

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ГАЛИЕВА ЗУЛЬФИЯ ИБРАХИМОВНА

**ХИТОЗАННИНГ НАНОСТРУКТУР КОМПОЗИЦИОН
БИРИКМАЛАРНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛИК ТАЪСИРИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Галиева Зульфия Ибрахимовна

Хитозаннинг наноструктур композицион
бирикмаларнинг гепатопротекторлик таъсирининг
молекуляр механизмлари..... 3

Галиева Зульфия Ибрахимовна

Молекулярные механизмы гепатопротекторного
действия наноструктурных композиционных
соединений хитозана..... 21

Galieva Zulfiya Ibraximovna

Molecular mechanisms of hepatoprotective
action of nanostructured composite compounds
of chitosan..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ГАЛИЕВА ЗУЛЬФИЯ ИБРАХИМОВНА

**ХИТОЗАННИНГ НАНОСТРУКТУР КОМПОЗИЦИОН
БИРИКМАЛАРНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛИК ТАЪСИРИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/В713 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида 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:

Иноятова Фируза Ҳидоятовна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хайбулина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Эргашева Мукаррам Жўрабаевна
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.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил « _____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2025 йил « _____ » _____ да тарқатилди.

(2025 йил « _____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда охириги 10-20 йил ичида жигар касалликлари сабабли ўлим икки баравар кўпаяди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ҳисоботида кўра, «...ушбу касаллик сабабли вафот этаётганлар сони доимий равишда ўсиб бормоқда...»¹. Турли омиллар таъсирида ривожланган жигар шикастланишининг юқори даражаси унинг гомеостазни сақлашдаги етакчи роли, оксиллар, липидлар, углеводлар, нуклеин кислоталар ва бошқа моддалар алмашинувида иштирок этиши билан боғлиқ. Гепатоцитлардаги структур ва функционал ўзгаришлар, улардаги синтетик жараёнларнинг секинлашиши, метаболик жараёнларнинг бузилиши жигарнинг детоксикация функциясининг пасайишига сабаб бўлади, биологик муҳитларда эндо- ва экзобиотикларнинг тўпланишига, эндотоксемия ривожланиши эса кўп аъзолар етишмовчилиги ривожланишига ва асосий касалликнинг кечишини янада оғирлашишига олиб келади. Гепатоцитларда ёғларнинг перекисли оксидланиши (ЁПО), апоптознинг иммун тизимга ва митохондрияларга боғлиқ йўллариининг фаоллашуви кузатилади. Нуклеар омилнинг (NF-κB) фаоллашуви адгезив оксиллар (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1) генларининг экспрессияси натижада лейкоцитларнинг трансэндотелиал миграцияси кучайди, яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар ва индуцибел ферментлар (циклооксигеназа-2, коллагеназа, iNO-синтаза) синтезини оширади. Шунинг учун токсик моддалар таъсирида жигарнинг шикастланиш механизмларини ўрганиш ва олинган натижалар асосида янги табиий гепатопротекторларни яратиш замонавий экспериментал ва клиник гепатологиянинг асосий йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда жигарнинг токсик шикастланиш механизмларини чуқур таҳлил қилиш, эрта ташҳислаш ва уларни олдини олиш, ҳамда даволашни такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тажриба шароитида тиббиёт амалиётида қўлланиладиган синтетик ва ўсимлик препаратларининг ноҳуя таъсирини баҳолаш, хитозан негизидаги антикоагулянт, регенератив, антиатеросклеротик таъсирга эга бўлган бир қанча бирикмалар, шунингдек уларнинг нано ҳосилаларини гепатопротектив таъсирини ўрганиш, уларнинг гепатопротектор таъсири механизмини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, жигарнинг токсик шикастланиши механизмини чуқур таҳлил қилиш асосида эрта ташҳис қўйиш ва даволаш чора-тадбирларини оптималлаштириш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш мақсадида «...бирламчи тиббий-санитария ёрдами бўйича аҳолига малакали

¹ <https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>

хизмат кўрсатиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда жигарнинг шикастланиш механизмларини аниқлашга ва гепатотроп таъсирга эга дори воситаларини яратиш муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларини жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 10 февралдаги ПҚ-5199-сон «Ўзбекистон Республикасида гематология ва трансфузиология хизматларини ривожлантириш, шунингдек онкогематологик ва даволаб бўлмайдиган касалликларга чалинган шахсларни янада қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг етакчи олимлари томонидан жигарнинг вирусли ва токсик шикастланишларининг эпидемиологияси, клиникаси, патогенези, молекуляр механизмлари, ўткир токсик шикастланишининг экспериментал моделлари ўрганилган, жигар шикастланишларини эрта ташхислаш усуллари, шунингдек, ушбу патологияни даволашнинг асосий тамойиллари ишлаб чиқилган. Жумладан, хорижий олимлардан Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. (2019) жигар касалликлари тарқалиши; Европа жигар касалликларини ўрганиш ассоциацияси (EASL) томонидан гепатитларни (А, В, С ва жигар циррозини) даволаш бўйича клиник кўрсатмалар ишлаб чиқилган; Engelman C., Claria J., Srabo G., et al. (2021) жигар циррози ва портал гипертензия ривожланишининг патофизиологик механизмларини ўрганишган; Larrey D., Ursic-Bedoya J., Meunier L. (2017) дори воситаларнинг гепатотоксик таъсирини; Fan Yue, Chou Yang Peng, Peng Shan ва бошқалар (2023) жигарни вирусли зарарланишида sFAS/FASL омиллари гепатоцитлар апоптозида аҳамиятини таҳлил қилишган. Хорижий олимлардан Azman M., Mahmoud S., Hills A., et al. (2021) томонидан хитозан ва унинг нано хосилалари хусусиятларини биокомпозит материаллар сифатида таҳлил қилинган. Dmur I., Islam N. (2022) хитозанни вакциналар ишлаб чиқаришда адъювант сифатида қўллаш имкониятларини асослаб берган; Konstantin S.M., Lupascu F.G., Apotrosoai M., et al. (2020)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

хитозанни гипогликемик таъсирини исботлаган; Werle A., Minke S., Stevens C. (2017), Said A., Haider A., Zahid S., et al. (2019) хитозан ва унинг хосилаларини микроорганизмларга ва замбуруғларга қарши таъсирини баҳолашган.

МДХ мамлакатларида жигарнинг диффуз касалликларининг этиологияси, патогенези, диагностикаси ва даволаш усуллари ўрганилган (В.Т. Маевская, С.Д. Подимова, А.Г. Комова, 2021). Д.И. Трухан (2016) жигар энцефалопатиясининг асосий механизмлари ва даволаш тамойилларини текширган. Хитин/хитозан ва хосилаларининг фундаментал ва амалий томонлари ўрганилган (В.П. Варламов, А.В. Ильина, Б.Ц. Шагдарова, А.П. Луньков, И.С. Мысякина, 2020). Л.Л. Бркич (2019) хитозан тутувчи фармацевтик субстанциялар асосида комбинирланган дори воситалар олиш технологияларини ишлаб чиққан. Л.А. Смирнова, И.А. Глазова, А.Е. Мочалова, О.Г. Замышляевалар (2015) хитозанни инсулин билан интерполимер комплексларини яратиш билан шуғулланишган.

Ўзбекистонда болаларда жигар касалликларининг эпидемиологияси, патогенези, клиник кўриниши ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш (Ф.И. Иноятова, 2009), жигар вирусли шикастланишларининг этиологияси, патогенези, клиник кўриниши ва даволаш усулларини ўрганиш (Э.И. Мусабаев, 2000), токсик жигар шикастланиши патогенези (Н.Х. Абдуллаев, К.Я. Каримов, 1989), жигар касалликларини ўсимлик препаратлари билан даволаш (З.З. Ҳакимов, 2023; А.Х. Раҳманов, Ф.Х. Иноятова, 2023) бўйича қатор илмий ишлар олиб борилган. Бироқ, жигарнинг ўткир токсик шикастланиши моделида хитозаннинг янги нано хосилаларини таъсир молекуляр механизмлари ўрганилмаган.

Шундай қилиб, адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш турли хил жигар шикастланишларининг кўпайиши мойиллигини кўрсатади. Турли хил таъсир механизмларига эга бўлган гепатопротекторлар мавжудлигига қарамадан, уларнинг самарадорлиги пастлигича қолмоқда, бу эса янги юқори самарали гепатопротекторларни ишлаб чиқиш ва уларнинг таъсир қилиш механизмини ўрганиш заруратини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлар режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ №011800232 «Айрим патологик ҳолатлар ривожланишининг молекуляр ҳужайрали механизмлари ва уларни тузатиш» (2019-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади жигарнинг ўткир токсик шикастланиши моделида хитозаннинг янги нано хосилаларини таъсир молекуляр механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўткир токсик гепатит моделида хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив дозасини аниқлаш;

ўткир токсик гепатитда апоптознинг иммунитетга боғлиқ механизми (NF- κ B ядро омили, sFAS-лиганд (FASL)) бузилишларини тузатишда янги хитозан наноҳосилаларининг таъсирини баҳолаш;

каламушларда чақирилган жигарнинг ўткир токсик шикастланиши ва уни хитозан ҳосилалари билан коррекциялаш шароитида цитозол, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги асосий параметрларини аниқлаш;

морфологик тадқиқотлар асосида хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив хусусиятларини асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўткир токсик жигар шикастланиши чақирилган 178 та тажриба ва 18 та интакт зотсиз оқ каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида хитозаннинг маҳаллий янги ҳосилалари (ипак қурти ғумбаги чиқиндиларидан олинган юқори ва паст молекуляр хитозан, хитозаннинг наноаскорбат ва наносулфат хитозан), тажриба ҳайвонларнинг периферик қон зардоби биокимёвий кўрсаткичлари ва жигар тўқимаси бўлакчалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ўткир токсик гепатитли каламушларда хитозан бирикмаларининг гепатопротектив фаоллигини баҳолаш учун биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба жигарнинг ўткир тетрахлорметанли шикастланиши моделида юқори молекуляр (ЮМХ) ва паст молекуляр хитозан (ПМХ), шунингдек наносулфат хитозан (НСХ) ва наноаскорбат хитозан (НАХ) нинг мос равишда 10 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг ва 50 мг/кг микдордаги гепатопротектив дозалари аниқланган;

биринчи марта жигарнинг ўткир токсик шикастланишини даволашда цитоллиз синдромлари, мезенхимал яллиғланиши, холестаза ва гепатоцеллюляр етишмовчиликни коррекциялаш билан намоён бўлган наносулфат хитозаннинг юқори самарадорлиги исботланган;

жигарнинг ўткир токсик шикастланишини наносулфат хитозан билан даволашда ядро транскрипцияси омили экспрессияси сусайиши ва sFAS-лиганд даражасини пасайиши аниқланган;

хитозан наносулфатни 10 мг/кг дозада қўллашда жигар тўқималарида регенератив жараёнларнинг кучайиши, Knodel бўйича гистологик индекснинг 3,6 баллгача, шунингдек, яллиғланиш реакциясининг биокимёвий индексининг минимал даражага пасайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

жигарнинг ўткир шикастланишида нафақат апоптознинг нозик молекуляр механизмлари, балки наносулфат хитозаннинг гепатопротектор сифатидаги таъсири аниқланган;

гепатопротектив бирикмаларнинг дозалари асосланган;

наносулфат хитозаннинг юқори гепатопротектив самарадорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган

биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида жигар шикастланиши механизмида моддалар алмашинуви бузилишларини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тетрахлорметаннинг яллиғланиш-дистрофик жараёнларни бошлаб берадиган NF-κB ядро омили ва sFAS-лиганд экспрессияси билан намоён бўладиган гепатотоксик таъсири молекуляр механизмлари ёритилганлиги, хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив таъсири молекуляр механизмларига аниқлик киритилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гепатопротектор сифатида хитозан ҳосилалари танланган, каламушлардаги жигар ўткир токсик шикастланишларини даволашда хитозан ҳосилаларининг дозалари аниқланган, жигарнинг ўткир токсик шикастланишлари экспериментал фармакотерапиясида хитозаннинг наносулфатини қўллаш самарадорлиги ва унинг иқтисодий рентабеллиги кўрсатиб берилган, бу эса уни клиник гепатологияда қўллаш учун рухсат олиш учун ЎзР Фармакология қўмитасига тегишли ҳужжатларни тақдим этишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги. Хитозаннинг нанотузилмали композицион бирикмаларининг гепатопротектив таъсирининг молекуляр механизмлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк маротаба жигарнинг ўткир тетрахлорметанли шикастланиши моделида ЮМХ ва ПМХ, шунингдек НСХ ва НАХнинг мос равишда 10 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг ва 50 мг/кг миқдоридаги гепатопротектив дозалари аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи кенгаши томонидан 2024 йил 13 майда 05-24/311-т-сон билан тасдиқланган “Хитозан ҳосилалари билан жигар шикастланишларида метаболик бузилишларни коррекция қилиш” услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 12.06.2024 йилдаги 322-сон ва Республика патологик анатомия маркази бўйича 05.06.2024 йилдаги 28/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* ЮМХ, ПМХ, НСХ ва НАХнинг гепатопротектив хусусиятларини ўрганиш ва талқин қилиш жигарнинг ўткир ва токсик шикастланишларини даволашда самарадорликни аниқлаш нуктаи назаридан муҳим аҳамиятга эга. *Иқтисодий самарадорлик:* маҳаллий хомашё асосида ишлаб чиқарилган препаратлардан даволаш жараёнида фойдаланиш ўткир токсик гепатитни даволаш муддатини қисқартириш натижасида муайян бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: биринчи марта жигарнинг ўткир токсик шикастланишини даволашда цитоллиз синдромлари, мезенхимал яллиғланиши, холестаза ва гепатоцеллюляр етишмовчиликни коррекциялаш билан намоён

бўлган наносулфат хитозаннинг юқори самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи кенгаши томонидан 2024 йил 13 майда 05-24/311-t-сон билан тасдиқланган “Хитозан ҳосилалари билан жигар шикастланишларида метаболик бузилишларни коррекция қилиш” услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 12.06.2024 йилдаги 322-сон ва Республика патологик анатомия маркази бўйича 05.06.2024 йилдаги 28/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* НСХ препаратлари билан юқоридаги синдромларни коррекция қилиш ўткир токсик жигар шикастланишларини даволашда жуда самарали ҳисобланади. *Иқтисодий самарадорлик:* маҳаллий хомашё асосида ишлаб чиқарилган препаратлардан даволаш жараёнида фойдаланиш ўткир токсик гепатитни даволаш муддатини қисқартириш натижасида муайян бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: жигарнинг ўткир токсик шикастланишини наносулфат хитозан билан даволашда ядро транскрипцияси омили экспрессияси сусайиши ва sFAS-лиганд даражасини пасайиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи кенгаши томонидан 2024 йил 13 майда 05-24/311-t-сон билан тасдиқланган “Хитозан ҳосилалари билан жигар шикастланишларида метаболик бузилишларни коррекция қилиш” услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 12.06.2024 йилдаги 322-сон ва Республика патологик анатомия маркази бўйича 05.06.2024 йилдаги 28/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* ушбу молекуляр ўзгаришларнинг коррекцияси препарат самарадорлигини белгилайди ва ўткир токсик жигар шикастланишларини даволашда муҳим аҳамиятга эга. *Иқтисодий самарадорлик:* маҳаллий хомашё асосида ишлаб чиқарилган препаратлардан даволаш жараёнида фойдаланиш ўткир токсик гепатитни даволаш муддатини қисқартириш натижасида муайян бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: хитозан наносулфатни 10 мг/кг дозада қўллашда жигар тўқималарида регенератив жараёнларнинг кучайиши, Knodel бўйича гистологик индекснинг 3,6 баллгача, шунингдек, яллиғланиш реакциясининг биокимёвий индексининг минимал даражага пасайиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи кенгаши томонидан 2024 йил 13 майда 05-24/311-t-сон билан тасдиқланган “Хитозан ҳосилалари билан жигар шикастланишларида метаболик бузилишларни коррекция қилиш” услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 12.06.2024 йилдаги 322-сон ва Республика патологик анатомия маркази бўйича 05.06.2024 йилдаги 28/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий

этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик*: регенератив жараёнларнинг, Knode1 индекси ва яллиғланиш биомаркерларининг ўрганилиши жигар шикастланишларини самарали даволашда муҳим. *Иқтисодий самарадорлик*: маҳаллий хомашё асосида ишлаб чиқарилган препаратлардан даволаш жараёнида фойдаланиш ўткир токсик гепатитни даволаш муддатини қисқартириш натижасида муайян бюджет маблағлари иқтисод қилинади.

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

Тадқиқот натижаларининг чоп қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий мақола чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган журналларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларида чоп этилган, 1 патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва талаб қилинганлиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг ЎЗР фан ва технологияси ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари ёритилган, тадқиқот натижаларини амалий соғлиқни сақлашга татбиқ этиш борасида, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Гепатитларни даволаш ва гепатопротекторлар ҳақидаги замонавий ҳолат**» деб номланган биринчи бобда токсик гепатитлар ва уларни даволашнинг асосий тамойиллари, хитозаннинг тавсифи ва хитозан ҳосилаларини тиббиётда қўллаш имкониятлари ҳақида илмий маълумотлар берилган. Ишда келтирилган барча адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, тизимлаштирилган ва ўрганилган. Келгуси ечимларни талаб қиладиган долзарб масалалар кўриб чиқилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида ушбу масалага оид ҳал этилмаган муаммолар аниқлаштирилган.

Диссертациянинг «**Экспериментал материал тавсифи ва тадқиқот услубларининг баёни**» деб номланган иккинчи бобда ўрганилаётган материалнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот услублари кўрсатилган. Тадқиқот замонавий биокимёвий ва морфологик услубларга асосланган. Хитозан бир қатор ноёб (ҳайвон тўқималарига юқори мослиги, биодеградацияга учраши, токсиклиги йўқлиги, бактерицидлиги,

антикоагулянт таъсири, радионуклидлар ҳамда оғир металларни боғлаб олиш ва чиқариб ташлаш ва бошқа) хусусиятларга эга бўлган кўп функцияли бирикма саналади. Нанозаррачалар — ультрадисперс уч ўлчамли, ўлчами 1дан то 100 нанометргача бўлган заррачалар бўлиб, улар хужайраларга кириш, молекулалар билан боғланиш ва дори воситаларни ташиш, юқори юза фаоллигига ва функционаллашиш хусусиятига эга. Хитозан намуналари (ЮМХ, ПМХ, ХНА ва ХНС НИИХиФП ходимлари Р.Ю. Милушева ва В. Рахимова томонидан тақдим этилди.

Тажрибалар ҳайвонлар билан инсоний муносабатда бўлиш Хелсинки декларацияси (Страсбург, 1985) ва «ТТА илмий-тадқиқот ишларида ва ўқув жараёнида лаборатор ҳайвонлардан фойдаланиш тартиби ҳамда биотиббидет этикаси талабаларини жорий қилиш услублари Низоми» талабларига мувофиқ амалга оширилди. Олдимизга қўйилган масалалар ечимига эришиш учун ТТА Марказий илмий тадқиқот лабораториясининг фармакология ва токсикология лабораториясида профессор А.Х. Рахмонов бошчилигида стандарт овқатланиш тартибида бўлган, тана вазни 160-180 гр, жинсий етилган эркак каламушларда тажрибалар олиб борилди. Интакт гуруҳни бир вақтда туғилган 18 та каламуш ташкил қилди. Жигарнинг ўткир токсик шикастланишини (ЎТГ)ни чақириш учун 178 та каламушларга CCl_4 тана вазнига нисбатан 2,5 мл/кг дозада 4 марта 4 кун давомида тери остига юборилди (Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989). Жигарнинг токсик шикастланиши ривожланганлиги ҳақида этаминал уйқу наркози давомийлиги ва қон зардобдаги ананин- (АлАТ) ва аспартатаминотрансфераза (АсАТ) ферментлари фаоллиги билан баҳоланди. Токсикантни юбориш якунига келиб ўлим кузатилмади. Фармакотерапияга токсикантни охирги киритилишидан 24 соат ўтгач фармакотерапия ўтказилди. Бир хил шароитда тажрибаларнинг 3 та серияси амалга оширилди. 1-серияда (84 та каламуш) ЎТГ моделида ЮМХ, ПМХ, ХНА ва ХНСни 10 мг/кг, 25 мг/кг ва 50 мг/кг дозаларда оғиз орқали 6 кун давомида киритиш йўли билан текширилаётган препаратларнинг самарали терапевтик дозасини танлаш амалга оширилди. 2-серияда (76 та каламуш) ЎТГ моделида ЮМХ, ПМХ, ХНА ва ХНСни 12 кун давомида 10 мг/кг, 25 мг/кг ва 50 мг/кг дозаларда оғиз орқали юбориш билан ўрганилаётган препаратларнинг самарали терапевтик дозаси танланди. Иккала серияда ҳам дори воситаларининг гепатопротектив фаоллиги этаминал накрроз давомийлиги бўйича баҳоланди. Тадқиқотларнинг 3-сериясида 36 та каламушда дориларнинг гепатопротектив таъсирининг молекуляр механизми ўрганилди. Бунинг учун токсикант охирги марта киритилгандан 24 соат ўтгач ҳайвонлар 4 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ (назорат гуруҳи; ЎТГ+плацебо), 2-гуруҳ (таққослаш гуруҳи; ЎТГ+карсил 100 мг/кг дозада), 3-гуруҳ (тажриба гуруҳи; ЎТГ+ПМХ 25 мг/кг дозада) ва 4-гуруҳ (тажриба гуруҳи; ЎТГ+ХНС 10 мг дозада). 5-интакт гуруҳ. Препаратлар 12 кун давомида ошқозон ичига юборилди. Барча серияларда таққослаш препарати сифатида классик гепатопротектор карсил 100 мг/кг дозада ишлатилди.

Препаратларни охирги марта юборишдан кейин 24 соат ўтгач энгил эфир наркози остида ҳайвонлар декапитация усули билан жонсизлантирилди. Қон зардобидида умумий оқсил, албуминлар, билирубин, умумий холестерин, учацилглицеридлар (ТАГ), С-реактив оқсил (СРО) миқдорлари, тимолли синама, шунингдек, АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), ишқорий фосфатаза (ИФ) фаоллиги MINDRAY BA-88A (Хитой) биокимёвий анализаторида CYPRESS Diagnostics фирмаси (Белгия) реагентлари ишлатилган ҳолда, Nf-κB (Human NF-κB p105 (Nuclear Factor Kappa-B p105 subunit (ELISA Kit — Elabscience, E-EL-H1386)) ва sFASL (Factor-Related Apoptosis Ligand (ELISA Kit — Elabscience E-EL-H0068) оқсилларига антитаначалар миқдори имунфермент услубида HUMA READER имунфермент анализаторида аниқланган. МДА миқдори А.И. Андреева ва ҳаммуал. усули (1988), каталаза фаоллиги М.И. Королёк ва ҳаммуал. (1988) усули бўйича аниқланган. Патоморфологлар билан биргаликда гистологик тадқиқотлар учун 3-сериядаги ҳар бир ҳайвондан жигарнинг бир хил бўлимлари танлаб олинди ва 10% формалин, этил спирти ва сирка кислотаси аралашмасига жойлаштирилди. Яллиғланиш жараёнининг некрози ифодаланганлигини морфологик баҳолаш Knodel бўйича (Солов С.В., Шварцман З.Д., 2017) ўтказилган. Рақамларни статистик қайта ишлаш параметрик ва параметрик бўлмаган кўрсаткичлар ёрдамида амалга оширилди. Бунда Студент-Фишер тести қўлланилди.

Диссертациянинг «**Хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив таъсирининг баъзи механизмлари**» деб номланган учинчи боби, бир нечта кичик боблардан ташкил топган учинчи бобида тадқиқот натижалари берилган. «*Тетрахлорметанли ўткир гепатит моделида хитозаннинг турли ҳосилалари гепатопротектив дозасини аниқлаш*» деб номланган 1-кичик бобда Фармакологик кўмита талабларига мувофиқ, ўрганилаётган дори воситаларининг терапевтик дозасини белгилаш учун ЎТГли каламушларга ЮМХ, ПМХ, ХНА ва ХНСни 6 кун 3 та концентрацияси: 10 мг/кг, 25 мг/кг ва 50 мг/кг қўлладик, ҳамда скрининг баҳолашда натрий нембутални ишлатдик.

Назорат гуруҳида токсикантни якуний қўллашдан 24 соат ўтгач этаминалли наркознинг уйқу давомийлиги $74,66 \pm 4,21$ дақиқадан (интакт гуруҳи қиймати) $302,85 \pm 8,27$ дақиқагача ($P < 0,001$) узайди. Тажрибанинг 10-қунига келиб бу кўрсаткич бироз пасайиб $200,33 \pm 5,82$ дақиқани ташкил этди. ЎТГли ҳайвонларга карсилни 100 мг/кг дозада 6 кун юбориш наркоз давомийлигини $116,50 \pm 6,26$ дақиқагача қисқартирди ($P < 0,01$) ва интакт гуруҳи кўрсаткичларидан 1,48 ($P < 0,05$) марта юқори бўлди. ЎТГли ҳайвонларга ЮМХни 10; 25 ва 50 мг/кг дозада киритиш этаминалли наркоз муддатини $139,00 \pm 3,39$; $147,17 \pm 2,52$ ва $151,17 \pm 3,56$ ($P < 0,05$) дақиқагача қисқартирди. Бирок, кўрсаткичлар статистик ишонарли интакт каламушларниқидан 1,65; 1,87 ва 1,92 марта юқорилигича сақланиб қолди. ПМХнинг 10; 25 ва 50 мг/кг дозаларда киритилиши бу кўрсаткични $144,83 \pm 3,31$; $130,0 \pm 3,33$ ва $148,33 \pm 2,74$ дақиқагача қисқартирди, аммо улар интакт каламушлар қийматларидан 1,84; 1,64 ва 1,88 марта ($P < 0,01$) давомли бўлди. ХНАнинг 10; 25 ва 50 мг/кг дозаларда юбориш этаминал наркози

давомийлигини $158,67 \pm 7,28$; $147,50 \pm 10,44$ ва $134,83 \pm 12,02$ ($P < 0,05$) дақиқагача қисқартирди. Аммо, бу кўрсаткичлар интакт каламушларнинг қийматларидан статистик ишонарли 2; 1,87 ва 1,73 мартаба юқори бўлиб қолди. ЎТГли хайвонларга ХНСнинг 5; 10; 25 ва 50 мг/кг дозаларида юборилганида уйқу давомийлиги $134,67 \pm 2,46$; $100,83 \pm 4,51$; $130,50 \pm 5,01$ ва $146,67 \pm 5,08$ дақиқаларни ташкил этди. Бирок, интакт каламушлар қийматларидан 1,71; 1,28; 1,65 ва 1,86 марта давомийлигича сақланиб қолди. Олинган натижалар хитозан ҳосилалари орасида гепатопротектор жиҳатидан энг истиқболли бўлиб ХНС (10 мг/кг) ва маълум бир даражада ПМХ (25 мг/кг) ҳисобланади. ХНС анча эътиборга молик, сабаби у бошқа препаратларга нисбатан жуда паст дозада (10 мг/кг) ҳам гепатопротектив таъсир кўрсатади, бошқа хитозан ҳосилалари эса 2,5 баравар юқори дозада таъсир қилади.

Юқоридаги натижалардан келиб чиққан ҳолда, биз кейинги тажрибалар сериясида ЮМХ, ПМХ, ХНА ва ХНСларнинг юқоридаги дозалари 12 кун давомида қўлланилиши самарадорлигини текширдик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, каламушларнинг назорат гуруҳида ушбу босқичда этаминалли наркоз давомийлиги интакт каламушларда олинган $74,66 \pm 4,21$ дақиқадан фарқли $180,33 \pm 5,97$ дақиқагача узайди, бу меъёрий қийматлардан 2,42 баравар юқори ($P < 0,001$). ЎТГ+карсил, ЎТГ+ЮМХ, ЎТГ+ПМХ, ЎТГ+ХНА ва ЎТГ+ХНС гуруҳларида этаминалли уйқу давомийлиги $95,17 \pm 4,47$; $133,50 \pm 5,54$; $114,17 \pm 5,47$; $131,41 \pm 10,54$ ва $110,83 \pm 4,15$ дақиқагача қисқарди, аммо интакт каламушлар қийматларидан 1,27; 1,4; 1,2; 1,41 ва 1,16 ишонарли даражада давомийли бўлди.

«Хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив хусусиятларини тетрахлорметанли ўткир гепатит моделида ўрганиш», деб номланган 2-кичик бобда танланган дори воситаларининг биокимёвий кўрсаткичларга таъсири натижалари тақдим этилган. Экспериментларнинг ушбу сериясида биз фақат энг самарали дорилар ва дозаларни қўлладик: ПМХ (25 мг/кг) ва ХНС (10 мг/кг), ҳамда таққослаш препарати карсил 12 кун қўлланилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ЎТГли назорат гуруҳидаги каламушлар қон зардобида умумий оқсил миқдорининг пасайишига моиллик аниқланди. Қўлланилган ПМХ ва ХНС препаратлар унинг даражасини бироз оширди, карсил эса бундай таъсир кўрсатмади. ЎТГли каламушларда албумин миқдори интакт каламушларнинг қийматларига нисбатан статистик жиҳатдан ишонарли даражада 1,39 марта камайди ($P < 0,05$). ЎТГнинг карсил билан фармакотерапиясида, биз қон зардобида фақат албумин даражасининг даволанмаган гуруҳга кўрсаткичига нисбатан ортишига моилликни кузатдик. Худди шундай ўзгаришлар ПМХни 25 мг/кг дозада қабул қилган каламушлар гуруҳида ҳам кузатилди. Бу кўрсаткич интакт каламушлар қийматларига нисбатан 1,27 ($P < 0,05$) марта пастроқ бўлди. Шу билан бирга, ХНСни қўллашда жигарнинг синтетик функцияси 1,18 мартаба ортди. ЎТГ ли каламушларнинг қон зардобида глобулинлар миқдорини ортиб боришига мойиллик кузатилиб, тажриба хайвонларининг жигар паренхимасида яллиғланиш жараёнларининг мавжудлигини кўрсатади. Фақат карсил ва ХНС бу кўрсаткични интакт каламушлар қийматларига яқинлаштирди.

ЎТГли каламушларнинг қон зардобида тимол синамаси ва СРО миқдори мос равишда 2,34 ($P<0,001$) ва 4,77 ($P<0,001$) марта ортиб, бу жигарда кучли яллиғланиш мавжудлигини кўрсатади. Карсил препарати тимол синамаси ва СРО даражасини назорат гуруҳидаги қийматларига нисбатан мос равишда 1,52 ($P<0,05$) ва 1,26 ($P<0,05$) мартага камайтирсада, интакт каламушларнинг қийматларидан мос равишда 1,4 ($P<0,05$) ва 3,67 ($P<0,001$) марта юқори бўлди. ПМХ билан фармакотерапия тимол синама ва СРО даражасини назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан жиддий тарзда 1,92 ($P<0,001$) ва 1,64 ($P<0,01$) марта камайтирди. Бироқ, интакт каламушларнинг қийматларига солиштирганда, бу кўрсаткичлар мос равишда 1,21 ($P<0,05$) ва 2,91 ($P<0,001$) марта юқориликча сақланиб қолди. ХНС билан фармакотерапия тимол синамаси ва СРО даражасини назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан сезиларли даражада 2,01 ($P<0,001$) ва 2,04 ($P<0,001$) марта камайтирди. Агар ХНСдан фойдаланганда тимол синамасининг қийматлари интакт каламушларнинг кўрсаткичларига яқинлашган бўлса, СРО миқдори улардан 2,34 ($P<0,001$) мартаба юқори бўлди.

ЎТГли каламушлар қон зардобида умумий билирубин миқдори 3,66 марта ($P<0,001$) ортди. Бу ҳолат жигар паренхимасининг шикастланиши ҳисобига билирубиннинг глюкуроидлари биосинтезини ва конъюгирланган билирубиннинг сафрога секрециясини бузилиши билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин. ЎТГни карсил билан фармакотерапияси қон зардобидаги умумий билирубин миқдорининг 3 мартаба пасайишига олиб келди ($P<0,001$) ва интакт каламушлар қийматиға яқинлашди. ПМХ қўлланилганда умумий билирубин миқдори назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан статистик жиҳатдан 2,31 мартага ($P<0,001$) камайди. Бироқ, бу кўрсаткич интакт каламушлар гуруҳи қийматларидан 1,58 баравар юқориликча сақланиб қолди ($P<0,01$). ХНС қўлланилганида билирубиннинг юқори даражаси 2,72 марта камайди ($P<0,001$), таққослаш гуруҳининг қийматларидан фарқланмади ва интакт каламушлар кўрсаткичларидан 1,34 марта ($P<0,05$) юқори бўлди.

ЎТГ чақирилган каламушлар қон зардобидаги ТАГ миқдори интакт каламушлар қийматларига нисбатан 1,85 бараварга ($P<0,01$) ошди. Ўрганилаётган барча препаратлар ТАГнинг юқори даражасини пасайтирди: карсил – 1,92 ($P<0,001$), ПМХ – 1,56 ($P<0,01$), ХНС – 1,64 ($P<0,01$) ташкил қилди. ЎТГли каламушларнинг қон зардобида умумий холестерин миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан 2,08 мартаба юқори бўлди ($P<0,001$). ЎТГни даволашда карсилни қўллаш умумий холестерин миқдорини 1,92 мартаба ($P<0,001$) камайтирди ва интакт каламушлар қийматиға яқинлаштирди. ПМХ ёки ХНС билан даволаш бу кўрсаткични 1,5 ва 1,55 мартага камайди ($P<0,05$), аммо интакт ҳайвонларникиға қараганда 1,39 ва 1,34 мартаба юқори бўлди ($P<0,05$).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи дориларнинг жигар ферментлари фаолиятиға таъсирини баҳолаш бўлди. ЎТГли ҳайвонлар қон зардобида АлАТ, АсАТ, ИФ ва ГГТП фаоллиги 1,83 ($P<0,001$); 2,73 ($P<0,01$); 3,31 ($P<0,001$) ва 3 ($P<0,001$) мартаба ортди. ЎТГни карсил билан даволаш ўрганилаётган ферментлар фаоллиги мос равишда 1,62 ($P<0,05$); 1,2; 1,43 ($P<0,05$) ва 1,84

($P<0,01$) марта камайди. Агар АлАТ фаоллиги интакт каламушларнинг қийматларига бироз яқинлашган бўлса, АсАТ, ИФ ва ГГТП фаоллиги улардан 2,28 ($P<0,001$); 2,32 ($P<0,001$) ва 1,64 марта ($P<0,01$) юқориликча сақланиб қолди. ПМХни қўллаш ферментлар фаоллигини 1,94 ($P<0,001$), 1,27 ($P<0,05$), 1,51 ($P<0,05$) ва 1,69 ($P<0,01$) мартага пасайишига олиб келди. Агар АлАТ фаоллиги интакт каламушлар қийматларига яқинлашса, АсАТ, ИФ ва ГГТП фаоллиги улардан 2,15 ($P<0,001$), 2,2 ($P<0,001$) ва 1,78 мартага ($P<0,01$) юқори бўлди. ЎТГли каламушларга ХНСни киритилиши АлАТ, АсАТ, ИФ ва ГГТП фаоллигини мос равишда 1,84 ($P<0,01$), 1,62 ($P<0,01$), 1,82 ($P<0,01$) ва 1,73 ($P<0,01$) мартага пасайишига олиб келди. Агар АлАТ фаоллиги интакт каламушларнинг қийматларига яқинлашса, АсАТ, ИФ ва ГГТП фаоллиги, мос равишда 1,68 ($P<0,01$), 1,82 ($P<0,01$) ва 1,74 ($P<0,01$) мартага улардан юқориликча сақланиб қолди. Олинган натижалар ЎТГни даволашда ХНС самарадорлиги карсилдан қолишмаслигини кўрсатди.

Диссертациянинг «Тетрахлорметанли ўткир гепатит моделида хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив таъсири механизмларини ўрганиш» деб номланган 3-кичик бобида ЁПО ва апоптоз кўрсаткичларини ўрганиш орқали хитозан ҳосилаларининг гепатопротектив таъсирининг баъзи механизмлари кўриб чиқилди. ЎТГли каламушларнинг қон зардобидаги МДА миқдори интакт каламушлар қийматига нисбатан 172,9% ($P<0,001$) ўсишини кўрсатди (1-жадвалга қаралсин). Каталаза ферменти фаоллиги 52,1% ($P<0,01$) пасайишини кузатилди.

1-жадвал

Тажриба ҳайвонлари қон зардобида малон диаальдегиди миқдори ва каталаза фаоллиги, $M\pm m$, $n=8$.

Гуруҳлар	МДА миқдори, нмол/мл		Каталаза фаоллиги, мкат/л	
	$M\pm m$	P1/P2	$M\pm m$	P1/P2
Интакт	1,520±0,107		28,13±1,77	
ЎТГ+Н ₂ O	4,253±0,176	0,001	13,32±0,91	0,01
ЎТГ+карсил	2,288±0,132	0,02 0,002	20,46±0,97	0,03 0,02
ЎТГ+ПМХ	2,675±0,153	0,02 0,01	17,98±1,56	0,02 0,05
ЎТГ+ХНС	2,222±0,141	0,02 0,002	21,54±0,82	0,05 0,01

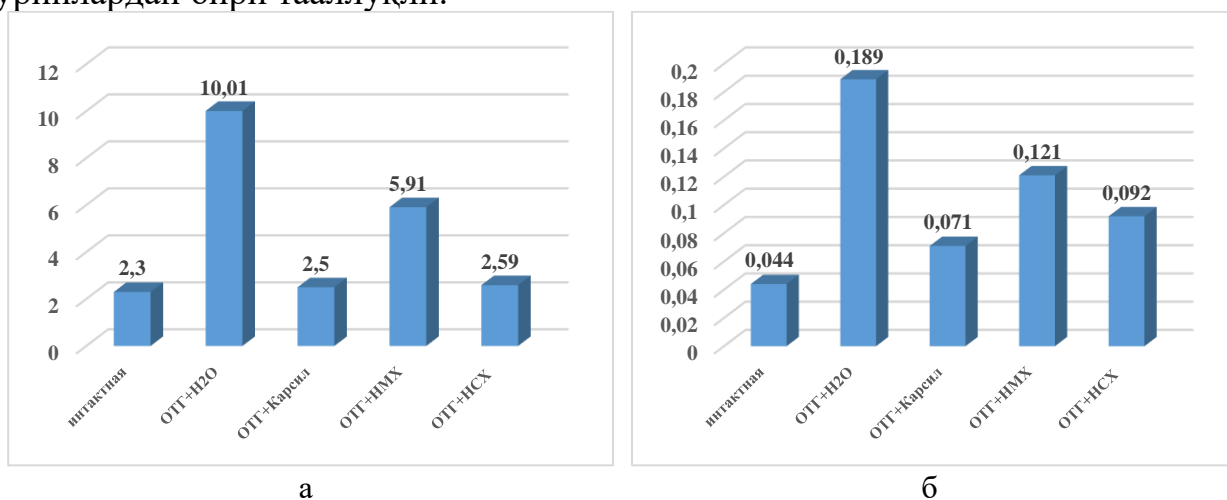
Эслатма: P1 – интакт ва экспериментал гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишонарлилиги, P2 – даволанган ва даволанмаган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишонарлилиги.

ЎТГнинг карсил билан экспериментал фармакотерапиясида МДА миқдори назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 44,2% ($P<0,05$) камайди. Бироқ, бундай ижобий ўзгаришларга қарамай, МДА миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 52,3% ($P<0,01$) юқориликча қолди. Шу билан бирга, каталаза фаоллиги назорат гуруҳининг қийматларига нисбатан 51,1% ($P<0,01$) ошди, аммо интакт гуруҳ қийматларига нисбатан 27,7% ($P<0,05$) паст

бўлди. ЎТГни ПМХ фармакотерапиясида МДА миқдори даволанмаган гуруҳ қийматларига нисбатан 40,4% ($P<0,05$) камайиди, аммо интакт каламушлар кўрсаткичларидан 62,6% ($P<0,01$) юқори бўлди. Каталаза фаоллиги 29,9% ошди ($P<0,05$), аммо интакт каламушлар гуруҳининг қийматларидан 37,8% ($P<0,05$) пастлигича сақланиб қолди. ЎТГни ХНС билан фармакотерапияси даволанмаган гуруҳ қийматларига нисбатан МДА миқдорини 45,5% ($P<0,05$) пасайтирди, интакт каламушлар кўрсаткичидан эса 48,6% ($P<0,01$) юқори бўлди. Каталаза фаоллиги 58,6% ($P<0,01$) ошса ҳам, интакт каламушлар гуруҳи қийматларидан 24,1% ($P<0,05$) паст бўлди. Демак, ХНС антиоксидант самарадорлиги таққослаш гуруҳининг қийматларидан юқори эди.

«Ўлим омили» номи билан машҳур FAS-лиганд FAS рецептор билан боғланади ва хужайра ўлимини бошлайди. sFAS-FASL тизими аутореактив Т-хужайралар йўқ қилинишини ва гепатит ривожланишини бошлаб беради. Мембрана билан боғланган FAS-лиганд, металлопротеиназа таъсири остида эрувчан шаклга айланади. Юқоридагиларни ҳисобга олиб, биз иммунфермент усулида экспериментал ҳайвонлар қон зардобида sFASL миқдорини аниқладик. Интакт каламушларда sFASL миқдори $2,30\pm 0,10$ нг/мл ни ташкил этди (1-расмга қаралсин). ЎТГли каламушларда бу кўрсаткич 4,35 ($P<0,001$) марта ошди ва $10,01\pm 0,43$ нг/мл ни ташкил қилди, бу рецепторга боғлиқ апоптоз механизмининг фаоллашувини кўрсатади. ЎТГни карсил, ПМХ еки ХНС билан фармакотерапияси sFASL миқдорини $2,59\pm 0,26$; $5,91\pm 0,28$ ва $2,59\pm 0,28$ нг/млгача пасайтирди.

NF-kB цитоплазматик оксиллар оиласига тааллуқли, улар кучайтирилганида эркин ҳолатга ўтишади ва ядро томонга силжишади, у ерда индуктив гомеостаз учун жавобгар бўлган 100 дан ортиқ генларнинг промотор қисмлари билан боғланиб ўз фаоллигини намоён қилади. NF-kBнинг транскрипцион фаоллиги стимуляция қилинганидан кейин бир неча дақиқада пайдо бўлади. NF-kBга яллиғланиш жараёнини тартибга солишнинг марказий ўринлардан бири тааллуқли.



1-расм. Ўткир тетрахлорметанли гепатитга чалинган каламушлар қон зардобидаги sFASL (нг/мл) (а) ва NF-kB (пг/мл) (б) миқдорига карсил, ПМХ ва ХНСларнинг 12 кун фойдалангандан кейинги таъсири.

Шунинг учун биз унинг миқдорини экспериментал ҳайвонларининг қон зардобидида миқдорини аниқладик. Тадқиқотлар кўрсатдики, интакт каламушларнинг қон зардобидида NF-kB миқдори $0,044 \pm 0,005$ нг/мл ни ташкил қилади (1-расмга қаралсин). ЎТГли каламушларда ушбу омилнинг миқдори $0,189 \pm 0,005$ нг/мл ни ташкил этди ва интакт каламушлар қийматидан 4,3 ($P < 0,001$) мартаба юқори бўлди. ЎТГ карсил, ПМХ ёки ХНС препаратлари билан фармакотерапияси NF-kB юқори миқдорини $0,071 \pm 0,004$; $0,121 \pm 0,004$ ва $0,092 \pm 0,007$ нг/млгача камайтирди. Демак, хитозан ҳосилалари ЎТГли каламушларнинг қон зардобидида юқори даражада липопероксидация жараёнларини фаоллашувини, sFASL ва NF-kB миқдори кескин ортишини сусайишига олиб келади. Бу борада энг самарали бўлиб ХНС ҳисобланади ва фаоллиги борасида карсилдан қолишмайди.

Диссертациянинг «*Турли гепатопротекторлар билан даволашдан кейин ўткир тетрахлорметанли гепатит бўлган каламушлар жигарининг гистологик хусусиятлари*» номли 4-кичик бобида гистологик тадқиқотлар натижалари тақдим этилган. Тетрахлорметанни каламушларга киритилиши некробиотик жараёнлар, томирлар тўлақонлиги ва қоннинг паренхимага чиқишига олиб келди. Уччала зоналарда катта ва майда томчилени ёғли дистрофияси, марказий томирлар ўртасида чўзилган кўприксимон некроз, тикланиш реакциясининг пасайиши ва кўп хужайра тузилмалари ва етилмаган бириктирувчи тўқималарнинг кўпайиши билан тавсифланди. ЎТГни карсил билан фармакотерапиясида гиперемия ва гипоксия белгилари билан бирга жигарда димланиш жараёнлар сақланиб қолиши кузатилди. ЎТГли ҳайвонларга ПМХ киритилиши томирлар атрофида гистиоген табиатли хужайраларнинг ўчоқли тўпланиши ва гепатоцитларда ёғли кўшимчалар сақланиб қолди. ЎТГли каламушларни ХНС билан даволашда гепатоцитлар радиал тарзда жойлашиши, синусоидлар ва Диссе бўшлиқлари бироз кенгайиши, репаратив жараёнларнинг фаоллашуви кузатилди.

Knodel бўйича жигарда яллиғланиш жараёнининг фаоллик индексини таҳлил қилиш назорат гуруҳидаги каламушларнинг жигарида портал йўллариининг яллиғланиш инфилтрацияси нуқталари ва некротик жараёнларнинг оғирлиги, мос равишда 4 ва 4 баллни ташкил этди, умумий балл 8 баллга тенг бўлди. ЎТГни карсил билан фармакотерапияси гепатоцитлар некрозини (2 балл) ва камроқ даражада яллиғланиш жараёнларини (3,6 балл) сезиларли даражада камайтирди, бу умумий баллни 5,6 баллгача пасайтирди. ЎТГда ПМХни қўллаш гепатоцитлар некрози (2 балл) ва камроқ даражада яллиғланиш жараёнларини (3,3 балл) сезиларли даражада камайтирди, бу умумий балл 5,3 баллни ташкил этади. ХНС энг самарали бўлиб чиқди, чунки гепатоцитлар некрозини (1 балл) ва яллиғланиш-инфилтратив жараёнларни (2,6 балл) жиддий даражада камайтирди, бу умумий баллни 3,6 баллни ташкил қилди.

Бизлар томонидан қўлланилган препаратларнинг самарадорлигини тасдиқлаш учун биз жигардаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигининг биокимёвий кўрсаткичларини аниқлашга қарор қилдик. Таҳлил қилиш учун ферментлар (АлАТ, АсАТ, ИФ ва ГТП), умумий билирубин ва СРО

микдорлари олинди, улар гепатоцитлар, ўт йўллари эпителийси шикастланишларини ва яллиғланиш жараёнининг мавжудлигини акс эттиради. Барча ўрганилган кўрсаткичлар интакт каламушларнинг ўртача қийматларидан 2 марта ($P < 0,001$) юқори бўлса – жигардаги яллиғланиш жараёнининг I даражаси, 3-5 марта баланд бўлса ($P < 0,001$) – II даражаси ва 5 мартадан ортиқ бўлса ($P < 0,001$) – III даражаси қайд қилинди. Таҳлил шуни кўрсатдики, ЎТГ бўлган назорат гуруҳидаги каламушларда биокимёвий ўзгаришлар жигардаги яллиғланиш жараёнининг II даражасига мос келди ва Knodel бўйича жигардаги яллиғланиш жараёнининг гистологик фаоллигига тўғри келади. Карсил ёки ПМХ билан даволанган ЎТГли каламушлар гуруҳида яллиғланиш жараёнининг I-II даражалари сақланиб қолди, бу гистологик мезонларга кўра жигарда яллиғланиш жараёнининг суст ифодаланган фаоллик даражасига мос келади. ХНС билан даволаш биокимёвий кўрсаткичлар I даражали яллиғланиш реакциясини кузатилди ва бу гистологик мезонларга кўра жигарда яллиғланиш жараёнининг минимал фаоллик даражасига тўғри келди.

ХУЛОСАЛАР

«Хитозаннинг наноструктур композицион бирикмаларининг гепатопротектив таъсири молекуляр механизмлари» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси юзасидан олиб борилган тадқиқотлар негизида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Жигарнинг тетрахлорметан билан ўткир токсик шикастланиши моделида хитозаннинг турли хил ҳосилаларининг энг мақбул гепатопротектив дозалари бўлиб юқори молекуляр оғирликдаги хитозан 10 мг/кг, паст молекуляр оғирликдаги хитозан – 25 мг/кг, аскорбат хитозан – 50 мг/кг ва наносулфат хитозан – 10 мг/кг ҳисобланади.

2. Жигарнинг ўткир токсик шикастланиш моделида қон зардобиди NF-κB омили ва sFAS-лиганднинг 4,35 ва 4,3 марта кескин ортиши аниқланди, карсил, паст молекуляр хитозан ва наносулфат хитозан билан экспериментал фармакотерапия NF-κB омилини, мос равишда 2,66, 1,56 ва 2,5 марта, sFAS-лиганд кўрсаткичларини, мос равишда 4; 1,69 ва 3,86 марта камайтирди.

3. Гепатоцитларнинг детоксикация функциясини, цитолиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-ҳужайра етишмовчилиги синдромларини бартараф қилишда юқори молекуляр оғирликдаги хитозан суст таъсир кўрсатди, паст молекуляр оғирликдаги хитозан ва, айниқса, наносулфат хитозан юқоридаги синдромларнинг кўрсаткичларини ифодаланган тарзда тиклади, бу уларнинг ифодаланган гепатопротектив таъсиридан далолат беради.

4. ЎТГ мавжуд каламушлар 12 кун давомида 100 мг/кг дозадаги карсил препарати билан даволанганда тўқима гипоксияси ва димланиш белгилари сақланиб қолиши аниқланди; ПМХ 25 мг/кг дозада қўлланилганда ҳам морфологик жиҳатдан гипоксия ва мезенхимал-ҳужайра реакцияси фаоллашуви белгилари аниқланади; 10 мг/кг дозада ХНС билан даволанганлар

гуруҳида жигар тўқимасида сўрилишга ва жузъий ҳужайра реакциясига учрашга мойил чангсимон ёғ тўпламлари шаклланиши билан бирга регенератив жараёнларнинг кучайиши қайд этилди.

5. ЎТГнинг карсил, ПМХ ва ХНС билан фармакотерапияси Knodel бўйича гистологик индексни жиддий тарзда 5,6; 5,3 ва 3,6 баллга, шунингдек, яллиғланиш реакциянинг биокимёвий индексини суст ифодаланган ва минимал даражаларгача камайтирди. ХНС энг самарали бўлиб чиқди. Тадқиқот натижаларининг юқорида келтирилган кўрсаткичлари ХНС препаратларини амалий тиббиётда кенг қўллаш имконияти мавжудлигини кўрсатади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ГАЛИЕВА ЗУЛЬФИЯ ИБРАХИМОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО
ДЕЙСТВИЯ НАНОСТРУКТУРНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ХИТОЗАНА**

03.00.01 –Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/B713.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Иноятова Фируза Хидоятовна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук, профессор

Эргашева Мукарам Журабаевна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2025 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2, Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2, Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2025 года (реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2025 года).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Ж. Аллаева

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В течение последующих 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. Согласно изданному в 2024 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) Глобального доклада по гепатиту, число от жертв этого заболевания постоянно растет¹. Высокая частота поражений печени под воздействием различных факторов связана его участием в поддержании гомеостаза организма, ведущей ролью в обмене белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и других соединений. Структурно-функциональные изменения в гепатоцитах, замедление синтетических процессов в них, нарушение обменных процессов ведет к снижению детоксикационной функции печени, накоплению эндо- и экзобиотиков в биологических средах, развитию эндотоксинемии обуславливая полиоргannую недостаточность, еще больше усугубляя течение основного заболевания. При этом в гепатоцитах активизируются перекисное окисление липидов (ПОЛ), иммуноопосредованные и митохондриальные пути апоптоза. Активация нуклеарного фактора (NF-κB) повышает экспрессию адгезивных молекул (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1), стимулируя трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, ускоряет экспрессию генов провоспалительных цитокинов и индуцибельных ферментов (циклооксигеназа-2, коллагеназа, iNOS). В связи с этим изучение молекулярных механизмов поражений печени при воздействии токсических агентов и на их основе разработка новых природных гепатопротекторов остается важным направлением современной экспериментальной и клинической гепатологии.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований по изучению механизмов токсических поражений печени, их ранней диагностики и профилактики, а также совершенствованию тактики лечения. Широко применяемые в клинической практике синтетические и растительные лекарственные препараты обладают определенными побочными действиями. В экспериментальных исследованиях показаны антикоагулянтные, регенеративные, антисклеротические свойства хитозана и его производных. В связи с этим в условиях эксперимента исследования, направленные на изучение механизма гепатопротективного действия нанопроизводных хитозана, являются востребованными, а оценка их эффективности позволит не только расширить арсенал отечественных гепатопротекторов, но и внедрить их в клиническую практику.

В нашей стране реализуются определенные меры по развитию медицинской отрасли, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику и оптимизацию лечебных мероприятий на основе углубленного анализа механизма токсических поражений печени. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы,

¹ <https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>

для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, направленные на установление механизмов поражения печени, для разработки эффективных препаратов гепатопротективного действия.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 «О мерах по развитию служб гематологии и трансфузиологии в Республике Узбекистан, а также дальнейшей поддержке лиц, страдающих онкогематологическими и трудноизлечимыми заболеваниями» от 10 февраля 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Ведущими учеными мира изучены эпидемиология, клиника, патогенез поражений печени, молекулярные механизмы токсического и вирусного поражения печени, экспериментальные модели острого токсического поражения печени, разработаны методы их ранней диагностики, а также основные принципы лечения данной патологии. Зарубежными учеными такими, как Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. (2019) изучена распространенность заболеваний печени; со стороны Бюро Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) разработаны клинические рекомендации по лечению гепатитов (А, В, С, цирроза печени и др.); Engelman C., Claria J., Srabo G., et al. (2021) исследовали патофизиологические механизмы развития цирроза печени и портальной гипертензии; Larrey D., Ursic-Bedoya J., Meunier L. (2017) охарактеризовали гепатотоксичность лекарственных средств; Fan Yue, Chou Yang Peng, Peng Shan (2023) роль sFAS/FASL апоптоза гепатоцитов при вирусных поражениях печени. Зарубежными учеными Azman M., Mahmoud S., Hills A., et al. (2021) изучены свойства хитозана и его нанопроизводных в качестве биокomпозитных материалов; Dmur I., Islam N. (2022) обосновали возможность использования хитозана в качестве адьюванта при создании

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» № ПФ-60.

вакцин; Konstantin S. M., Lupascu F. G., Apotrosoai M., et al. (2020) доказали антидиабетическое действие хитозана; Werle A., Minke S., Stevens C. (2017) изучили антимикробное и антигрибковое действие; Said A., Haider A., Zahid S., et al. (2019) противогрибковый эффект хитозана и его производных.

В странах СНГ Маевской М.В., Подымовой С.Д., Комовой А.Г. (2021) изучены этиология, патогенез, методы диагностики и лечения диффузных заболеваний печени. Трухан Д.И. (2016) изучал основные механизмы печеночной энцефалопатии и принципы лечения. Буеверов А.О., Киселева О.Ю., Ивашкин В.Т., Белушкина Н.Н., Москалева Е.Ю., Широкова Е.Н., Маевская М.В. (2010) роль NF- κ B и T-лимфоцитов в развитии апоптоза при вирусных и аутоиммунных поражениях печени. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Латышева Е.Н., Колпаков Ф.А. (2010) доказали ключевую роль транскрипционного фактора NF- κ B в регуляции генов, участвующих в развитии воспалительных и иммунных реакций при поражениях печени. Белорусские ученые Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И. (2017) изучали клиническую морфологию печени при ее поражениях различной этиологии. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков А.П., Мысякина И.С. (2020) занимались фундаментальными и прикладными аспектами хитин/хитозана и его производных. Бркич Л.Л. (2019) разработала состав и технологию получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций. Смирнова Л.А., Глазова И.А., Мочалова А.Е., Замышляева О.Г. (2015) исследовали интерполимерные комплексы инсулина с хитозаном.

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по эпидемиологии, патогенезу, клинике и разработке методов лечения заболеваний печени у детей (Иноятова Ф.И., 2009), исследования этиологии, патогенеза, клиники и лечения вирусных поражений печени (Мусабаев Э.И., 2000), патогенеза токсических поражений печени (Абдуллаев Н.Х., Каримов К.Я., 1989), лечению заболеваний печени фитопрепаратами (Хакимов З.З., 2023; Рахманов А.Х., Иноятова Ф.Х., 2023). Однако, молекулярный механизм действия новых нано производных хитозана при остром токсическом поражении печени не исследованы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800232 в рамках темы «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекции» (2019-2022 гг.).

Цель исследования заключается в изучение молекулярных механизмов гепатопротективного действия новых нано производных хитозана на модели острого токсического гепатита у крыс.

Задачи исследования:

определить гепатопротективную дозу отобранных производных хитозана на модели острого токсического гепатита у крыс;

оценить влияние новых нанопроизводных хитозана в коррекции нарушений иммуноопосредованного механизма апоптоза при остром токсическом гепатите (ядерный фактор NF- κ B, sFAS-лиганд (sFASL));

определить основные параметры цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности у крыс и их нормализация на фоне отобранных образцов;

обосновать на основе морфологических исследований гепатопротективные свойства производных хитозана.

Объектом исследования взяты беспородные белые крысы-самцы в количестве 18 интактных и 178 опытных крыс с острым токсическим гепатитом.

Предметом исследования взяты отечественные производные хитозана (высоко- и низкомолекулярный хитозан, наноаскорбат хитозана и наносульфатхитозана, полученные из отходов куколок тутового шелкопряда), биохимические показатели сыворотки периферической крови экспериментальных животных и кусочки ткани печени.

Методы исследования. Для оценки гепатопротективной активности соединений хитозана у крыс с острым токсическим гепатитом были использованы биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на модели острого тетрахлорметанового поражения печени впервые установлены гепатопротективные свойства и их эффективность высокомолекулярного хитозана (ВМХ), низкомолекулярного хитозана (НМХ), а также наносульфат хитозана (НСХ) и наноаскорбат хитозана (НАХ), в дозах которые составили 10 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг и 50 мг/кг, соответственно;

впервые установлено подавление экспрессии ядерного фактора транскрипции и снижение уровня sFAS-лиганда в лечении острого токсического гепатита НСХ;

впервые доказана высокая эффективность НСХ в лечении острого токсического гепатита, проявляющаяся коррекцией синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности;

доказано, что при применении НСХ в дозе 10 мг/кг происходит усиление регенеративных процессов в печеночной ткани, снижение гистологического индекса по Knodel до 3,6 балла, а также биохимического индекса воспалительной реакции до минимальной.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведенные экспериментальные исследования позволили не только выяснить тонкие молекулярные механизмы апоптоза при остром токсическом поражении печени, но и действия наносульфат хитозана в качестве гепатопротектора;

обоснованы дозы гепатопротективных соединений;

доказана высокая гепатопротективная эффективность НСХ.

Достоверность результатов исследования основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, спецификой оценки нарушения обмена веществ в механизме повреждения печени на основе взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, морфологических и статистических методов исследования, сопоставлением с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты утверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что расшифрованы молекулярные механизмы гепатотоксического действия тетрахлорметана, проявляющаяся экспрессией ядерного фактора NF- κ B и sFAS-лиганда, запускающих воспалительно-дистрофические процессы; внесена ясность в молекулярные механизмы гепатопротективного действия производных хитозана.

Практическая значимость результатов исследования заключается в отборе производных хитозана в качестве гепатопротектора, определены дозы производных хитозана для лечения острых токсических поражений печени у крыс, доказана эффективность применения наносульфат хитозана в экспериментальной фармакотерапии острых токсических поражений печени и его экономическая рентабельность, что позволяет представить соответствующие документы в Фармакологический комитет РУз для получения разрешения его применения в клинической гепатологии.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по молекулярным механизмам гепатопротективного действия наноструктурных композиционных соединений хитозана:

первая научная новизна: предложения о гепатопротективных свойствах ВМХ, НМХ, а также НСХ и НАХ, в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг и 50 мг/кг, соответственно при остром токсическом гепатите включены в содержание методической рекомендации «Коррекция метаболических нарушений при поражениях печени производными хитозана», утвержденной Координационным советом Ташкентской медицинской академии № 05-24/311-t от 13 мая 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Ташкентского педиатрического медицинского института №322 от 12.06.2024 года и Республиканского центра патологической анатомии №28/1 от 05.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 09/21 от 26 ноября 2024 года). *Социальная эффективность научной новизны:* изучение и интерпретация гепатопротективных свойств ВМХ, НМХ, НСХ и НАХ имеют фундаментальное значение в плане выявления эффективности в лечении острых и токсических поражений печени. *Экономическая эффективность научной новизны:* применение данных препаратов, произведенных на основе местного бросового сырья, приводит к экономии определенных бюджетных средств в процессе лечения и к сокращению срока лечения острого токсического гепатита.

вторая научная новизна: предложения по высокой эффективности НСХ в лечении острого токсического гепатита, проявляющаяся коррекцией синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности включены в содержание методической рекомендации «Коррекция метаболических нарушений при поражениях печени производными хитозана», утвержденной Координационным советом Ташкентской медицинской академии № 05-24/311-t от 13 мая 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Ташкентского педиатрического медицинского института №322 от 12.06.2024 года и Республиканского центра патологической анатомии №28/1 от 05.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 09/21 от 26 ноября 2024 года). *Социальная эффективность научной новизны:* коррекция синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности препаратами НСХ высокоэффективны при лечении острых токсических поражений печени. *Экономическая эффективность научной новизны:* применение данных препаратов, произведенных на основе местного бросового сырья, приводит к экономии определенных бюджетных средств в процессе лечения и сокращению срока лечения острого токсического гепатита.

третья научная новизна: предложения, относительно установления подавление экспрессии ядерного фактора транскрипции и снижение уровня sFAS-лиганда в лечении острого токсического гепатита НСХ включены в содержание методической рекомендации «Коррекция метаболических нарушений при поражениях печени производными хитозана», утвержденной Координационным советом Ташкентской медицинской академии № 05-24/311-t от 13 мая 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Ташкентского педиатрического медицинского института №322 от 12.06.2024 года и Республиканского центра патологической анатомии №28/1 от 05.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 09/21 от 26 ноября 2024 года). *Социальная эффективность научной новизны:* подавление экспрессии ядерного фактора транскрипции и снижение уровня sFAS-лиганда при остром токсическом гепатите препаратами НСХ наиболее эффективны при лечении острых и токсических поражений печени. *Экономическая эффективность научной новизны:* применение данных препаратов, произведенных на основе местного бросового сырья, приводит к экономии определенных бюджетных средств в процессе лечения и сокращению срока лечения острого токсического гепатита.

четвертая научная новизна: применение НСХ в дозе 10 мг/кг приводит к усилению регенеративных процессов в печеночной ткани, снижению гистологического индекса по Knodel до 3,6 балла, а также биохимического индекса воспалительной реакции до минимальной, данное предложения включены в содержание методической рекомендации «Коррекция метаболических нарушений при поражениях печени производными хитозана», утвержденной Координационным советом Ташкентской медицинской академии № 05-24/311-t от 13 мая 2024 года. Данные

предложения внедрены в практику приказами Ташкентского педиатрического медицинского института №322 от 12.06.2024 года и Республиканского центра патологической анатомии №28/1 от 05.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 09/21 от 26 ноября 2024 года). *Социальная эффективность научной новизны:* изучение и интерпретация регенеративных процессов в печеночной ткани, гистологического индекса по Knodel, а также биохимического индекса воспалительной реакции имеют большое значение при лечении острых и токсических поражений печени. *Экономическая эффективность научной новизны:* применение данных препаратов, произведенных на основе местного бросового сырья, приводит к экономии определенных бюджетных средств в процессе лечения и сокращению срока лечения острого токсического гепатита.

Апробация результатов исследования. Результаты данного изучения обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 2 в международных научных журналах, получен 1 патент.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий РУз, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, дана информация по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе, «**Современное состояние лечения гепатитов и применение гепатопротекторов**», представлена научная информация о токсических гепатитах и основных принципах лечения, характеристика хитозана и возможности применения производных хитозана в медицине. Все, приведенные в работе литературные данные, обобщены, систематизированы и изучены. Рассмотрены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе, «**Характеристика экспериментального материал и описание методов исследования**» дана общая характеристика исследуемого материала и применённых методов исследования. Исследование основано на

современных биохимических и морфологических методах. Хитозан является полифункциональным соединением, обладающим целым рядом уникальных свойств: высокой совместимостью с животными тканями, биodeградируемостью, отсутствием токсичности, бактерицидностью, антикоагулянтным действием, связыванием и выведением радионуклиотидов, тяжелых металлов и др. Наночастицы — ультрадисперсные трехмерные структуры размером от 1 до 100 нанометров, способные проникать в клетки, взаимодействовать с молекулами и служить транспортёром для лекарственных веществ, обладающие высокой поверхностной активностью и способностью к функционализации. Образцы хитозана (высокомолекулярный хитозан, низкомолекулярный хитозан, наноаскорбат хитозан и наносульфат хитозан) были любезно представлены сотрудниками НИИХ и ФП АН РУз Р.Ю. Милушевой и В. Рахимовой.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с требованиями Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (2010) и «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе ТМА и методах по реализации требований биомедицинской этики». Для решения поставленных задач проведены эксперименты на половозрелых крысах-самцах исходной массой 160-180 гр., содержащихся на стандартном режиме питания в лаборатории фармакологии и токсикологии ЦНИЛ ТМА под руководством проф. А.Х. Рахманова. Интактную группу составили 18 крыс. Для воспроизведения острого токсического гепатита (ОТГ) 178 крысам CCl_4 вводили однократно в дозе 2,5 мл/кг массы тела подкожно в течение 4-х дней (Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989). О развитии токсического поражения печени судили по продолжительности этаминалового сна и активности ферментов аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови [Хабриев Р.У., 2005]. Летальности к концу введения токсиканта не наблюдалось. В зависимости от фармакотерапии животные были разделены на группы. Спустя 24 часа после заключительного введения токсиканта проводили фармакотерапию ОТГ. Проводили 3 серии экспериментальных исследований, с соблюдением идентичных условий.

В 1-й серии (84 крыс) осуществляли подбор эффективной терапевтической дозы изучаемых препаратов на модели ОТГ при 6-ти дневном внутрижелудочном введении ВМХ, НМХ, НАХ и НСХ в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг и 50 мг/кг. Во 2-й серии (76 крыс) осуществляли подбор эффективной терапевтической дозы изучаемых препаратов на модели ОТГ при 12-ти дневном внутрижелудочном введении ВМХ, НМХ, НАХ и НСХ в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг и 50 мг/кг. В первой и во второй сериях гепатопротективную активность препаратов оценивали по продолжительности этаминалового сна. В 3-й серии исследований изучали молекулярный механизм гепатопротективного действия препаратов на 36 крысах. Для этого через 24 часа после заключительного введения токсиканта животные были разделены

на 4 группы: 1-я – контрольная (ОТГ+плацебо), 2-я – группа сравнения (ОТГ+карсил в дозе 100 мг/кг), 3-я – опытная (ОТГ+НМХ в дозе 25 мг/кг) и 4-я – опытная (ОТГ+НСХ в дозе 10 мг). 5-я интактная группа. Препараты вводили внутривенно в течение 12 дней. Во всех сериях в качестве препарата сравнения был использован классический гепатопротектор карсил в дозе 100 мг/кг.

Через 24 часа после заключительного введения препаратов животные были обезглавлены под легким эфирным наркозом, собрали кровь и взяли кусочки печени для морфологических исследований. В сыворотке крови определяли содержание общего белка, альбуминов, билирубина, холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) и тимоловой пробы, а также активность каталазы, аланин- (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) на ибохимическом анализаторе MINDRAY BA-88A (Китай) с использованием реагентов фирмы CYPRESS Diagnostics (Бельгия), содержание Nf-kB (Human NF-κB p105 (Nuclear Factor Kappa-B p105 subunit (ELISA Kit — Elabscience, E-EL-H1386)) и sFASL (Factor-Related Apoptosis Ligand (ELISA Kit — Elabscience E-EL-H0068) иммуноферментном анализаторе HUMA READER, содержание МДА по методу А.И. Андреевой и соавт. (1988), активность каталазы по методу М.И. Королюк и соавт. (1988). Совместно с патоморфологами у каждого животного 3-ей серии отбирали одинаковые участки печени на смесь 10% формалина для гистологических исследований. Морфологическую оценку выраженности некроза воспалительного процесса определяли по Knodel (Столлов С.В., Шварцман З.Д., 2017). Статистическая обработка материала проводилась с использованием параметрических и непараметрических показателей. Для оценки достоверности использовали парный критерий Стьюдента-Фишера.

В третьей главе, **«Некоторые механизмы гепатопротективного действия производных хитозана»**, состоящей из нескольких подглав, приведены результаты исследований. В подглаве 1 *«Определение гепатопротективной дозы различных производных хитозана на модели тетрахлорметанового острого гепатита»* согласно требованиям Фармакологического комитета для установления терапевтической дозы изучаемых препаратов необходимо использование 3-х концентраций: 10 мг/кг, 25 мг/кг и 50 мг/кг ВМХ, НМХ, НАХ и НСХ при 6 ти- и 12-дневном введении крысам с ОТГ. Проведенные исследования показали, что продолжительность сна этиминалового наркоза у интактных крыс составила $78,83 \pm 3,46$ мин. У контрольной группы животных с ОТГ через 24 часа после заключительного введения токсиканта продолжительность снотворного действия этиминала натрия удлинилась до $302,85 \pm 8,27$ мин ($P < 0,001$). К 10-м суткам опыта эксперимента данный показатель снизился до $200,33 \pm 5,82$ мин, но все еще превышал значения интактных крыс в 2,54 ($P < 0,001$) раза. Применение классического гепатопротектора карсила в дозе 100 мг/кг укорачивало продолжительность этиминалового сна до $116,50 \pm 6,26$ мин, но все еще сохранялся выше показателей интактных крыс в 1,48 ($P < 0,05$) раза.

Экспериментальная фармакотерапия ОТГ в течение 6 дней ВМХ в дозах 10; 25 и 50 мг/кг массы тела внутрижелудочно способствовала достоверному укорочению продолжительности сна до $139,00 \pm 3,39$; $147,17 \pm 2,52$ и $151,17 \pm 3,56$ мин. Однако, эти показатели сохранялись выше значений интактных крыс в 1,65 ($P < 0,01$); 1,87 ($P < 0,01$) и 1,92 ($P < 0,001$) раза. Применение НМХ в дозах 10; 25 и 50 мг/кг массы тела способствовало укорочению продолжительности этаминалового сна до $144,83 \pm 3,31$; $130,0 \pm 3,33$ и $148,33 \pm 2,74$ мин. Однако, они сохранялись выше значений интактных крыс – в 1,84 ($P < 0,01$); 1,64 ($P < 0,01$) и 1,88 ($P < 0,001$) раза. Фармакотерапия НАХ в дозах 10; 25 и 50 мг/кг массы тела способствовала достоверному укорочению продолжительности этаминалового сна до $158,67 \pm 7,28$; $147,50 \pm 10,44$ и $134,83 \pm 12,02$ мин. Однако, он сохранялся выше значений интактных крыс в 2 ($P < 0,01$); 1,87 и 1,73 раза, значений группы сравнения – в 1,36 ($P < 0,05$); 1,27 ($P > 0,05$) и 1,16 ($P > 0,05$) раза, соответственно. Применение НСХ в дозах 5; 10; 25 и 50 мг/кг массы тела способствовала достоверному укорочению продолжительности этаминалового сна до $134,67 \pm 2,46$; $100,83 \pm 4,51$; $130,50 \pm 5,01$ и $146,67 \pm 5,08$ мин. Однако они сохранялись выше значений интактных крыс в 1,71; 1,28 ($P < 0,01$); 1,65 и 1,85 раза. Анализируя полученные результаты следует сказать, что среди производных хитозана наиболее перспективным в плане гепатопротекторов является НСХ (10 мг/кг) и в определенной степени НМХ (25 мг/кг), тогда как ВМХ (10 мг/кг) и НАХ (50 мг/кг) обладают слабым гепатопротективным действием. Более привлекательным является НСХ, так как он оказывает гепатопротективное действие в очень низких дозах (10 мг/кг), тогда как остальные производные хитозана действуют в 2,5 раза большей дозе.

Поэтому в следующей серии экспериментов мы исследовали эффективность ВМХ, НМХ, НАХ и НСХ в вышеперечисленных дозах при 12-дневном применении. Проведенные исследования показали, что в контрольной группе крыс продолжительность этаминалового сна составила $180,33 \pm 5,97$ мин, при значении этого показателя у интактных крыс $74,66 \pm 4,21$ мин, что превышало нормативные величины в 2,42 раза ($P < 0,001$). В группе сравнения (ОТГ+карсил) продолжительность наркоза составила $95,17 \pm 4,47$ мин, но в 1,27 раза ($P < 0,05$) продолжительнее значений интактных крыс. Применение ВМХ способствовало некоторому укорочению продолжительности сна до $133,50 \pm 5,54$ мин, но достоверно превышал значения интактных крыс в 1,79 раза ($P < 0,01$). Применение НМХ способствовало укорочению продолжительности сна до $114,17 \pm 5,47$ мин, но все ещё достоверно превышал значения интактных крыс в 1,53 раза ($P < 0,05$). Применение НАХ также способствовало укорочению продолжительности сна до $131,41 \pm 10,54$ мин, но все ещё достоверно превышало значения интактных крыс в 1,76 раза ($P < 0,05$). Применение НСХ способствовало укорочению продолжительности сна до $110,83 \pm 4,15$ мин, но все ещё сохранялась тенденция к превышению значения интактных крыс в 1,48 раза ($P < 0,05$).

В подглаве 2 «Исследование гепатопротективных свойств производных хитозана на модели тетрахлорметанового острого гепатита» представлены

результаты действия выбранных препаратов на биохимические показатели. В данной серии экспериментов мы использовали только наиболее эффективные препараты и дозы: НМХ (25 мг/кг) и НСХ (10 мг/кг), а также препарат сравнения карсил (100 мг/кг) в течение 12 дней. Проведенные исследования показали, что у крыс контрольной группы с ОТГ в сыворотке крови выявлена тенденция к снижению содержания общего белка. Используемые препараты НМХ и НСХ несколько повышали его уровень, тогда как карсил не оказывал такого действия. У крыс ОТГ содержание альбуминов статистически значимо снизилось в 1,39 раза ($P < 0,05$) относительно значений интактных крыс. При фармакотерапии ОТГ карсилом мы наблюдали лишь тенденцию к увеличению уровня альбуминов. Такая же направленность изменений в содержании альбуминов в сыворотке крови в группе крыс, получавших НМХ в дозе 25 мг/г. Данный показатель сохранялся ниже в 1,27 ($P < 0,05$) раза относительно значений интактной группы крыс. При использовании НСХ отмечено увеличение содержания альбуминов в сыворотке крови в 1,18 раза относительно значений контрольной группы животных. Несмотря на такие положительные сдвиги при применении НСХ, значения альбуминов были в 1,18 раза ниже по сравнению с показателями интактных животных. Содержание глобулинов в сыворотке крови крыс с ОТГ имело тенденцию к увеличению.

Анализ показателей мезенхимального воспаления показал, что в сыворотке крови крыс ОТГ содержание тимоловой пробы и СРб превышали значения интактных крыс в 2,34 ($P < 0,001$) и 4,77 ($P < 0,001$) раза, свидетельствуя о наличии выраженного воспалительного процесса в печени экспериментальных животных. Фармакотерапия препаратом карсил существенно уменьшала значения тимоловой пробы и СРб в 1,52 ($P < 0,05$) и 1,26 ($P < 0,05$) раза относительно значений контрольной группы. Однако, они превышали значения интактных крыс в 1,4 ($P < 0,05$) и 3,67 ($P < 0,001$) раза, соответственно. Применение НМХ существенно уменьшала значения тимоловой пробы и СРб в 1,92 ($P < 0,001$) и 1,64 ($P < 0,01$) раза относительно значений контрольной группы. Однако, эти показатели достоверно превышали значения интактных крыс в 1,21 и 2,91 раза, соответственно. Фармакотерапия препаратом НСХ существенно уменьшала значения тимоловой пробы и СРб в 2,01 ($P < 0,001$) и 2,04 ($P < 0,001$) раза относительно значений контрольной группы. Если значения тимоловой пробы при применении НСХ приблизились к значениям интактных крыс, то содержание СРб все еще превышало их в 2,34 ($P < 0,001$) раза.

У крыс ОТГ развивается выраженная гипербилирубинемия, проявляющаяся повышением уровня общего билирубина в сыворотке крови в 3,66 раза ($P < 0,001$) относительно значений интактной группы крыс. Это было связано нарушением синтеза глюкуронидов билирубина и печёночной секреции конъюгированного билирубина в жёлчь вследствие поражения паренхимы печени. Фармакотерапия ОТГ карсилом привела к снижению содержания общего билирубина в 3 раза ($P < 0,001$) и приближению к значениям интактных крыс. При применении НМХ и НСХ содержание общего

билирубина в сыворотке крови крыс снизилось в 2,31 ($P<0,001$) и 2,72 раза ($P<0,001$) относительно значений контрольной группы. Однако, они все еще сохранялись выше значений интактной группы крыс в 1,58 ($P<0,01$) и 1,34 раза. Содержание ТАГ в сыворотке крови крыс с ОТГ возросло в 1,85 раза ($P<0,01$) относительно значений интактных крыс. При фармакотерапии карсиллом, НМХ и НСХ установлено снижение высоких значений ТАГ в 1,92 ($P<0,001$); 1,56 ($P<0,01$) и 1,64 ($P<0,01$) раза относительно показателей контрольной группы животных. При этом НМХ и НСХ несколько уступали карсиллу и приблизились к значениям интактных крыс. В сыворотке крови крыс с ОТГ резко возрастал уровень общего холестерина, превышая показатели интактной группы крыс в 2,08 раза ($P<0,001$). Это связано со снижением в эндоплазматическом ретикулуме первичных желчных кислот из холестерина, а также развитием внутрипеченочного холестаза вследствие сдавления желчных протоков отеком гепатоцитов и воспалительными процессами. Фармакотерапия ОТГ карсиллом способствовало достоверному снижению в 1,92 раза общего холестерина и приближению к значениям интактных крыс. Это было связано с желчегонным действием силимарина, входящего в состав карсила. Действие хитозана проявлялось в меньшей степени. Так, содержание общего холестерина в сыворотке крови крыс с ОТГ, леченных НМХ и НСХ статистически значимо снизилось в 1,5 и 1,55 раза. Несмотря на такое снижение его значения превышали показатели интактных животных в 1,39 ($P<0,05$) и 1,34 раза ($P<0,05$) значения интактных крыс.

Следующим этапом наших исследований была оценка влияния препаратов на активность печеночных ферментов. В результате экспериментальных исследований установлено, что у крыс с ОТГ активность АлАТ и АсАТ статистически значимо возросла в 1,83 и 2,73 раза относительно значений интактной группы крыс, свидетельствуя о повреждении мембран клеток и органоидов. Активность ЩФ и ГГТП возросли в 3,31 ($P<0,001$) и 3 ($P<0,001$) раза, свидетельствуя о деструкции гепатоцитов (печёночно-клеточный механизм) и нарушения транспорта жёлчи (холестатический механизм). Экспериментальная фармакотерапия ОТГ карсиллом привела к снижению активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП в 1,62 ($P<0,05$); 1,2; 1,43 ($P<0,05$) и 1,84 раза ($P<0,01$). Если активность АлАТ несколько приблизилась к значениям интактных крыс, то АсАТ, ЩФ и ГГТП все еще сохранялась выше значений интактной группы крыс в 2,28 ($P<0,001$); 2,32 ($P<0,001$) и 1,64 раза ($P<0,01$). Фармакотерапия НМХ привела к снижению активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП в 1,94 ($P<0,001$); 1,27 ($P<0,05$); 1,51 ($P<0,05$) и 1,69 раза ($P<0,01$) соответственно относительно значений нелеченной группы крыс. Если активность АлАТ приблизилась к значениям интактных крыс, то активность АсАТ, ЩФ и ГГТП все еще сохранялась выше значений интактной группы крыс в 2,15 ($P<0,001$); 2,2 ($P<0,001$) и 1,78 ($P<0,01$) раза превышала их. Применение НСХ также привела к снижению активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП в 1,84 ($P<0,01$); 1,62 ($P<0,01$); 1,82 ($P<0,01$) и 1,73 раза ($P<0,01$), соответственно относительно значений нелеченной группы крыс. Если активность АлАТ приблизилась к значениям интактных крыс, активность

АсАТ, ЩФ и ГГТП все еще сохранялась выше в 1,68 ($P<0,01$); 1,82 ($P<0,01$) и 1,74 раза ($P<0,01$). НСХ по своей активности не уступал карсилу.

В подглаве 3 «Исследование механизмов гепатопротективного действия производных хитозана на модели тетрахлорметанового острого гепатита» исследованы некоторые механизмы гепатопротективного действия производных хитозана путем изучения показателей ПОЛ и апоптоза. Анализ содержания МДА в сыворотке крови крыс с ОТГ показал его достоверное повышение на 172,9% ($P<0,001$) относительно значений интактных крыс (см. табл.1). Анализ активности каталазы показал ее снижение на 52,1% ($P<0,01$), указывая, что в развитии гиперлипเปอร์оксидации важную роль играет снижение активности ферментов антиоксидантной защиты.

Таблица 1

Содержание малонового диальдегида и активности каталазы в сыворотке крови экспериментальных животных, $M\pm m$, $n=8$

Группы	Содержание МДА, нмоль/мл		Активность каталазы, мкат/л	
	$M\pm m$	P_1/P_2	$M\pm m$	P_1/P_2
Интактная	1,520±0,107		28,13±1,77	
ОТПП+Н ₂ О	4,253±0,176	0,001	13,32±0,91	0,01
ОТПП+карсил	2,288±0,132	0,02 0,002	20,46±0,97	0,03 0,02
ОТПП+НМХ	2,675±0,153	0,02 0,01	17,98±1,56	0,02 0,05
ОТПП+НСХ	2,222±0,141	0,02 0,002	21,54±0,82	0,05 0,01

Примечание: P_1 – значимость различий между показателями интактной и опытной групп, P_2 – достоверность различий между показателями леченной и нелеченной групп.

Экспериментальная фармакотерапия ОТГ карсилом способствовала снижению содержания МДА на 44,2% ($P<0,05$) относительно значений контрольной группы. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, уровень МДА все еще сохранялся выше на 52,3% ($P<0,01$) по сравнению с показателями интактной группы крыс. При этом активность каталазы статистически значимо возросла на 51,1% ($P<0,01$) относительно значений контрольной группы, но все еще была ниже на 27,7% ($P<0,05$) показателей интактной группы крыс. Фармакотерапия ОТГ НМХ способствовала снижению содержания МДА на 40,4% ($P<0,05$) относительно значений нелеченной группы, но все еще превышала показатели интактных крыс на 62,6% ($P<0,01$). Активность каталазы возросла на 29,9% ($P<0,05$), однако сохранялась ниже значений интактной группы крыс на 37,8% ($P<0,05$). Таким образом, нами выявлено, что антиоксидантная эффективность НМХ была ниже значений группы сравнения. Фармакотерапия ОТГ НСХ способствовала снижению содержания МДА на 45,5% ($P<0,05$) относительно значений нелеченной группы, но все еще превышала показатели интактных крыс на 48,6%

($P < 0,01$). Активность каталазы возросла на 58,6% ($P < 0,01$), однако сохранялась ниже значений интактной группы крыс на 24,1% ($P < 0,05$). Следует сказать, что антиоксидантная эффективность НСХ была выше значений группы сравнения.

Таким образом, у крыс с ОТГ установлена гиперлипเปอร์оксидация вследствие снижения активности каталазы. Антиоксидантная эффективность НМХ была ниже показателей группы животных, получавших карсил, тогда как действие НСХ превышало значения группы сравнения.

FAS-лиганд, известно как «фактор смерти», связывается с FAS-рецептором и индуцирует гибель клеток. Система sFAS-FASL инициирует уничтожение аутореактивных Т-клеток и развитие гепатита. FAS-лиганд, связанный с мембраной, под действием металлопротеиназы превращается в растворимую форму. Учитывая вышеизложенное, мы определили содержание sFASL в сыворотке крови экспериментальных животных иммуноферментным методом. Так, содержание sFASL у интактных крыс составил $2,30 \pm 0,10$ нг/мл (см. рис.1). У крыс с ОТГ данный показатель статистически значимо возрос в 4,35 раза ($P < 0,001$) и составил $10,01 \pm 0,43$ нг/мл, свидетельствуя об активации рецептор опосредованного механизма апоптоза. Экспериментальная фармакотерапия ОТГ препаратом сравнения карсил способствовала снижению содержания sFASL в сыворотке крови экспериментальных животных в 4 раза ($P < 0,001$) относительно значений контрольной группы крыс и составила $2,59 \pm 0,26$ нг/мл. При этом мы наблюдали приближение их к значениям интактных крыс (см. рис.1а). При применении НМХ мы также наблюдали снижение содержания sFASL до $5,91 \pm 0,28$ нг/мл, что в 1,69 раза ($P < 0,01$) ниже показателей контрольной группы. Однако эти показатели были все еще достоверно выше в 2,57 ($P < 0,001$) и 2,36 раза ($P < 0,001$) значений интактных крыс и крыс группы сравнения. В то же время при использовании НСХ у крыс с ОТГ содержание sFASL в сыворотке крови крыс составило $2,59 \pm 0,28$ нг/мл, т.е. данный показатель снизился в 3,86 раза ($P < 0,001$) относительно значений контрольной группы крыс. Следует сказать, что содержание sFASL в сыворотке крови данной группы животных статистически незначимо превышал значения интактной группы крыс в 1,13 раза и существенно не отличался от показателей группы сравнения.

NF-kB является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. NF-kB представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками более 100 генов, ответственных за индуктивный гомеостаз. Транскрипционная активность NF-kB проявляется через считанные минуты после стимуляции. NF-kB принадлежит одна из центральных позиций в регуляции воспалительного процесса. Учитывая вышеизложенные, представляло интерес изучение его содержания в сыворотке крови экспериментальных животных.

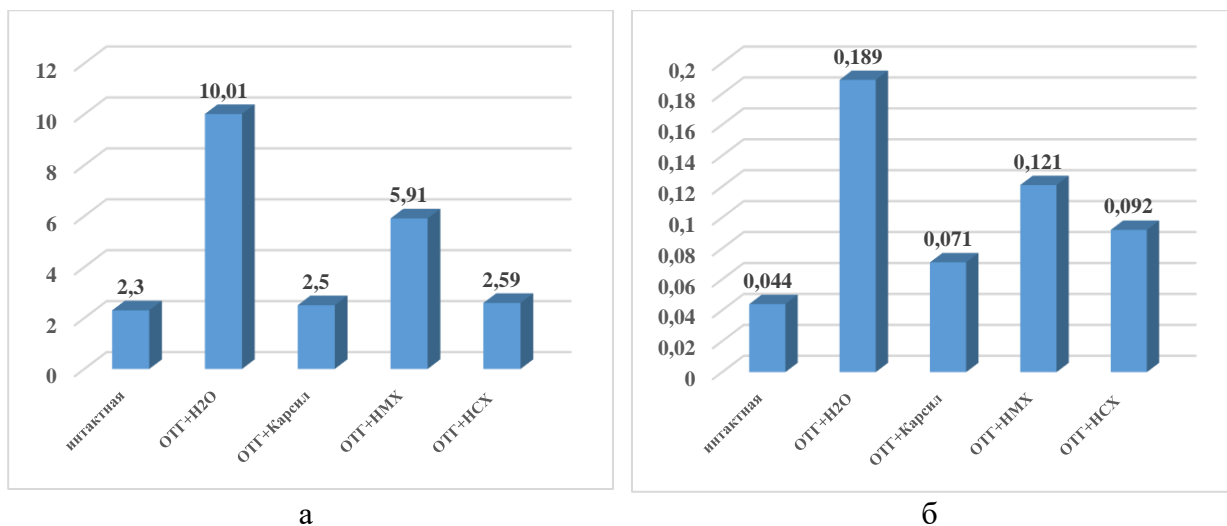


Рис.1. Влияние карсила, низкомолекулярного хитозана и наносульфатхитозана на содержание sFASL (нг/мл) (а) и NF-kB (нг/мл) (б) в сыворотке крови крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом при 12-дневном применении.

Проведенные исследования показали, что содержание NF-kB в сыворотке крови интактных крыс составило $0,044 \pm 0,005$ нг/мл (см. рис.1б). У крыс ОТГ содержание данного фактора резко возросло, составляя $0,189 \pm 0,005$ нг/мл, и превышая значения интактных крыс в 4,3 раза ($P < 0,001$). Следует сказать, что активация NF-kB повышает экспрессию адгезивных молекул, ускоряет синтез провоспалительных цитокинов и индуцибельных ферментов (iNO-синтаза, циклооксигеназа-2, коллагеназа и др.). Данный белок опосредует воспалительный и иммунный ответ, реакцию на вирусные инфекции, деление клеток и регуляцию апоптоза. Активация NF-kB обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления.

Экспериментальная фармакотерапия ОТГ препаратом сравнения карсил привела к снижению высокого уровня NF-kB в 2,66 раза ($P < 0,001$) относительно значений контрольной группы, составляя $0,071 \pm 0,004$ нг/мл. Несмотря на такое снижение уровень данного фактора в сыворотке крови крыс достоверно в 1,61 раза ($P < 0,01$) превышал значения интактной группы крыс. Фармакотерапия НМХ в дозе 25 мг/кг также способствовала снижению высоких значений данного фактора в 1,56 раза ($P < 0,01$), составляя $0,121 \pm 0,004$ нг/мл. Эти значения были в 1,7 раза ($P < 0,01$) выше показателей группы сравнения и в 2,75 раза ($P < 0,001$) – значений интактной группы крыс. Экспериментальная фармакотерапия ОТГ НСХ в течение 12 дней в дозе 10 мг/кг способствовала также снижению высокого уровня NF-kB в 2,05 раза ($P < 0,001$) относительно показателей интактной группы крыс, составляя $0,092 \pm 0,007$ нг/мл. Эти значения несколько превышали показатели крыс группы сравнения и в 2,09 раза ($P < 0,001$) – показатели интактных животных. Следовательно, производные хитозана приводят к снижению высокого уровня NF-kB в сыворотке крови крыс с ОТГ. Наиболее эффективным в этом плане является НСХ, по своей активности не уступающей карсилу.

В подглаве 4 «Гистологическая характеристика печени крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом после лечения различными гепатопротекторами», приведены результаты гистологических исследований. Проведенные исследования показали, что введение тетрахлорметана выявлены некробиотические процессы, кровенаполнение сосудов и выход крови в паренхиму. Крупнокапельная вакуолизация 3-ей зоны в направлении к 1-й зоне сменялась на мелкокапельную. О тяжести повреждений в паренхиме печени данной группы крыс свидетельствовали мостовидные некрозы, протягивающиеся между центральными венами, снижение восстановительной реакции и усиление признаков разрастания незрелой соединительной ткани с обилием клеточных структур.

При экспериментальной фармакотерапии ОТГ карсиллом отмечались признаки венозной гиперемии, резкое расширение просвета центральной вены, полнокровие сосудов, определялись синусоидные пространства и Купферовские клетки. Выявлялись единичные гепатоциты с пылевидной жировой дистрофией очагового характера. Полученные результаты указывали на наличие застойных процессов в печени с гиперемией и признаков гипоксии. У животных с ОТГ, которым проведена фармакотерапия НМХ были выявлены очаговое скопление клеток гистиогенной природы вокруг сосудов, жировые включения в гепатоцитах. Отмечены признаки мезенхимально-клеточной реакции по перипортальным трактам, в пространстве Диссе отмечалось скопление лимфоцитов, гистиоцитов. При лечении НСХ отмечалась неравномерная пылевидная жировая дистрофия гепатоцитов и клеточная реакция. Гепатоциты сохраняли балочное строение, цитоплазма их светлая, ядра округлой формы гиперхромно окрашены, что свидетельствовало о полной регенерации, сохранении балочного строения гепатоцитов.

Вместе с тем мы проанализировали индекс активности воспалительного процесса в печени по Knodel. У крыс ОТГ сумма баллов воспалительной инфильтрации портальных трактов и выраженность некротических процессов в печени составили соответственно 4 и 4 балла, общий балл составил 8 баллов. Фармакотерапия ОТГ карсиллом существенно уменьшала некроз гепатоцитов (2 балла) и в меньшей степени воспалительные процессы (3,6 балла), способствуя уменьшению общего балла до 5,6 балла. Применение НМХ в фармакотерапии ОТГ также существенно уменьшало явления некроза гепатоцитов (2 балла) и в меньшей степени воспалительные процессы (3,3 балла), способствуя уменьшению общего балла до 5,3 балла. Наиболее эффективным в плане гепатокоррекции оказался НСХ, так как отмечено уменьшение некроз гепатоцитов (1 балла) и воспалительно-инфильтративных процессов до 2,6 балла, способствуя уменьшению общего балла до 3,6 балла.

Для подтверждения эффективности использованных нами препаратов мы решили также определить биохимические показатели активности воспалительного процесса в печени. Для анализа были использованы ферменты (АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП), содержание общего билирубина и

СРб, которые отражают повреждение гепатоцитов, эпителия желчевыводящих путей и наличие воспалительного процесса. Проведенный анализ показал, что у крыс ОТГ биохимические отклонения соответствовали II степени воспалительного процесса в печени, что совпадало с гистологической активностью воспалительного процесса в печени по Knodel. В группе крыс с ОТГ, леченных карсилем или НМХ, мы наблюдали сохранение I – II степени воспалительной реакции - гистологически критериям слабовыраженная. В группе крыс с ОТГ, леченных НСХ, мы наблюдали наличия I степени воспалительной реакции по биохимическим показателям – по гистологическим критериям минимальная.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Молекулярные механизмы гепатопротективного действия наноструктурных композиционных соединений хитозана» представлены следующие выводы:

1. На модели острого токсического гепатита тетрахлорметаном более оптимальными гепатопротективными дозами различных производных хитозана являются: высокомолекулярный хитозан - 10 мг/кг, низкомолекулярный хитозан – 25 мг/кг, наноаскорбат хитозан – 50 мг/кг и наносульфат хитозан – 10 мг/кг.

2. На модели острого токсического гепатита выявлено резкое повышение в 4,35 и 4,3 раза фактора NF-κB и sFAS-лиганда в сыворотке крови, экспериментальная фармакотерапия карсилем, низкомолекулярным и наносульфат хитозаном снижали высокие значения фактора NF-κB в 2,66; 1,56 и 2,5 раза, sFAS-лиганда – в 4; 1,69 и 3,86 раза, соответственно.

3. В коррекции детоксицирующей функции гепатоцитов, синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности высокомолекулярный и наноаскорбат хитозан оказывали слабое действие, низкомолекулярный и, особенно наносульфат хитозан, восстанавливали показатели вышеперечисленных синдромов, что свидетельствует об их выраженном гепатопротективном действии.

4. У крыс с ОТГ, леченных препаратом карсил в дозе 100 мг/кг в течение 12 дней выявлено сохранение признаков тканевой гипоксии и застойных явлений; при применении НМХ в дозе 25 мг/кг морфологически также выявляются признаки гипоксии и активация мезенхимальной клеточной реакции; в группе леченных НСХ в дозе 10 мг/кг отмечено усиление регенераторных процессов в печеночной ткани с формированием пылевидного ожирения, который подвергается рассасыванию, незначительной клеточной реакцией.

5. Фармакотерапия ОТГ карсилем, низкомолекулярным и наносульфат хитозаном существенно уменьшала гистологический индекс по Knodel до 5,6; 5,3 и 3,6 балла, а также биохимический индекс воспалительной реакции до слабо выраженной и минимальной. Наиболее эффективным оказался

наносульфат хитозан. Вышеуказанные показатели результатов исследования указывают на возможность широкого применения препарата наносульфат хитозана в практической медицине.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE
SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

GALIEVA ZULFIYA IBRAKHIMOVNA

**MOLECULAR MECHANISMS OF HEPATOPROTECTIVE ACTION OF
NANOSTRUCTURED COMPOSITE COMPOUNDS OF CHITOSAN**

03.00.01 – Biochemistry

ABSTRACT
of the dissertation doctor of philosophy (PhD) of biological sciences

TASHKENT–2025

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.PhD/B713.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific leader: **Inoyatova Firuza Hidoyatovna**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents: **Khaibulina Zarina Ruslanovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Ergasheva Mukarram Zhyrabaevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

The lead organization: **Bukhara State Medical Institute**
after named Abu Ali ibn Sino

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2025 at _____ hours at a meeting of the One-Time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Tel/fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 100109, Tashkent, st. Farobi, 2. Phone/fax: (+99878) 150-78-14.

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2025 y.
(mailing report № _____ on «_____» _____ 2025 y.)

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time Scientific Council on the basis of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council on the basis of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

M.J. Allaeva

Chairman of the One-time scientific seminar at the one-time Scientific Council on the basis of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

Purpose of the study consists of study of the molecular mechanisms of the hepatoprotective action of new nano-derivatives of chitosan on a model of acute toxic liver damage.

The object of the study was 18 intact and 188 experimental rats with acute toxic liver damage.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, hepatoprotective doses of high-molecular-weight (HMW) and low-molecular-weight (LMW) chitosan, as well as nano-sulfate chitosan (NSC) and nano-ascorbate chitosan (NAC) were established in a model of acute tetrachlormethane liver injury, which amounted to 10 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg and 50 mg/kg, respectively;

for the first time, the high efficiency of nano-sulfatosan in the treatment of acute toxic liver damage has been proven, manifested by the correction of cytolysis syndromes, mesenchymal inflammation, cholestasis and hepatocellular insufficiency;

for the first time, suppression of the expression of the nuclear transcription factor and a decrease in the level of sFAS ligand were established in the treatment of acute toxic liver damage with chitosan nano sulfate;

The preservation of morphological signs of hypoxia and activation of the mesenchymal cellular reaction was proven when using NMX at a dose of 25 mg/kg, whereas when using NCX at a dose of 10 mg/kg, an increase in regenerative processes in the liver tissue was noted, a decrease in the histological index according to Knodel to 3.6 points, as well as the biochemical index of the inflammatory reaction to a minimum; the above-mentioned indicators of the study results indicate the possibility of wide use of the drug NCX in practical medicine as a hepatoprotector.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the molecular mechanisms of hepatoprotective action of nanostructured composite chitosan compounds:

the first scientific novelty: proposals on the hepatoprotective properties of BMX, NMX, as well as HCX and HCN, in doses of 10 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg and 50 mg/kg, respectively, in acute toxic hepatitis are included in the contents of the methodological recommendation "Correction of metabolic disorders in liver damage by chitosan derivatives" approved by the Coordinating Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-24/311-t dated May 13, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 322 dated 06/12/2024 and the Republican Center for Pathological Anatomy No. 28/1 dated 06/05/2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 09/21 dated November 26, 2024). *Social effectiveness of scientific novelty:* the study and interpretation of the hepatoprotective properties of BMX, NMX, HCX and HCN are of fundamental importance in terms of identifying effectiveness in the treatment of acute and toxic liver lesions. *Cost-effectiveness of scientific novelty:* the use of these drugs, produced on the basis of local waste raw

materials, leads to savings of certain budget funds during treatment and to a reduction in the duration of treatment of acute toxic hepatitis.

The second scientific novelty: proposals for the high effectiveness of NCX in the treatment of acute toxic hepatitis, manifested by the correction of cytolysis syndromes, mesenchymal inflammation, cholestasis and hepatic cell insufficiency are included in the contents of the methodological recommendation "Correction of metabolic disorders in liver damage with chitosan derivatives", approved by the Coordinating Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-24/311-t dated May 13, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 322 dated 06/12/2024 and the Republican Center for Pathological Anatomy No. 28/1 dated 06/05/2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 09/21 dated November 26, 2024). *Social effectiveness of scientific novelty:* correction of cytolysis syndromes, mesenchymal inflammation, cholestasis and hepatic cell insufficiency with NCX preparations are highly effective in the treatment of acute toxic liver lesions. *Cost-effectiveness of scientific novelty:* the use of these drugs, produced on the basis of local waste raw materials, leads to savings of certain budget funds during treatment and shortens the duration of treatment of acute toxic hepatitis.

The third scientific novelty: proposals regarding the establishment of suppression of nuclear transcription factor expression and reduction of sFAS ligand levels in the treatment of acute toxic NCX hepatitis are included in the content of the methodological recommendation "Correction of metabolic disorders in liver damage with chitosan derivatives", approved by the Coordinating Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-24/311-t dated May 13, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 322 dated 06/12/2024 and the Republican Center for Pathological Anatomy No. 28/1 dated 06/05/2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 09/21 dated November 26, 2024). *The social effectiveness of scientific novelty:* suppression of nuclear transcription factor expression and reduction of sFAS ligand levels in acute toxic hepatitis by NCX drugs are most effective in the treatment of acute and toxic liver lesions. *Cost-effectiveness of scientific novelty:* the use of these drugs, produced on the basis of local waste raw materials, leads to savings of certain budget funds during treatment and shortens the duration of treatment of acute toxic hepatitis.

The fourth scientific novelty: the use of NCX at a dose of 10 mg/kg leads to an increase in regenerative processes in liver tissue, a decrease in the histological index according to Knodel to 3.6 points, as well as the biochemical index of the inflammatory reaction to a minimum, these proposals are included in the contents of the methodological recommendation "Correction of metabolic disorders in liver damage by chitosan derivatives", approved by the Coordinating Council Tashkent Medical Academy No. 05-24/311-t dated May 13, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 322 dated 06/12/2024 and the Republican Center for Pathological Anatomy No. 28/1 dated 06/05/2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 09/21 dated November 26, 2024). *The social effectiveness of scientific*

novelty: the study and interpretation of regenerative processes in liver tissue, the histological index according to Knodel, as well as the biochemical index of the inflammatory response are of great importance in the treatment of acute and toxic liver lesions. *Cost-effectiveness of scientific novelty*: the use of these drugs, produced on the basis of local waste raw materials, leads to savings of certain budget funds during treatment and shortens the duration of treatment of acute toxic hepatitis.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Galiyeva Z.I. Hepatoprotektiv vosita. IAP 7855. 19.02.2024
2. Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Милушева Р.Ю., Рашидова С.Ш. Производные хитозана в коррекции гипергликемии и гиперлипидемии //Вестник Ташкентской медицинской академии. –2022. –№9. –С. 54-56. (14.00.00; №13)
3. Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Определение гепатопротективной дозы и длительности применения хитозана различной молекулярной массы на модели острого токсического гепатита, индуцированного тетрахлорметаном //Вестник Ташкентской медицинской академии. –2024. –№4. –С. 74-78. (14.00.00; №13)
4. Galiyeva Z.I., Inoyatova F., Rakhmanova V., Rashidova S. Hepatoprotective properties of low molecular weight chitosan //Central Asian Journal of Medicine. – 2024. –№2. –P. 66-78. (Oliy attestatsiya komissiyasi Rayosatining 2020 yil 30 iyuldagi 01-10/1103-son)
5. Galiyeva Z.I., Inoyatova F., Tadjieva Kh. S., Milusheva R.Y., Rakhmanova V. Effect of low molecular weight chitosan on the course of experimental acute liver damage //Журнал гуманитарных и естественных наук. –2024. –№ 8 (03), – С. 221-231. (Oliy attestatsiya komissiyasi Rayosatining 2023 yil 08 maydagi 01-07/710/1-son)
6. Galiyeva Z., Inoyatova F., Rakhmanova V., Milusheva R., Rashidova S. Hepatoprotective properties of nanosulfate chitosan on the model of acute tetrachlormethane hepatitis //Central Asian Journal of Medicine. –2024. –№2. –P. 49-58 (Oliy attestatsiya komissiyasi Rayosatining 2020 yil 30 iyuldagi 01-10/1103-son)

II бўлим (II часть; II part)

7. Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Милушева Р.Ю. Производные хитозана в коррекции гипергликемии и гиперлипидемии //Kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha xalqaro ishtirok bilan respublika ilmiy-amaliy konferensiya Vuxoro –2024. –С. 118-122.
8. Галиева З.И. Влияние производных хитозана на структуру печени крыс острым гепатитом // «Роль инноваций в медицине» Сборник Международной научно-практической конференции. –Ургенч, 2024. –С. 456-458.
9. Галиева З.И. Изучение гепатопротективного действия хитозана или низкомолекулярный хитозан в качестве гепатопротектора//Иновационные технологии в медицинском образовании. Сборник республиканской научно-практической конференции. – Бухара, 2024. –С.729-736.
10. Галиева З.И. Влияние низкомолекулярного хитозана на транскрипционный фактор у крыс с острым токсическим гепатитом//

«Биофизика ва биокимё муаммолари – 2024» конференция материаллари. – Тошкент, 2024. –С. 76-77

11. Galieva Z. I. The effect of chitosan derivatives on the liver structure of rats with acute hepatitis // *Model and methods increase the efficiency of innovative research. International scientific-online conference.* – Germany, 2025. – P. 268-271.

12. Галиева З.И. Оценка гепатопротективной активности низкомолекулярного хитозана, полученного из куколок *bombyx mori* на модели острого токсического поражения печени // «Перспективные исследования по медицинской химии, биохимии и биофизике в области медицины» Сборник Международной научно-практической конференции. – Бухара, 2024. –С. 384-387.

13. Galieva Z. I The surge in the model as to determine the amount of different acute hepatitis tetraclormetanli xitozanning gepatoprotektiv // *International Congress on Education, Humanities, Natural and Applied Sciences. An International Dubai U.A.E., E-Conference.* – U.A.E., 2025. –P.100-102.

14. Галиева З.И., Иноятова Ф.Х. Коррекция метаболических нарушений при поражениях печени производными хитозана: Методические рекомендации. – Ташкент, 2024. – 24 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 08 августа 2025 года
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 4910 - 2025. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru