

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАРИМОВА ГУЛЧЕХРА АЛМАРДОНОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТДА ДАРМОНАЛ ВА ФИТИН
БИРИКМАЛАРИНИ ЖИГАР ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Каримова Гулчехра Алмардоновна

Экспериментал гепатитда дармонал ва фитин
бирикмаларини жигар фаолиятига таъсири..... 3

Каримова Гулчехра Алмардоновна

Влияние дармонала и соединений фитина на функциональное
состояние печени при экспериментальном гепатите..... 25

Karimova Gulchekhra Almardonovna

Effect of darmonal and phytin compounds on liver
function in experimental hepatitis..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАРИМОВА ГУЛЧЕХРА АЛМАРДОНОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТДА ДАРМОНАЛ ВА ФИТИН
БИРИКМАЛАРИНИ ЖИГАР ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Tib1093 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аминов Салахитдин Джураевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аллаева Мунира Журакуловна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат
тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда инсонларнинг «...барча соматик касалликлари орасида келиб чиқиши турлича бўлган жигар зарарланишлари кенг тарқалган бўлиб, етакчи ўринлардан бирини эгаллайди...»¹. Бу унинг оксил, липид ва карбонсувлар алмашинувида марказий ўрин тутиши, шунингдек организмга мунтазам тушиб турувчи ҳамда метаболизм жараёнида ҳосил бўлувчи ёт моддаларни зарарсизлантириши ва тўсиқ вазифасини бажариши билан боғлиқ. Турли омиллар таъсирида «...гепатоцитларда ривожланадиган структур-функционал ўзгаришлар, уларда синтетик жараёнларни сусайиши, моддалар алмашинуви жараёнларининг ўзгариши, жигарнинг зарарсизлантириш фаолиятини пасайиши, организмнинг биологик суяқликларида эндо- ва экзобиотикларнинг тўпланиши, эндотоксинемия ривожланиши аъзо ва тўқималар фаолиятларини етишмовчилигига сабаб бўлади, бу эса асосий касалликнинг кечишини янада оғирлашишига олиб келади...»². Шу сабабли жигар функционал фаолияти бошқарув механизмларини молекуляр даражада баҳолаш ва уни токсикантлар таъсирига метаболик мослашув жараёнларини ўрганиш замонавий экспериментал ва клиник гепатологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда жигарнинг репаратив регенерациясини фаоллаштириш, унинг синдромларини камайтириш ва фиброзланиш жараёнларини олдини олишга қаратилган дори воситаларни яратишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада янги маҳаллий ўсимлик дори воситаларини турли ўткир токсик гепатит моделларида ривожланган асосий жигар синдромларини: цитоллиз, холестааз, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилигини даволаш самарадорлигини оширишдан иборат. Бу борада тиббиётда арзон, токсик хусусиятларга эга бўлмаган, юқори сифатли, импорт ўрнини босувчи ва самарадорлиги юқори бўлган маҳаллий хом ашёлардан олинадиган гепатопротектор дори воситаларини ишлаб чиқиш ва қўллаш катта аҳамиятга эга.

Республикамизда бугунги кунда фармацевтика соҳасидаги ислохотлар натижасида шифобахш ўсимликларни фармакологик ўрганиш, улар асосида жигар касалликларини даволашда қўлланиладиган самарали дори воситаларни ишлаб чиқиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида «Фармацевтика саноати махсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини ошириш»³ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий хомашёлардан олинган дори воситаларини текшириш ва жигар касалликларида қўллаш муҳим аҳамиятга эга.

¹ Глобальный доклад ВОЗ о гепатите 2017 г. www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/

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

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сонли Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республикамизнинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларни уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик тадқиқотчилар томонидан жигар касаллигининг молекуляр механизмлари, репаратив регенерация жараёнларини фаоллаштирувчи турли хил дори воситалар яратиш, биологик фаол моддалардан, шу жумладан унган майсалардан дори воситалари олиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган ва уларни биологик фаоллиги аниқланган. Ушбу соҳадаги илмий янгиликлар хорижлик тадқиқотчилар Shashank Kumar, Abhay K. Pandey (2013), Stefan Mauss, Thomas Berg (2017), Abdur Rauf, Seema Patel (2018), Saima Naz (2018), Haoan Zhao (2018), Alireza Rezaee-Khorasany (2019) ва бошқалар томонидан жадал ривожлантирилган. Мустақил давлатлар ҳамдўстлиги мамлакатларида токсик ва вирусли гепатитларда ҳужайраларнинг программалашган ўлими, интерлейкинлар, ген экспрессиясини ортиши, каспаза 8 ген экспрессиясига нисбатан тез содир бўлиши, мембраналарни емирилиши, гепатоцитлар деструкциясини ошириш қонуниятлари В.Н. Козько, Э.П. Яковенко (2011), В.Ф. Учайкин (2012), С.С. Вялов (2018), Н.Д.Ющук (2018), Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. (2020) ва бошқалар томонидан ўрганилган.

Жигар касалликларини даволашда ўсимликлардан ташкил топган гепатопротекторлар кўп бўлишига қарамасдан, ушбу касалликларни даволашда бир қатор ноқулайликлар бўлганлиги сабабли янги турдаги универсал ва комплексли дори воситаларини ишлатиш ва замонавий даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Жумладан, В.Е. Новиков, Е.И. Климкина (2005), О.М. Ипатовой (2005), А.И. Венгеровский (2006), Л.П. Галактионова и О.В. Азарова (2012), Ю.С. Тараховский, Ю.С. (2013), Н.С. Белоусова (2016), Я.Ф. Зверев (2017, 2019) ва бошқалар турли хил ўсимликлардан гепатопротекторларни ажратиб олиш ва тиббиётда қўллаш билан шуғулланишган.

Кейинги йилларда юртимизда Азизова С.С. изланишлари фитин ва кобафитинни гепатопротектор таъсирини кўрсатди (1994). К.С.Махмуджонова, С.А.Каримова, А.А. Махмудовлар томонидан маҳаллий ўсимликлардан биотехнология усулида сервитамин дориларни буғдой, арпа, шоли, мош ва ловия каби дуккакли ва бошоқли ўсимликлардан олиш мумкинлигини кўрсатди. Ноқулай шароитда ундирилган дон хужайраларида чуқур биологик жараён кетиб, бунда жуда катта кучга эга бўлган мураккаб биофаол моддалар ҳосил бўлади. Ана шу ҳосил бўлган биоорганик бирикмаларнинг энг кўп бўлган даврида ажратиб, махсус технология асосида тайёрланган сумалак ўз таркибида турли динамик ҳолатга ўтган макро- ва микроэлементлар, ҳамда витаминлар мажмуасини сақлайди. Ҳозирги кунда ундирилган буғдойнинг қуруқ экстрактини олиш усулини ишлаб чиқилди. Махмуджонова К.С. (2003), Каримова С.А. (2002) уни гериатрияда тетиклантирувчи, қариликни олдини олувчи дори воситаси сифатида ишлатилиши мақсадга мувофиқ деб ҳисоблайдилар.

Тошкент вакцина ва зардоблар илмий тадқиқот институти ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти олимлари томонидан ундирилган буғдойдан ажратиб олинган Дармонал экстракти, ўзининг шифобаҳшлиги, метаболик жараёнларни фаоллаштирувчи, гериатрияда дармонсизликни бартараф қилувчи хусусиятларга эга. Аммо унинг антигипоксанти, антиоксиданти ва мембраностабилизатор хоссалари исботланмаган, уларнинг гепатопротекторлик, яллиғланишга қарши, хужайра мембранаси деструкцияси ва апоптозга қарши таъсир механизми бўйича тадқиқотлар олиб борилмаган. Бундай тадқиқотлар янги ўсимлик гепатопротекторларини ишлаб чиқиш ва самарали даволашни йўлга қўйиш учун жуда муҳим ҳисобланади. Улар каби янги дори воситаларни яратиш, гепатопротектив таъсир механизмларини ўрганиш ва ишлаб чиқаришга тадбиқ этиш нафақат маҳаллий дори воситалар кўламини кенгайтиради, балки клиник амалиётга кенг кириб боришига олиб келади.

Диссертацион мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг №01980006703 илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни диагностикаси, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш» (2019-2023 йй.) мавзусидаги амалий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экспериментал гепатитнинг турли тажриба моделларида буғдойнинг янги униб чиққан майсаларидан олинган Дармонал экстракти, ҳамда фитин ва унинг бирикмаларини фармакологик таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

ундирилган буғдой дони хужайраларидан ажратиб олинган экстрактни ўткир токсик таъсирини аниқлаш;

дармонал, ҳамда дармонални фитин ва унинг бирикмалари билан биргаликда, токсик гепатит моделларида (тетрахлорметан ва парацетамол)

қўллаганда цитоллиз, холестааз, жигар-хужайра етишмовчилиги ва мезенхимал яллиғланиш синдромлари кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш;

дармонал, ҳамда дармонални фитин ва унинг бирикмалари билан биргаликда токсик гепатитда қўллаганда, жигардаги гликоген ва сут кислота миқдорига, ҳамда детоксикация жараёнларига таъсирини баҳолаш;

дармонал, ҳамда фитин ва унинг бирикмалари билан биргаликда токсик гепатитда қўллаганда, сафро ҳосил қилиш ва ажратиш жараёнларига таъсирини ўрганиш.

дармонал, ҳамда уни фитин ва унинг бирикмалари билан биргаликда токсик гепатитда қўллаганда, сафро таркибий қисмларига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент вакцина ва зардоблар илмий тадқиқот институтида ундирилган буғдойдан ажратиб олинган дармонал, дармонал А, шу институт олимлари томонидан синтезланган фитин, фитат-кобальт ва фитин-С, ҳамда қиёсий стандарт гепатопротектор Лив.52 препарати, интакт, тетрахлорметан ва парацетамол билан чақирилган ўткир гепатитли каламушлар танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ҳайвонларнинг қони ва қон зардоби, сафро материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда токсикологик, фармакологик, биокимёвий ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

дармонал – махсус шароитда ундирилган буғдой донидан олинган экстракт бўлиб, таркибида аминокислоталар, оқсил, витаминлар, макро- ва микроэлементларидан иборат бўлиб, захарсизлиги бўйича дори воситаларнинг V синфига мансублиги исботланган;

ўткир токсик гепатитни даволашда Дармонал 100 мг/кг миқдорда ва уни фитин-С билан биргаликда қўллаш цитоллиз, холестааз синдромлари ривожланишини олдини олиши аниқланган;

ўткир токсик гепатитни даволашда Дармонал 100 мг/кг миқдорда ва уни фитин-С билан биргаликда қўллаш жигар-хужайра етишмовчилиги ва мезенхимал яллиғланиш синдромлари ривожланишини олдини олиши, гликогенолиз ва анаэроб гликолиз жараёнларини пасайиши, детоксикация жараёнларини тиклаши ва гепатоцитларнинг синтезловчи функциясини фаоллаштириш хусусиятлари аниқланган;

дармонал ва уни фитин-С билан биргаликда ўткир токсик гепатитни даволашда қўллаш жигарда ўт кислоталар синтези ва ресинтезини, сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функцияларини, холестерин ва билирубин эскрециясини фаоллаштириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

дармонал экстракти гепатитларда кузатиладиган цитоллиз, холестааз, жигар-хужайра етишмовчилиги ва мезенхимал яллиғланиш синдромларини олдини олади, жигарнинг синтетик ва детоксикацион функцияларини тиклаши, анаэроб оксидланиш жараёнларини сусайтириши, натижада

жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларини тикланиши исботланган;

дармоналнинг холеретик хусусияти исботланган; бу модда жигарнинг сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функцияларини тикланишига, холестерин ва билирубин экскрециясини жадаллашишига, ўт кислоталар синтези ва ресинтезини, гидроксилланиш ва конъюгатлар ҳосил бўлишини кучайтириши исботланган;

дармоналнинг гепатопротекторлик хусусияти фитин-С билан биргаликда қўлланилганда яна ҳам кучайиши, аммо холеретик хусусияти монотерапияда устунлиги аниқланган;

дармоналнинг гепатопротекторлик ва холеретик хусусияти қиёсий препарат Лив.52 дан қолишмаслиги исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги дармонал экстрактини гепатопротектор хусусиятини аниқлаш, уларнинг антиоксидант, мембраностабилизатор, жигарнинг детоксикация жараёнларини фаоллаштируви, яллиғланишга қарши, ҳамда сафро ҳосил қилиш ва ажратиш таъсир механизмларини ёритиш билан изоҳланади.

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

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Дармонал субстанциясини экспериментал гепатитда лаборатория ҳайвонларида жигар фаолиятига таъсирини баҳолаш асосида:

«Экспериментал гепатитда Дармонал субстанциясининг жигар фаолиятига таъсири» мавзусидаги услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур услубий тавсиянома турли этиологияли жигарнинг токсик

захарланишида маҳаллий дори воситаларнинг фаоллигини баҳолаш ва жигар касалликларини самарали даволашни ошириш имконини берган;

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг Академик С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти фармакология, токсикология лабораториясининг амалиётига татбиқ этилган (ЎзРФА Ўсимлик моддалари кимёси институти 2023 йил 1 июндаги 04/02-27 сонли буйруғи); ҳамда тадқиқот ишлари натижасида нутрицевтика воситаси “Дармонал” гуруҳи капсулалари ишлаб чиқариш Тошкент вакцина ва зардоб илмий тадқиқот институти режасига киритилган 2023 йил 13 июндаги №16-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган.

Олинган натижаларни тиббиёт амалиётига татбиқ этилиши, экспериментал гепатитда дармонал субстанциясини жигар фаолиятига таъсирини ўрганиш, жигар касалликларини даволашни ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги, мақсад ва вазифалари асосланган, ўрганиш объекти ва мавзуси тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва ишнинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигар касалликлари тарқалиши, патогенези ва замонавий гепатопротекторлар тавсифи (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида жигар касалликларини тарқалиши, патогенези, фармакотерапияси, асоратлари, Ўзбекистонда маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол бирикмаларнинг гепатопротекторлик ва сафро хайдовчи хусусиятлари тўғрисидаги замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган,

муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Дармонал моддалари ва фитин бирикмаларининг қисқача таърифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида олдинга қўйилган мақсад ва белгиланган вазифаларга кўра тадқиқотда қўлланилган материал ва методларнинг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган. Дармонал – махсус шароитда ундирилган буғдой донидан олинган экстракт (ГОСТ 7169-66). Дармонал субстанциясини олишнинг 2 усули ишлаб чиқилган: ундирилган буғдой майсаларини сувли экстракцияси ва уни қуритиш; янчилган майсаларни қуритиш. Иккала усулда тайёр маҳсулотни чиқиши 25-27% ва 85-87%ни ташкил қилди. Унинг таркибида аминокислоталар, оксил, макро- ва микроэлементлар, ҳамда витаминлар ва ферментлар фаоллиги аниқланган. Дармонал субстанциясини технологик хоссалари ўрганилди ва олинган натижалар асосида 6 хил дори воситаси: гранула ҳамда 5 хил таркибли таблеткалар технологияси яратилди. Дармонал грануласи 2 хил: умумий қабул қилинган ва махсус усулда олинган. Фитин-С препарати сувли эритма бўлиб, фитинни (ўсимликлардан олинган органик фосфат кислотани калций ва магний тузларидан иборат) аскорбин кислотаси билан комплекс бирикмаси. Солиштирама Лив.52 препарати турли ўсимликларнинг (оқ эклипт, филантус нирури, тармоқланган берхавия, тиноспора, турп, доривор эмблика, цейлон свинчаткаси, смородинали эмбелія, терминалия хебула, доривор дымьянка) буғланган экстракти ҳисобланади, гепатопротектор, антитоксик, яллиғланишга қарши, сафро хайдовчи, антиоксидант, антианорексик таъсир кўрсатади. Дармоналнинг ўткир токсик таъсирини ўрганиш уни зарарсиз бирикмалар синфига (дори воситаларнинг V синфига) киритиш мумкинлигини кўрсатди.

Тажрибалар “Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси”га (Страсбург, 1985) мувофиқ ЎзР ФА Биоорганика институти фармакология лабораториясида шартнома асосида бажарилди. Ўткир токсик гепатитнинг 2 моделида: тетрахлорметан (CCl_4) (1-чи серия) ва парацетамол (2-чи серия) моделларида ўтказилди. Мақсадни амалга ошириш учун вазни 150-200 г бўлган 210 та оқ каламушларнинг тери остига тетрахлорметаннинг 50% ли ёғли эритмасидан 0,8 мл/100 гр вазнига 4 кун мобайнида юборилиб, уларда жигарни ўткир токсик шикастланиши (ЖЎТШ) Абдуллаев Н.Х. ва Каримов Х.Я. (1989) услуби бўйича чақирилди, қолганлари интакт каламушлар. Дори моддалар касалликни олдини олиш мақсадида гепатотоксин тетрахлорметан билан бир вақтнинг ўзида қўллаб уларнинг таъсири ўрганилди. Ҳайвонлар 10 гуруҳларга бўлинди: 1-чи 10 интакт соғлом оқ каламушларга тажрибалар давомида оғиз орқали дистилланган сув юбориб турилди; 2-чи – назорат гуруҳи ($CCl_4 + H_2O$); 3-чи - $CCl_4 +$ Дармонал 10 мг/кг; 4-чи - $CCl_4 +$ Дармонал 100 мг/кг; 5-чи - $CCl_4 +$ Дармонал А 100 мг/кг; 6-чи - $CCl_4 +$ Фитин-С 100 мг/кг; 7-чи - $CCl_4 +$ Дармонал 100 мг/кг + Фитат-кобальт 200 мг/кг; 8-чи - $CCl_4 +$ Дармонал 100 мг/кг + Фитин-С 100 мг/кг; 9-чи - $CCl_4 +$ Дармонал 100 мг/кг + Фитин 100

мг/кг; 10-чи гуруҳга - СС₁₄+Лив.52 100 мг/кг дан юборилди. Текширилаётган моддалар найча ёрдамида 10 кун давомида оғиз орқали юборилди. Ҳар бир тажриба гуруҳларида 6-8 тагача оқ каламушлар устида текширишлар олиб борилди.

Дори воситали ўткир токсик шикастланиш (ДВЖЎТШ) 30 та каламушлар ошқозонига 500 мг/кг миқдорда парацетамолни 2 кун юборилиши билан чақирилди. Дори воситалар: Дармонал, Фитин-С ва солиштирма гепатопротектор Лив.52 ДВЖЎТШ модели яратилгандан сўнг 7 кун давомида 100 мг/кг миқдорда зонд орқали ошқозонга юборилди. Тадқиқот давомида каламушларнинг ўлими кузатилмади. Ҳайвонлар 6 гуруҳларга бўлинди: 1-чи 10 интакт соғлом оқ каламушларга тажрибалар давомида оғиз орқали дистилланган сув юбориб турилди; 2-чи – назорат гуруҳи (парацетамол+Н₂О); 3-чи - парацетамол+Дармонал 100 мг/кг; 4-чи - парацетамол+Фитин-С 100 мг/кг; 5-чи - парацетамол+Дармонал 100 мг/кг+Фитин-С 100 мг/кг; 6-чи гуруҳ – Лив.52 100 мг/кг. Текширишлар 3 серияда ўтказилди: 1-чи серияда қон зардоби ва жигарда биокимёвий текширувлар олиб борилди; 2-чи серияда жигарнинг фармако-метаболик функцияси гексенал уйқу давомийлиги бўйича текширилди; 3-чи серия ҳайвонларида жигарни ўт-сафро хосил қилиш ва ажратиш функцияси ўрганилди. Аналитик текширувларни стандарт шароитда махсус стандартлашган ва сифат назоратидан ўтган реагентлардан фойдаланган ҳолда олиб бордик. Текширувлар махсус автоматлаштирилган ускуналарда олиб борилди. Бу эса ҳатоликларни ва инсон омилини камайишига олиб келди. Тадқиқотлар учун веноз қон «HumaTubeSerumC/A» фирмасининг биокимёвий ва иммунофермент текширувлар учун мўлжалланган махсус вакутайнерларга олиниб, биокимёвий текширувлар «DIRUI CS-T240» (DIRUI INDUSTRIAL CO., LTD, КНДР) фирмасининг автоматлаштирилган биокимёвий анализаторида «GYPRESS DIAGNOSTICS» (Бельгия) фирмасининг тест-системаларидан фойдаланиб олиб борилди. Гемолизланмаган қон зардобида: глюкоза, умумий оксил, альбумин миқдори, умумий билирубин, GOT (AST), GPT (ALT), сийдикчил миқдори, умумий холестерин, миқдори аниқланди.

Ўткир тетрахлорметанли ва парацетамолли гепатитда дори моддаларнинг охириги миқдори юборилгандан сўнг ҳайвонларда енгил эфир наркози остида тезда декапитация қилинди ва уларнинг ички аъзолари ажратиб олиниб жигар тўқимаси гомогенатида гликоген ва сут кислотаси миқдори аниқланди. Жигарнинг детоксикация функцияси гексенал уйқу давомийлиги усулида аниқланди; жигарнинг ташқи секретор функцияси (сафро ажралиши, миқдори, таркиби); холестатик синдром кўрсаткичлари (сафрода билирубин, холестерин миқдори) аниқланди.

Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакетини қўллаган ҳолда статистик ишлаб чиқилди.

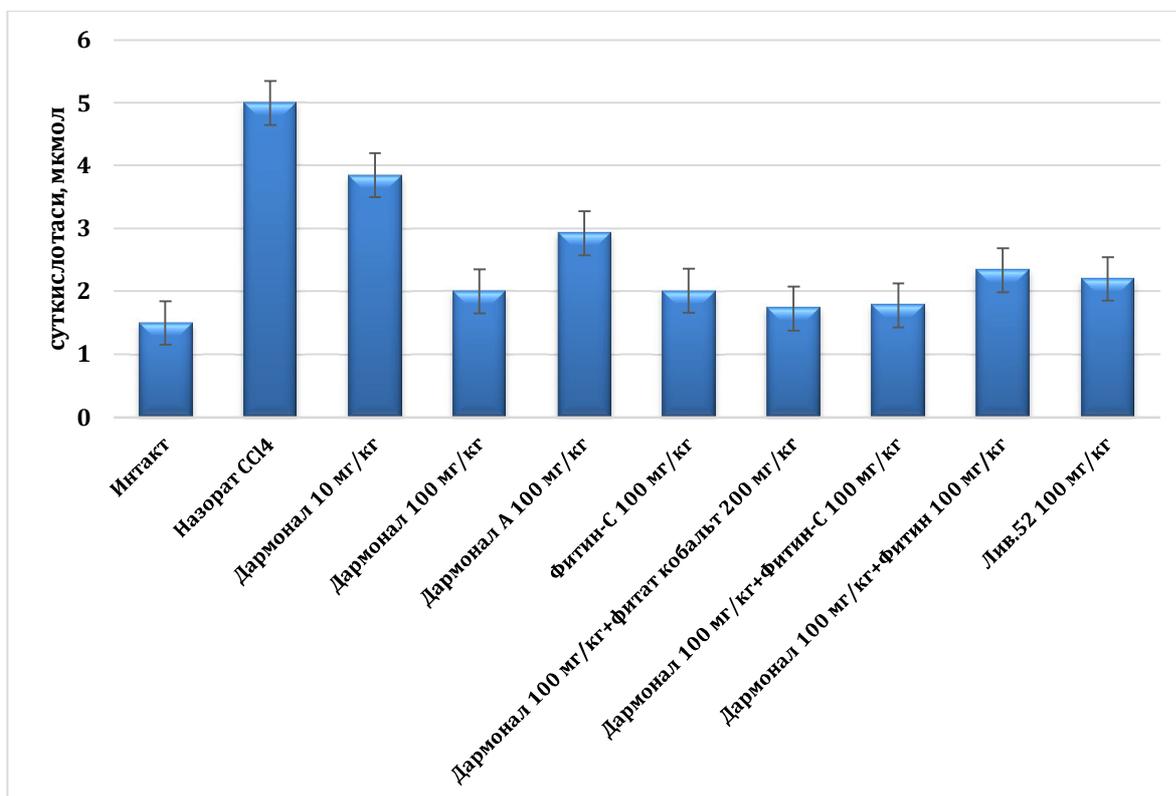
Диссертациянинг «Дармонал ва фитин бирикмаларини тетрахлорметан билан чақирилган токсик гепатитда жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларига таъсири натижалари» деб номланган учинчи бобда ЖЎТШ янги дори воситаларнинг жигарнинг функционал ҳолатини тиклашда самарадорлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Ўтказилган тадқиқотлар интакт гуруҳ ҳайвонларида гексенал билан чақирилган уйқуни давомийлиги $52,86 \pm 3,69$ дақиқани ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳидаги ҳайвонларда уйқунинг давомийлиги 1,81 маротаба ортиб $95,80 \pm 1,93$ дақиқагача узайган, бу эса цитохром P-450 тизими фаолияти кескин пасайганидан далолат беради. Дармонал экстрактини ЖЎТШ ҳайвонларга 10 ва 100 мг/кг миқдорда юбориш гексенал уйқу давомийлигини 1,28 ($P < 0,05$) ва 1,47 маротаба қисқартирди. Дармонал А ижобий таъсири кучсизроқ бўлди, ammo Дармонал экстрактини фитат-кобальт, фитин-С ва фитин билан биргаликда қўлланилганда гексенал уйқу давомийлиги 1,47; 1,58 ва 1,4 маротаба қисқарганлиги кузатилди. Лекин шуни айтиш керакки бу гуруҳ ҳайвонлардаги кўрсаткичлар интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли фарқланди. Солиштирма препарат Лив.52 бу кўрсаткични 1,43 маротаба қисқартирди, интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,27 маротаба узайганлигича сақланиб қолди.

Маълумки, микросомал оксидланиш ферментлари фаоллиги глюкоза-6-фосфатни пентозафосфат йўлида оксидланишига ва гликоген миқдорига боғлиқ. Шунинг учун биз тажрибадаги ҳайвонлар жигарида гликоген миқдорини аниқладик. Интакт ҳайвонлар жигарида гликоген миқдори $49,17 \pm 0,81$ мг/гр га тенг. ЖЎТШ чақирилган ҳайвонларда бу кўрсаткич $27,66 \pm 1,05$ мг/гр пасайди. ЖЎТШ Дармонал 10 ва 100 мг/кг миқдорда даволаш жигардаги гликоген миқдорини $31,27 \pm 0,88$ ва $40,07 \pm 1,01$ мг/гр оширди. Дармонал А экстрактини юборилиши жигардаги гликоген миқдорини $35,27 \pm 1,13$ мг/г ($P < 0,05$) оширди, Фитин-С билан биргаликда қўллаш эса $40,37 \pm 0,48$ мг/г ортиб меърий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Дармонал экстрактини фитат-кобальт, фитин-С ва фитин билан биргаликда қўллаш жигардаги гликоген миқдорини ишонарли равишда $43,40 \pm 0,97$; $43,50 \pm 0,92$ ва $37,60 \pm 1,11$ мг/г гача кўпайишига олиб келди. Шуни айтиш жоизки, ЖЎТШ каламушларга Лив.52 ни 10 кун давомида юборилиши ҳам жигардаги гликоген миқдорини $40,65 \pm 0,66$ мг/г оширди.

Токсик гепатитда микроциркулятор ўзгаришлар ҳисобига тўқима гипоксияси ривожланади. Бу эса аэроб гликолизни сусайиши ва анаэроб гликолизни устун бўлишига олиб келади. Бу эса глюкозани кўп сарфланиши, гликогенолизни жадаллашиши билан тавсифланади. Бундай ҳолатда сут кислотаси миқдори ҳужайраларда ортиб кетади ва лактоацидоз ривожланади. Буларга асосланган ҳолда биз жигар тўқимасида сут кислотаси миқдорини аниқладик. Олинган натижалар ЖЎТШ жигарда сут кислота $1,47 \pm 0,20$ дан $5,02 \pm 0,62$ мкмоль НАДН/г гача кўтарилишига олиб келди. ЖЎТШ каламушларни Дармонал экстракти билан 10 ва 100 мг/кг миқдорда юбориш жигарда сут кислота миқдорини $3,58 \pm 0,39$ ва $2,03 \pm 0,12$ мкмоль НАДН/г камайтирди. Дармонал А экстрактини қўллаш сут кислота

миқдорини $2,93 \pm 0,38$ мкмоль НАДН/г гача пасайтирди. ЖЎТШ даволаш мақсадида Дармонал экстракти билан биргаликда фитат-кобальт, фитин-С ва фитин моддаларини каламушларга юбориш жигарда сут кислота миқдорини ишонарли равишда $1,73 \pm 0,057$; $1,78 \pm 0,079$ ва $2,34 \pm 0,13$ мкмоль НАДН/г гача пасайтирди. ЖЎТШ каламушларга Лив.52 ни 10 кун давомида юборилиши жигарда сут кислота миқдорини $2,17 \pm 0,076$ мкмоль НАДН/г гача камайтирди.



1-расм. Экспериментал гепатитда янги дори воситаларни жигардаги сут кислота миқдорига таъсири.

Дармонал экстрактини жигарнинг цитолитик синдром, холестази синдроми, мезенхимал-яллиғланиш синдроми ва жигар-хужайра етишмовчилиги кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш назорат гуруҳи ҳайвонларнинг қон зардобида АлАТ ва АсАТ интакт гуруҳ ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли равишда 2,06 ва 1,95 маротаба оширди. Бу эса каламушлар жигарида гепатоцитлар цитолизидан далолат беради. Дармонал экстрактини 10 ва 100 мг/кг миқдорда қўллаш АлАТ фаоллигини қон зардобида қисман пасайтирган бўлса, АсАТ фаоллигини ишонарли 1,41 ва 1,85 маротаба назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан камайтирди. Аммо Дармонал А экстрактининг таъсири сустроқ бўлди. Дармонал экстрактини фитат-кобальт, Фитин-С ва фитин дори воситалари билан биргаликда қўллаш цитолиз жараёнларини сусайишига олиб келди. Улар орасида энг самарали бўлиб дармонални Фитин-С препарати билан қўллашдир. ЖЎТШ ҳайвонларга Лив.52 ни юбориш гиперферментемияни пасайтириб, цитолитик жараёнларни камайишига олиб келди. Бунинг исботи сифатида АлАТ ва АсАТ ферментлари

фаоллигини назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан 1,85 ва 1,68 маротаба пасайишидир.

Маълумки, ЖЎТШ ташхисида ГГТ муҳим аҳамиятга эгадир. Унинг фаоллиги АЛАТ ва АсАТ ферментларининг фаоллигини қон зардобидида кўтарилишидан олдин кузатилади. Ҳақиқатдан ҳам, ўткир токсик гепатитда ГГТфаоллиги қон зардобидида кескин 4,4 маротаба ортишини кўрсатди. Дармонал экстрактини ЖЎТШ ҳайвонларга 10 мг/кг ва 100 мг/кг миқдорда юборилганда фермент фаоллигини 1,83 ва 2,51 пасайтирди, дармонал А экстракти ҳам ижобий таъсир кўрсатди. Дармонал экстрактини 100 мг/кг миқдорда фитат-кобальт, фитин-С ва фитин дори воситалари билан биргаликда ЖЎТШ ҳайвонларда қўллаш Дармоналнинг гепатопротекторлик фаоллигини кўп ҳам кучайтирмади. Қон зардобидида ГГТфаоллиги 2,51; 2,93 ва 2,26 маротаба пасайди ва $0,350 \pm 0,016$; $0,300 \pm 0,009$ ва $0,390 \pm 0,024$ мккат/ни ташкил этди, лекин меърий кўрсаткичларга яқинлашмади. Солиштириш учун олинган Лив.52 препарати ҳам қон зардобидида ГГТ фермент фаоллигини 2,51 маротаба пасайтирди. Қўлланилган янги Дармонал экстракти ўзининг гепатопротекторлик хусусияти жихатидан Лив.52 дан қолишмади, уни фитин-С билан биргаликда қўллаш янги дори модданинг самарадорлигини оширди.

Ишқорий фосфатаза асосан ўт йўллари шикастланишидан дарак беради, шунинг учун қон зардобидида унинг фаоллигини ортиши холестаза синдром борлигидан далолат беради. ЖЎТШ ҳайвонларнинг қон зардобидида ишқорий фосфатаза фаоллиги $1,20 \pm 0,23$ мкмоль/мл. соатдан $2,30 \pm 0,22$ мкмоль/мл.соатгача кўтарилди. Бу эса уларда холестаза синдроми ривожланганлигидан далолат беради. Дармонал экстрактини 10 ва 100 мг/кг дозада қўллаш ишқорий фосфатаза фермент фаоллигини $1,92 \pm 0,15$ ва $1,48 \pm 0,21$ мкмоль/мл.соатгача пасайтирди. Дармонал А экстрактини 100 мг/кг миқдорда қўллаганимизда холестатик синдромни камайиши сустроқ бўлди. Дармонал экстрактини фитат-кобальт, фитин-С ва фитин дори воситалари билан биргаликда қўллаш бу фермент фаоллигини $1,54 \pm 0,24$; $1,28 \pm 0,15$ ва $1,56 \pm 0,19$ мкмоль/мл.соатгача пасайтирди. Дармонал экстрактининг таъсири Лив.52 дан фарқланмади ва қонда ишқорий фосфатаза фаоллиги $1,47 \pm 0,18$ мкмоль/мл.соатгача пасайди.

Дори воситаларнинг жигар-хужайра синдроми ривожланишига таъсирини ўрганиш ЖЎТШ каламушлар қон зардобидида умумий оксил миқдори 1,35 ($P < 0,05$) маротаба камайди ва гипопропротеинемия ривожланганлигидан далолат беради. Дармонал экстрактини гепатитли каламушларга 10 ва 100 мг/кг миқдорда юборилиши қон зардобидида оксил миқдорини 1,11 ($P > 0,05$) ва 1,25 маротабага оширди ва меърий кўрсаткичларга яқинлашди. Дармонал А экстрактини 100 мг/кг миқдорда қўлланилганда эса биз ижобий ўзгаришларни кузатмадик. Фитат-кобальт, фитин-С ва фитин дори воситаларини Дармонал экстракти билан биргаликда гепатитли ҳайвонларга юборилганда қон зардобидида оксил миқдори 1,29; 1,32 ва 1,25 маротаба статистик ишонарли равишда кўтарилди ва меърий кўрсаткичларга яқинлашди. ЖЎТШ каламушларга Лив.52 ни юборилиши ҳам умумий оксил

миқдорини 1,23 ($P < 0,05$) маротаба назорат гуруҳига нисбатан оширди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди.

Адабиётлардан маълумки, қон зардобидида умумий оксилни аниқлаш асосан жигар касалликлари дифференциал диагностикасида эмас, балки касаллик оғирлик даражасини аниқлашда ва даволаш тактикасини танлашда аҳамиятлидир. Жигар касалликлари ташхисида ва синдромларни тахлилида қон зардобидида оксил фракцияларини ўрганиш мақсадга мувофиқдир. Шу йўсинда ўтказилган тажрибалар ЖўТШ каламушлар қон зардобидида альбуминлар миқдорини кескин (1,83 маротаба) камайганлигини кўрсатди. Маълумки, альбуминларни 90% гепатоцитларда синтезланади. Гипоальбуминемия ҳайвонларда жигар-хужайра етишмовчилиги ривожланаётганлигидан далолат беради. Дармонал экстрактини 10 ва 100 мг/кг миқдорда қўллаш каламушлар қон зардобидида альбуминларни 1,13 ($P > 0,05$) ва 1,61 маротаба ошишига олиб келди. Дармонал экстрактини фитат-кобальт, фитин-С ва фитин билан биргаликда гепатитли каламушларга киритиш қон зардобидидаги альбумин миқдорини 1,67; 1,71 ва 1,52 маротаба оширди. ЖўТШ Лив.52 билан даволашда ҳам альбулинлар миқдори 1,53 маротаба ортди.

Демак, ЖўТШ даволашда Дармонал ва уни фитин-С билан биргаликда қўллаш самарали бўлиб жигар функцияларини тикланишига олиб келади. Қон зардобидида умумий оксил ва оксил фракциялари спектри тикланди. Бу эса каламушлар жигарида синтетик функцияни яхшиланишидан, яллиғланиш жараёнларини сусайишидан далолат беради.

«Дармонал ва фитин бирикмаларини парацетамол билан чақирилган токсик гепатитда жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларига таъсири натижалари» деб номланган 4 чи бобда яратилган дориларни жигарни парацетамол билан зарарланишига таъсири келтирилган. Ўтказилган тадқиқотлар назорат гуруҳидаги ҳайвонларда уйқунинг давомийлиги 1,96 маротаба ортишини кўрсатди. Солиштирма препарат Лив.52 юборилиши гексенал билан чақирилган уйқу давомийлигини назорат гуруҳига нисбатан 1,53 ($P < 0,05$) маротаба қисқартирди, аммо интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,28 ($P < 0,05$) маротаба узайганлигича сақланиб қолди. Дармонал экстрактини ДВЖўТШ ҳайвонларга юбориш гексенал уйқу давомийлигини 1,63 маротаба қисқартирди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Дармонал экстрактини фитин-С билан биргаликда қўлланилганда бу гуруҳдаги ҳайвонларда гексенал билан чақирилган уйқу давомийлиги назорат гуруҳга нисбатан 2,05 маротаба қисқарганлиги кузатилди. Интакт ҳайвонлар гуруҳидан фарқланмади, Лив.52, дармонал ва фитин-С дори воситаларни алоҳида юборилган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,34 ($P < 0,05$); 1,25 ($P < 0,05$) ва 1,25 ($P < 0,05$) маротаба ишонарли фарқланди.

Гепатоцитларнинг функционал-метаболик ҳолатини баҳолаш мақсадида биз жигар шикастланиши синдромларини (цитолитик синдром, холестази синдроми, мезенхимал-яллиғланиш синдроми ва жигар-хужайра етишмовчилиги) ифодаловчи кўрсаткичларни каламушлар қон зардобидида

аниқладик. Олинган натижалар ДВЖЎТШ ҳайвонларнинг қон зардобида АлАТ ва АсАТ интакт гуруҳ ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли равишда 2,31 ва 3,38 мартаба ошди. Бу эса каламушлар жигарида гепатоцитлар цитолизидан далолат беради. Бизнинг тажрибаларимизда АсАТ нинг фаоллиги анчагина устун бўлди, бу эса гепатоцитларни оғир шикастланишидан ва митохондриял ферментнинг ҳам қонга чиқишига сабаб бўлди. ДВЖЎТШ ҳайвонларга Лив.52 ни юбориш гиперферментемияни пасайтириб, цитолитик жараёнларни камайишига олиб келди. Бунинг исботи сифатида АлАТ ва АсАТ ферментлари фаоллигини назорат гуруҳига нисбатан 1,81 ва 1,83 мартаба пасайишидир. Аммо уларнинг миқдори интакт ҳайвонлар гуруҳига нисбатан 1,28 ($P<0,05$) ва 1,85 мартаба юқориликча сақланиб қолди. АсАТни юқориликча сақланиб қолиши де Ритис коэффицентини ўзгартирмади ва бу митохондриял шикастланишлар сақланиб қолганлигидан далолат беради. Дармонал экстрактини ДВЖЎТШ каламушларга юборилиши гиперферментемияни кескин пасайтиради. Қон зардобида АлАТ ва АсАТ фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,1 ва 2,13 мартабага камайди ва интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан кўп ҳам фарқланмади. Дармонал экстрактини Фитин-С билан биргаликда қўллаш цитолиз жараёнларини сусайишига олиб келди. Жумладан, фитин-С билан қўлланилганда қон зардобида АлАТ ва АсАТ фаоллигини 2,14 ва 2,50 мартаба камайтирди. Бу гиперферментемия монотерапия ўтказилган гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли пасайди ва меёридан фарқланмади.

1-жадвал

Экспериментал гепатитда Дармонал ва фитин бирикмаларини гепатоцитлар цитолизи синдромига таъсири, $M\pm m$

№	Тажриба гуруҳи	Ферментлар миқдори, U/L	
		АлАТ	АсАТ
1	Интакт	52,0±3,1	43,0±2,1
2	Контрол (назорат гуруҳи)	120±14,0*	145,2±16,4*
3	Парацетамол+Дармонал 100 мг/кг	57,0±2,1 *	68±5,4**
4	Парацетамол+Фитин-С 100 мг/кг	70,9±5,1 *	58±5,4*
5	Парацетамол+дармонал 100 мг/кг +фитин-С 100 мг/кг	56,0±2,1 *	55±4,4*
6	Парацетамол+Лив 52 100 мг/кг	66,3±2,8 *	79,5±6,3*

Изох: * – интакт гуруҳидаги ишонарли фарқи ($P<0,05$)

** - назорат гуруҳидан ишонарли фарқи ($P<0,05$)

Ўтказилган тажрибалар ДВЖЎТШ ҳайвонлари қон зардобида ГТТ фаоллиги 3,3 маротаба ошганини кўрсатди. Бу эса ҳайвонларда жигар ички холестази ривожланганидан далолат беради, чунки бу ферментнинг юқори фаоллиги ўт йўлларида эпителиал ҳужайралар мембранасида юқорилигини кўрсатади. ДВЖЎТШ ҳайвонларни Лив.52 билан даволаш қонда ГТТ фаоллигини 1,89 маротаба пасайтирган бўлсада, унинг фаоллиги интакт каламушлар қон зардобиди кўрсаткичлардан 1,75 маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Дармонал экстрактини ДВЖЎТШ каламушларга юбориш қон зардобида ГТТ фаоллигини шу йўсинда ўзгартирди: даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,89 маротаба пасайтирган бўлсада, аммо меёрий кўрсаткичлардан 1,75 маротаба юқорилигича сақланиб қолди. ДВЖЎТШ фитин-С препаратини қўллаш қондаги ГТТ ферменти фаоллигини 1,78 маротаба пасайтирди. Лекин меёрий кўрсаткичлардан 1,85 маротаба юқори бўлди, Лив.52 препарати қабул қилган гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланмади. Дармонал экстрактини фитин-С дори воситаси билан биргаликда даволаш ГТТ фермент фаоллигини 2,278 маротаба камайтириб $245,2 \pm 16,4$ U/L дан $88,3 \pm 4,6$ U/L гача пасайтирди. Бу гуруҳда энг яхши натижа олинди ва интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан 1,5 маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Бошқа гуруҳларга қараганда бундай комбинацияни ўткир токсик гепатитда қўллаш самарали бўлди.

Ўтказилган тажрибалар ДВЖЎТШ ҳайвонларнинг қон зардобида ишқорий фосфатаза фаоллиги 6,1 маротаба ошиб, интакт гуруҳ каламушларида унинг фаоллиги $40,2 \pm 2,8$ U/L ташкил қилган бўлса, парацетамол билан захарланишда фермент фаоллиги $245,2 \pm 16,4$ U/L гача кўтарилди. Бу эса ДВЖЎТШ ҳайвонларда кучли холестаз синдроми ривожланганидан далолат беради. ДВЖЎТШ ҳайвонларни Лив.52 билан даволаш қонда ишқорий фосфатаза фаоллигини 1,81 маротаба пасайтирди ва $135,3 \pm 13,6$ U/Lни ташкил қилди. Дармонал экстрактини юбориш қон зардобида ишқорий фосфатаза фаоллигини 2,31 маротаба пасайтириб $106,0 \pm 10,7$ U/L гача туширди. Аммо меёрий кўрсаткичлардан 2,64 маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Дармонал экстрактини фитин-С дори воситаси билан биргаликда қўллаш холестаз жараёнини камайтиришда самарали бўлди. Жумладан, бу гуруҳ ҳайвонларда қон зардобидаги ишқорий фосфатаза фермент фаоллигини 2,78 маротаба камайтириб $245,2 \pm 16,4$ U/L дан $88,3 \pm 4,6$ U/L гача пасайтирди. Бу гуруҳда энг яхши натижа олинди ва меёрий кўрсаткичлардан 2,2 маротаба юқори бўлди. Холестаз синдроми бу гуруҳ ҳайвонларда фитин-С ва Дармонални алоҳида қўллашга қараганда самарали бўлди. Демак, Дармонални фитин-С препарати билан қўллаш холестаз ривожланишини олдини олар экан.

Юқорида қайд қилганимиздек, ДВЖЎТШ унинг метаболик функциясини бузилишига олиб келиши мумкин. Бунда асосан гепатоцитларда оксил синтезини издан чиқиши кузатилади. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ДВЖЎТШ каламушлар қон зардобида умумий оксил миқдори 1,5 ($P < 0,05$) маротаба камайди, бу эса гипопропротеинемия ривожланганидан далолат беради. ДВЖЎТШ каламушларга Лив.52 ни юборилиши умумий

оқсил миқдорини 1,34 ($P<0,05$) маротаба назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан оширди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Дармонал экстрактини қўлланилганда қон зардобидаги умумий оқсил миқдори статистик ишонарли равишда 1,32 маротаба ($P<0,05$) ошди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлашди. Фитин-С препарати ҳам оқсил синтезига ижобий таъсир кўрсатиб қон зардобида умумий оқсил миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,28 ($P<0,05$) маротаба оширди, лекин меёрий кўрсаткичлардан бир оз паст бўлди. Фитин-С дори воситаларини Дармонал экстракти билан биргаликда ДВЖЎТШ ҳайвонларга юборилганида қон зардобида оқсил миқдори 1,48 маротаба кўтарилди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлашди.

Жигарда кечадиган метаболик жараёнларни баҳолашда биз қон зардобида глюкоза миқдорини ҳам ўлчадик. ДВЖЎТШ ҳайвонларнинг қон зардобида глюкоза миқдори 1,53 маротаба ортиши кузатилди. Бизнинг фикримизча, бу жигарнинг гликоген захиралаш функциясини бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. ДВЖЎТШ Лив.52 билан даволашда ҳам қон зардобидаги глюкоза миқдorigа таъсир этмади, унинг миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмади ва меёрий кўрсаткичлардан 1,58 маротаба юқориликча сақланиб қолди. Ўткир токсик гепатитни даволаш мақсадида Дармонал экстрактини қўллаш каламушлар қон зардобидаги юқори глюкоза миқдорини 1,55 маротаба камайишига олиб келди ва меёрлаштирди. Худди шундай ўзгаришлар Фитин-С препарати ва уни дармонал билан биргаликда қўлланилганда ҳам кузатилди.

Жигарнинг яна бир хусусиятларидан бири – бу сийдикчил синтезидир. ДВЖЎТШ каламушларнинг қон зардобида сийдикчил миқдорини статистик ишонарли 1,92 маротаба камайишига олиб келди, бу эса жигарнинг аммиакни зарарсизлантириш функцияси бузилишидан ва гипераммониемия ривожланишидан далолат беради. Шуни айтиш жоизки, ДВЖЎТШ даволаш мақсадида қўлланилган Лив.52 ҳам қон зардобида сийдикчил миқдорини 1,45 ($P<0,05$) маротаба оширган бўлсада, унинг миқдори интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан 1,32 ($P<0,05$) маротаба пастликча сақланиб қолди. ДВЖЎТШ даволаш мақсадида Дармонал экстрактини юборилганда сийдикчил миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,62 маротаба ошириб меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди, лекин улардан 1,18 маротаба пастликча сақланиб қолди. Бу эса ҳайвонлар жигарининг аммиакни зарарсизлантириш функцияси фаоллашганидан далолат беради. Фитин-С ДВЖЎТШ ҳайвонларга юборганимизда қон зардобидаги сийдикчил миқдори 1,76 маротаба оширди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Унинг таъсири дармоналга нисбатан бир оз юқорироқ бўлди. Дармонал препаратини фитин-С билан биргаликда қўллаганимизда сийдикчил миқдори 1,78 маротаба ортганини кузатдик ва интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига яқинлашишига олиб келди.

Жигарнинг яна бир хусусиятларидан бири – бу гемостази таъминлашда коагуляцион омилларни ишлаб чиқишдир. ДВЖЎТШ АҚТВ давомийлигини статистик ишонарли 2,41 маротаба узайишига олиб келди ва жигарда қон

ивиш омиллари синтези бузилишидан далолат берди. АҚТВ гемостазнинг ички йўли омиллари фаоллигининг ўзгариши ҳақида маълумот беради: VIII, IX, XI, XII омиллар, прекалликреин, юқори молекуляр оғирликдаги кининоген. Меёрда АҚТВ 25-36 сонияни ташкил қилади, унинг узайиши гипокоагуляциядан далолат беради. ДВЖЎТШ даволаш мақсадида қўлланилган Лив.52 бу кўрсаткични 1,55 мартаба қисқаришига олиб келсада, аммо меёрий кўрсаткичлардан 1,55 мартаба давомийлигича сақланиб қолди. Дармонал экстракти АҚТВнинг давомийлиги назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,47 ($P<0,05$) мартаба қисқарган бўлсада, интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан 1,64 мартаба юқорилигича сақланиб қолди. Фитин-С қўллаш АҚТВ давомийлиги 1,91 мартаба қисқарди ва меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Унинг таъсири дармоналга нисбатан юқорироқ бўлди. Дармонал экстрактини фитин-С билан биргаликда қўллаганимизда АҚТВ давомийлиги 2,21 мартаба қисқарганини кузатдик ва интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига яқинлашишига олиб келди.

Шундай қилиб, янги яратилган Дармонал экстракти, айниқса фитин-С билан биргаликда қўллаш, ДВЖЎТШ ҳайвонларда жигарнинг функционал ва метаболик жараёнларини фаоллаштиради. Бу бизнинг тадқиқотларимизда умумий оқсил ва сийдикчил миқдорини ортишига, глюкоза миқдорини қонда камайишига ва АҚТВ давомийлигини меёрий кўрсаткичларга яқинлашишига олиб келади.

«Экспериментал гепатитни даволашда янги дори воситаларни жигарнинг сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функциясига таъсири» деб номланган 5-чи бобида дори воситаларнинг холеретик хусусиятлари ўрганилган. Назорат гуруҳи ҳайвонларда жигарнинг ўт ҳосил қилиш ва ажралиши хусусияти кескин камайишини кузатилиб, 3 соат давомида ажралган ўт миқдори 1,88 мартаба камайди, сафро таркибида умумий холестерин, билирубин ва айниқса ўт кислоталари миқдори, ҳамда холато-холестерин коэффиценти 1,51; 1,71; 2,07 ва 1,38 мартаба камайди. Шу билан бирга ГХ, ГХДХ ва ТДХ миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,22; 1,43 ва 1,39 мартаба камайиши кузатилган бўлса, ГХ миқдори 1,7 мартаба ортди, ГХДХ ва ГДХ миқдори эса кўп ҳам ўзгармади. Бундай ўзгаришлар сафрода ГХ/ТХ нисбатини 5,65 мартаба ошди ва таурин синтезини камайиши натижасида унинг ўт кислоталар билан конъюгацияланишини сусайишига олиб келади. ГХДХ/ГХ нисбати 1,71 мартаба камайди ва бу ўт кислоталар синтезининг иккинчи босқичининг бузилиши ҳисобига бўлиши мумкин. Жигарда бирламчи ўт кислоталарини ресинтезининг бузилиши ҳисобига ГДХ/ГХ нисбати 1,6 мартаба камайди. 2-ОН/3-ОН ўт кислоталар нисбати 1,33 мартаба камайди, лекин хенодезоксихолат ва дезоксихолат кислоталари йиғиндилари ўзгармади.

Фитин-С ва Лив.52 ЖЎТШ ҳайвонларга юборганимизда ажралган ўт ҳажмини атиги 1,28 ($P<0,05$) ва 1,36 мартаба оширди. Агар фитин-С юборилганда бу кўрсаткич меёрий кўрсаткичлардан 1,66 мартаба пастлигича сақланиб қолса, Лив.52 қўлланилганда – 1,36 ($P<0,05$) мартаба паст бўлди.

Яъни, Лив.52 га нисбатан фитин-С нинг холеретик хусусияти сушт экан. Аммо фитин-С сафрода ўт кислоталар миқдорини ошиши ҳисобига холато-холестерин коэффицентини меърий кўрсаткичларга яқинлаштирди, Лив.52 нинг бундай хусусияти эса сустроқ бўлди. Фитин-С ва Лив.52 сафро таркибидаги ТХ, ТХДХ ва ТДХ ўт кислоталар миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан оширди, бу айниқса яққол ТХ кислоталарида кузатилди. Шу билан бирга сафро таркибидаги ГХ/ТХ юқори кўрсаткичи 3,18 ва 2,45 мартаба камайди. ГХДХ/ГХ кўрсаткичи 1,26 ($P<0,05$) ва 1,56 мартаба ошди, аммо улар меърий кўрсаткичлардан ишонарли фарқланди. Фитин-С га нисбатан Лив.52 2-ОН/3-ОН ўт кислоталар нисбатини 1,32 ($P<0,05$) мартаба ошириб, меърий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Демак, бу иккала препаратлар холеретик хусусиятга эга бўлиб, Фитин-С ўт кислоталарни глицинга нисбатан таурин билан конъюгацияланишини оширса, Лив.52 асосан гидроксилланиш жараёнларини тикланишига олиб келар экан.

ЖЎТШ даволаш мақсадида Дармонал экстрактини 10 мг/кг миқдорда юборилганда ажралган ўт ҳажми назорат гуруҳига нисбатан кўп ҳам ўзгармади, 100 мг/кг миқдорда юборилганда эса биз уни 1,59 мартаба ошишини кузатган бўлсак, Дармонал А да эса фақатгина мойиллик кузатилди. Олинган натижалар Дармонал экстрактининг холеретик хусусияти солиштирма препаратларга қараганда анчагина устун бўлиб, нафақат гепатопротектор, балки сафро ҳосил қилиш ва ажратишни жадаллаштирувчи дори восита сифатида қабул қилиш мумкин. Шу билан бирга Дармонал 100 мг/кг сафро таркибидаги холестерин, билирубин ва ўт кислоталар миқдори ишонарли 1,25 ($P<0,05$), 1,71 ва 2,11 мартаба ошишига олиб келди. Агар сафро таркибида холестерин миқдори меърий кўрсаткичлардан бир-мунча паст бўлса, билирубин миқдори меърдан фарқланмади, ўт кислоталар миқдори эса бир-мунча ортди. Яъни, Дармонал холестериндан ўт кислоталарини ҳосил қилишни оширди. Бундай ўзгаришлар холато-холестерин коэффицентини назорат ва интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,73 ва 1,25 ($P<0,05$) мартаба ошишига олиб келди. Дармонал А экстрактини қўллаганимизда сафродаги холестерин миқдорини қисман, билирубинни эса 1,53 мартаба ортиши ва меърий кўрсаткичларга яқинлашиши кузатилди. Ўт кислоталар миқдори 1,46 ($P<0,05$) мартаба кўтарилиб, меърий кўрсаткичларидан 1,42 ($P<0,05$) мартаба пастлигича сақланиб қолди. Бу экстрактларнинг сафро таркибига ижобий таъсири Фитин-С ва Лив.52 дан юқори бўлиб жигарнинг сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функцияларини тикланишига олиб келди. Шу билан бирга Дармонал экстракти 100 мг/кг юборилганда сафро таркибидаги ТХ, ТХДХ ва ТДХ кислоталари миқдорини 3,33; 1,45 ($P<0,05$) ва 1,35 ($P<0,05$) мартаба кўпайишига, ГХ миқдорини эса 1,61 ($P<0,01$) камайишига олиб келди ва меёрлаштирди. Дармонал А нинг бундай хусусияти Дармоналга нисбатан сустроқ бўлди. Бу кўрсаткичлар Фитин-С ва Лив.52 қўлланилишига қараганда юқоридир. Сафро таркибидаги ГХ/ТХ нисбатига кўп ҳам таъсир этмади, ГХ/ТХ нисбатини 5,47 мартаба камайтди ва меърий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Яъни, Дармонал жигарнинг синтетик функциясини тикланиши ҳисобига таурин синтезини жадаллашишига олиб

келган бўлиши мумкин. Бу эса ҳайвонлар жигарининг метаболик жараёнларни жадаллашишидан далолат беради. Дармонал А экстрактини қўлаганимизда ҳам шу йўсиндаги ўзгаришлар кузатилди, лекин Дармонални ўзига қараганда ўт кислоталарни таурин билан конъюгацияланиш даражасига сустроқ бўлди. Дармонални юқори дозада киритилиши сафро таркибидаги ГХДХ/ГХ нисбатини 1,7 маротаба ошириб, меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Дармонал А таъсири эса сустроқ бўлди. Бу ўт кислоталар ресинтези жараёнларини фаоллашишидан далолат беради. Шу билан бирга 2-ОН/3-ОН ўт кислоталар нисбати 1,7 маротаба ошди ва меёрий кўрсаткичлардан ҳам юқори бўлди. Шундай қилиб, Дармонал экстракти 100 мг/кг миқдорда ЖЎТШ ҳайвонларга юборилиши нафақат сафро таркиби, балки ундаги ўт кислоталар спектрини ҳам тикланишига олиб келди. Унинг бу хусусияти Фитин-С ва Лив.52 га нисбатан юқори.

Дармонал экстрактини фитат-кобальт, фитин-С ва фитин билан биргаликда ДВЖЎТШ даволаш мақсадида қўлаганимизда ажралган ўт миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,4 ($P<0,05$); 1,55 ва 1,26 ($P<0,05$) маротаба ортди, лекин алоҳида қўллашга қараганда бир оз сустроқ бўлди. Бу гуруҳ ҳайвонларда сафро таркибидаги холестерин, билирубин, ўт кислоталар миқдори ва холато-холестерин коэффициенти, ҳамда ўт кислоталарни таурин билан конъюгацияланиш жараёни тўлиқ тикланмади. ГХ/ТХ юқори нисбати 2,45; 3,52 ва 3,08 маротаба камайди, ГДХ/ГХ нисбатига кўп ҳам таъсир қилмади, 2-ОН/3-ОН ўт кислоталар нисбати эса ишонарли ортди. Олинган натижалар Дармонал экстрактини алоҳида қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

Демак, ЖЎТШ даволашда Дармонал ва уни фитин-С билан биргаликда қўллаш цитолиз, холестаза, жигар-хужайра етишмовчилиги ва мезенхимал яллиғланиш синдромлари ривожланишини олдини олар экан. Лекин жигарда ўт кислоталар янгидан синтези ва ресинтезини жадаллаштириш, сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функцияларини тиклаш мақсадида Дармонал экстрактини алоҳида қўллаш мақсадга мувофиқдир.

«Тетрахлорметан билан чақирилган ўткир токсик гепатитда “Дармонал гуруҳи (БФҚ)” нинг АлАТ ва АсАТ ферментларига таъсири» деб номланган 5.4. бобда доривор ўсимликлардан олинган янги биологик фаол моддаларни (БФҚ) излаш ва ўрганиш, жигар функционал ва патологик бузилишларининг олдини олишда катта аҳамиятга эга. Бу жиҳатдан буғдой, мош, арпа ва ловиянинг янги ўстирилган майсаларидан олинган биологик фаол моддалардан ташкил топган “Дармонал” гуруҳи БФҚ ни жигар фаолиятига гепатопротекторлик таъсирини ўргандик. Тажрибалар қуйида келтирилган 5 та гуруҳда олиб борилди: 1) интакт - соғлом каламушлар гуруҳига, тери остига 0,8 мл/100 г миқдорда кунгабоқар ёғи, 4 кун давомида юборилди; 2) назорат-гуруҳидаги оқ каламушларга, тери остига 50% ли (СС1₄) ёғли эритмаси юборилди; 3) Тажриба гуруҳига Дармонал 100 мг/кг оғиз орқали + (СС1₄) тери остига юборилди; 4) Тажриба гуруҳига Дармонал-А 100 мг/кг оғиз орқали + (СС1₄) тери остига юборилди; 5) Тажриба гуруҳига “Дармонал гуруҳи” (БФҚ) 100 мг/кг оғиз орқали + (СС1₄) тери остига

юборилди; 6) Такқослаш гурухи учун – Лив.52 100 мг/ кг оғиз орқали + (СС1₄) тери остига юборилди.

Дармонал, Дармонал-А ва “Дармонал” гурухи (БФҚ) нинг 10 кун давомида лаборатор хайвонларга юборилиши, қон зардобдаги АлАТ ва АсАТ ферментлар фаоллигининг назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 46,0, 41,0, 54,7 ва 40,5, 39,6, 51,3% пасайиши кузатилди. Гепатопротектор - Лив.52 ни қўлланилиши ушбу ферментларнинг фаоллигини мос равишда 45,8 ва 40,5% га камайтирди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, буғдой майсасидан олинган экстракт - Дармонал, арпа майсасасидан олинган экстракт Дармонал-А ва “Дармонал” гурухи (БФҚ), тетрахлорметан билан заҳарланган тажриба хайвонларида бир томонлама гепатопротектор таъсир кўрсатди. Шу билан бирга, “Дармонал” гурухи (БФҚ), Лив.52 га қараганда фаолроқ таъсир этганлигини кўрсатди.

Демак, тетрахлорметан билан чақирилган токсик гепатитни даволашда буғдой, арпа майсаларидан олинган Дармонал, дармонал-А курук субстанциялари, ҳамда буғдой, арпа, мош, ловия майсаларидан олинган субстанциялар аралашмаси “Дармонал” (БФҚ) гурухи цитоллиз жараёнини камайтирди, гепатопротектор таъсири бўйича Лив.52 дан қолишмаслиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

“Экспериментал гепатитда дармонал ва фитин бирикмаларини жигар фаолиятига таъсири” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Дармонал экстрактининг гепатопротекторлик хусусияти миқдорига боғлиқ бўлиб, унинг 100 мг/кг миқдорда юборилиши, айниқса фитин С билан биргаликда қўллаш самаралидир. Унинг гепатопротекторлик хусусияти мембрана мустахкамловчи ва антиоксидант таъсири билан боғлиқ.

2. Дармонал экстракти тетрахлорметан ва парацетомол билан чақирилган жигарни токсик шикастланишида қўлланилганда трансаминазалар, ишқорий фосфатаза, γ -глутамилтрасфераза ферментлари юқори фаоллигини пасайтиради, гипопроотеинемия ва гипоальбуминемия ривожланишини олдини олади, глобулинлар юқори кўрсаткичини камайтиради. Бу эса жигар касалликларида кузатиладиган цитоллиз, холестааз, мезенхимал яллиғланиш ва гепатодепрессия синдромлари ривожланишини олдини олади, унинг бу хусусияти Лив.52 дан қолишмайди.

3. Дармонал экстрактини, ва айниқса уни фитин-С билан бирга, ўткир токсик гепатитда қўллаш, жигарда гликоген миқдорини ошишига, сут кислота миқдорини меёрлашишига, гексеналли уйқу давомийлигини қисқаришига олиб келади. Бу эса жигарда функционал-метаболик жараёнларни тикланишидан далолат беради.

4. Дармонал холеретик хусусиятга эга бўлиб, тажрибавий хайвонларда жигарнинг сафро ҳосил қилиш ва ажратиш функцияларини тикланишига,

холестерин ва билирубин экскрециясини жадаллашишига олиб келди. Унинг бу хусусияти фитин-С ва Лив.52 дан юқори бўлиб, холестазни олдини олишда алоҳида ўзини кўллаш мақсадга мувофиқдир.

5. Дармонал ўткир токсик гепатитда ўт кислоталар синтези ва ресинтезини кучайтиради, уларни гидроксилланиши, айниқса таурин билан конъюгацияланишини жадаллаштиради, сафро таркибидаги ТХ, ТХДХ ва ТДХ кислоталари миқдорини кўпайишига, 2-ОН/3-ОН ўт кислоталар нисбатини ошишига олиб келади.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАРИМОВА ГУЛЧЕХРА АЛМАРДОНОВНА

**ВЛИЯНИЕ ДАРМОНАЛА И СОЕДИНЕНИЙ ФИТИНА НА ФУНКЦИЮ
ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан за № B2019.4.PhD/Tib1093.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель:

Аминов Салахитдин Джураевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Аллаева Мунира Журакуловна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире «...среди всех соматических заболеваний людей поражение печени различного генеза широко распространено и занимает одно из ведущих мест...»¹. Это связано с её центральной ролью при обмене белков, липидов и углеводов, а также при участии в обезвреживании чужеродных веществ, которые регулярно попадают в организм или образуются в процессе обмена веществ и, также, печень выполняет функцию барьера. При воздействии различных факторов «...развившиеся структурно-функциональные изменения в гепатоцитах, снижение синтетических процессов, нарушение процессов обмена веществ, замедление обезвреживающей функции печени, способствуют накоплению эндо- и экзобиотиков в биологических жидкостях организма, развитию эндотоксинемии, способствуя развитию функциональной недостаточности органов и тканей, что в совокупности способствует тяжелому течению основного заболевания...»². В связи с этим оценка регуляторных механизмов функциональной активности печени на молекулярном уровне, изучение метаболических адаптивных процессов при воздействии токсических агентов являются одной из актуальных проблем современной экспериментальной и клинической гепатологии.

В настоящее время в мировом масштабе большое внимание уделяется научным исследованиям по созданию лекарственных препаратов, повышающих регенеративные процессы поврежденной печени, которые снижают показатели основных печеночных синдромов и предотвращают процессы фиброзирования печени. Несмотря на интенсивное развитие гепатологии и применение современных методов лечения заболеваний печени, в большинстве случаев у больных отмечается хронизация гепатитов и фиброзирование печени, которые приводят к тяжелым социально-экономическим последствиям. В связи с этим на основе местных растений создание новых лекарственных средств, для эффективного лечения основных синдромов поражения печени: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, являются очень актуальной.

На сегодняшний день в республике в результате реформ в фармацевтической отрасли достигнуты определенные результаты по фармакологическому изучению лекарственных растений, разработке высокоэффективных лекарственных средств на их основе, используемых при лечении заболеваний печени. В цели стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы были отмечены важные задачи, такие как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными

¹ Глобальный доклад ВОЗ о гепатите 2017 г. www.who.int/hiv/topics/hepatitis/ru/

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

лекарственными средствами до 80%»³. В связи с этим проведение исследований эффективных фитопрепаратов и их внедрению в фармацевтические предприятия имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускорению развития фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению объема научных исследований по выращиванию и переработке лекарственных растений, развитию их семеноводство», ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли республики Узбекистан», ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ведущими учеными зарубежных стран изучены молекулярные механизмы патологии печени, создание и внедрение в медицинскую практику различных лекарственных препаратов, активизирующие процессы репаративной регенерации, разработаны биологически активные соединения, в частности из проростков различных семян выделены биологически активные соединения, изучены их фармакологическая активность. Исследования в этом направлении проведены такими зарубежными исследователями, как Shashank Kumar, Abhay K. Pandey (2013), Stefan Mauss, Thomas Berg (2017), Abdur Rauf, Seema Patel (2018), Saima Naz (2018), Haoan Zhao (2018), Alireza Rezaee-Khorasany (2019) и другими.

В странах Содружества Независимых Государств ведущими учеными В.И. Маев (2004), С.Д. Подымова (2005), В.Н. Козько, Э.П. Яковенко (2011), В.Ф. Учайкин (2012), С.С. Вялов (2018), Н.Д. Ющук (2018), Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. (2020) и другими изучены молекулярные механизмы и закономерности программированной гибели клетки при токсических и вирусных гепатитах, выраженная экспрессия генов интерлейкинов по сравнению с экспрессией гена каспазы 8, роль мембранодеструктивных процессов.

Несмотря на то, что существует множество гепатопротекторов в составе растений при лечении заболеваний печени, в связи с рядом неудобств при лечении этих заболеваний проводились исследования по использованию новых видов универсальных и комплексных препаратов и разработке современных методов лечения.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сонли Фармони.

В частности В.Е. Новиков, Е.И. Климкина (2005), О.М. Ипатовой (2005), А.И. Венгеровский (2006), Л.П. Галактионова и О.В. Азарова (2012), Ю.С. Тараховский Ю.С. (2013), Н.С. Белоусова (2016), Я.Ф. Зверев (2017, 2019) и другие занимаются выделением биологически активных соединений, созданием на их основе лекарственных препаратов гепатопротективного действия из различных растений и внедрение их в клиническую практику.

В последние годы в нашей республике исследователи Азизовой С.С. и другие показали гепатопротекторный эффект фитина и кобавитина, Махмуджонова К.С., Каримова С.А., Махмудов А.А. из местных растений, в частности из проростков зерновых и бобовых (пшеница, овес, рис, маш и фасоль) разработаны биотехнология получения лекарственных препаратов и поливитаминов. По мнению специалистов, выращивание семян в экстремальных условиях приводит к выраженной активизации биологических процессов в клетках, в результате которых образуются биологически активные соединения, обладающие мощным энергетическим потенциалом. На основе специальной технологии можно получить высокоэффективные биоорганические соединения в период максимального их синтеза в проростках. Они содержат комплекс большого количества динамически активных макро- и микроэлементов, а также витаминов. В настоящее время разработана технология получения сухого порошка из сока проростков пшеницы. Махмуджонова К.С. (2003), Каримова С.А. (2002) впервые применили эти препараты в гериатрии, показали их высокую эффективность в замедлении старения и как поддерживающий здоровье.

Совместными усилиями ученых Ташкентского НИИ вакцин и сывороток и Ташкентского педиатрического медицинского института из проростков пшеницы был получен экстракт Дармонал, обладающий лечебными свойствами, активизирующий метаболические процессы в организме и повышающий жизнеспособность стареющего организма в гериатрии. Однако механизм действия данного препарата, в частности его антигипоксантные, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства не доказаны, не изучены гепатопротекторные и противовоспалительные, антиапоптозные свойства. Исследования в этой области необходимы для производства растительных гепатопротекторов и эффективного их применения в лечении поражений печени различного генеза. Разработка и создание таких препаратов, а также изучение механизмов гепатопротективного действия позволит не только внедрить их в производство, но и расширить арсенал гепатопротекторов из местного сырья, а также внедрить в клиническую практику.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ прикладного исследовательского проекта Ташкентского педиатрического медицинского института по теме №01980006703 «Оптимизация диагностики, лечения и

профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2019-2023).

Цель исследования: изучение гепатопротекторного действия экстракта Дармонала, полученного из проростков пшеницы в комплексе с фитином и его соединений на различных моделях экспериментального гепатита.

Задачи исследования:

изучить острую токсичность экстракта выделенного из проростков пшеницы;

оценить эффективность дармонала, его комплекса с фитином и его производными, в коррекции синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления на модели токсического поражения печени тетрахлорметаном и парацетамолом;

оценить влияние дармонала, его комплекса с фитином и производными, на показатели гликогена и молочной кислоты, процессы детоксикации;

изучить влияние дармонала, его комплекса с фитином и производными, на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени на модели острого токсического поражения печени;

оценить эффективность дармонала, его комплекса с фитином и производными, на состав желчи при остром токсическом поражении.

Объектом исследования использовали дармонал, дармонал-А выделенные из пшеницы, полученные в Ташкентском НИИ вакцин и сывороток, фитин, фитат-кобальт и фитин-С синтезированные учеными этого института, а также сравнительный гепатопротектор Лив.52 у интактных, вызываемых тетрахлорметаном и парацетамолом крыс с острым гепатитом.

Предметом исследования явились сыворотка крови и желчь экспериментальных животных.

Методы исследований. В выполнении исследований были использованы современные фармакологические, токсикологические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

дармонал является сухим экстрактом, представляет собой экстракт из зерна пшеницы, полученный в особых условиях, в его составе имеются аминокислоты, белки, витамины, макро- и микроэлементы, по фармакологической токсичности относится к V классу, практический не токсичный;

доказана высокая эффективность дармонала в дозе 100 мг/кг, и, в комплексе с фитином-С предотвращает развитие синдромов цитолиза и холестаза;

доказана высокая эффективность дармонала в дозе 100 мг/кг и в комплексе с фитином-С предотвращает развитие печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимальных воспалительных синдромов, снижает процессы гликогенолиза и анаэробного гликолиза. Участвует в восстановлении процессов детоксикации и активизации синтетической функции гепатоцитов;

доказано, что дармонал и его применение в комплексе с фитином-С при лечении острого токсического гепатита активизирует синтез и ресинтез желчных кислот в печени желчеобразования и желчевыделения, экскреции холестерина и билирубина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано восстановление функционально-метаболических показателей печени при лечении экстрактом дармонала крыс острым токсическим гепатитом, проявляющееся уменьшением показателей цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления, восстановлением синтетической и детоксицирующей функций печени, замедлением процессов анаэробного гликолиза;

показано наличие холеретических свойств экстракта дармонал, проявляющееся повышением синтеза и ресинтеза желчных кислот, их гидроксигликозилирования и образования конъюгатов, восстановлением желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени, усилением экскреции холестерина и билирубина;

установлено повышение гепатопротекторных свойств дармонала при комбинации с фитином-С, а холеретических свойств при монотерапии экстрактом дармонала;

дармонал по своим гепатопротекторным и холеретическим свойствам не уступает препарату сравнения Лив.52.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также применением адекватных широко апробированных и взаимодополняющих фармакологических, токсикологических, биохимических и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, а также, это подтверждается мнениями специалистов и соответствующих уполномоченных учреждений.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в установлении гепатопротективных, антиоксидантных, мембраностабилизирующих свойств нового экстракта дармонал, механизмов активизации детоксицирующей функции печени, наличия противовоспалительных свойств, а также желчеобразовательной и желчевыделительной свойств данного препарата.

Практическая значимость результатов исследований заключается в обосновании эффективности экстракта дармонал и его комплекса с фитином-С в лечении острого токсического поражения печени. Экстракт дармонала можно применять в лечении холестаза. Полученные результаты являются основанием для предоставления данного препарата в Главное Управление по контролю качества лекарственных веществ и медицинской техники республики Узбекистан. Внедрение данного препарата в клиническую практику для лечения заболеваний печени позволит повысить эффективность лечения, снизить экономические затраты и импорт гепатопротекторов.

Производство импортозамещающего препарата позволит в республике выполнить программу разработки лекарств отечественного производства.

Внедрение результатов исследования. На основании оценки влияния субстанции дармонала на функцию печени при экспериментальном гепатите у лабораторных животных выполнено следующее:

Разработана методическая рекомендация «Влияние субстанции дармонала на функциональное состояние печени при экспериментальном гепатите». Данная методическая рекомендация позволила оценить эффективность отечественных препаратов и повысить эффективность лечение заболеваний печени при токсическом отравлении различной этиологии;

Внедрен в практику лабораторией фармакологии, токсикологии Института химии растительных веществ имени Академика С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан для проведения экспериментального исследования (Приказ Института химии растительных веществ АНРУз от 1 июня 2023 года № 04/02-27). В результате исследований вещество, нутрицевтики включен в план производства капсул «Дармонал» учитывая условия производство учреждение. Введен в практику приказом № 16 от 13 июня 2023 года Ташкентским научно-исследовательским институтом вакцины и сыворотки.

Применение полученных результатов в медицинской практике, изучение влияния субстанции дармонала на функцию печени при экспериментальном гепатите и дает возможность для лечения заболеваний печени.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации было опубликовано 13 научных работ, из них 6 научных статей, 3 из которых печатались в республиканских научных журналах, входящих в состав списка ВАК, 3 в международных научных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, которая названа «**Распространенность заболеваний печени, патогенез и классификация современных гепатопротекторов (обзор литературы)**» анализировали фундаментальные

научные сведения данной медицинской проблемы. В обзоре литературы автор интерпретирует современные литературные сведения о распространенности заболеваний печени, его патогенеза, фармакотерапии, последствий гепатитов, а также гепатопротективные и холеретические свойства выделенных из местных растений Узбекистана биологически активных соединений, раскрываются нерешенные вопросы данной проблемы и необходимость их разрешения.

Во второй главе диссертации «**Краткая характеристика экстракта Дармонал и использованных лекарственных соединений**» приведены данные об экспериментальном материале и методах исследования. Дармонал является экстрактом, полученным в процессе выращивания семян пшеницы в особых условиях. Разработаны 2 способа получения субстанции дармонал: водная экстракция проростков пшеницы и его высушивание; высушивание измельченных проростков. При первом способе выход готовой субстанции составляет 25-27%, при втором - 85-87%. Химический анализ его состава показал наличие аминокислот, белков, витаминов, макро- и микроэлементов, ферментов. Изучены технологические свойства субстанции дармонал и на основе полученных результатов разработана технология получения 6 различных форм лекарственного средства: 5 гранул и таблеток с различным составом. Гранулы дармонала получены 2 способами: общепринятым и специфическим. Препарат фитин-С представляет собой водный раствор, состоящий из фитина (комплекс кальциевых и магниевых солей органического фосфора, полученного из растений) и аскорбиновой кислоты. Препарат сравнения Лив.52 представляет собой выделенный путем паровой экстракции из различных растений (белый эклипт, филантус нирури, разветвленная берхавия, тиноспора, редьки посевной, лекарственная эмблика, цейлонская свинчатка, смородиновая эмбеля, терминалия хебула, лекарственная дымянка). Этот препарат обладает гепатопротекторным, антитоксическим, противовоспалительным, холеретическим, антиоксидантным, антианорексическим действиями. Изучение острой токсичности дармонала показало отсутствие его токсических свойств, его можно включить в класс безвредных соединений (V класс лекарственных соединений).

Эксперименты были проведены согласно договору в лаборатории фармакологии института Биоорганической химии АН РУз на 210 белых беспородных крысах, массой 150-200 г, находящихся на стандартном лабораторном рационе, в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (Страсбург, 1985). Использованы 2 модели острого токсического поражения печени (ОТПП): тетрахлорметан (CCl₄) (1-я серия) и парацетамол (2-я серия). В 1-й серии ОТПП воспроизводили путем подкожного введения 210 белым беспородным крысам-самцам 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,8 мл/100 г массы тела в течение 4 дней (Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989), остальные – интактную группу. Лекарственные препараты вводили одновременно с токсикантом (профилактическое). Животные были разделены на 10 групп: 1-я – 10 интактных крыс в течение эксперимента перорально получали

дистиллированную воду; 2-я – контрольная группа (CCl₄+H₂O); 3-я - CCl₄+Дармонал 10 мг/кг; 4-я - CCl₄+Дармонал 100 мг/кг; 5-я - CCl₄+Дармонал А 100 мг/кг; 6-я - CCl₄+Фитин-С 100 мг/кг; 7-я - CCl₄+Дармонал 100 мг/кг+Фитат-кобальт 200 мг/кг; 8-я - CCl₄+Дармонал 100 мг/кг+фитин-С 100 мг/кг; 9-я - CCl₄+Дармонал 100 мг/кг+Фитин 100 мг/кг; 10-я - CCl₄+Лив.52 100 мг/кг. Исследуемые препараты вводили в желудок через зонд в течение 10 дней. В каждой экспериментальной группе было по 6-8 животных.

Лекарственное острое токсическое поражение печени (ЛОТПП) воспроизводили у 30 крыс введением в желудок парацетомола в дозе 500 мг/кг массы тела в течение 2 дней. После воспроизведения модели вводили лекарственные препараты: экстракт дармонал, фитин-С и препарат сравнения Лив.52 в желудок через зонд в течение 7 дней. Летальности не наблюдалось. Животные были разделены на 6 групп: 1-группа 10 интактным крысам в течение всего эксперимента вводили в желудок дистиллированную воду; 2-группа контрольная группа (парацетамол+H₂O); 3-группа парацетамол+Дармонал 100 мг/кг; 4-группа парацетамол+Фитин С 100 мг/кг; 5- группа парацетамол+Дармонал 100 мг/кг+Фитин С 100 мг/кг; 6- группа - Лив-52 100 мг/кг.

Проведены 3 серии экспериментов: в 1-й серии изучали биохимические показатели сыворотки крови и печени; во 2-й серии изучали состояние фармако-метаболическую функцию печени путем определения продолжительности гексеналового сна; в 3-й серии исследовали желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени. Аналитические исследования проведены в стандартных условиях с использованием специфических стандартизированных и прошедших качество контроля реагентов на автоматизированных анализаторах, что позволило существенно снизить влияние человеческого фактора и ошибки. Для исследований венозная кровь была взята в специальные вакутайнеры для биохимических и иммуноферментных исследований фирмы «HumaTubeSerumC/A». Биохимические исследования проведены на автоматизированном биохимическом анализаторе «DIRUI CS-T240» (DIRUI INDUSTRIAL CO., LTD, КНДР) с использованием стандартных тест-систем фирмы «GYPRESS DIAGNOSTICS» (Бельгия). В негемолизированной сыворотке крови определяли: содержание общего белка и альбуминов, общий билирубин и его фракции, мочевины, общий холестерин, глюкозу, активность ферментов GOT (AST), GPT (ALT).

У крыс с острым тетрахлорметановым и парацетамоловым гепатитом после заключительного введения лекарственных препаратов под легким эфирным наркозом животных декапитировали, извлекали печень, и, там в печени определяли содержание гликогена и молочной кислоты. Её детоксицирующую функцию оценивали по продолжительности гексеналового сна; внешнесекреторную функцию - по выделенной желчи и его состава; холестатический синдром – по содержанию с желчи билирубина и его фракций, а также холестерин.

Статистическая обработка полученных результатов, а также оформление рисунков и диаграмм проводили использованием прикладного пакета программ OriginPro 7,5 (Microsoft, USA).

В третьей главе диссертации «**Влияние препаратов дармонал и фитин на функционально-метаболические параметры печени при тетрахлорметановом токсическом гепатите**» представлены в результатах оценки эффективности фармакотерапии новых лекарственных соединений на функционально-метаболические параметры гепатоцитов при ОТПП.

Проведенные исследования показали, что если у интактных крыс продолжительность гексеналового сна составил $52,86 \pm 3,69$ мин, то в контрольной группе животных она удлинилась на 1,81 и составила $95,80 \pm 1,93$ мин, указывая на значительное снижение активности цитохром Р-450, зависимой монооксигеназной системы печени. Введение животным с ОТПП экстракта дармонала в дозах 10 и 100 мг/кг способствовало укорочению продолжительности гексеналового сна в 1,28 ($P < 0,05$) и 1,47 ($P < 0,01$) раза. Положительное действие дармонала-А проявлялось в меньшей степени. Введение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином способствовало укорочению продолжительности гексеналового сна на 47; 1,58 и 1,4 раз, соответственно. Однако значения данного показателя во всех группах статистически значимо отличались от значений интактных крыс. Препарат сравнения Лив.52 укорачивал продолжительность гексеналового сна на 1,43 раз относительно значений контрольной группы, но все же превышал показатели интактных крыс в 1,27 раз.

Известно, что активность ферментов микросомального окисления зависит от уровня глюкоза-6-фосфата, образующегося в пентозофосфатном пути окисления глюкозы, и содержания гликогена. В связи с этим мы исследовали содержание гликогена в печени экспериментальных животных. Так, содержание гликогена в печени интактных крыс составил $49,17 \pm 0,81$ мг/гр, тогда как у крыс с тетрахлорметановым гепатитом его значения снизились до $27,66 \pm 1,05$ мг/гр. Лечение ОТПП дармоналом в дозах 10 и 100 мг/кг повысило содержание гликогена в печени до $31,27 \pm 0,88$ и $40,07 \pm 1,01$ мг/гр. При введении экстракта дармонала-А содержание гликогена в печени возросло до $35,27 \pm 1,13$ мг/г ($P < 0,05$), совместное применение с фитином-С этот показатель приблизился к значениям интактных крыс и составил $40,37 \pm 0,48$ мг/г. Совместное введение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином способствовало статистически значимому увеличению содержания гликогена в печени до $43,40 \pm 0,97$; $43,50 \pm 0,92$ и $37,60 \pm 1,11$ мг/г, соответственно группам. Следует отметить, что применение Лив52 у крыс с ОТПП способствовало повышению содержания гликогена в печени до $40,65 \pm 0,66$ мг/г.

При токсических поражениях печени, вследствие микроциркуляторных нарушений, развивается тканевая гипоксия. Это способствует снижению аэробного окисления и резкой активизации анаэробного гликолиза, обуславливая повышенный расход глюкозы и активизации гликогенолиза в печени. В этих условиях в клетках накапливается молочная кислота и

развивается лактоацидоз. Основываясь на этих данных, мы определили содержание молочной кислоты в печени. Полученные результаты показали резкое увеличение молочной кислоты в печени с $1,47 \pm 0,20$ мкмоль НАДН/г у интактных крыс до $5,02 \pm 0,62$ мкмоль НАДН/г у животных с ОТПП. Лечение ОТПП экстрактом дармонала в дозах 10 и 100 мг/кг привело к снижению уровня лактата в печени до $3,58 \pm 0,39$ и $2,03 \pm 0,12$ мкмоль НАДН/г. Применение экстракта дармонала - А снизило значения молочной кислоты до $2,93 \pm 0,38$ мкмоль НАДН/г. Совместное применение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином для лечения ОТПП снизило высокие значения молочной кислоты в печени до $1,73 \pm 0,057$; $1,78 \pm 0,079$ и $2,34 \pm 0,13$ мкмоль НАДН/г, соответственно группам. При лечении ОТПП гепатита препаратом Лив52 содержание молочной кислоты в печени снизилось до $2,17 \pm 0,076$ мкмоль НАДН/г.

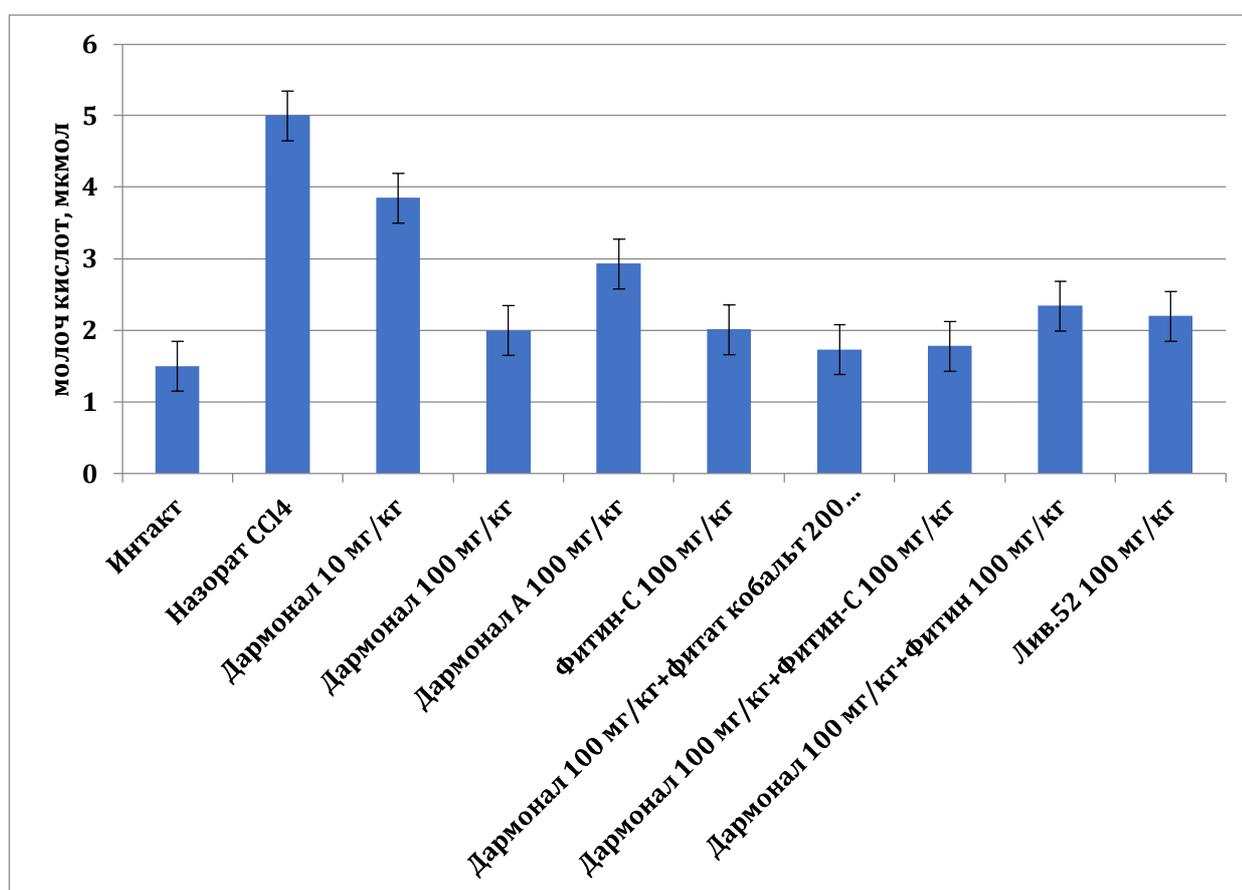


Рисунок 1. Влияние новых препаратов на содержание молочной кислоты в печени при экспериментальном гепатите.

Изучение влияния препаратов на показатели синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности показало повышение активности АлАТ и АсАТ в 2,06 на 1,95 раз у крыс контрольной группы относительно значений интактных крыс. Это свидетельствует о развитии цитолиза гепатоцитов. Введение экстракта дармонала в дозах 10 и 100 мг/кг крысам с ОТПП способствовало лишь некоторому снижению активности АлАТ, тогда как активность АсАТ

снизилась на 1,41 и 1,85 раз. Действие экстракта дармонала А проявлялось слабо. Совместное применение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином привело к более выраженному снижению цитолиза гепатоцитов. Среди них наиболее эффективным оказалось комплексное применение дармонала с фитином-С. При лечении ОТПП препаратом Лив.52 отмечено снижение гиперферментемии, цитолиза гепатоцитов. Подтверждением этому является снижение активности АлАТ и АсАТ в 1,85 и на 1,68 раз относительно значений контрольной группы крыс.

В диагностике заболеваний печени важное значение имеет определение активности ГГТ. Активность данного фермента в сыворотке крови возрастает раньше, чем трансаминаз. Действительно, у крыс с ОТПП активность ГГТ в сыворотке крови возросла на 4,4 раз. При введении крысам с ОТПП экстракта дармонала в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг отмечено снижение активности данного фермента на 1,83 и 2,51 раз. Применение экстракта дармонала А также оказывало положительное действие. Совместное применение экстракта дармонала в дозе 100 мг/кг с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином не приводило к повышению его гепатопротективных свойств. В сыворотке крови активность ГГТ снизилась на 2,51; 2,93 и 2,26 раз и составила $0,350 \pm 0,016$; $0,300 \pm 0,009$ и $0,390 \pm 0,024$ мккат/л, однако приближение их к нормативным значениям не отмечено. Применение препарата сравнения Лив.52 также способствовало снижению активности ГГТ на 2,51 раз. Новый экстракт Дармонал по своим гепатопротективным свойствам не уступал Лив.52, совместное его применение с фитином-С повысило его эффективность.

Известно, что активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови указывает на повреждение эпителия желчных протоков, поэтому его используют для оценки синдрома холестаза. В сыворотке крови крыс с ОТПП активность щелочной фосфатазы с $1,20 \pm 0,23$ мкмоль/мл.час до $2,30 \pm 0,22$ мкмоль/мл.час. Это свидетельствует о развитии холестатического синдрома у животных. При введении крысам с ОТПП экстракт дармонала в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг отмечали снижение активности данного фермента до $1,92 \pm 0,15$ и $1,48 \pm 0,21$ мкмоль/мл.час. Применение экстракта дармонала А также оказывало положительное действие, однако его действие было несколько слабее. Совместное применение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином снизило активность данного фермента до $1,54 \pm 0,24$; $1,28 \pm 0,15$ и $1,56 \pm 0,19$ мкмоль/мл.час. Действие Лив.52 было схоже с экстрактом дармонала и в сыворотке крови активность щелочной фосфатазы снизилось до $1,47 \pm 0,18$ мкмоль/мл.час.

Изучение действия лекарственных препаратов на показатели синдрома печеночно-клеточной недостаточности показало, что у крыс с ОТПП содержание общего белка в сыворотке крови снизилось на 1,35 ($P < 0,05$) раз и свидетельствовало о развитии гипопроотеинемии. Введение экстракта дармонала гепатитным крысам в дозе 10 и 100 мг/кг способствовало повышению содержания общего белка на 1,11 ($P > 0,05$) и 1,25 раз и приближению к нормативным величинам. Экстракт дармонала А в дозе 100 мг/кг не оказывало существенного влияния на данный показатель. Совместное

применение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином у крыс с ОТПП статистически значимо повышало содержание общего белка в сыворотке крови в 1,29; 1,32 и 1,25 раза и приблизило к значениям интактных крыс. Препарат сравнения Лив.52 также повысил уровень общего белка на 1,23 ($P < 0,05$) раз относительно значений контрольной группы и приблизил к значениям интактных крыс.

Известно, что содержание общего белка в сыворотке крови не используется для дифференциальной диагностики заболеваний печени, оно применяется для определения степени тяжести течения и выбора тактики лечения гепатитов. В диагностике заболеваний печени и синдромов в основном используются показатели фракционного состава белков. Проведенные в этом плане исследования показали, что у крыс с ОТПП в сыворотке крови содержание альбуминов резко (на 1,83 раз) снижено. Учитывая, что 90% плазменных альбуминов синтезируется в печени, можно предположить развитие печеночно-клеточной недостаточности у крыс. Применение экстракта дармонала в дозах 10 и 100 мг/кг способствовало повышению уровня альбуминов в сыворотке крови в 1,13 ($P > 0,05$) и 1,61 ($P < 0,01$) раза относительно значений нелеченной группы. Совместное применение экстракта дармонала с фитатом-кобальта, фитином-С и фитином повышало данный показатель на 1,67; 1,71 и 1,52 раз. При применении препарата сравнения Лив52 содержание альбуминов в сыворотке крови возросло на 1,53 раз.

Следовательно, лечение ОТПП экстрактом дармонала и в комплексе с фитином-С способствовало эффективному восстановлению функционально-метаболических параметров печени. Повышается содержание общего белка и альбуминов в сыворотке крови. Полученные результаты указывают на улучшение синтетической функции печени, снижение явлений мезенхимального воспаления.

В четвертой главе диссертации **«Влияние дармонала и фитина на функционально-метаболические параметры печени при парацетамоловом гепатите»** представлены результаты оценки эффективности фармакотерапии при парацетамоловом гепатите. Проведенные исследования показали, что в контрольной группе животных продолжительность гексеналового сна удлинилась на 1,96 раз относительно значений интактных крыс. Введение препарата сравнения Лив.52 привело к укорочению продолжительности гексеналового сна на 1,53 ($P < 0,05$) раз относительно значений контрольной группы, однако все ещё превышало значения интактных крыс на 1,28 ($P < 0,05$) раз. Введение экстракта дармонала в дозе 100 мг/кг крысам с ЛОТПП способствовало укорочению продолжительности гексеналового сна на 1,63 раз и приблизило к значениям интактных крыс. Применение экстракта дармонала совместно с фитином-С привело к укорочению продолжительности гексеналового сна на 2,05 раз относительно показателей контрольной группы крыс и существенно не отличались от значений интактных крыс. В то же время относительно значений группы крыс, леченных препаратами Лив.52, дармонал и фитин-С,

вводимых отдельно, сон был укорочен на 1,34 (P<0,05); 1,25 (P<0,05) и 1,25 (P<0,05) раз, соответственно.

Для оценки влияния препаратов на функционально-метаболические параметры гепатоцитов в сыворотке крови экспериментальных животных определяли показатели цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов и печеночно-клеточной недостаточность. Проведенные исследования показали повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ на 2,31 и 3,38 раз у животных контрольной группы относительно значений интактных крыс, указывая на развитие цитолиза гепатоцитов. В исследованиях было показано более выраженное повышение активности АсАТ, что, возможно, связано с более тяжелым поражением печени и выходом митохондриального фермента в кровотока. Введение Лив.52 животным с ЛОТПП привело к снижению гиперферментемии и уменьшению цитолитических процессов. Подтверждением этому является снижение активности ферментов АлАТ и АсАТ на 1,81 и 1,83 раз относительно значений контрольной группы крыс. Однако, значения их превышали показатели интактных крыс на 1,28 (P<0,05) и 1,85 раз. Сохранение более высоких значений АсАТ не привело к изменению коэффициента де Ритис и указывало на сохранение повреждений в митохондриях. При применении экстракта дармонала крысам с ЛОТПП выявлено снижение активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови на 2,1 и 2,13 раз относительно значений контрольных животных, при этом эти показатели существенно не отличались от значений интактных крыс. Совместное введение экстракта дармонала с фитином-С способствовало более выраженному снижению гиперферментемии: активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови снизилась на 2,14 и 2,50 раз относительно значений контрольной группы крыс. Значения активности этих ферментов были ниже, чем при монотерапии и не отличались от показателей интактных крыс.

Таблица 1

Влияние дармонала и соединений фитина на синдром цитолиза гепатоцитов при парацетамоловом гепатите, М±m

№	Группы опытов	Количество ферментов, U/L	
		АлАТ	АсАТ
1	Интактная	52,0±3,1	43,0±2,1
2	Контрольная	120±14,0*	145,2±16,4*
3	Парацетамол+Дармонал 100 мг/кг	57,0±2,1 *	68±5,4**
4	Парацетамол+Фитин-С 100 мг/кг	70,9±5,1 *	58±5,4*
5	Парацетамол+дармонал 100 мг/кг +фитин-С 100 мг/кг	56,0±2,1 *	55±4,4*
6	Парацетамол+Лив 52 100 мг/кг	66,3±2,8 *	79,5±6,3*

Примечание: *- достоверная разница в интактной группе (P<0,05)

** - достоверное отличие от контрольной группы (P<0,05)

У крыс с ЛОТПП в сыворотке крови активность ГГТ повысилась на 3,3 раз относительно значений интактных крыс. Полученные результаты свидетельствовали о развитии внутрипеченочного холестаза, так как активность данного фермента в высоких концентрациях находится в мембранах эпителиальных клеток желчных протоков. Фармакотерапия ЛОТПП препаратом Лив.52 способствовала снижению активности данного фермента в сыворотке крови на 1,89 раз относительно значений контрольной группы животных. Однако, данный показатель все еще достоверно превышал значения интактных крыс на 1,75 раз. Введение экстракта дармонала способствовало снижению активности ГГТ на 1,89 раз относительно значений контрольной группы. Несмотря на это активность данного фермента было выше показателей интактных крыс на 1,75 раз. Применение препарата фитин-С в этих условиях снижало активность ГГТ на 1,78 раз относительно значений нелеченной группы, но все еще превышало нормативные величины на 1,85 раз. Следует сказать, что значения данного показателя не отличались от таковых у группы сравнения. Совместное применение экстракта дармонала с препаратом фитин-С снизило высокие значения ГГТ в сыворотке крови на 2,28 раз. В этой группе мы получили наилучшие результаты и данный показатель превышал значения интактных крыс лишь на 1,5 раз.

Анализ активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови экспериментальных животных показал ее увеличение на 6,1 раз у крыс с ЛОТПП. Если у интактных крыс ее активность составила $40,2 \pm 2,8$ U/L, то в контрольной группе она возрастала до $245,2 \pm 16,4$ U/L, указывая на развитие выраженного холестаза. Фармакотерапия ЛОТПП Лив.52 способствовала снижению активности данного фермента на 1,81 раз относительно значений контрольной группы крыс и составила $135,3 \pm 13,6$ U/L. При введении экстракта дармонала активность щелочной фосфатазы снизилась на 2,31 раз и составила $106,0 \pm 10,7$ U/L, однако, все еще превышала значения интактных крыс на 2,64 раз. При применении его совместно с фитином-С более эффективно снижало явления холестаза. В частности, в сыворотке крови животных данной группы активность щелочной фосфатазы снизилась на 2,78 раз и составила $88,3 \pm 4,6$ U/L, но все еще превышала значения интактных крыс на 2,2 раз. В данной группе животных было отмечено более выраженное снижение показателей синдрома холестаза, чем при монотерапии. Следовательно, применение экстракта дармонала совместно с препаратом фитин-С существенно предотвращает развитие холестаза.

При ЛОТПП развивается печеночно-клеточная недостаточность и подавление синтетических функций гепатоцитов, что проявилось снижением содержания общего белка в сыворотке крови на 1,5 ($P < 0,05$) раз, свидетельствуя о развитии гипопроотеинемии. Введение животным с ЛОТПП препарата Лив.52 привело к повышению содержания общего белка на 1,34 ($P < 0,05$) раз относительно значений контрольной группы и приближению к показателям интактных крыс. Введение экстракта дармонала также повышало данный показатель на 1,32 ($P < 0,05$) раз. В то же время действие фитина-С проявлялось в меньшей степени: увеличение на 1,28 ($P < 0,05$) раз, но все же

сохранялись ниже значений интактных крыс. Наилучшие результаты были получены при совместном применении экстракта дармонала в комплексе с препаратом фитин-С. Значения общего белка в этой группе возросли на 1,48 раз и не отличались от показателей интактных крыс.

Для оценки функционально-метаболических параметров печени мы также определили содержание глюкозы в сыворотке крови. Проведенные исследования показали повышение её содержания на 1,53 раз у животных контрольной группы. Возможно, это связано с подавлением гликогена резервирующей функции гепатоцитов, снижением активности глюкокиназы и образованием глюкозо-6-фосфата. Видимо, парацетомол подавляет эти процессы, приводя к снижению содержания глюкозы в крови. Фармакотерапия ЛОТПП препаратом Лив.52 не оказывало существенного влияния на содержание глюкозы в сыворотке крови, данный показатель сохранялся высоким (повышение на 1,58 раз) относительно значений интактных крыс. После применения экстракта дармонала крысам с ЛОТПП содержание глюкозы в сыворотке крови снизилось на 1,55 раз и приблизилось к значениям интактных крыс. Такая же направленность изменений была отмечена и при использовании фитина-С, а также при совместном применении экстракта дармонала в комплексе с фитином-С.

Одной из функций печени является синтез мочевины. У крыс с ЛОТПП в сыворотке крови содержание мочевины статистически значимо снизилось на 1,92 раз, указывая на подавление процессов обезвреживания аммиака в печени и развитие гипераммониемии. Фармакотерапия данного поражения печени препаратом Лив.52 способствовало некоторому повышению (на 1,45 раз, $P < 0,05$) содержания аммиака в сыворотке крови, однако его значения статистически значимо сохранялись ниже (на 1,32 раз, $P < 0,05$) относительно значений интактных крыс. При применении экстракта дармонала содержание мочевины возросло на 1,62 раз относительно результатов контрольной группы крыс, свидетельствуя об активизации орнитинового цикла, но все же сохранялись ниже показателей интактных животных на 1,18 раз. При применении фитина-С и его комбинации с экстрактом дармонала уровень мочевины возрос на 1,76 и 1,78 раз соответственно относительно значений контрольной группы крыс, и приблизились к значениям интактных животных.

Ещё одной из функций печени является участие в гемостазе, так как в ней синтезируются факторы коагуляции. У крыс с ЛОТПП длительность АЧТВ удлинилось на 2,41 раз (в норме 25-36 сек), указывая на замедление синтеза факторов коагуляции в печени. Следует сказать, что показатель АЧТВ указывает на недостаточность факторов внутреннего пути коагуляции: факторы VIII, IX, XI, XII, прекалликреин, высокомолекулярные кининогены. Фармакотерапия ЛОТПП препаратом Лив.52 способствовала укорочению данного показателя на 1,55 раз относительно значений нелеченной группы, однако, несмотря на это, он сохранялся выше значений интактных животных на 1,55 раз. Применение экстракта дармонала привело к сокращению времени АЧТВ на 1,47 ($P < 0,05$) раз относительно показателей контрольной группы, однако превышало нормативные величины на 1,64 раз. Применение фитина-С

особенно в комбинации с экстрактом дармонала, способствовало сокращению длительности АЧТВ на 1,91 и 2,21 раз относительно значений контрольной группы и приближению к показателям интактных крыс.

Таким образом, созданный экстракт дармонал, особенно в сочетании с препаратом фитин-С, существенно улучшает функциональные и метаболические параметры гепатоцитов при остром их поражении парацетомолом.

В пятой главе диссертации **«Влияние новых лекарственных средств на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени при экспериментальном гепатите»** представлены в результатах исследования холеретического действия препаратов на модели ОТПП. Проведенные исследования показали, что у крыс с ОТПП желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени подавляются. У данных животных, собранный 3-часовой объем желчи снизился на 1,88 раз относительно значений интактных крыс. В составе желчи содержание общего холестерина, билирубин и, особенно желчных кислот, а также холато-холестериновый коэффициент снизились на 1,51; 1,71; 2,07 и 1,38 ($P < 0,05$) раз, соответственно. Наряду с этим отмечено уменьшение содержания ТХ, ТХДХ и ТДХ на 3,22; 1,43 и 1,39 раз, соответственно. В то же время содержание ГХ возросло на 1,7 раз, уровень ГХДХ и ГДХ в составе желчи существенно не изменился. Такие изменения в составе желчи способствовали повышению соотношения ГХ/ТХ на 5,65 раз. Уменьшение синтеза таурина в печени привело к подавлению процессов конъюгации с желчными кислотами. Отмечено снижение соотношения ГХДХ/ГХ на 1,71 раз в составе желчи, что указало на нарушение второго этапа синтеза желчных кислот. Замедление процессов ресинтеза первичных желчных кислот в печени привело к снижению соотношения ГДХ/ГХ на 1,6 раз. Следует сказать, что у крыс с ОТПП в составе желчи соотношение 2-ОН/3-ОН желчных кислот уменьшилось на 1,33 ($P < 0,05$) раз, однако сумма хенодезоксихолата и дезоксихолата не изменилась.

Фармакотерапия ОТПП препаратами Фитин-С и Лив.52 увеличила объем выделяемой желчи на 1,28 ($P < 0,05$) и 1,36 раз относительно значений контрольной группы. Однако, если при применении фитина-С изучаемый показатель относительно значений интактных крыс сохранялся низким на 1,66 раз, то при применении Лив.52 – на 1,36 ($P < 0,05$) раз, т.е. холеретический эффект фитина-С был существенно слабее препарата сравнения Лив.52. Однако, фитин-С повышал содержание желчных кислот в составе желчи, что привело к нормализации холато-холестеринового коэффициента, тогда как у препарата Лив.52 такие свойства были менее выражены. Эти препараты повышали содержание ТХ, ТХДХ и ТДХ желчных кислот относительно значений контрольной группы, более выражено содержание ТХ кислоты. По действием фитина-С и Лив.52 высокие значения ГХ/ТХ снизились на 3,18 и 2,45 раз, соотношение ГХДХ/ГХ возросло на 1,26 ($P < 0,05$) и 1,56 ($P < 0,01$) раз, соотношение 2-ОН/3-ОН желчных кислот также статистически значимо возросло относительно значений контрольной группы, однако полной нормализации этих показателей мы не выявили. Следовательно, оба эти

препарата обладают холеретическими свойствами. Если фитин-С увеличивает конъюгацию желчных кислот с таурином, то Лив.52 – способствует восстановлению реакций гидроксилирования желчных кислот.

Фармакотерапия ОТПП экстрактом дармонал в дозе 10 мг/кг не оказывал влияния на желчевыделение, в дозе 100 мг/кг – увеличивал объем выделяемой желчи на 1,59 раз, а при применении экстракта дармонал-А отмечена лишь тенденция к увеличению. Полученные результаты указывают, что экстракт дармонала превосходит по своим холеретическим и гепатопротективным свойствам препарат сравнения Лив.52 и может быть применен в качестве желчегонного средства. Наряду с этим дармонал в дозе 100 мг/кг в составе желчи повышал уровень холестерина, билирубина и желчных кислот на 1,25 ($P<0,05$), 1,71 и 2,11 раз. Если уровень холестерина был несколько ниже относительно значений интактных животных, то содержание билирубина достигло нормативных величин, а желчных кислот – даже несколько превысило их, т.е. дармонал повышал образование желчных кислот из холестерина. Такие изменения в составе желчи привели к повышению холато-холестеринового коэффициента на 1,73 раз относительно значений контрольной группы и на 1,25 ($P<0,05$) раз – по сравнению с интактными животными. В то же время применение экстракта дармонала- А в желчи несколько повысило содержание холестерина, уровень билирубина возрос на 1,53 раз и приблизил к значениям интактных крыс. Содержание желчных кислот возросло на 1,46 ($P<0,05$) раз, но было ниже нормативных величин на 1,42 ($P<0,05$) раз. Экстракт дармонала в составе желчи повышал содержание ТХ, ТХДХ и ТДХ кислот на 3,33; 1,45 ($P<0,05$) и 1,35 ($P<0,05$) раз, уровень ГХ уменьшился на 1,61 раз и приблизился к норме. Соотношение ГХ/ТХ снизилось на 5,47 раз и приблизилось к значениям интактных крыс. В то же время действие экстракта дармонал-А было слабее. Экстракт дармонала был выше по соотношению ГХДХ/ГХ на 1,7 раз и приблизилось к нормативным величинам, соотношение 2-ОН/3-ОН желчных кислот возросло на 1,7 раз и даже превысило нормативные величины. Следовательно, экстракт дармонала в дозе 100 мг/кг у крыс с ОТПП не только восстанавливал состав желчи, но и улучшал соотношение желчных кислот и его такое положительное действие превосходило препарат сравнения фитин-С и Лив.52.

При экспериментальной фармакотерапии ОТПП экстрактом дармонал и комплексными соединениями фитина: фитат-Со, фитин-С и фитин объем выделяемой желчи возрос на 1,4 ($P<0,05$); 1,55 и 1,26 ($P<0,05$) раз относительно значений контрольной группы и был несколько ниже значений монотерапии. В этих группах животных содержание холестерина, билирубина, желчных кислот и холато-холестеринового коэффициента, а также конъюгация желчных кислот с таурином нормализовалось частично. Высокий показатель соотношения ГХ/ТХ снизился на 2,45; 3,52 и 3,08 ($P<0,001$) раз. Под воздействием препаратов соотношение ГДХ/ГХ особо не изменилось, тогда как соотношение 2-ОН/3-ОН желчных кислот возросло. Следует сказать, что комплексное применение экстракта с препаратами

фитина не усиливало холеретического действия дармонала, указывая на целесообразность монотерапии дармоналом.

Таким образом, для лечения ОТПП более целесообразным является комплексное применение экстракта дармонала с фитином-С, так как они существенно снижали основные синдромы поражения печени: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления. Однако для стимуляции синтеза и ресинтеза желчных кислот, восстановления желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени необходимо применение экстракта дармонала в виде монотерапии.

Влияние группы «Дармонал» (БАД) на ферменты АлАТ и АсАТ при остром токсическом гепатите, вызванном четырех-хлористым углеродом, приведена в главе 5.4. Основное внимание уделяется поиску и установлению биологической активной добавки из растений (БАД). В связи с этим изучено гепатопротекторное действие БАД группы «Дармонал», в состав которого входят биологически активные вещества, полученные из свежесобраных трав пшеницы, ячменя, маш и фасоли, на функцию печени. Опыты проводились на следующих 5 группах: 1) интактные-группа здоровых крыс, которым подкожно вводили подсолнечное масло в количестве 0,8 мл/100 г в течение 4 дней; 2) Контрольная группа которым вводили 50% масляного раствора (CCl₄) в дозе 0,8 мл/100 г; 3) Опытная группа получала дармонал 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно; 4) Опытная группа получала Дармонал-А 100 мг/кг + (CCl₄) подкожно; 5) Группа получала «Дармонал группа» БАД 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно; 6) Группа получили препарат сравнения – Лив.52 в дозе 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно.

Введение лабораторным животным дармонала, дармонал-А и группы «Дармонал» (БАД) в течение 10 дней приводило к повышению активности ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови на 46,0, 41,0, 54,7 и 40,5, 39,6, 51,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. Применение гепатопротектора Лив.52 снизило активность этих ферментов соответственно на 45,8 и 40,5%. Полученные результаты показали, что экстракт травы пшеницы – дармонал, экстракт травы ячменя дармонал-А и группа «Дармонал» (БАД) оказывали одностороннее гепатопротекторное действие при отравлении тетрахлорметаном. В то же время группа «Дармонал» (БАД) проявляла более активное действие, чем Лив.52.

Так, при лечении токсического гепатита, вызванного тетрахлорметаном, применение дармонал, дармонал-А, полученные из трав пшеницы, ячменя, а также смесь веществ полученных из трав пшеницы, ячменя, маш и бобовых трав, группы «Дармонал» (БАД) уменьшили процесс цитолиза и по гепатопротекторному действию превосходили Лив.52.

Влияние группы «Дармонал» (БАД) на ферменты АлАТ и АсАТ при остром токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, приведены в главе 5.4. Основное внимание уделялось поиску и установлению биологической активной добавки из растений (БАД). В связи с этим было изучено гепатопротекторное действие БАД группы «Дармонал», в состав которого входят биологически активные вещества, полученные из

свежевыращенных трав пшеницы, ячменя, маш и фасоли, на функцию печени. Опыты проводились на следующих 5 группах: 1) интактная группа здоровых крыс, которым подкожно вводили подсолнечное масло в количестве 0,8 мл/100 г в течение 4 дней; 2) контрольная группа которым вводили 50% масляного раствора (CCl₄) в дозе 0,8 мл/100 г; 3) опытная группа получала дармонал 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно; 4) опытная группа получала дармонал-А 100 мг/кг + (CCl₄) подкожно; 5) группа получала «Дармонал группа» БАД 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно; 6) группа получала препарат сравнения – Лив.52 в дозе 100 мг/кг перорально + (CCl₄) подкожно.

Введение лабораторным животным дармонала, дармонал-А и группы «Дармонал» (БАД) в течение 10 дней привело к повышению активности ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови на 46,0, 41,0, 54,7 и 40,5, 39,6, 51,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. Применение гепатопротектор Лив.52 снизило активность этих ферментов соответственно на 45,8 и 40,5%. Полученные результаты показали, что экстракт травы пшеницы – дармонал, экстракт травы ячменя дармонал-А и группа «Дармонал» (БАД) оказывали одностороннее гепатопротекторное действие при отравлении тетрахлорметаном. В то же время группа «Дармонал» (БАД) проявляла более активное действие, чем Лив.52.

Так, при лечении токсического гепатита, вызванного тетрахлорметаном, применение дармонала, дармонал-А, полученные из трав пшеницы, ячменя, а также смесь веществ полученных из трав пшеницы, ячменя, маш и бобовых трав, группы «Дармонал» (БАД) уменьшали процесс цитолиза, а по гепатопротекторному действию превосходит Лив.52.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Влияние соединений дармонала и фитина на функции печени при экспериментальном гепатите» сделаны следующие выводы:

1. Гепатопротективные свойства экстракта дармонал носят дозозависимый характер, наиболее эффективной дозой является 100 мг/кг, при комплексном применении с фитином-С его гепатопротективные свойства повышаются. Гепатопротективные свойства обусловлены его мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами.

2. Применение сухого экстракта дармонала при тетрахлорметановом и парацетомоловом токсических поражениях печени приводит к снижению высоких значений трансаминазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, предотвращает риск развития гипопроteinемии и гипоальбуминемии, снижает гиперглобулинемию. Это проявляется снижением синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, по своим гепатопротективным свойствам он не уступает препарату Лив.52.

3. Применение экстракта дармонала, особенно совместно с фитин-С, при остром токсическом гепатите повышает низкое содержание гликогена в печени, снижает высокие показания молочной кислоты, укорачивает продолжительность гексеналового сна, что свидетельствует о восстановлении функционально-метаболических параметров печени экспериментальных животных.

4. Экстракт дармонал обладает холеретическим свойством, что проявляется восстановлением желчеобразовательной и желчевыделительной функции гепатоцитов, повышением экскреции холестерина и билирубина. Холеретические свойства экстракта дармонала превосходят таковые препаратов фитин-С и Лив.52, для лечения холестаза целесообразно применять в виде монотерапии.

5. У крыс с острым токсическим гепатитом экстракт дармонала ускоряет синтез и ресинтез желчных кислот, их гидроксирование и, особенно конъюгацию с таурином. Препарат способствует увеличению содержания ТХ, ТХДХ и ТДХ желчных кислот, а также соотношения 2-ОН/3-ОН желчных кислот в составе желчи.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KARIMOVA GULCHEKHRA ALMARDONOVNA

**EFFECT OF DARMONAL AND PHYTIN COMPOUNDS ON LIVER
FUNCTION AT EXPERIMENTAL HEPATITIS**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical Pharmacology

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

TASHKENT-2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under B2019.4.PhD/Tib1093.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Aminov Salahitdin Djuraevich
Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Daminova Lola Turgunpolatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Allaeva Munira Jorakulovna
Doctor of Biological Sciences, Professor

Leading organization:

**Bukhara State Medical Institute named
after Abu Ali ibn Sina**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023 year.

(mailing report №. ____ on «____» _____ 2023 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study: to study the hepatoprotective effect of Darmonal extract obtained from wheat germ in combination with phytin and its compounds in various models of experimental hepatitis.

The object of the study was darmonal, darmonal-A isolated from wheat, obtained at the Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums, phytin, phytate-cobalt and phytin-C synthesized by scientists of this institute, as well as a comparative hepatoprotector Liv.52 in intact, caused by carbon tetrachloride and paracetamol rats with acute hepatitis.

The scientific novelty of the research is as follows:

darmonal is a dry extract, it is an extract from wheat grain obtained under special conditions, it contains amino acids, proteins, vitamins, macro- and microelements, it belongs to class V in terms of pharmacological toxicity, practically non-toxic;

the high efficiency of darmonal at a dose of 100 mg / kg has been proven, and, in combination with phytin-C, it prevents the development of cytolysis and cholestasis syndromes;

the high efficiency of darmonal at a dose of 100 mg/kg and in combination with phytin-C has been proven to prevent the development of hepatocellular insufficiency and mesenchymal inflammatory syndromes, and reduces the processes of glycogenolysis and anaerobic glycolysis. Participates in the restoration of detoxification processes and activation of the synthetic function of hepatocytes;

it has been proven that darmonal and its use in combination with phytin-C in the treatment of acute toxic hepatitis activates the synthesis and resynthesis of bile acids in the liver, bile formation and excretion, excretion of cholesterol and bilirubin.

Implementation of the research results. Based on the assessment of the effect of the darmonal substance on liver function in experimental hepatitis in laboratory animals, the following was done:

A methodological recommendation "Influence of the darmonal substance on the functional state of the liver in experimental hepatitis" was developed. This methodological recommendation made it possible to evaluate the effectiveness of domestic drugs and increase the effectiveness of the treatment of liver diseases in toxic poisoning of various etiologies;

Introduced into practice by the laboratory of pharmacology, toxicology of the Institute of Chemistry of Plant Substances named after Academician S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan to conduct an experimental study (Order of the Institute of Chemistry of Plant Substances of the ANRUz dated June 1, 2023 No. 04/02-27). As a result of research, the substance, nutraceuticals, is included in the plan for the production of Darmonal capsules, taking into account the conditions of the production institution. Introduced into practice by order No. 16 dated June 13, 2023 by the Tashkent Research Institute of Vaccine and Serum.

The application of the obtained results in medical practice, the study of the effect of the darmonal substance on liver function in experimental hepatitis and

makes it possible to treat liver diseases.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримова Г.А. Гепатопротективная активность дармонала при токсическом гепатите // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2020. – №3. – С.86-91. (14.00.00; №15)

2. K.Mirzaakhmedova, Sh.Ziyayeva, A.Yunusov, G.Karimova, R.Karimov Pre-Clinical Study of General Toxicity of the Medication “Fitin-S” // Medico-Legal Update An International Journal. – 2020. – Volume 20, – №4 October-December – P.1217-1225. (14.00.00; (3) Scopus)

3. Каримова Г.А., Зияева Ш.Т., Мирзаахмедова К.Т. Экспериментал токсик гепатитда Дармонал, фитин бирикмаларининг оқсиллар алмашинувига таъсири // Биомедицина ва амалиёт журнали. – 2021. – 6 жилд. – 3 сон. – 212-216-б. (14.00.00; №24)

4. Каримова Г.А., Аминов С.Д., Зияева Ш.Т., Мирзаахмедова К.Т. Влияние Дармонала и соединений фитина на желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2022. – №1. – С.77-81. (14.00.00; №15)

5. Karimova G.A., Aminov S.D., Dushmanova F.X. Effect of Darmonal and Phytin complex compounds on carbohydrates metabolism at experimental toxic hepatitis // Евразийский вестник педиатрии. – 2022. – №1(12). – С.82-86. (14.00.00;)

6. Аминов С.Д., Каримова Г.А. Поиск и изучения гепатопротекторной активности биологически активной добавки группы дармонал // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Ежеквартальный научно-практический журнал. –2022.-№SI – С. 46-47. (14.00.00;)

II бўлим (II часть; II part)

7. Каримова Г.А., Калдыбаева А.О. Дармонал ва фитин бирикмаларининг оқсил алмашинувига таъсири // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», IX сессии национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан. – 2013. – Андижан – С.172-173.

8. Каримова Г.А., Зияева Ш.Т. Экспериментал гепатитда Дармонал ва фитин бирикмаларининг жигардаги гликоген ва сут кислотаси микдорига таъсири // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» IX сессии национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан. – Андижан, 2013 йил. – 171-172-б.

9. Каримова Г.А. Изучение влияния биоактивных добавок дармонала на функциональное состояние печени // Сборник материалов VIII

Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Абдуллина К.А. – г.Алматы, 22 ноября 2019 г. – С.146-147.

10. Каримова Г.А. Влияние новых гепатопротекторов на содержание гликогена и молочной кислоты в печени при экспериментальном гепатите // Сборник научных трудов IV Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. – 21-28 ноября 2019 г. – С.79-81.

11. Каримова Г.А. Дармонал экстрактининг парацетамолли токсик гепатитда гепатотроп таъсири // Сборник тезисов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения». – г. Бухара, 2021 – С. 82-83.

12. Каримова Г.А., Дусмуродова Ф.Х. Влияние дармонала и соединений фитина на желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени // Сборник тезисов III Международной научно-практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения». – г. Бухара, 2022. – С. 130-131.

13. Каримова Г.А., Аминов С.Д. Гепатопротективная активность биологической активной добавки “Дармонал” при токсическом гепатите // Фармакология разных стран Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции. – 18-19 октября 2022 г., г.Курск. – С.46-47.

