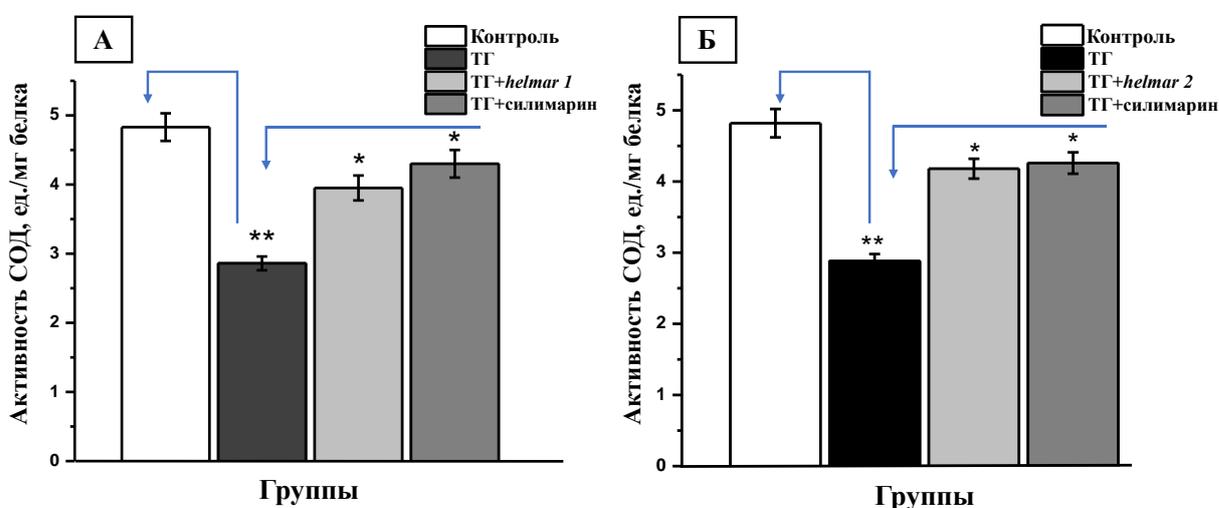


Рис.4. Влияние экстрактов *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) и силимарина (А, Б) на активность СОД в митохондриях печени крыс с ТГ

(*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; n=5).

Установлено, что активность СОД в митохондриях печени крыс II группы, получавших CCl_4 , составила $2,86 \pm 0,10$ ед/мг митохондриального белка, что было снижено на 40,8% по сравнению с показателями контрольной группы. Это свидетельствует об увеличении количества свободных радикалов, в том числе ROS, в митохондриях печени при ТГ. Активность СОД в митохондриях печени крыс III и IV групп, которым вводили экстракт *helmar 1* и силимарин в дозе 20 мг/кг в течение 10 дней в дозе 20 мг/кг массы тела крысы, составила $3,95 \pm 0,18$ ед/мг и $4,3 \pm 0,11$ ед/мг белка, соответственно, и восстановились на 38,11% и 50,34% по сравнению с показателями II группы (ТГ) (рис. 4, А).

Установлено, что активность СОД у крыс III группы, получавших *helmar 2*, была снижена на 45,14% по сравнению с группой II и на 47,92% у крыс IV группы, получавших силимарин (рис. 4, Б). Показано, что активность каталазы в митохондриях печени крыс II группы, получавших CCl_4 , составила $37,90 \pm 1,32$ мКат/г митохондриального белка, что было снижено на 39,2% по сравнению с показателями контрольной группы. Активность каталазы в митохондриях печени животных III группы составила $54,46 \pm 1,67$ мКат/г, что восстановило каталазную активность на 43,7% по сравнению со II группой. Также установлено, что активность каталазы в группе IV составила $58,74 \pm 1,10$ мКат/г белка под влиянием *helmar 2* и повысилась на 54,9% по сравнению с группой патологии. При фармакотерапии силимарином установлено, что активность каталазы составила $60,25 \pm 1,15$ мКат/г белка, которая восстановилась на 58,97% по сравнению со II группой.

Установлено, что активность ГП в митохондриях печени крыс II группы, получавших CCl_4 , составила $60,88 \pm 1,40$ мМ/мин г митохондриального белка, что было снижено на 24,0% по сравнению с показателями контрольной группы (рис. 5).

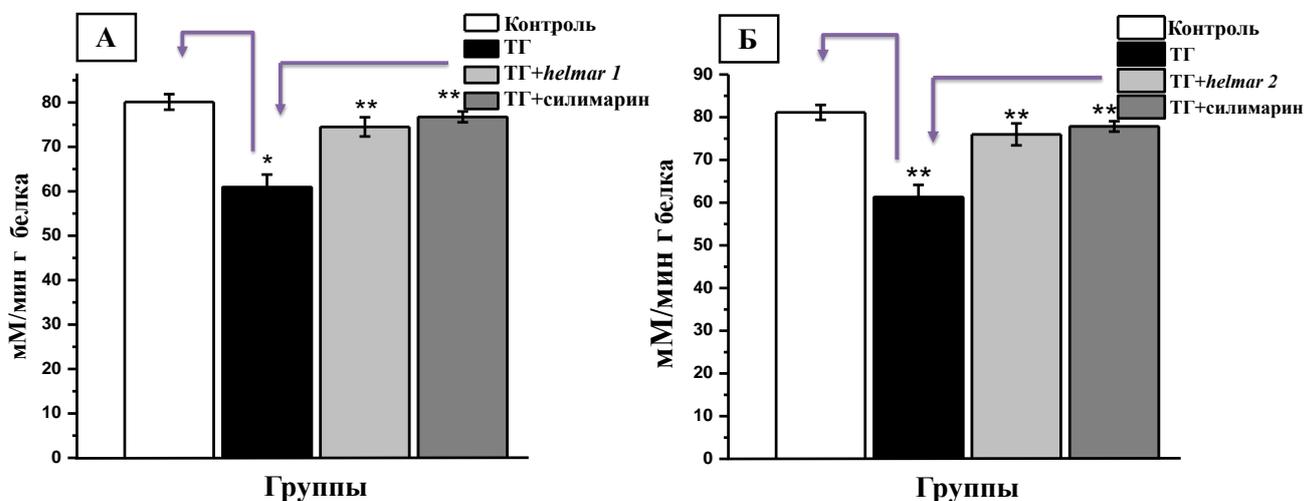


Рис.5. Влияние экстрактов *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) и силимарина (А, Б) на активность ГП в митохондриях печени крыс с ТГ

(*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Далее, провели фармакотерапию *helmar 1* и силимарином животных III и IV групп, при этом активность митохондриальной ГП составила $74,51 \pm 3,16$ мМ/мин г белка и $76,7 \pm 1,22$ мМ/мин г белка соответственно. Это свидетельствует о восстановлении активности ГП на 22,4% и 26,1% по сравнению со II группой (рис. 5, А).

Из полученных результатов можно сделать вывод, что в условиях ТГ снижение активности СОД, каталазы и ГП митохондрий печени крыс, *helmar 1* и *helmar 2* способствует увеличению активности антиоксидантной ферментной системы в этих условиях.

Влияние экстрактов *H.maracandicum* на состояние РТР и пассивную проницаемость мембран митохондрий митохондрий при ТГ. РТР митохондрий представляет собой макромолекулярную структуру, играет важную роль в физиологии, функционировании и при патологии клеток различных тканей. В связи с этим в исследованиях *in vivo* изучено состояние РТР митохондрий при ТГ и фармакотерапии с экстрактами *H.maracandicum*. В этих опытах использовали концентрацию CaCl_2 10 мкМ и набухание органелл в этих условиях принимали за 100% в качестве контроля (рис. 5). По полученным результатам установлено, что набухание митохондрий печени крыс с ТГ ом (II группа) увеличилось на 74,3% по сравнению с контролем (I группа). Открытие РТР митохондрий печени лабораторных животных III и IV групп, получавших экстракт *helmar 1* и силимарин ингибировалось на 62,3% и 64,7% по сравнению с II контрольной группой соответственно (рис.5, А).

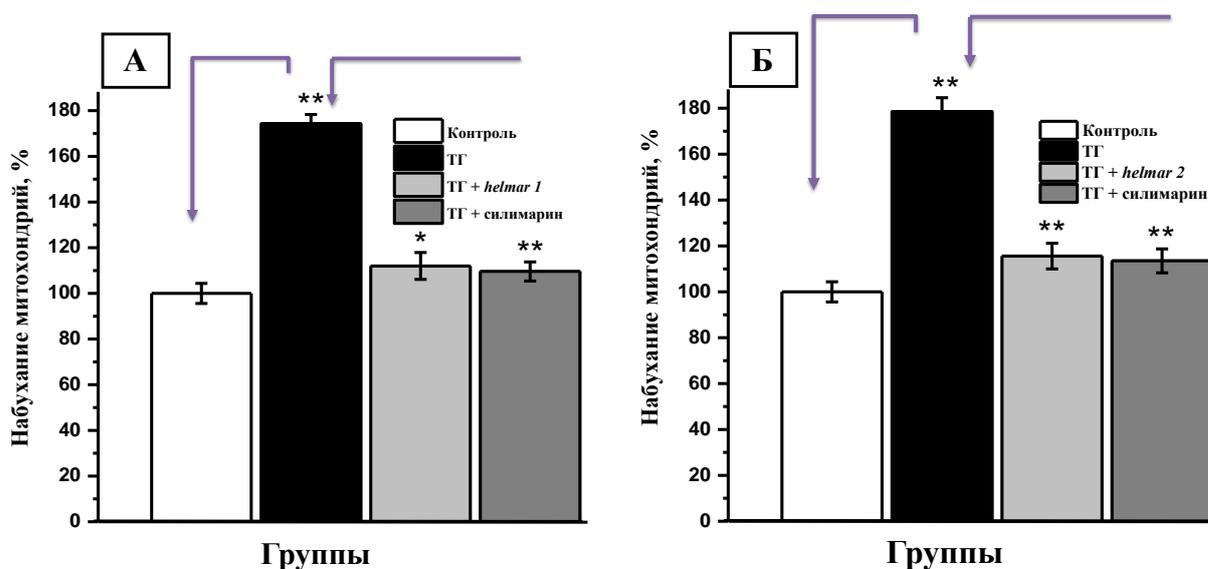


Рис. 6. Сравнительное влияние *helmar 1* (А), *helmar 2* (Б) и силимарина (А, б) на Ca^{2+} зависимое набухание митохондрий печени крыс в условиях ТГ

(*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; n=5).

Введение *helmar 2* и силимарина ингибировало РТР митохондрий на 63,0% и 65,1%, соответственно, по сравнению с показателями животных с ТГ ом (рис.5, Б).

Одной из важных проблем фармакологии является коррекция нарушений мембранной и ион-транспортной систем на митохондриальном уровне биологически активными веществами, выделенными из растений. Результаты наших исследований показывают, что пассивная проницаемость мембран митохондрий печени для катионов K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ повышается в условиях экспериментального ТГ.

В этих условиях было установлено, что пассивная проницаемость митохондрий печени животных восстанавливалась в группах III, IV и V групп, которым вводили *helmar 1*, *helmar 2* и силимарин (K^+ - проницаемость

15,8%, 26,4%, Na⁺ - проницаемость 18,1%, 36,9%, Ca²⁺ - ионы 14,9%, ва 22,9%, Mg²⁺ - ионы 15,2% и на 23,9%).

Таким образом, эффект экстрактов на состояние *helmar 1* и *helmar 2* на открытие *PTR* мембран митохондрий печени крыс аналогичен эффекту препарата силимарина. Корректирующий эффект исследуемых экстрактов *H.maracandicum* на нарушение проницаемости мембран митохондрий позволяет использовать их в гепатопротекции и открывает новые молекулярные аспекты создания эффективных гепатопротекторов.

Коррекция нарушений энергетического обмена в митохондриях печени крыс при экспериментальном гепатите экстрактом полифенолов. В опытах установлено, что скорость дыхания в состоянии V₂ митохондрий, выделенных из печени крыс II группы, при окислении сукцината снижается на 34,7% по сравнению с контролем. Наблюдалось также достоверное снижение на 28,6% скорости дыхания митохондрий в состоянии V₃ по сравнению с контролем. В условиях ТГ установлено, что скорость дыхания митохондрий печени в состоянии V₄ повышена на 54,6% по сравнению с контролем. Показано, что *helmar 1*, *helmar 2* и силимарин восстанавливают скорость дыхания митохондрий печени III, IV и V групп крыс с ТГ ом в состоянии V₂ на 15,81%, 22,4% и 27,5%, а в состоянии V₃ – на 29,9%, 33,6% и 36,9%, соответственно.

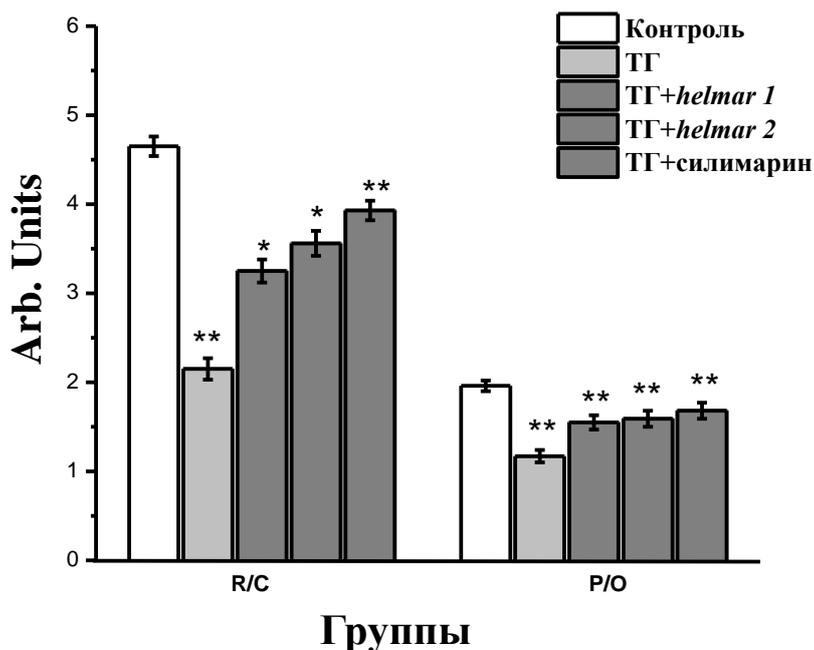


Рис.7. Влияние *helmar 1*, *helmar 2* и силимарина на коэффициент ADP/O в митохондриях печени крыс при окислении сукцината экспериментальном ТГ

(*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; $n=5$).

Значение ADP/O при ТГ также было снижено на 43,3% по сравнению с контрольной группой (рис. 7).

Установлено, что коэффициент ADP/O при ТГ также снижен на 43,3% по сравнению с контрольной группой. Величина ADP/O митохондрий печени крыс ТГ, получавших экстракты бессмертника самаркандского (III и IV группы) и силимарин (V группа увеличилась, соответственно, на 39,6%, 43,2% и 51,35% по сравнению со II группой (рис. 7).

Полученные результаты показали, что экстракты *H.maracandicum* восстанавливали метаболические показатели митохондрий печени животных с ТГ ом и эффективно повышали синтез АТФ.

Это может быть основанием для заключения о том, что при коррекции экстрактами *H.maracandicum* нарушений в условиях ТГ сопрягаются дыхание и процесс ОФ в митохондриях.

ВЫВОДЫ

1. В *in vitro* экспериментах выявлены антиоксидантное, антирадикальное, РТР ингибирующее свойства водных и эфирных экстрактов *H.maracandicum* и прямая корреляционная связь между этими активностями. Установлено, что основные флавоноиды состава этого растения - лютеолин, кверцетин и апигенин и др. ингибируют процессы ПОЛ и РТР, что лежит в основе активности экстрактов бессмертника.

2. Показано, что при CCl₄ интоксикации организма повышаются активности АЛТ, АСТ, ЩФ в крови и снижается массы тела, увеличивается масса печени подопытных крыс. Фармакотерапия лабораторных животных экстрактами *helmar 1* и *helmar 2* в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 10 дней в условиях токсического гепатита нормализует активность АЛТ, АСТ и ЩФ в крови, а также восстанавливает массу тела и печени крыс.

3. Выявлено увеличение интенсивности ПОЛ и снижение активности ферментов антиоксидантной системы (СОД, каталазы и ГП) в мембранах митохондрий печени крыс в условиях ТГ, в этих условиях фармакотерапия отравленных CCl₄ лабораторных животных экстрактами *H.maracandicum* нормализует процессы ПОЛ и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной системы также, как гепатопротектор силимарин.

4. При ТГ наблюдается разобщение процессов окисления субстратов и фосфорилирования в митохондриях печени, экстракты *helmar 1* и *helmar 2* сопрягают дыхание и фосфорилировании митохондрий печени крыс.

5. В условиях ТГ *helmar 1*, *helmar 2* и силимарин достоверно ингибируют РТР, снижают пермеабиллизацию мембраны и пассивную проницаемость внутренней мембраны митохондрий печени крыс для катионов.

6. Способность экстрактов *H.maracandicum* корректировать изменения ионной проницаемости мембран митохондрий, антиоксидантной системы, энергетического метаболизма в условиях патологии открывает новые аспекты

создания эффективных гепатопротекторных средств для профилактики и лечения заболеваний печени.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDED SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**
INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

AHMEDOVA SAIDAHON ERGASH QIZI

**NEW ASPECTS OF CORRECTION OF DYSFUNCTION OF RAT LIVER
MITOCHONDRIA IN EXPERIMENTAL HEPATITIS**

03.00.08 – Human and animal`s physiology

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

Tashkent - 2022

The dissertation of PhD has been registered with number B2021.2.PhD/608 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.ibb.nuu.uz and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific super visor:

Asrarov Muzaffar Islamovich
doctor of biological sciences, professor

Official opponents:

Nasirov Kabil Erkinovich
doctor of biological sciences, professor

Khushmatov Shunqor Sadullaevich
doctor of biological sciences

Leading organization:

Tashkent State Pedagogical University named after Nizami

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2022 year ____ at the meeting of Scientific council DSc.30/30.12.2019.B.01.13 of scientific degrees at the Institute of the Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan at the following (Address: 100174, Tashkent, Almazar district, Student campus, st. University174. Tel.: (+99871) 246-68-96).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre at the Institute of Biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan (registration number № ____). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, student's town, University St 174, Phone: (+99871) 246-68-96, e-mail: e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru.

The abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2022
(Protocol at the register ____ dated « ____ » _____ 2022)



Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of scientific degrees awarding
scientific council, D.B.Sc., academician

Pozilov Mamurjon Komiljonovich
Acting Scientific secretary of scientific degrees
awarding scientific council, D.B.Sc.

Akhmedjanov Iskandar Gulyamovich
Chairman of the seminar of scientific degrees
awarding scientific council, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research is to study the mechanisms of *Helichrysum maracandicum* polyphenols' action of on functional parameters of rat liver mitochondria and new aspects of the correction of mitochondrial dysfunction by extracts in TG conditions.

The objects of the study were adult laboratory rats, rat liver mitochondria, mitochondrial megapore - *mPTP*, TG model, ether (*helmar 1*) and aqueous (*helmar 2*) extracts of *H. maracandicum* plant and silymarin.

The scientific novelty of the research is as follows:

it was proved under *in vitro* conditions, the antioxidant and antiradical activity of *H. maracandicum* extracts and the correlation between them;

it was determined the effective influence of *helmar 1* and *helmar 2* extracts on changes in body weight and liver of rats under TG conditions;

it was found that, under CCl_4 intoxication conditions, extracts of *H.maracandicum* inhibit *PTP* of rat liver mitochondria and have a corrective effect on changes in the activity of enzymes of the cells antioxidant system;

it was proved that extracts of *helmar 1* and *helmar 2* inhibit the lipid peroxidation process induced by the Fe^{2+} /citrate system and increase the oxidation and phosphorylation efficiency in the membranes of liver mitochondria during CCl_4 intoxication.

Implementation of the research results. On the basis of the scientific results received on the correction of liver mitochondrial dysfunction by polyphenol extracts of the *H. maracandicum* plant in TG conditions:

correction of mitochondrial dysfunctions under TG conditions were used to determine the neurodegenerative properties of supramolecular complexes, in the fundamental project OT-F6-2 (Certificate No. 89-05-31 of the Ministry of Higher and Secondary Specialized Education of the Republic of Uzbekistan dated June 8, 2022). As a result, it was possible to isolate a supramolecular complex with high neurodegenerative properties;

correction of mitochondrial dysfunctions in TG was used in the assessment of the hepatotoxic effect of various compounds of practical importance at the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Certificate of the National Academy of Sciences of Belarus dated April 12, 2022). As a result, it became possible to use polyphenolic compounds as hepatoprotectors in TG;

The results of the corrective actions of *H.maracandicum* extracts were used in determining substances that have a stabilizing effect on biomembranes in the research work on the topic "Study of the physicochemical properties and biological activity of natural chemically and enzymatically obtained compounds in order to search for substances of practical interest for chemistry, medicine and agriculture" at the Polessky State University (Certificate of the Polessky State University of the Republic of Belarus dated April 22, 2022). As a result, it was possible to determine the biological activity of polyphenols and develop research on human and animal physiology at the university.

The structure and volume of the thesis. The structure of the thesis consists of introduction, four chapters, conclusions, references. The volume of the thesis is 117 pages

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

I част (I бўлим; part I)

1. Ахмедова С.Э., Асраров М., Позилов М., Мирзакулов С., Сарабеков А., Матчанов А. *Helichrysum maracandium* эфирлиэкстракти ва *helichrysum maracandium* сувли экстракти полифенолларнинг митохондрия мембранаси липидларнинг перекисли оксидланишга таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2021. – № 5. – Б. 31-37 (03.00.00. № 7).

2. Ахмедова С.Э., Асраров М., Позилов М., Мирзакулов С., Сарабеков А., Матчанов А. Effect of *helichrysum maracandicum* polyphenolic extracts on the pores of rat liver mitochondria in toxic hepatitis // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2021. – № 4. – Б. 18-20 (03.00.00. № 4).

3. Ахмедова С.Э., Асраров М., Позилов М., Матчанов А. Токсик гепатитда каламуш жигар митохондрияси супероксиддисмутаза ва каталаза ферментлари фаоллигига полифеноллар экстрактининг таъсири // ЎзМУ хабарлари. – Тошкент, 2022. – № 3. – Б. 30-33 (03.00.00. № 9).

4. Ahmedova S.E., Asrarov M. Evaluation of the hepatoprotective and antioxidant properties of an aqueous extract of plant polyphenols (*helichrysum maracandicum*) // Earth and Environmental Science, 2021. V. 939 (Scopus, Site score - 0.5).

5. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K., Mirzakulov S.O., Matchanov A.D. Effect of polyphenol extracts on glutathione peroxidase enzyme activity in conditions of toxic hepatitis // Academia: An International Multidisciplinary Research Journal, 2022. Vol. 12. – P. 167-171 (GIF IF - 0.682).

6. Ахмедова С., Асрарова Г., Гайипов У., Матчанов А. Изучение антиоксидантной и антирадикальной активности полифенольных экстрактов растения *helichrysum maracandicum* на модели митохондрии // ЎзМУ хабарлари. – Тошкент, 2022. – № 3/2. – Б. 37-40.

II част (II бўлим; part II)

7. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K. Effect of helmar 2 polyphenol extract on glutathione peroxidase enzyme activity in rat liver mitochondria in toxic hepatitis / 1st Central Asia Genomics Symposium. International conf. – Tashkent, 2021. December 09-10. – P. 36.

8. Ahmedova S.E., Kasimova L.B., Yuldasheva Z.M., Nasrullaeva O.X. Effect of helmar 2 polyphenol extract on the activity of rat liver mitochondria catalase enzyme in toxic hepatitis / «Современная биотехнология: актуальные вопросы, инновации и достижения» материалы Международной научно-практической конференции. Ташкентский фармацевтический институт. – Ташкент, 2021. – С. 8.

9. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K., Mirzakulov S.O. Effect of *helmar 1* polyphenol extract on glutathione peroxidase enzyme activity in rat liver mitochondria in toxic hepatitis / XI International Scientific Conference for Young Scientists, Graduates, Master and PhD Students «Actual Environmental Problems». – Minsk, Republic of Belarus, 2021. – P. 34.

10. Ахмедова С.Э., Асраров М.И., Позиллов М.К., Сарабеков А.Т., Матчанов А.Д., Мирзакулов С.О., Рахимов А.Д. Влияние полифенола *helichrysum maracandicum* на процесс перекисного окисления мембранных липидов и количество ферментов в крови при токсическом гепатите / «Современные проблемы биологических исследований» материалы Международной научно-практической конференции. – Карши, 2021. 26-27 ноябрь. – С. 216.

11. Ахмедова С.Э., Асраров М., Позиллов М., Сарабеков А. Effect of *helmar 1* polyphenol extract on the activity of superoxide dismutase in liver mitochondria in toxic hepatitis / «ТАШНИИВС: вчера, сегодня и завтра» материалы Международной научно-практической конференции. – Ташкент, 2021. – С. 18.

12. Ahmedova S.E., Asrarov M.I. Effect of *helmar 2* polyphenol extract on the activity of superoxide dismutase in liver mitochondria in toxic hepatitis / «Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar» mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2021. 18-19-noyabr. – B. 318.

13. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K. Effect of polyphenol extract on the activity of superoxide dismutase in liver mitochondria in toxic hepatitis / «Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar» mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2021. 18-19-noyabr. – B. 317.

14. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K., Mirzakulov S.O., Sarabekov A.T., Matchanov A.D. Influence of polyphenol extract isolated from *helichrysum maracandicum* on mitochondrial permeability transition pore / Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, 14 the International symposium on the Chemistry of natural compounds. – Tashkent, 2021. October 7-8. – P. 180.

15. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K., Sarabekov A.T., Matchanov A.D., Mirzakulov S.O. Effect of *helichrysum maracandicum* polyphenols on the amount of enzymes in the blood and the process of membrane lipid peroxidation in toxic hepatitis / Proceedings of the 10 the International Scientific and Practical Conference Science and practice: implementation to modern society Manchester. – Great Britain, 2021. 4-5 June. – P. 463-469.

16. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Mirzakulov S.O. Effect of polyphenol extracts from *helichrysum maracandicum* on mPTP permeability in rat liver mitochondria / Biology and Biotechnology of Microorganisms. International conference. – Tashkent, 2021. September 16-17. – P. 45.

17. Ahmedova S.E., Mirzakulov S.O., Pozilov M.K., Sarabekov A.T., Matchanov A.D. Effect of *helmar 2* aqueous extract on enzyme levels in toxic

hepatitis / Материалы Международной конференции по теме «Роль современной химии и инноваций в развитии национальной экономики». – Фергана, 2021. 27-29 мая. – С. 149-150.

18. Ахмедова С.Э., Асраров М.И., Мирзакулов С.О., Сарабеков А.Т., Матчанов А.Д. Антиоксидантная активность водного экстракта *helmar 2* при токсическом гепатите / Материалы IX Республиканской научно-практической конференции «Рациональное использование природных ресурсов южного Приаралья» посвященной к Всемирному дню охраны окружающей среды». – Нукус, 2021. 25-26 мая. – С. 186-187.

19. Ahmedova S.E., Sharipova M.A., Sarabekov A.T., Matchanov A.D., Asrarov M.I. Antioxidant activity of helichrysum maracandicum ether extract / «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажига» мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2021. 27 май. – Б. 259.

20. Ahmedova S.E., Asrarov M.I., Pozilov M.K., Sarabekov A.T., Raximov A.D., Matchanov A.D. Study of the antioxidant activity of helmar-2 polyphenols extract / «Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021» мавзусидаги Республика илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2021. 21 май. – Б. 5.

21. Ahmedova S.E. Effect of *helmar 1* polyphenol extract on the activity of rat liver mitochondria catalase enzyme in toxic hepatitis / Илмий тадқиқотлар саммити (scientific research summit). – Тошкент, 2022. 22 февраль. – Б. 73.

22. Ahmedova S., Asrarov M., Puhteeva I., Vatyan A. Антирадикальная активность полифенольных соединений, выделенных из растений *helichrysum maracandicum* / «Сахаровские чтения 2022 года: экологические проблемы XXI века» материалы 22-й Международной научной конференции. – Минск, Республика Беларусь, 2022. 19-20 мая. – С. 317-318.

Автореферат «Ўзбекистон Миллий университети хабарлари» журналида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.