

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҚУТЛИҚОВА ГУЗАЛҲОН МАҲАМАДЖОНОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗДА ХИТОЗАННИ ҚЎЛЛАШ
ИМКОНИЯТЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Қутлиқова Гузалхон Махамаджоновна

Экспериментал атеросклерозда хитозанни

қўллаш имкониятлари 3

Қутликова Гузалхон Махамаджоновна

Возможность использования хитозана при экспериментальном

атеросклерозе 19

Kutlikova Guzalkhon Mahammadjanova

Potential use of chitosan in experimental atherosclerosis..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of pulished works..... 39

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҚУТЛИҚОВА ГУЗАЛҲОН МАҲАМАДЖОНОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗДА ХИТОЗАННИ ҚЎЛЛАШ
ИМКОНИЯТЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2017.2.PhD/Tib184 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Иноятова Фируза Хидоятовна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Қозоғистон)

Хайбуллина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг «_____» _____ 2018 йил соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-қават мажлислар зали. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси, «Б» қанот, 1-қават, 7-хона. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.).

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ куни йилда тарқатилди.

(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестер баённомаси)

Г.И. Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

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

Р.А. Сабирова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Мавзунинг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунё аҳолиси ўртасида юрак қон-томир касалликлари, айниқса, юрак ишемик касаллиги (ЮИК), меҳнат лаёқатини йўқотишга ва ўлимга етакчи сабаблардан бири бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда атеросклероз патогенези ҳақидаги тасаввурларни кенгайтирувчи янги маълумотлар юзага келди¹. Бугунги кунда эндотелий фаолиятини бузилишининг хужайравий-молекуляр асосини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Физиологик шароитда қон-томирларнинг эндотелийси меъёрий вазодилятациясини таъминлайди, тромбоцитлар фаоллашуви ва адгезиясини пасайтиради, қон ивишини олдини олади, яллиғланиш жараёнларини тўхтатади². Бу эса атеросклероз фармакотерапиясини такомиллаштиришга имкон берди. Юрак қон-томир касалликлари кенг тарқалганлиги, оғир асоратлар ривожланиши ва бунинг натижасида ижтимоий ҳамда иқтисодий ҳолатни оғирлашишига олиб келади. Бу эса кимё фармацевтика саноатини ривожлантириб тиббиётга арзон, токсик ҳусусиятларга эга бўлмаган, импортни ўрнини босувчи маҳаллий табиий маҳсулотлардан олинadиган гиполипидемик ва гипокоагулянт дори воситаларни ишлаб чиқишни тақозо этади. Кўрсатилган ҳолатлар ҳамда республикаимиз ҳудудида ипак қурти ғумбагини кенг етиштирилиши танланган мавзунинг долзарблигини кўрсатади.

Жаҳонда экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллаш имкониятлари баҳолаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Экспериментал атеросклерозда қон-томир эндотелий дисфункцияси гиперлиппротеинемия, гипергомоцистеинемия ва С-реактив оксил миқдори билан боғлиқлигини, экспериментал атеросклероз моделига хитозан ҳосиласининг гиполипидемик таъсири механизмларини, экспериментал атеросклерозда эндотелий дисфункциясини коррекциялашда хитозанни қўллашнинг самарадорлигини асослашдан иборат. Хитозан ҳосиласини гиполипидемик дори восита сифатида топшириш учун клиник олди тадқиқотларни ўтказиш талаб этилади. Касалликни олдини олишга қаратилган профилактик тадбирларнинг механизмини яратиш, касалликнинг асоратларини камайтириш ва бартараф этишнинг замонавий усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда мамлакатимизда оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш зарур. Бу борада 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «... оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишч тиббий ёрдам

¹ Чазова Е.И., Заболевания сердечно-сосудистой системы. - М. Т.3., 2014. С.- 26-33.

² Калинин Р.Е., Эндотелиальная дисфункция и способы его коррекции при облитерирующем атеросклерозе. - М. 2014. С-152.

тизимини янада ислоҳ қилиш ва муҳофаза қилиш...»³ тиббий хизматни яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар белгилаб берилган. Бунгунги кунда дунёда кенг тарқалган атеросклероз билан ҳасталанган беморларга тиббий хизмат кўрсатишда инновацион технологияларни қўллаш асосида замонавий ташҳис усулларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда гипополидемик дори воситаларини яратиш ва тадқиқ қилиш борасида бир қанча тадқиқот ишлари маълум. Атеросклероз патогенези жуда мураккаб бўлиб, бунда яллиғланишнинг каскад механизмини бошланишида дислипидемиянинг ўрни муҳимдир. Шунинг учун даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишда холестерин ва бошқа тўйинган ёғлар миқдорини камайтириш муҳим аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда табиий биологик парчаланадиган бирикмаларга, хусусан, хитозан ва унинг ҳосилаларига катта эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси ФА полимерлар кимёси ва физикаси институтида академик С.Ш. Рашидова раҳбарлигида хитозаннинг турли металл ва наноҳосилалари ишлаб чиқилмоқда (Рашидова С.Ш. ва ҳаммуал., 2006, 2012). Хитозан яллиғланиш ва микробларга қарши таъсир кўрсатиб, организмнинг иммунологик реактивлиги ҳамда марказий иммун тизими тўқималарининг репаратив регенерация жараёнларини тиклайди (Хабибуллаев Б. Б., 2005).

У ичакларда ёғлар тўпланишини олдини олиши, инсон организми тўқималарига мутлақо хавфсиз табиий маҳсулот эканлиги (Вржинская О. В. ва ҳаммуаллифлар, 2005), уни истикболли липотропли энтеросорбент деб ҳисоблаш мумкинлиги асосланган. Бироқ, хитозаннинг гипополидемик таъсир механизми тўлиқ аниқланмаганлиги, унинг гипополидемик таъсирини молекуляр асосларини ўрганиш бўйича комплекс тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

³Ўзбекистон Республикаси президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Стратегияси тўғрисида» фармони

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон Давлат тиббиёт институтининг «Атеросклерозда эндотелий дисфункцияси бузилишининг коррекциялаш йўллари» илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган. (2009-2014 йй.)

Тадқиқотнинг мақсади: атеросклерозда эндотелий дисфункцияси молекуляр механизмларини аниқлаш ва аниқланган бузилишларни сулфатланган хитозан ҳосилалари билан коррекциялаш имконини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экспериментал атеросклерозда қон-томир эндотелий дисфункцияси гиперлипипропротеинемия, гипергомоцистеинемия ва С-реактив оқсил миқдори билан боғлиқлигини ўрганиш;

экспериментал атеросклероз моделига хитозан ҳосиласининг гиполипидемик таъсири механизмларини аниқлаш;

экспериментал атеросклерозда эндотелий дисфункциясини коррекциялашда хитозанни қўллашнинг самарадорлигини баҳолаш;

Ўзбекистон Республикаси дори воситалар, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази хитозан ҳосиласини гиполипидемик дори восита сифатида топшириш учун клиник олди тадқиқотларни ўтказиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида янги сулфапорин препарати (пилла қурти қобиғидан олинган ва сулфатланган хитозан), экспериментал ҳайвонлар (қуёнлар, каламушлар, сичқонлар ва денгиз чўчқалари).

Тадқиқотнинг предмети сифатида сулфатланган хитозаннинг гиполипидемик хусусиятларини ўрганиш, эндотелиал дисфункцияни тиклаш ва шу препаратнинг токсикологик хусусиятларини ўрганиш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари: Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш мақсадида замонавий биокимёвий, иммунофермент, токсикологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

атеросклероз ривожланишининг молекуляр механизмлари такомиллаштирилган ва атеросклероз пиллакчалари шаклланишида С-реактив оқсил, гомоцистеин, эндотелин-1 ва азот оксидининг ўрни исботланган;

илк бор пилла қурти ғумбагидан олинган хитозаннинг сулфатланган ҳосиласининг гиполипидемик молекуляр механизмлари исботланган;

гиперхолестеринемияли ҳайвонларни экспериментал фармакотерапиясида эндотелий дисфункциясини бартараф этишда сулфатланган хитозаннинг юқори самарадорлиги исботланган;

сулфатли хитозаннинг антиатероген механизми, токсик, аллергик, сенсibilловчи, эмбриотоксик ва тератоген хусусиятлари йўқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

томирларда атеросклеротик ўзгаришларни ортиб боришида эндотелий дисфункциясининг аҳамияти ва атеросклероз патогенезини чуқурлаштиради; хитозан сульфатнинг эндотелий дисфункциясини даволашда гиполипидемик ва гипохолестеринемик биокимёвий таъсир механизмлари ёритиб берилган;

сулфапорин дори воситасини клиник олди тадқиқотлари апробациядан ўтказилган;

турли хилдаги дислипидемия ҳолатларида сулфапоринни гиполипидемик дори воситаси сифатида даволашда фойдаланишга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси тақдим этишга имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба хайвонлари сонининг етарлилиги, биокимёвий, иммунофермент, токсикологик ва статистик усуллар ёрдамида олиб борилганлиги, шунингдек, атеросклерозда тажриба шароитида хитозанни қўллаш имкониятлари морфологик ўзгаришларни эксперт баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олиб борилган фундаментал тадқиқотлар эндотелий дисфункцияси, гиперхолестеринемия ва ўткир фаза оксилларининг атеросклероз ривожланишидаги аҳамиятини ва улар орасидаги корреляцион боғланишларни янги нуқтаи назардан ёритиш имкониятини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гиперлипидемия, гиперхолестеринемия ва эндотелий дисфункцияларини коррекциялашда сульфатланган хитозаннинг самарадорлигини асослаш, хитозаннинг сульфатли ҳосиласини токсик, кумулятив, аллергик, эмбриотоксик ва тератоген хусусиялари йўқлиги исботланди, дори воситаларнинг токсикологик таснифи бўйича сульфопарин препарати токсик хусусияти суст бўлган моддалар синфига (IV синф) кириши исботланди. Ўзбекистон Республикаси Дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасига сулфапорин дори воситасини тақдим этиш учун асос бўлади. Ушбу дори воситасини клиник амалиётга жорий этиш гиперхолестеринемия ва эндотелий дисфункциясини даволаш самарадорлигини оширишга, сарф-харажатларни камайтиришга имкон бериши ва импортни камайтирувчи хусусиятига эга эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллаш имкониятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сулфапорин препаратининг клиник олди экспериментал тадқиқотлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 05 январдаги 8н/2-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланмада сулфапоринни атеросклерозда ва қон томирларида атеросклерозни олдини олиш, қон зардобиддаги холестерин миқдорини ва қон томир эндотелийсида яллиғланишларни камайтириш имконини берган;

экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллаш имкониятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлараро марказий лабораторияси, Тошкент фармавцевтика институти фундаметал тадқиқотлар лабораторияси фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 10 майдаги 8н-з/75-сон маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга қўйилган талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида атеросклероз ривожланиши, эндотелий функцияси бузилишининг ривожланиш механизмлари, хитозан ва унинг ҳосилаларини физик-кимёвий хусусиятлари ҳақидаги маҳаллий ва хорижий адабиётлар бўйича замонавий ёндашувларнинг таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «**Экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида

тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган. Тадқиқот ишида ЎЗР ФА полимерлар физикаси ва кимёси институтида академик С.Ш. Рашидова раҳбарлигида синтезланган ва к.ф.н. Р.Ю. Милушева томонидан тақдим этилган хитозаннинг сульфатли ҳосиласи (шартли номи сулфаторин) препарати қўлланилган. Гемфибразил ва гепарин қиёслаш сифатида фойдаланилган.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш учун стандарт рационда озиклантирилган ўртача вазни 2,5-3,0 кг ли, Шиншилла зотли 46 та қуёнда тажрибалар ўтказилди. Тажрибавий гиперхолестеринемия қуёнларга 1 кг тана вазнига 0,2 г кунгабоқар ёғда эриган холестеринни 3 ой мобайнида ҳар куни ошқозонга зонд орқали юборилиб чақирилди. Тажриба бошлангандан 2 ой ўтиб қуёнлар 5 гуруҳга бўлинди: 1 – интакт гуруҳ (6 та қуён) ҳар куни 1,0 мл/кг дан ўсимлик ёғи; 2 – назорат гуруҳи ГХС+Н₂О (8 та қуён); 3 – гуруҳига ГХС+100 мг/кг дан гемфибразил (8 та қуён); 4 – гуруҳига ГХС+25 мкг/кг дан хитозан сульфати (8 та қуён); 5 – гуруҳига – ГХС+50 мкг/кг дан хитозан сульфати (8 та қуён); 6 гуруҳига ГХС+15 ед/кг дан гепарин (8 та қуён) зонд орқали юборилди. Даволаш муолажалари 1 ой давомида ўтказилди, бу вақт давомида қуёнларга холестерин юборишда давом этилди. Текширувлар тажрибанинг 1-, 2- ва 3-ойларида ўтказилди.

Олинган натижаларни назорат ва интакт гуруҳи кўрсаткичлари билан таққосланилди.

Хитозан сульфатнинг токсикологик хусусиятларини ўрганишда тасдиқланган тавсиялардан фойдаланилди (Хабриев Р.У., 2005). Тадқиқотлар турли лаборатор ҳайвонларда олиб борилди: 80 та сичқонларда, 212 та каламушларда, 20 та денгиз чўчкаларида ва 46 та қуёнларда.

Биокимёвий тадқиқотлар ТТА ИТЛМ к.и.т. т.ф.н. А. С. Комарин билан ҳамкорликда олиб борилди. Бунинг учун 12 соатлик очликдан сўнг қуёнлар қулоғи венасидан қон олинди. Қон зардобидида умумий холестерин (УХС), холестеринни ташувчи шаклларида: зичлиги жуда паст (ХС ЗЖПЛП), зичлиги паст (ХС ЗПЛП) ва зичлиги юқори (ХС ЗЮЛП) липопротеинларда холестерин, уч ацилглицеридлар (УАГ) ва С-реактив оксил (СРо) миқдори «Human» (Германия) фирмасининг автоматлаштирилган биокимёвий анализаторида махсус реактив ва дастурлар тўплами ёрдамида аниқланди. Олинган маълумотлар асосида атерогенлик коэффиценти (АК) ҳисобланди (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1995). Эндотелий дисфункциясининг мавжудлиги иммунофермент усулида «ELIZA» фирмаси реактивларидан фойдаланган ҳолда эндотелин-1 (ЭТ-1) ва гомоцистеин миқдори аниқлаш орқали ҳамда азот оксиди (NO) миқдори (Голиков П. П. ва ҳаммуалл., 2000); нитратредуктаза (НР) фаоллиги (Вавилова Т. П. ва ҳаммуалл., 1991) бўйича аниқланди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усули бўйича ўтказилди. Фарқларнинг ўртача тафовути Стъудент мезонлари асосида 95 фоизлик интервал ($P < 0,05$) асосида баҳоланди.

Диссертациянинг «Тажрибавий атеросклерознинг ривожланиш динамикасида эндотелий фаолияти бузилишининг айрим

механизмлари» деб номланган учинчи бобида гиперхолестеринемияда қон-томирлар шикастланишида эндотелий дисфункциясининг ролини тадқиқ қилиш натижалари келтирилган. Холестерин экзоген юборилган қуёнларда дислипидпротеинемиянинг III тури ривожланган. Тажрибавий атеросклерозда қон зардобиди УАГ, умумий холестерин, ЗЖПЛП ва ЗПЛПлардаги ХС миқдорини ортиши, ЗЮЛП даги ХС миқдорини эса камайиши аниқланди. Қон зардобиди липидли спектри кўрсаткичларининг ўзгариши холестерин юбориш муддатига боғлиқ бўлиб, прогрессив равишда ўзгариб бори ва АК кескин ошишига олиб келди. Олинган натижалар уларни қон-томир деворларига таъсирини ва эндотелий дисфункцияси шаклланишида аҳамиятини ҳисобга олишни таққозо этади.

Сўнгги йилларда атеросклерознинг яллиғланиш назарияси кўриб чиқилмоқда. Қон-томирлари яллиғланишида ЗПЛП хемоаттрактант вазифасини бажаради, уларни эндотелийга адгезияланиши натижасида макрофагларда колониялар ҳосил қилувчи омиллар генларининг экспрессиясига олиб келади. Қуёнларда гиперхолестеринемия ривожланишида тажрибанинг 1-, 2-ва 3-ойларида қон зардобиди СР_о миқдори $13,50 \pm 0,57$ ($P < 0,001$); $19,00 \pm 0,96$ ($P < 0,001$) ва $21,88 \pm 0,64$ ($P < 0,001$) мкг/л ортиб бори, бу кўрсаткич интакт гуруҳи ҳайвонларда $5,17 \pm 0,40$ мкг/мл ташкил қилди. Биз СР_о ни липид кўрсаткичлари билан узвий алоқадорлигини кузатдик. Жумладан, СР_о кучли мусбат боғланишларни УХС ($r = 0,61$) ва ЗПЛП ХС билан ($r = 0,60$), ҳамда ЗЮЛП ХС ($r = -0,84$) билан эса кучли манфий боғланишларни кузатдик. Олинган натижаларга асосланган ҳолда, бизнинг фикримизча қон зардобиди СР_о миқдорини ортишини атеросклероз ривожланишининг эрта белгиси сифатида қараш мумкин.

Эндотелийда ишлаб чиқарилувчи кучли вазоконстрикторлардан бири ЭТ-1 ҳисобланади, унинг юқори фаоллиги эндотелий дисфункциясини чуқурлашиб боришига олиб келади. Гиперхолестеринемияли қуёнларнинг қон зардобиди ЭТ-1 миқдорини аниқлаш уни патологик жараёни чуқурлашиб боришига мос равишда прогрессив кўтарилишини кузатдик: тажрибанинг 1-, 2- ва 3- ойларида интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан 1,34 ($P < 0,001$); 2,14 ($P < 0,001$) ва 2,66 ($P < 0,001$) маротаба кўпайди. ЭТ-1 билан липид кўрсаткичлари орасида математик корреляцион боғланишларни аниқлаш қуйидагиларни намоён қилди: УХС билан ўртача мусбат боғланиш ($r = 0,64$), ЗПЛП ХС билан – ўртача мусбат боғланиш ($r = 0,63$), УАГ билан ўртача мусбат боғланиш ($r = 0,51$) ва ЗЮЛП ХС билан ўртача манфий боғланишни кўрсатди ($r = -0,36$).

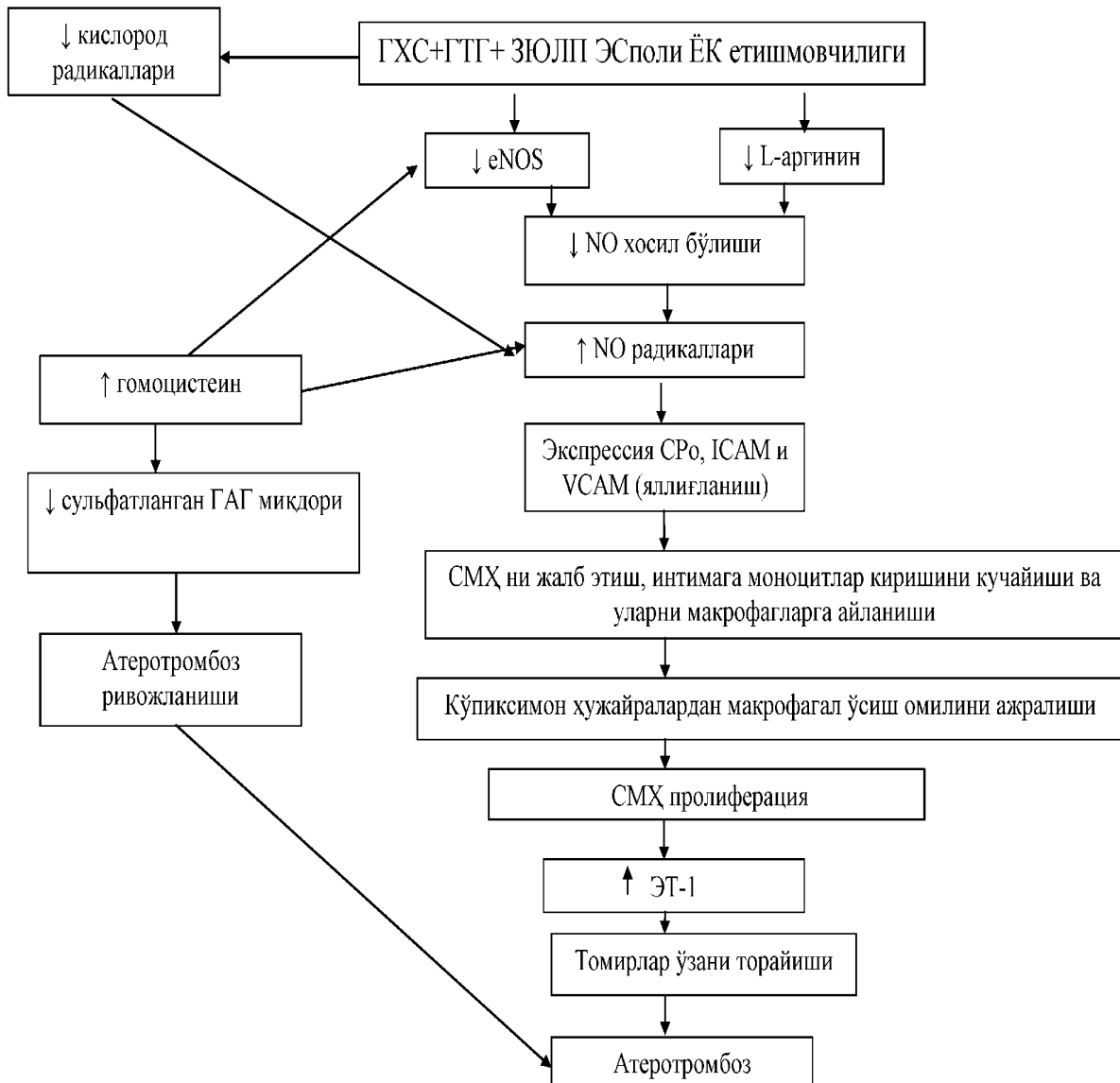
Сўнгги йиллардаги адабиётларнинг таҳлили атеротромбоз ривожланишида гомоцистеиннинг муҳим ўрни борлигини кўрсатмоқда. Эндотелий функцияларини бузилишида гомоцистеиннинг ролини аниқлаш мақсадида биз гиперхолестеринемияли қуёнларнинг қон зардобиди унинг миқдорини аниқладик. Ўтказилган тадқиқотлар гомоцистеин миқдорини прогрессив ортиб боришини кўрсатди: тажрибанинг 1-, 2- ва 3- ойларида 1,72 ($P < 0,01$); 2,33 ($P < 0,001$) ва 2,89 ($P < 0,001$) маротаба ортди.

Гипергомоцистеинемия эндотелиоцитлар томонидан ЗПЛПни камраб олиниши кучайтириш хусусиятини инобатга олган ҳолда, биз улар орасидаги боғланишларни ўргандик: ЭТ-1 билан гомоцистеин орасида кучли мусбат боғланиш ($r=0,84$). Бу, бизнинг фикримизча, эндотелий шикастланиши ва унинг дисфункцияси келиб чиқишида бу кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлиги аҳамиятлидир. Шу билан бирга, биз гомоцистеин ва СРо орасида кучли мусбат боғланишни аниқладик ($r=0,88$), бу эса эндотелий шикастланишида яллиғланиш жараёнларининг аҳамиятини исботлади.

Томир эндотелийси ўз функцияларини бажаришида NO-эргик тизим ўта муҳим ҳисобланади. Томир патологияси ривожланиши жараёнида eNOS иштирокида NO-синтаза тизимида ҳужайра ичи сигналларини ўтказиш жараёни бузилиши кузатилади. Бу бузилишларни ёритиш мақсадида биз азот оксидининг охирги маҳсулотларини аниқладик. Ўтказилган текширувлар уларнинг миқдорини гиперхолестеринемия ривожланишига мос ҳолда жадаллашиб камайиб боришини кузатдик: тажрибанинг 1-, 2- ва 3- ойларида 1,29 ($P<0,001$); 1,53 ($P<0,001$) ва 2,11 ($P<0,001$) маротаба камайди. Азот оксиди метаболизмида қатнашувчи нитратредуктаза (НР) фаоллигини тажрибанинг 1-ойида кўтарилишга мойиллик кузатилган бўлса, 2- ва 3-ойларда ишонарли 1,3 ($P<0,01$) ва 1,76 ($P<0,001$) маротаба ошди. Буларнинг липид алмашинуви кўрсаткичлари билан математик корреляцион таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: азот оксидини УХС ва ЗЖПЛП ХС орасида кучсиз манфий боғланишлар ($r=-0,24$ ва $r=-0,20$), ЗПЛП ХС билан ўртача манфий боғланиш ($r=-0,56$), ЗЮЛП ХС билан эса ўртача мусбат боғланиш ($r=0,48$) мавжудлигини кўрсатди. Азот оксидини ЭТ-1 ($r=-0,33$), гомоцистеин ($r=-0,68$) ва СРо билан ($r=-0,36$) манфий боғланишлар мавжудлигини кўрсатди. Шунинг айтиш жоизки, НР фаоллиги билан УХС, ЗЖПЛП ХС ва ЗПЛП ХС орасида кучсиз мусбат боғланишлар мавжудлиги, ЭТ-1 ($r=0,68$) ва гомоцистеин билан ($r=0,83$) кучли мусбат боғланишлар кузатилди. Бизнинг фикримизча, бу нитроэргик тизимдаги бузилишлар билан эндотелий шикастланиши ва унинг дисфункцияси орасида узвий боғлиқликлар мавжудлигидан далолат беради. Шу билан бирга гомоцистеин билан СРо орасида кучли мусбат боғланиш мавжуд бўлиб ($r=0,88$), эндотелий шикастланишида яллиғланиш жараёнлари муҳимлигини исботлайди.

Олинган натижаларга асосланган ҳолда гиперхолестеринемияни яллиғланиш жараёнлари ва эндотелий дисфункциясини ривожланиши орасидаги боғланишлар схематик равишда ифодаланди (1-расм). Бизнинг фикримизча, гиперхолестеринемияда эндотелий дисфункциясини келиб чиқиш механизмида СРо, ЭТ-1, гомоцистеин ва азот оксиди кўрсаткичлари орасида узвий бир-бирига боғлиқ ўзгаришлар ётади. Бу ўзгаришларнинг қандай даражада намоён бўлиши УХС, ЗПЛП ХС миқдорига боғлиқ, яъни сквенджер рецептор ва модификацияланган ЗПЛП эндотелий функциясини ўзгартиради, унинг синтетик функциясини сусайтиради. Ҳақиқатдан ҳам, азот оксидининг етишмовчилиги нафақат томир эндотелийси функционал фаоллигини бошқарувчи механизмларнинг бузилиши, балки қоннинг шаклли

элементларининг ҳам ўзгаришига олиб келади ва тескари боғланишлар механизми бўйича фаолият кўрсатувчи ўзига хос эндотелиал механизмларни ишга туширади, бу эса касалликни кечишига ва якунига салбий таъсир кўрсатади. Бу эса гиперхолестеринемия ва атеросклерозни даволаш тактикаси ва стратегиясини танлашда юқорида кўрсатилган ўзгаришларни инобатга олишни талаб қилади.



1-расм. ГХС ва эндотелиал дисфункциясининг боғлиқлиги

Диссертациянинг «Тажрибавий атеросклероз ривожланишига хитозан ҳосиласининг таъсири» деб номланган тўртинчи бобида гиперхолестеринемиянинг экспериментал фармакотерапияси келтирилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гиперхолестеринемияли ҳайвонларга гемфибразилни юборилиши УАГ миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,39 ($P<0,05$) мартаба камайтирди, аммо интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,57 ($P<0,01$) мартаба юқорилигича сақланиб қолди (1-жадвал).

1- жадвал

Гиперхолестеринемияни экспериментал фармакотерапиясида умумий холестерин ва унинг транспорт шаклларидаги холестерин миқдори таъсири ($M \pm m$; $n=6-8$)

Гуруҳлар	Холестерин кўрсаткичлари, ммоль/л			
	УХС	ЗЖПЛП ХС	ЗПЛП ХС	ЗЮЛП ХС
Интакт	4,00±0,08	0,315±0,008	2,05±0,09	1,64±0,05
ГХС+Н ₂ О	9,19±0,16 ^а	0,686±0,028 ^а	7,49±0,24 ^а	1,02±0,13 ^а
ГХС+гемфибразил	5,51±0,09 ^{а,б}	0,496±0,015 ^{а,б}	3,63±0,06 ^{а,б}	1,38±0,07 ^{а,б}
ГХС+гепарин	4,21±0,22 ^{б,в}	0,188±0,009 ^{а,б,в}	2,34±0,24 ^{б,в}	1,68±0,11 ^{б,в}
ГХС+сульфапорин 25 мкг/кг	4,24±0,08 ^{б,в}	0,305±0,007 ^{б,в}	2,12±0,08 ^{б,в}	1,82±0,03 ^{б,в}
ГХС+сульфапорин 50 мкг/кг	4,10±0,07 ^{б,в}	0,229±0,002 ^{б,в}	1,92±0,04 ^{б,в}	1,92±0,04 ^{б,в}

Эслатма: 1, 2 ва 3 жадвалларда: а – интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, в – гемфибразил билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

Гепаринни юборилиши УАГ юқори миқдорини кескин (3,66 маротаба, $P<0,001$) камайишига олиб келди, бу, бизнинг фикримизча, липопротеидлипазанинг ўта фаолланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Хитозан сульфатни 25 ва 50 мкг/кг миқдорда юборилишида эса УАГ миқдорини 2,27 ($P<0,001$) ва 3 ($P<0,001$) маротаба пасайиши кузатилди. Янги препаратнинг таъсири гепаринниқидан қолишмади, гемфибразил қўлланилган гуруҳларга нисбатан эса анчагина самарали бўлди (1,64 ва 2,16 маротаба камайтирди, $P<0,001$).

Қўлланилган дори воситалар умумий холестеринни ва уни транспорт шаклларидаги холестеринни камайтирди. Гемфибразил, гепарин ва хитозан сульфати 25 ва 50 мкг/кг дозаларида УХС юқори миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,67 ($P<0,001$), 2,18 ($P<0,001$), 2,17 ($P<0,001$) ва 2,24 ($P<0,001$) маротаба камайтирди. Агар гемфибразил қўлланилганда қон зардобидидаги УХС миқдори меъёрий кўрсаткичларга нисбатан юқорилигича сақланиб қолган бўлса, гепарин ва хитозан сульфати қўлланилганда меъёрий кўрсаткичларга яқинлашди. Гемфибразил билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида ЗЖПЛП ва ЗПЛП лардаги ХС миқдори статистик ишонарли 1,38 ($P<0,05$) ва 2,06 ($P<0,001$) маротаба, гепарин қўлланилган гуруҳларда – 3,65 ва 3,2 ($P<0,001$) маротаба, сульфат хитозанни 25 мкг/кг миқдор қўлланилганда – 2,25 ($P<0,001$) ва 3,53 раза ($P<0,001$) маротаба, бу препаратни 50 мкг/кг миқдорда қўлланилганда эса – 3 ($P<0,001$) ва 3,9 ($P<0,001$) маротаба камайди. ЗЮЛП лардаги ХС миқдори ишонарли ортди, айниқса гепарин ва сульфат хитозан қўлланилганда. Бундай ўзгаришлар экспериментал ҳайвонларда атеросклероз ривожланиш ҳавфини камайтирди, бу АК кўрсаткичини юқорида қайд этилган гуруҳларда 3,05±0,17; 1,54±0,11; 1,34±0,06 ва 1,13±0,06 гача камайиши билан тавсифланди, назорат ва интакт ҳайвонлар гуруҳида 8,75±0,91 ва 1,46±0,10 ташкил қилди.

Демак, янги ўзимизда ишлаб чиқарилган ва шартли сульфопорин деб номланган препарат гипополидемик ва гипохолестеринемик таъсирга эга,

унинг оптимал дозаси, бизнинг фикримизча, 25 мкг/кг тенг.

Гемфибразил, гепарин, хитозан сульфатни 25 ва 50 мкг/кг дозаларда гиперхолестеринемияли ҳайвонларда қўллаш қон зардобиди СР_о нинг юқори миқдорини 1,46 (P<0,05); 3,89 (P<0,001); 3,72 (P<0,001) ва 4,16 (P<0,001) маротаба камайишига олиб келди (2-жадвал). Бу, бизнинг фикримизча, ЛХАТ ферментини фаолланиши ҳисобига холестеринни ЗЮЛП томонидан жадал ютиб олиниши ва жигарга ташилиши билан боғлиқ. Эндотелийдаги ва қондаги ортиқча холестеринни камайиши эндотелийнинг функционал фаоллигини яхшиланишига, простациклинлар синтезини тикланишига ва хужайраларда яллиғланиш жараёнлари ривожланишига олиб келувчи яллиғланиш цитокинлари ва тромбоксанни камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

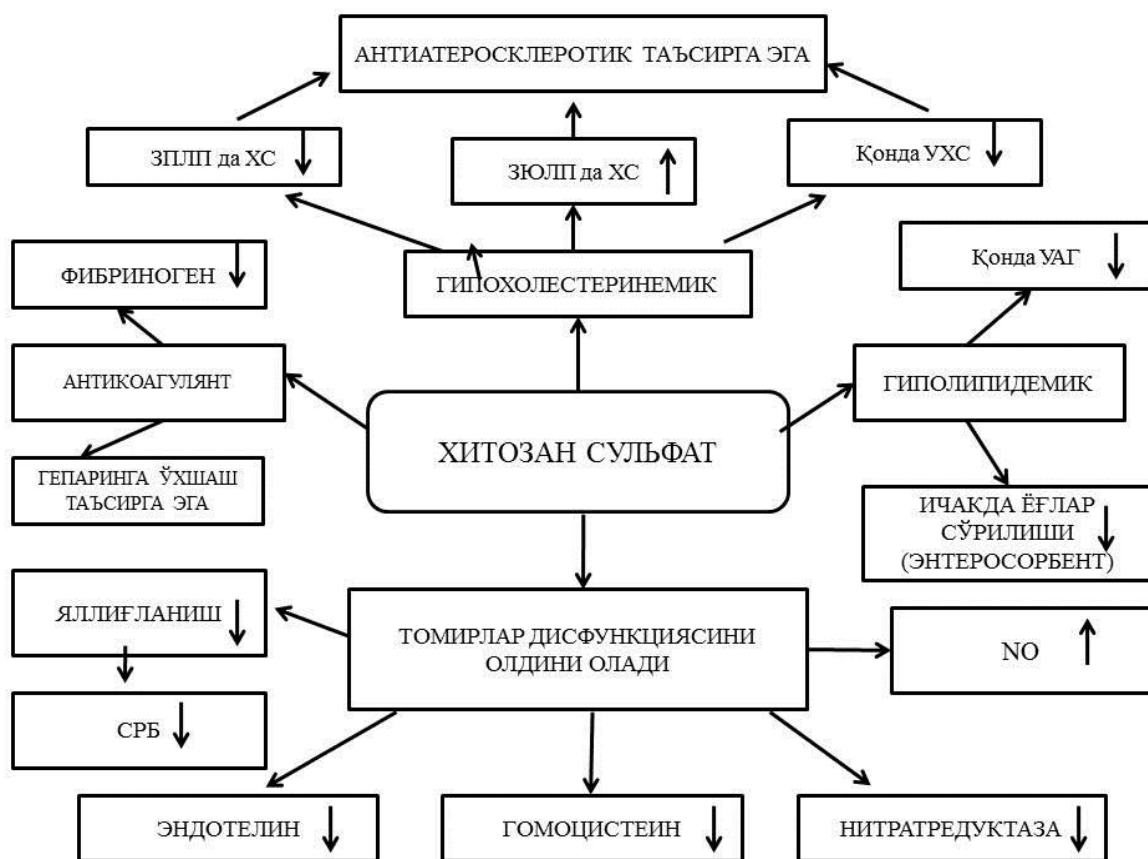
Гиперхолестеринемияни экспериментал фармакотерапияси ўта кучли хемоатрактант ва вазоконстриктор – эндотелин-1 қон зардобиди миқдорини камайтирди. Гемфибразил, гепарин ва хитозан сульфатни 25 и 50 мкг/кг миқдорида қўлланилганида ЭТ-1 нинг юқори кўрсаткичлари даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,35 (P<0,001); 2,87 (P<0,001); 2,48 (P<0,001) ва 3,05 (P<0,001) маротаба пасайди. Гемфибразилга нисбатан гепарин ва хитозан сульфат таъсири яққол намоён бўлди. Шу билан бирга биз гомоцистеиннинг юқори миқдорини гемфибразил қўлланилганида 1,43 (P<0,01) маротаба пасайишини кузатган бўлсак, гепарин ва хитозан сульфатни 25 ва 50 мкг/кг дозаларда киритилганида кучли бўлиб 1,96 (P<0,001); 1,73 (P<0,001) ва 2,18 (P<0,001) маротаба камайди. Шунга қарамай гомоцистеин миқдори меъёрий кўрсаткичларга нисбатан юқорилиги гемфибразил қўлланилганида сақланиб қолди. Дори воситалар таъсирида биз NO-эргик тизимда ҳам ижобий ўзгаришларни кузатдик. Жумладан, гемфибразил, гепарин ва хитозан сульфатни 25 ва 50 мкг/кг миқдорда қўлланилганида ҳайвонларнинг қон зардобиди азот оксидининг охириги маҳсулотлари ишонарли равишда 1,18 (P>0,05); 2,26 (P<0,001); 1,56 (P<0,01) ва 2,26 (P<0,001) маротаба ортди. Бу препаратлар таъсирида НР нинг юқори фаоллиги 1,2 (P>0,05); 1,7 (P<0,01); 1,64 (P<0,01) ва 2,05 (P<0,001) маротаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан пасайди. Демак, экспериментал гиперхолестеринемияни хитозан сульфат билан фармакотерапияси гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипербеталипопротеидемияларни камайтирди (2-расм).

2-жадвал

Гиперхолестеринемияли куёнларни даволашда қон зардобиди СР_о,
эндотелин-1 ва гомоцистеин миқдорини қон зардобиди ўзгариши
(M±m; n=6-8)

Гуруҳлар	Кўрсаткичлар		
	СР _о , мкг/мл	Эндотелин-1, пг/мл	Гомоцистеин, пг/мл
Интакт	5,17±0,40	0,291±0,010	3,46±0,25
ГХС+Н ₂ О	21,88±0,64 ^а	0,772±0,060 ^а	9,99±0,17 ^а
ГХС+гемфибразил	15,00±1,87 ^{а,б}	0,328±0,016 ^б	6,96±0,32 ^{а,б}
ГХС+гепарин	5,63±0,18 ^{б,в}	0,269±0,015 ^{б,в}	5,09±0,17 ^{а,б,в}
ГХС+сульфаторин 25 мкг/кг	5,88±0,44 ^{б,в}	0,311±0,018 ^{б,в}	5,77±0,28 ^{а,б,в}
ГХС+сульфаторин 50 мкг/кг	4,75±0,45 ^{б,в}	0,253±0,016 ^{а,б,в}	4,58±0,23 ^{а,б,в}

Бу препарат эндотелийда яллиғланиш жараёнларини, ЭТ-1 ва гомоцистеиннинг юқори кўрсаткичларини пасайтирди, азот оксиди балансини тиклади. Унинг бундай хусусиятлари гепаринниқидан қолишмади ва гемфибразилниқидан анчагина юқори бўлди.



2-расм. Хитозанни экспериментал атеросклерозга таъсир механизми

Диссертациянинг «Дори препаратининг клиник олди эспериментал текширувлари» деб номланган бешинчи бобида хитозан сульфатни токсикологик текширув натижалари келтирилган. Бу бирикманинг максимал қабул қилиш миқдори 1000 мг/кг тенг бўлиб, абсолют-ўлим миқдори эса 3000 мг/кг ни ташкил қилди. Ўртача-ўлим миқдори (LD_{50}) 2150 (2425,4 + 1874,6) мг/кг тенг. Демак, сульфаторин препарати дори воситаларнинг токсикологик таснифи бўйича кам захарли моддалар синфига киради (IV синф).

Шуни айтиш жоизки, дори воситаларни токсик хусусиятини баҳолашда фақатгина ўткир тажрибаларга асосланиш мумкин эмас, чунки кўпчилик бирикмарларда кумулятив хусусияти мавжуд. Сурункали захарланиш фақатгина моддаларни организмда материал ёки функционал кумуляцияси ҳисобига келиб чиқади. Лим бўйича сульфаториннинг кумулятив хусусияти нафақат уни кумуляциясини, балки унга кўникишни ҳам кўрсатади. Ўтказилган тадқиқотлар сульфаторинга кўникиш хусусияти $K_k > 1$; кумуляциялаш кўрсаткичи эса $K_k < 1$ тенглигини кўрсатди. Демак, сульфаториннинг организмда тўпланиш хусусияти йўқ. Ҳайвонларга сульфаторинни сурункали киритилишида тажриба давомида уларнинг умумий

ҳолати ўзгармади, интоксикация белгилари аниқланмади, ҳайвонлар ўлими кузатилмади. Терида маҳаллий ўзгаришлар аниқланмади, юнглари тўкилиши ёки яралар бўлмади. Ҳайвонларнинг ташқи кўриниши яхши, юнги силлиқ, ялтироқ, уларнинг озикланиши меъёрида, ҳаракати фаол, ташқи қўзғатувчиларга жавоб реакцияси меъёрида. Таҷрибавий ҳайвонларда тана вазнининг ортиши меъёрида. Гематологик кўрсаткичлар ўзгармаган. Ишқорий фосфатаза, АсАТ, АлАТ ва каталаза ферментлари фаоллиги интакт ҳайвонларникидан фарқланмайди. Сулфапоринни 3 ой давомида 25,0; 250,0 ва 500,0 мг/кг тана вазнига ошқозонга юборилганида бўйрак фаолияти ўзгармади, диурез меъёрида сақланиб қолди. Тадқиқот давомида пешобда ва қонда азот қолдиқлари меъёрида сақланиб қолди, пешобда глюкоза, оксил ва патологик таркибий қисмлар аниқланмади, сийдикнинг кислоталилиги ўзгармади. Сулфапорин 3 ой қўлланилганида аъзо ва тўқималарни гистоморфологик текширувларида патологик ўзгаришлар аниқланмади.

Сулфапорин препаратнинг тери-резорбтив таъсирини аниқланмади. Оқ каламушларнинг терисига бир ва кўп маротаба суртилганда тери юзасида ўзгаришлар, интоксикация белгилари ва ҳайвонлар ўлими кузатилмади. Препаратнинг 0,1 ва 0,01% эритмасини кўзга томизилганида кўзнинг шиллиқ қаватларига салбий таъсир кўрсатмади. Сулфапорин препарати денгиз чўчкаларига 1 мг/кг ва 10 мг/кг миқдорда юборилганида анафилактик шок чақирмади, уларнинг терисига бир ва кўп маротаба аппликация қилинганда терида ўзгаришлар чақирмади. Демак, препарат секин ривожланувчи ўта сезувчанликни ва контакт дерматитлар келтириб чиқармайди.

Янги дори воситаларнинг клиник олди зарарсизлигини текширишда, уларнинг эмбриогенезга таъсирини аниқлаш зарурдир. Ҳомиладор урғочи каламушлар ошқозонига сульфопоринни юборилганида уларнинг умумий ҳолатида ўзгаришлар кузатилмади, тана вазнини ортиши меъёрида сақланиб қолди. Уларда ҳомиладорлик ва туғиш ўзгармади (3-жадвал).

3- жадвал

Сулфапоринни каламушларда ҳомиладорлик кечиши ва уларни ривожланишига таъсири ($M \pm m$; $n=20$)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар ва доза, мг/кг		
	1 гуруҳ, назорат	2 гуруҳ, сульфапорин, 250,0 мг/кг	3 гуруҳ, сульфапорин, 25,0 мг/кг
Урғочи каламушлар сони	20	20	20
Камалушларнинг кўпайиши	9,05±0,54	9,5±0,76	9,5±0,23
1 урғочи каламушларда сарик таналар сони	9,5±0,54	9,1±0,43	9,0±0,54
1 урғочи каламушларда ўлган хомилаларнинг сони	0,5±0,1	0,33±0,14	0,6±0,14
Эмбрионлар ўлими, %			
Имплантациядан олдинги ўлим кўрсаткичи	2,33±0,4	2,0±0,29	2,0±0,2
Имплантациядан сўнги ўлим кўрсаткичи	3,83±0,65	3,0±0,43	3,16±0,58
Эмбрионларнинг умумий яшаши, %	93,7±0,54	93,8±0,58	93,5±0,54
Эмбрионлар вазни, г	2,55±0,07	2,62±0,07	2,48±0,06
Эмбрионлар ўлчами, мм	25,7±0,88	24,6±0,52	25,45±0,54

Имплантациядан олдинги ва кейинги ҳомилаларни ўлими назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмади. Ҳомилаларни макроскопик текширувларида уларнинг ташқи кўринишида салбий ўзгаришлар кузатилмади, тана вазни ва кранио-каудал ўлчамлар меъёрий кўрсаткичлардан фарқланмади. Вильсон ва Даутсон усуллари бўйича ҳомилаларнинг ички аъзоларини ва суяклар ривожланиши ва бошқа кўрсаткичларни текширишлар назорат ва тажрибавий ҳайвонлар орасида фарқни кўрсатмади. Демак, сулфаторин ошқозонга 250,0 ва 25,0 мг/кг миқдорда киритилганида эмбриотоксик ва тератоген хусусиятлари йўқ. Урғочи каламушларнинг репродуктив функциясига сулфаторин салбий таъсир кўрсатмади.

Шундай қилиб, хитозан сулфат билан гиперхолестеринемияни даволашда гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия ва гипербеталипопротеидемияни олдини олади. Бу препарат яллиғланиш жараёнларини камайтиради, ЭТ-1 ва гомоцистеин миқдорини меъёрлаштиради, азот оксиди балансини тиклайди. Ўзининг ижобий фаолияти бўйича гепариндан қолишмайди, гемфибразилдан анчагина юқори. Препарат клиник олди текширувлари талабларига жавоб беради ва Ўзбекистон Республикаси Дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасига гипополидемик дори восита сифатида тавсия этиш мумкин.

ХУЛОСА

«Экспериментал атеросклерозда хитозанни қўллаш имкониятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Гиперхолестеринемияда эндотелиал дисфункцияни келиб чиқиш негизида эндотелиал азот оксидини ишлаб чиқарилишини камайтириш, СРo экспрессияси, эндотелин ва гомоцистеин миқдорини ошириш муҳим ўрин эгаллайди. Уларнинг бундай ўзгариши ЗПЛП ХС миқдорини ошириш ва ЗЮЛП камайтиришга мос келади.

2. Хитозаннинг сулфатланган шакли атерогенез ривожланиш ҳавфини камайтиради, бу қон зардобиди умумий ва ЗПЛП ХС миқдорини камайтириш билан исботланади. Хитозаннинг сулфатланган шаклини гипохолестеринемик хусусияти гемфибразилникидан юқори.

3. Хитозаннинг сулфатланган шакли эндотелин-1, СРo ва гомоцистеин юқори миқдорини камайтиради, eNOS фаоллигини ва азот оксиди миқдорини оширади. Бу унинг гипополидемик хоссаси билан мос келади ва бу кўрсаткичлар гемфибразилникига нисбатан юқоридир.

4. Хитозаннинг сулфатли хосиласи захарлилиги кам бўлган бирикмалар қаторига киради, кумулятив, тери-резорбтив ва маҳаллий-таъсирловчи хоссалари йўқ. Шунингдек эмбриотоксик ва тератоген таъсири йўқ, ҳайвонларнинг репродуктив функциясига салбий таъсир кўрсатмайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

КУТЛИКОВА ГУЗАЛХОН МАХАМАДЖОНОВНА

**ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХИТОЗАНА ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**

03.00.01 – Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2PhD/Tib184.

Диссертация выполнена в Андижанском медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Иноятова Фируза Хидоятовна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор
(Казахстан)

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Самаркандский Государственный
медицинский институт**

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Разового научного совета DSc.27.06.2017.tib.30.03 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109 г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Зал заседания 4-го этажа, 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за №___). (Адрес: 100109 г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-й учебный корпус, «Б» крыло, 1-го этажа, 7-ой комната. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.

(Протокол рассылки №___ от «___» _____ 2018 года).

Г. И. Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

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

Р.А. Сабирова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сердечнососудистые заболевания и, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются среди ведущих причин потери трудоспособности и смертности населения во всем мире. В последние годы появилось много новых данных, позволивших значительно расширить представления о патогенезе атеросклероза¹. В настоящее время изучению клеточно-молекулярных основ эндотелиальной дисфункции уделяется большое внимание. В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает адекватную вазодилатацию, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительному процессу². Это позволило совершенствовать фармакотерапию атеросклероза. Отмечается широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, высокий риск развития различных осложнений и, как следствие ухудшение социально-экономического состояния больных. Это диктует необходимость развития химико-фармацевтической промышленности, направленной на разработку и внедрение в медицинскую практику дешевых, импортозамещающих, не обладающих побочными действиями эффективных гиполипидемических и гипокоагулянтных препаратов из местного сырья. Вышеуказанные, а также широкая распространенность получения кокон из тутового шелкопряда в республике определяет актуальность избранного направления.

В мире проводятся ряд научных исследований по оценке эффективности применения хитозана при экспериментальном атеросклерозе. Однако, молекулярные механизмы дисфункции эндотелия, роль нарушений взаимосвязи гиперлипотеинемии, гипергомоцистеинемии и увеличения уровня С-реактивного белка при экспериментальном атеросклерозе и эффективность их коррекции производными хитозана не исследованы. Для внедрения производных хитозана в качестве гиполипидемического препарата необходимо проведение доклинических исследований. Для предупреждения развития различных патологий, совершенствования тактики лечения и уменьшения осложнений важная роль принадлежит внедрению в клиническую практику новых современных высокоинформативных методов диагностики.

За годы независимости в нашей стране осуществлены широкомасштабные меры по реализации одной из важнейших задач нашего государства в области социальной политики – охране и укреплению здоровья населения, повышению качества медицинской помощи. В 5 основных приоритетных направлениях стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, указаны мероприятия по

¹ Чазова Е.И., Заболевания сердечно-сосудистой системы. - М. Т.3., 2014. С.- 26-33.

² Калинин Р.Е., Эндотелиальная дисфункция и способы его коррекции при облитерирующем атеросклерозе. - М. 2014. С-152.

повышению качества оказания медицинской помощи «... повышение качества оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения, реформирование системы скорой и экстренной медицинской помощи населению, защиты здоровья матери и ребенка...»³. Решение этих задач неразрывно связано с применением в медицинской практике научно-технических достижений, новых инновационных технологий, современных средств диагностики и лечения сердечнососудистых заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановления Президента РУз за номером №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время в мире проводятся исследования по созданию гиполипидемических препаратов и их внедрению в клинику. Патогенез атеросклероза довольно сложный, однако важную роль в этом процессе принадлежит дислипидемии, запускающий каскадный механизм воспаления. Поэтому важная роль в разработке лечебных мероприятий принадлежит снижению уровня холестерина и других насыщенных жиров. В последние годы уделяется пристальное внимание природным биodeградирующим соединениям, в частности хитозану и его производным. В Институте химии и физики полимеров АН РУз под руководством академика С. Ш. Рашидовой разрабатываются различные производные хитозана (Рашидова С.Ш. и соавт., 2012, 2006). Хитозан обладает противовоспалительным и антимикробным действием, восстанавливает иммунологическую реактивность организма и пролиферативные процессы в органах иммунитета. Он предотвращает накопление липидов в кишечнике, является безвредным для органов и тканей человека, его можно считать перспективным липотропным энтеросорбентом (Вржинская О.В. и др., 2005). Однако механизм гиполипидемического действия хитозана не расшифрованы, что определяет необходимость проведения комплексных исследований молекулярных механизмов его гиполипидемического действия.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-

³Ўзбекистон Республикаси президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Стратегияси тўғрисида фармони»

исследовательской работы Андижанского государственного медицинского института в рамках темы: «Пути коррекции дисфункции эндотелия при атеросклерозе».

Цель исследования: изучение молекулярных механизмов дисфункции эндотелия при атеросклерозе и возможность коррекции выявленных нарушений сульфатированным производным хитозана.

Задачи исследования:

установить взаимосвязь дисфункции эндотелия сосудов с гиперлипидемией, гипергомоцистеинемией, уровнем СРБ при экспериментальном атеросклерозе;

выяснить механизм гипополипидемического действия производного хитозана на модели экспериментального атеросклероза;

доказать эффективность применения сульфата хитозана в коррекции дисфункции эндотелия на модели экспериментального атеросклероза;

провести доклинические исследования сульфата хитозана для представления препарата в Государственный центр экспертизы и стандартизации медицинских материалов и медицинской техники республики Узбекистан.

В качестве объекта исследования использовано новое соединение сульфопарин (сульфатированное производное хитозана, выделенного из коконов тутового шелкопряда), экспериментальные животные (кролики, крысы, морские свинки).

Предметом исследования считается определение гипополипидемических свойств сульфатированной формы хитозана, коррекция дисфункции эндотелия и изучение токсикологических характеристик препарата.

Методы исследований. При выполнении работы использованы современные биохимические, иммуноферментные, токсикологические и статистические исследования, соответствующие поставленным задачам.

Научная новизна исследования.

углублены молекулярные механизмы развития атеросклероза, доказана роль СРБ, гомоцистеина, эндотелина и оксида азота в формировании атеросклеротических бляшек;

впервые установлены молекулярные механизмы гипополипидемического и гипохолестеринемического действия сульфатированного производного хитозана, выделенного из отходов тутового шелкопряда;

доказана высокая эффективность применения сульфатированного производного хитозана в коррекции дисфункции эндотелия сосудов при экспериментальном атеросклерозе;

доказано отсутствие токсических, аллергических, сенсibilизирующих, эмбриотоксических и тератогенных свойств сульфата хитозана.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

углубляет патогенез атеросклероза, значимость дисфункции эндотелия в усугублении атеросклеротических изменений в сосудах;

выяснены биохимические механизмы гиполипидемического и гипохолестеринемического действия хитозана сульфата, в коррекции дисфункции эндотелия;

проведена доклиническая апробация лекарственного препарата сульфопарин;

результаты доклинических исследований позволяют представить препарат сульфопарин в Главное Управление РУз по контролю качества медицинских материалов и медицинского оборудования для получения разрешения на клинические исследования в качестве гиполипидемического препарата при различных типах дислипидемиях.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных, а также биохимическими и статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что в формировании дисфункциональных состояний эндотелиоцитов ведущая роль принадлежит не только гиперхолестеринемии, но и белкам острой фазы и гомоцистеину, а также нарушению их корреляционных взаимосвязей, накопление которых повреждает эндотелиоциты и прогрессирование атеросклероза.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработан препарат, обладающий выраженным гипохолестеринемическим действием. Препарат не обладает токсическими, кумулятивными, алергизирующими, тератогенными и эмбриотоксическими свойствами, по токсикологическим классификациям лекарственных препаратов сульфопарин относится к классу препаратов слабыми токсикологическими свойствами (класс IV) и позволяют рекомендовать его в Государственный центр экспертизы и стандартизации медицинских материалов и медицинской техники республики Узбекистан в качестве гиполипидемического средства. Внедрение данного препарата в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения гиперхолестеринемических состояний, снизить себестоимость лечения и обладает импортозамещающим свойством.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по изучению молекулярных основ гипохолестеринемического, гиполипидемического действия хитозана при экспериментальном атеросклерозе позволили:

Утверждено методические рекомендации «Доклинические экспериментальные исследования лекарственного препарата Сульфопарин» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н/2 от 5.01.2018 года). Применение сульфопарина при экспериментальном атеросклерозе позволило

снизить уровень холестерина, гомоцистеина, эндотелина-1, СРБ и повысить содержание оксид азота в сыворотке крови, что способствовало предотвращению прогрессирования атеросклеротических изменений в сосудах;

Научные исследования по оценке эффективности применения хитозана при экспериментальном атеросклерозе внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в научную деятельность межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии и фундаментальной научной лаборатории Ташкентского фармацевтического института (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-з/75 от 10.05.2018 года).

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных научных результатов диссертаций 9 статей, в частности, 8 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведенных исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследований, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложено научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, внедрение результатов исследований в практику, а также приведены сведения по опубликованным работам и составу диссертации.

В первой главе диссертации **«Экспериментальная гиперхолестеринемия и методы ее коррекции»** приводятся основные сведения о развитии атеросклероза, механизм развития дисфункции эндотелия и физико-химические свойства хитозана и его производных.

Во второй главе диссертации **«Характеристика экспериментального материала и методы исследования»** представлены материал и методы исследования. В работе использовано сульфатированное производное хитозана (условное название сульфопарин), который был синтезирован в институте физики и химии АН РУз под руководством академика АН С. Ш. Рашидовой и был любезно представлен с.н.с., к.х.н. Р. Ю. Милушевой. В качестве препарата сравнения использован гемфибразил и гепарин.

Для решения поставленных задач проведены эксперименты на 46 кроликах породы Шиншилла средней массой 2,5-3,0 кг, содержащихся на стандартном режиме питания. Экспериментальная гиперхолестеринемия вызвана введением внутрижелудочно через зонд растворенного холестерина в подсолнечном масле в дозе 0,2 г на 1 кг массы тела ежедневно в течение 3 месяцев. Через 2 месяца от начала эксперимента кролики были разделены на 5 группы: 1 группа – интактная (6 кролика), которым через ротовую полость ежедневно вводили растительное масло по 1,0 мл/кг; 2 группа ГХС+Н₂О – контрольная (8 кролика); 3 группа ГХС+гемфибразил по 100 мг/кг (8 кроликов); 4 группа ГХС+сульфата хитозана по 25 мкг/кг (8 кролика); 5 группа – ГХС+сульфата хитозана по 50 мкг/кг (8 кролика); 6 группа ГХС+гепарин по 15 ед/кг (8 кролика). Лечение проводили в течение 1 месяца на фоне продолжающегося введения холестерина. Действие препаратов исследовано в динамике: через 1 и 2 месяца от начала опыта и после одного месяца введения препаратов. Полученные результаты сравнивали показателями контрольной и интактной групп.

При изучении токсикологических характеристик мы исходили из утвержденных рекомендаций (Хабриев Р.У., 2005). Исследования проведены на различных видах лабораторных животных обоего пола: на 80 белых мышах, 212 белых крысах, 20 морских свинках и 27 кроликах.

Биохимические исследования были проведены совместно с.н.с. ЦНИЛ ТМА, к.м.н. А. С. Комариным. Для исследования были взяты кровь из ушной вены кроликов после 12 часового голодания. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерина в его транспортных формах: холестерин в липопротеидах очень низкой (ХС ЛПОНП), низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, содержание триглицеридов (ТГ), содержание СРб на автоматизированном биохимическом анализаторе Нумап фирмы «Нумап» (Германия) с помощью специальных наборов реактивов и программ. На основании полученных данных рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1995). О наличии дисфункции эндотелия судили по уровню эндотелиина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина, которые определяли иммуноферментным методом с использованием реактивом фирмы «ELIZA»; содержанию оксида азота (NO) (Голиков П. П. и соавт., 2000); нитратредуктазной активности (НР) (Вавилова Т. П. и соавт., 1991). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики, используя программы Microsoft Excel. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Некоторые механизмы дисфункции эндотелия в динамике развития экспериментального атеросклероза»** представлены результаты исследования роли дисфункции эндотелия в развитии сосудистых поражений при гиперхолестеринемии. У кроликов при экзогенном введении холестерина отмечается развитие дислипотеидемии III типа. Экспериментальный атеросклероз характеризовался повышением

содержания ТГ, ОХС, ХСЛПНП и ХС ЛПОНП фоне снижения ХС ЛПВП. Изменения показателей липидного спектра сыворотки крови прогрессивно возрастали по мере удлинения продолжительности введения экзогенного холестерина с резким увеличением коэффициента атерогенности. Эти данные указывают на необходимость учета их влияния на сосудистую стенку и формирования ее дисфункции.

В последние годы рассматривается воспалительная теория атеросклероза. Аттрактантами для воспалительных клеток являются отложения в сосудах самих ЛПНП, которые могут регулировать экспрессию генов для колониестимулирующего фактора макрофагов. Определение СРб у кроликов в динамике гиперхолестеринемии показало его увеличение до $13,50 \pm 0,57$ ($P < 0,001$); $19,00 \pm 0,96$ ($P < 0,001$) и $21,88 \pm 0,64$ ($P < 0,001$) мкг/л, соответственно срокам через 2 и 3 месяца от начала введения токсиканта при значении этого показателя у интактных кроликов $5,17 \pm 0,40$ мкг/мл. Выявлены сильные положительные корреляционные связи между содержанием СРб и ОХС ($r=0,61$), ХС ЛПНП ($r=0,60$) и сильные отрицательные связи с уровнем ХС ЛПВП ($r=-0,84$). В связи с этим, на наш взгляд, повышение концентрации СРб необходимо рассматривать как ранний признак атеросклероза.

Сильнейшим вазоконстриктором эндотелиального происхождения является ЭТ-1, высокая активность которого играет роль в усугублении дисфункции эндотелия. Исследование его содержания в сыворотке крови кроликов с гиперхолестеринемией показало прогрессивное увеличение по мере усугубления патологического процесса: возрастает в 1,34 ($P < 0,001$); 2,14 ($P < 0,001$) и 2,66 ($P < 0,001$) раза, соответственно, относительно значений интактных кроликов. Математический анализ корреляционных связей между содержанием ЭТ-1 и уровня ОХС показало наличие положительной корреляции ($r=0,64$), ХС ЛПНП - средней положительной связи ($r=0,63$), положительной связи с гипертриглицеридемией ($r=0,51$) и отрицательной связи с уровнем ХС ЛПВП ($r=0,36$).

В последнее время появились данные о ведущей роли гомоцистеина в развитии атеротромбоза. Для выяснения роли гомоцистеина в нарушении функционирования эндотелия мы определили его содержание в сыворотке крови у кроликов с гиперхолестеринемией. При этом было установлено прогрессивное повышение уровня гомоцистеина: увеличение в 1,72 ($P < 0,01$); 2,33 ($P < 0,001$) и 2,89 ($P < 0,001$) раза, соответственно срокам введения холестерина 1, 2 и 3 месяца. Учитывая, что гипергомоцистеинемия усиливает захват эндотелиоцитами ЛПНП, представляло интерес исследование взаимосвязи между этими показателями. У кроликов с гиперхолестеринемией выявлена сильная положительная корреляция между уровнями ЭТ-1 и гомоцистеина ($r=0,84$), что, на наш взгляд, свидетельствует о взаимозависимости этих показателей с повреждением эндотелия и развитием её дисфункции. Также установлена сильная положительная связь

гомоцистеина с уровнем СРб ($r=0,88$), свидетельствуя о ведущей роль воспаления в повреждении эндотелия.

Наиболее существенную роль в осуществлении сосудистым эндотелием своих функций играет NO-эргическая система. В ходе развития патологии сосудистой системы нарушается внутриклеточная передача сигнала в системе синтеза NO_x при участии eNOS. Проведенные в этом плане исследования показали достоверное уменьшение содержания конечных продуктов оксида азота, выраженность которого соответствовала прогрессированию гиперхолестеринемии: в 1,29 ($P<0,001$); 1,53 ($P<0,001$) и 2,11 ($P<0,001$) раза, соответственно срокам через 1, 2 и 3 месяца от начала эксперимента. Анализ активности нитратредуктазы (НР), участвующего в биопревращении оксида азота, показал тенденцию к ее повышению к концу 1-го месяца, тогда как на 60-е и 90-е сутки введения она возрастает в 1,3 ($P<0,01$) и 1,76 ($P<0,001$) раза. Математический анализ корреляционных связей между содержанием конечных продуктов оксида азота и уровня ОХС, а также ХС ЛПОНП показал наличие слабой отрицательной корреляции ($r=-0,24$ и $r=-0,20$), ХС ЛПНП - средней отрицательной связи ($r=-0,56$), положительной связи ХС ЛПВП ($r=0,48$). Установлены наличие отрицательной связи уровня оксида азота с уровнем ЭТ-1 ($r=-0,33$) и гомоцистеина ($r=-0,68$), с высоким содержанием СРб ($r=-0,36$). Следует сказать, что у кроликов с гиперхолестеринемией выявлена слабая положительная корреляция между уровнями ОХС, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП с активностью НР, сильная положительная связь с уровнем ЭТ-1 ($r=0,68$) и гомоцистеинемия ($r=0,83$), что, на наш взгляд, свидетельствует взаимозависимости нарушений нитрергической системы с повреждением эндотелия и развитием ее дисфункции. Вместе с тем нами установлена сильная положительная связь гомоцистеина с уровнем СРб ($r=0,88$), свидетельствуя о ведущей роль воспаления в повреждении эндотелия.

На основании полученных данных можно предположить следующую схему взаимосвязи гиперхолестеринемии с развитием воспалительного процесса, и как следствие развития дисфункции эндотелия (рис.1.). На наш взгляд, в механизме дисфункции эндотелия при гиперхолестеринемии лежат взаимообусловленные изменения СРб, ЭТ-1, гомоцистеина и выработки оксида азота, выраженность которых зависела от содержания ОХС, ХС ЛПНП, т.е. сквенджированные модифицированные ЛПНП изменяют функцию эндотелия, снижая ее синтетические функции. Несомненно, дефицит оксида азота в сыворотке крови сопровождается неполноценным функционированием механизмов, направленных на регулирование функциональной активности не только эндотелия сосудов, но и форменных элементов крови, способствуют запуску соответствующих эндотелиальных механизмов по принципу обратной связи, что отрицательно сказывается на течении и исходе изучаемой патологии. Это обстоятельство требует учета выявленных нами нарушений в выборе стратегии и тактики лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза.

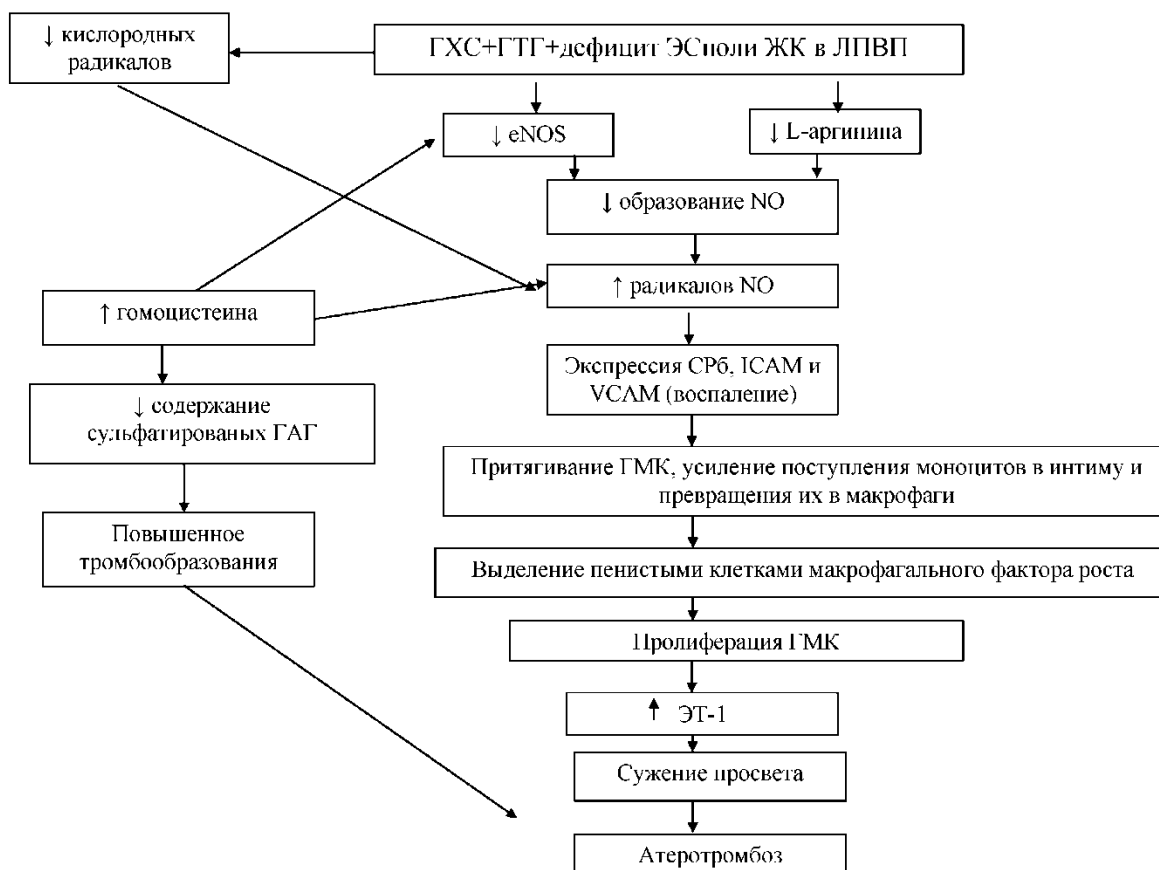


Рис.1. Взаимосвязи ГХС и дисфункции эндотелия

В четвертой главе диссертации «Влияние производных хитозана на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии» представлены результаты различных видов ее коррекции. Проведенные исследования показали, что введение гемфибрила приводит к снижению уровня ТГ в 1,39 раза ($P<0,05$) относительно значений контрольной группы, но сохраняется выше значений интактных кроликов в 1,57 раза ($P<0,01$) (табл. 1).

Гепарин существенно (в 3,66 раза, $P<0,001$) снижал высокий уровень ТГ, что видимо, было связано с резкой активизацией липопротеидлипазы. Сульфат хитозан в дозах 25 и 50 мкг/кг снижал высокий уровень ТГ в 2,27 ($P<0,001$) и 3 раза ($P<0,001$). Действие нового препарата существенно не отличалось от гепарина и значительно (в 1,64 и 2,16 раза, $P<0,001$) превосходило показатели группы животных, получавших гемфибрил.

Используемые препараты оказывали также корригирующее влияние на высокий уровень ОХС и в его транспортных формах. Гемфибрил, гепарин и сульфат хитозана в дозах 25 и 50 мкг/кг снижали уровень ОХС в 1,67 ($P<0,001$), 2,18 ($P<0,001$), 2,17 ($P<0,001$) и 2,24 ($P<0,001$) раза относительно значений контрольной группы. Если уровень ОХС при использовании гемфибрила сохранялся выше нормативных значений, то при применении гепарина и сульфата хитозана приблизился к значениям интактных кроликов. Содержание ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП статистически значимо снизилось в 1,38 ($P<0,05$) и 2,06 ($P<0,001$) раза в группе животных, леченных

гемфибрилом, в 3,65 и 3,2 раза ($P<0,001$) – при применении гепарина, в 2,25 ($P<0,001$) и 3,53 раза ($P<0,001$) – при введении сульфата хитозана в дозе 25 мкг/кг, в 3 ($P<0,001$) и 3,9 раза ($P<0,001$) – в дозе 50 мкг/кг. Содержание ХС ЛПВП статистически значимо возросло, особенно при применении гепарина и сульфата хитозана. Такие изменения способствовали значительному снижению риска развития атеросклероза, что проявлялось в снижении коэффициента атерогенности до $3,05\pm 0,17$; $1,54\pm 0,11$; $1,34\pm 0,06$ и $1,13\pm 0,06$, соответственно в группах, получавших гемфибрил, гепарин и сульфат хитозана в дозах 25 и 50 мкг/кг, соответственно, при значении этого показателя у контрольных и интактных животных $8,75\pm 0,91$ и $1,46\pm 0,10$.

Таблица1

Динамика изменения содержания общего холестерина и холестерина в его транспортных формах при экспериментальной гиперхолестеринемии на фоне лечения ($M\pm m$; $n=6-8$)

Группы, сроки (мес.)	Показатели холестерина, ммоль/л			
	ОХС	ХС ЛПОНП	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Интактная	$4,00\pm 0,08$	$0,315\pm 0,008$	$2,05\pm 0,09$	$1,64\pm 0,05$
ГХС+H ₂ O	$9,19\pm 0,16^a$	$0,686\pm 0,028^a$	$7,49\pm 0,24^a$	$1,02\pm 0,13^a$
ГХС+гемфибрил	$5,51\pm 0,09^{a,b}$	$0,496\pm 0,015^{a,b}$	$3,63\pm 0,06^{a,b}$	$1,38\pm 0,07^{a,b}$
ГХС+гепарин	$4,21\pm 0,22^{b,v}$	$0,188\pm 0,009^{a,b,v}$	$2,34\pm 0,24^{b,v}$	$1,68\pm 0,11^{b,v}$
ГХС+сульфапорин 25 мкг/кг	$4,24\pm 0,08^{b,v}$	$0,305\pm 0,007^{b,v}$	$2,12\pm 0,08^{b,v}$	$1,82\pm 0,03^{b,v}$
ГХС+сульфапорин 50 мкг/кг	$4,10\pm 0,07^{b,v}$	$0,229\pm 0,002^{b,v}$	$1,92\pm 0,04^{b,v}$	$1,92\pm 0,04^{b,v}$

Примечание: в табл. 1, 2, 3 – а – различия достоверны по отношению к интактным кроликам, б – различия достоверны по сравнению с показателями кроликов, не получавших лечение, в – леченных гемфибрилом.

Таким образом, новый отечественный препарат с условным названным сульфопарин, оказался эффективным гиполлипидемическим препаратом и наиболее оптимальной его дозой является 25 мкг/кг.

Применение гемфибрила, гепарина, сульфата хитозана в дозах 25 и 50 мкг/кг способствовало снижению содержания СРб в сыворотке крови кроликов с гиперхолестеринемией в 1,46 ($P<0,05$); 3,89 ($P<0,001$); 3,72 ($P<0,001$) и 4,16 ($P<0,001$) раза, относительно значений нелеченной группы животных (табл.2.). Видимо, это было обусловлено повышенным поступлением холестерина в ЛПВП вследствие активизации ЛХАТ и переносу в печень. Захват излишков холестерина приводит к улучшению функциональной активности эндотелия и восстановлению выработки

простагличенов, заметному снижению провоспалительных цитокинов и тромбоксана, повышающих воспалительные реакции в клетках.

Таблица 2

Содержание СРБ, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне лечения ($M \pm m$; $n=6-8$)

Группы, сроки (мес.)	Показатели		
	СРБ, мкг/мл	Эндотелин-1, пг/мл	Гомоцистеин, пг/мл
Интактная	5,17±0,40	0,291±0,010	3,46±0,25
ГХС+Н ₂ O	21,88±0,64 ^а	0,772±0,060 ^а	9,99±0,17 ^а
ГХС+гемфибразил	15,00±1,87 ^{а,б}	0,328±0,016 ^б	6,96±0,32 ^{а,б}
ГХС+гепарин	5,63±0,18 ^{б,в}	0,269±0,015 ^{б,в}	5,09±0,17 ^{а,б,в}
ГХС+сульфапорин 25 мкг/кг	5,88±0,44 ^{б,в}	0,311±0,018 ^{б,в}	5,77±0,28 ^{а,б,в}
ГХС+сульфапорин 50 мкг/кг	4,75±0,45 ^{б,в}	0,253±0,016 ^{а,б,в}	4,58±0,23 ^{а,б,в}

Экспериментальная фармакотерапия гиперхолестеринемии подавляла выработку мощного хемоаттрактанта и вазоконстриктора – эндотелина-1. Так, при использовании гемфибразила, гепарина и сульфата хитозана в дозах 25 и 50 мкг/кг высокий уровень ЭТ-1 снижался в 2,35 ($P<0,001$); 2,87 ($P<0,001$); 2,48 ($P<0,001$) и 3,05 ($P<0,001$) раза относительно значений нелеченной группы животных. По сравнению с гемфибразилом действие гепарина и сульфата хитозана проявлялось более выражено. Наряду с этим нами выявлено снижение высоких значений гомоцистеина при использовании гемфибразила в 1,43 ($P<0,01$) раза, тогда как при использовании гепарина, сульфата хитозана в дозах 25 и 50 мкг/кг это снижение составило 1,96 ($P<0,001$); 1,73 ($P<0,001$) и 2,18 ($P<0,001$) раза, соответственно относительно значений контрольной группы животных. При этом его значения сохранялись выше нормативных показателей во всех группах, особенно при применении гемфибразила. Отмечены положительные сдвиги и в NO-эргической системе, проявляющейся увеличением уровня конечных продуктов оксида азота (NO₂ и NO₃) в 1,18 раза ($P>0,05$); 2,26 ($P<0,001$); 1,56 ($P<0,01$) и 2,26 ($P<0,001$) раза, соответственно в группах, получавших гемфибразил, гепарин и сульфат хитозана в различных дозах. При этом высокая активность НР у кроликов с гиперхолестеринемией под воздействием вышеперечисленных препаратов снижалась в 1,2 ($P>0,05$); 1,7 раза ($P<0,01$); 1,64 ($P<0,01$) и 2,05 ($P<0,001$) раза относительно значений нелеченной группы животных. Таким образом, экспериментальная фармакотерапия гиперхолестеринемии сульфатом хитозана способствует снижению гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипербеталипопротеидемии (рис.2.).

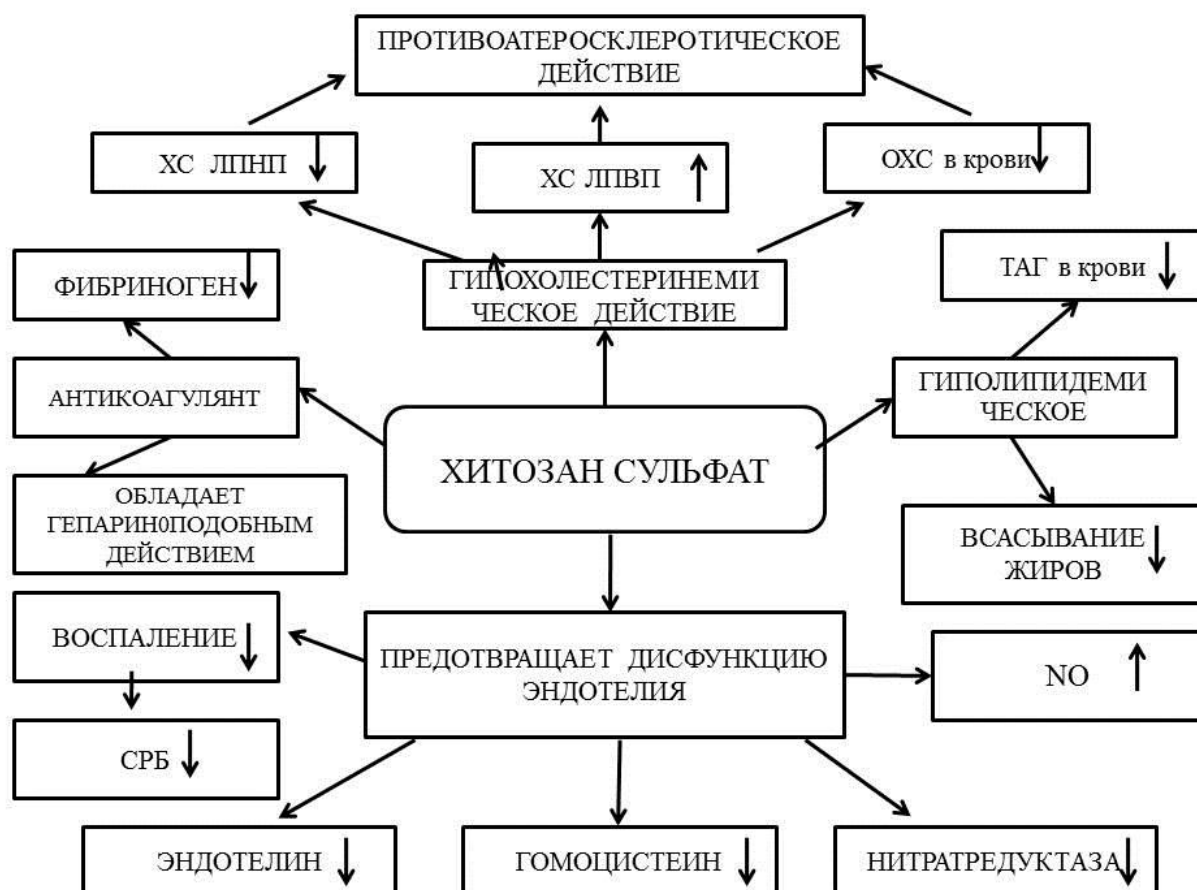


Рис.2. Влияние хитозана на экспериментальный атеросклероз

Наряду с этим препарат снижает воспалительные процессы, высокие значения ЭТ-1 и гомоцистеина, восстанавливает баланс в системе оксида азота. По своей активности он не уступает гепарину, значительно превосходит гемфибразил.

В пятой главе диссертации «Доклинические экспериментальные исследования лекарственного препарата» приведены результаты доклинических исследований нового препарата сульфопарин. Определены максимально-переносимая доза препарата на уровне 1000 мг/кг м.т. и абсолютно-смертельная доза - на уровне 3000 мг/кг. Средне-смертельная доза (ЛД₅₀) препарата «сульфопарин» составила 2150 (2425,4 + 1874,6) мг/кг. Следовательно, по классификации лекарственных средств по токсичности препарат «сульфопарин» относится к малотоксичным веществам (IV класс).

Изучение кумулятивных свойств сульфопарина было проведено по Лиму, позволяющее оценить не только кумуляцию, но и привыкание. Проведенные исследования показали, что $K_k > 1$ - привыкание; $K_k < 1$ - кумуляция, соответственно. Следовательно, сульфопарин не обладает кумулятивным действием. За время эксперимента общее состояние опытных животных не нарушалось, симптомов интоксикации не выявлено, гибели животных не было. На коже местных изменений не обнаруживалось, мест очагового облысения и язв не отмечалось. Статистически значимых

отставаний прироста массы тела у всех опытных животных по сравнению с контрольными показателями не установлено. Гематологические показатели существенно не изменялись. Активность ферментов щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ и каталазы в крови не отличались от контрольных значений. Состояние азотистого обмена, критерием которого служит содержание мочевины в крови, не имело отклонений от контроля. Сахар и белок в моче как в опытной, так и контрольной группах отсутствовали в течение всего эксперимента. Через 3 месяца после в/ж введения сульфопарина в дозах 25,0; 250,0 и 500,0 мг/кг массы тела диурез, кислотность мочи во всех изученных группах не изменилась в течении всего опыта. На основании сравнительного гистоморфологического исследования органов и тканей контрольных и подопытных животных можно сделать заключение о том, что многократное внутрижелудочное воздействие в течение 3-х месяцев сульфопарина, не вызывает патологических изменений. Оценка кожно-резорбтивного действия препарата «сульфопарин» показала отсутствие данного эффекта. При одно- и многократном нанесении на кожу белых крыс препарат «сульфопарин» не вызывает раздражения кожных покровов, симптомов интоксикации и гибели животных, что позволило утверждать об отсутствии местно-раздражающего действия при длительном применении. Препарат не обладал раздражающим действием на слизистые оболочки глаза, не вызывал анафилактический шок.

Таблица 3

Влияние Сульфопарина на течение беременности и внутриутробное развитие плодов у крыс ($M \pm m$; $n=20$)

Показатели	Группы животных/дозы, мг/кг		
	1 группа, контрольная	2 группа, сульфопарин, 250,0 мг/кг	3 группа, сульфопарин, 25,0 мг/кг
Число самок в опыте	20	20	20
Плодовитость самок	9,05±0,54	9,5±0,76	9,5±0,23
Число желтых тел на 1 самку	9,5±0,54	9,1±0,43	9,0±0,54
Число мертвых и резервированных плодов на 1 самку	0,5±0,1	0,33±0,14	0,6±0,14
Гибель эмбрионов в %			
Доимплантационная	2,33±0,4	2,0±0,29	2,0±0,2
Постимплантационная	3,83±0,65	3,0±0,43	3,16±0,58
Общая выживаемость эмбрионов, %	93,7±0,54	93,8±0,58	93,5±0,54
Масса эмбрионов в г	2,55±0,07	2,62±0,07	2,48±0,06
Размер эмбрионов в мм	25,7±0,88	24,6±0,52	25,45±0,54

Плодовитость самок в опытных группах примерно равноценна по сравнению с контролем (табл. 3). Статистической разницы в выживаемости и гибели плодов до имплантации и после имплантации в изученной группе

животных не обнаружено. Сульфопарин при в/ж введении в дозах 250,0 и 25,0 мг/кг не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами. Опыты показали, что введение сульфопарина не влияло на сроки родов. Так, у крыс, получавших препарат и у контрольных, этот срок составил 20-21 день. Во время введения препарата состояние и поведение крыс не отличалось от контрольной группы. Масса тела беременных крыс, получавших сульфопарин, увеличилась в среднем на 46,6% по отношению к исходному. Такое же увеличение массы тела беременных крыс наблюдали и в контроле. Репродуктивная функция белых крыс при в/ж введении сульфопарина в дозе 250,0 мг/кг не отличалась от контрольных показателей.

Таким образом, экспериментальная фармакотерапия гиперхолестеринемии сульфатом хитозана способствует снижению гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипербеталипопротеидемии. Наряду с этим препарат снижает воспалительные процессы, высокие значения ЭТ-1 и гомоцистеина, восстанавливает баланс в системе оксида азота. По своей активности он не уступает гепарину, значительно превосходит гемфибразил. Препарат соответствует всем требованиям доклинических исследований и может быть представлен в Государственный центр экспертизы и стандартизации медицинских материалов и медицинской техники республики Узбекистан в качестве гиполипидемического средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Возможность использования хитозана при экспериментальном атеросклерозе» представлены следующие выводы:

1. В основе развития дисфункции эндотелия при гиперхолестеринемии важную роль играют уменьшение синтеза эндотелиального оксида азота, экспрессия СРБ, повышенная продукция эндотелина и гомоцистеина. Уровень их коррелирует с высокими значениями холестерина в липопротеинах низкой плотности и низким уровнем ХС в ЛПВП.

2. Сульфатированная форма хитозана уменьшает риск развития атерогенеза, что подтверждается низкими значениями общего холестерина и холестерина в липопротеинах очень низкой и низкой плотности. По своей эффективности сульфатированная форма хитозана превосходит гемфибразил.

3. Сульфатированная форма хитозана снижает высокий уровень эндотелина-1, гомоцистеина и СРБ, повышает активность eNOS и содержание оксида азота. Это совпадает с его выраженными гиполипидемическими свойствами. Действие изученных препаратов превосходит классический гиполипидемический препарат гемфибразил.

4. Сульфатированная форма хитозана относится к препаратам малотоксичным, не обладает кумулятивным, кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием. Не оказывает отрицательного эмбриотоксического и тератогенного эффекта, не влияет на репродуктивную функцию экспериментальных животных.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

KUTLIKOVA GOZALHON MAXAMMADJONOVNA

**POTENTIAL USE OF CHITOSAN IN EXPERIMENTAL
ATNEROSCLEROSIS**

03.00.01 – Biochemistry

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

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2PhD/Tib184.

The doctoral dissertation is carried out at Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (uzbek, russian, English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and informative- educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific Leader:

Inoyatova Firuza Hidoyatovna
Doctor of biological sciences, professor

Official opponents:

Ishigov Ibragim Agayevich
Doctor of Medicine, professor (Kazakhstan)

Haybulina Zarina Ruslanovna
Doctor of Medicine

The Leading organization:

Samarkand State Medical Institute

The defence will take place on «____» _____ place 2018 at _____ at the meeting of one – time Scientific council of DSc 27.06.2017.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi st., 2. Meeting hall 4th floor in 1st educational building of Tashkent Medical Academy Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Full text of the dissertation is available in Information – Resource center of the Tashkent medical academy (it is registered by № _____ Address: 100109 Tashkent, Farabi st., 2, TMA, 2nd educational building, «B» section, ground floor, room 7. Phone/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out: «____» _____ 2018

(Protocol of maining № ____ from «____» _____ 2018).

G.I Shaykhova

Chairman of the one time scientific
council on awarding academic degrees,
Doctor of sciences, professor

N.J. Ermatov

Scientific secretary of one time scientific
council on awarding academic degrees,
doctor of medicine, associate professor

R.A.Sabirova

Chairman of the one-time Scientific seminar
under the one-time Scientific council awarding
scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the PhD)

The aim of the research: to study the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in atherosclerosis and the possibility of correcting the revealed violations of sulphated chitosan derivative.

The object of the research. A new compound, sulphaporin (sulfated derivative of chitosan isolated from silkworm cocoons), experimental animals (rabbits, rats, guinea pigs) was used.

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

the molecular mechanisms of atherosclerosis development have been deepened, the role of SRb, homocysteine, endothelin and nitric oxide in the formation of atherosclerotic plaques has been proved;

molecular mechanisms of hypolipidemic and hypocholesterolemic action of the sulfated derivative of chitosan, isolated and waste of the silkworm have been established for the first time;

high efficiency of sulfated chitosan derivative in correction of vascular endothelial dysfunction in experimental atherosclerosis;

the absence of toxic, allergic, sensitizing, embryotoxic and teratogenic properties of chitosan sulfate has been proved.

Implementation of the research results. Based on the obtained results on the study of the molecular basis of the hypocholesterolemic, lipid-lowering effect of chitosan in experimental atherosclerosis:

Approved methodical recommendations "Preclinical experimental studies of the drug Sulfaporin" (approved by the Ministry of Health No. 8n/2 from 5.01.2018). The use of sulfaporin in experimental atherosclerosis allowed to lower the level of cholesterol, homocysteine, endothelin-1, CPb and to increase the content of nitric oxide in blood serum, which helped to prevent the progression of atherosclerotic changes in the vessels;

Scientific research into the effectiveness of chitosan in experimental atherosclerosis has been introduced into practical public health, in particular, the scientific activity of the intercollegiate research laboratory of the Tashkent Medical Academy and the fundamental scientific laboratory of the Tashkent Pharmaceutical Institute (approved by the Ministry of Health No. 8n-z/75 of 10.05. 2018).

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Кутликова Г.М. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфопорина // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Тошкент, 2011. – № 3. – С. 19-22. (14.00.00; 13).

2. Кутликова Г.М. Влияние сульфопорина на уровень гомоцистеина у кроликов с гиперхолестеринемией // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Тошкент, 2012. – №3. – С. 21-23. (14.00.00; 3).

3. Кутликова Г.М. Изменение показателей липидного спектра крови и уровень эндотелина-1 в динамике развития экспериментальном атеросклерозе // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2012. – №4 (71). – С. 42-47. (14.00.00; 19).

4. Кутликова Г.М. Изучение хронической токсичности сульфатированного производного хитозана // Теоретической и клинической медицины. – Тошкент, 2014. – №3. Том 1. – С. 22-24. (14.00.00; 3).

5. Кутликова Г.М. Оценка кожно-резорбтивного действия хитозана и некоторых его производных // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Тошкент, 2014. – № 3. – С. 32-35. (14.00.00; 13).

6. Кутликова Г.М. Оценка кожно-резорбтивного действия препарата «Сульфопорин» // Журнал «Узбекский Биологический». – Тошкент, 2015. – №3. – С. 6-8. (14.00.00; 5).

7. Кутликова Г.М. Исследование эмбриотоксического и тератогенного действия препарата сульфопорина // Журнал Терапевтический вестник Узбекистана. – Тошкент, 2015. – № 3. – С. 10-13. (14.00.00; 7).

8. Кутликова Г.М. Влияние токсического действия сульфопорина на гематологические и биохимические показатели в организме экспериментальных животных // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2016. – №3 – С.134-137. (14.00.00; 15).

9. Кутликова Г.М. The influence of sulfaporine on indicators of nitric oxide system at experimental hypercholesterolemia // Журнал European science review. – Vienna, 2016. – № 1-2. – С. 71-73. (14.00.00; 19).

II бўлим (II часть; part II)

10. Кутликова Г.М. Коррекция сульфопорином эндотелиальной дисфункции у кроликов с гиперхолестеринемией // «Biological Sciences» International journal of Applied and fundamental research №1, 2013. – С. 36-40.

11. Кутликова Г.М. Дисфункция эндотелия при экспериментальном атеросклерозе // Ёш олимлар кунлари: Науч.-прак.конф. 15-14 апрель, – Тошкент, 2009. – С. 15- 16.

12. Кутликова Г.М. Влияние производных хитозана на липидный спектр при экспериментальной гиперхолестеринемии // Ёш олимлар кунлари:

Науч.-прак.конф. 19-20 апрель, – Тошкент, 2011. – С. 18.

13. Kh. A. Rasulova ., F. Kh. Inoyatova Hypocoagulatory properties of sulfaporin in hypercholesterolemia Abstracts 9th international symposium on the chemistry of natural compounds. October 16-19, 2011 UrumqiXinjiang China. P-172-173.

14. Кутликова Г.М. Влияние лимфотических узлов комплексной соединении хитозан // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги иқтидорли талабалар ва Ёш олимларнинг республика илмий-амалий анжумани. – Андижон, 2011. – С. 294.

15. Кутликова Г.М. Изучения факторов риска развития атеросклероза и тромбоза с гомоцистеином // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги иқтидорли талабалар ва Ёш олимларнинг республика илмий-амалий анжумани. – Андижон, 2011. –С. 295.

16. Кутликова Г.М. Влияние сульфопорина и кавергала на липидный обмен при экспериментальной гиперхолестеринемии и метаболическом синдроме // «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжумани. –Тошкент, 2012. – С.12.

17. Кутликова Г.М. Изменение содержания С-реактивного белка при экспериментальном гиперхолестеринемии // «Гепатология ва ОИБ-инфекциясининг долзарб муаммолари» хорижий олимлар иштрокидаги республика илмий-амалий анжумани. – Андижон, 2012. – С. 518.

18. Кутликова Г.М. «Хитозан» для дисфункции эндотелия при экспериментальном атеросклерозе и пути коррекции // «Гепатология ва ОИБ-инфекциясининг долзарб муаммолари» хорижий олимлар иштрокидаги республика илмий-амалий анжумани. – Андижон, 2012. – С. 519.

19. Кутликова Г.М. Hypocholesterolemic and hypocoagulatory properties of sulfaporin in hypercholesterolemia // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. November 21-23. – Republic of Uzbekistan, 2013. – С.12.

20. Кутликова Г.М. The influence of chitosan on the lipids exchange in experimental atherosclerosis // Actual medical problems 19-20, 2014.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди
(4 июн 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 27.06.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 2,6. Адади: 100. Буюртма: № ____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.