

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI  
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02  
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**MAMAJONOV ZAFAR ABDUJALILOVICH**

**PURINERGIK RESEPTORLARNING TABIIY INGIBITORLARI:  
SARATON PATOGENEZIDA YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR**

**14.00.41 – Xalq tabobati**

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc) DISSERTATSIYASI  
AVTOREFERATI**

**Andijon – 2026**

**Fan doktori (DSc) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Mamajonov Zafar Abdusalilovich**

Purinergik retseptorlarning tabiiy ingibitorlari: saraton patogenezida yangi terapevtik nishonlar ..... 3

**Мамажонов Зафар Абдужалилович**

Природные ингибиторы пуринаргических рецепторов: новые терапевтические мишени в патогенезе рака ..... 29

**Mamajonov Zafar Abdusalilovich**

Natural Inhibitors of Purinergic Receptors: Novel Therapeutic Targets in Cancer Pathogenesis ..... 55

**E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 62

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI  
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02  
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**MAMAJONOV ZAFAR ABDUJALILOVICH**

**PURINERGIK RESEPTORLARNING TABIIY INGIBITORLARI: SARATON  
PATOGENEZIDA YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR**

**14.00.41 - Xalq tabobati**

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc) DISSERTATSIYASI  
AVTOREFERATI**

**Andijon – 2026**

Fan doktori (DSc) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2025.4.DSc/tib4818 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Andijon davlat tibbiyot institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) va "ZiyoNet" Axborot ta'lim portalida ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy maslahatchi:** **Mamatova Irodakhon Yusupovna**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Rasmiy opponentlar:** **Kayumov Holmurod Naimovich**  
tibbiyot fanlari doktori, dotsent

**Mirraximov Jamshid Abdullayevich**  
tibbiyot fanlari doktori, dotsent

**Mamatqulova Surayyo Abdusamatovna**  
kimyo fanlari doktori, dotsent

**Yetakchi tashkilot:** **Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti**

Dissertatsiya himoyasi Andijon davlat tibbiyot instituti huzuridagi DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 raqamli Ilmiy kengashning 2026 yil "19 fevral" soat 10<sup>00</sup> daqiqa da majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 170100, Andijon sh., Yu.Atabekov ko'ch. Tel.: (+998 74) 223 94 50; e-mail: info@adti.uz)

Dissertatsiyasi bilan Andijon davlat tibbiyot instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (1 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 170100, Andijon sh., Yu.Atabekov ko'ch. I. Tel.: (+998 74) 223 94 50)

Dissertatsiya avtoreferati 2026 yil "07 fevral" kuni tarqatildi.  
(2026 yil 07 fevral, daqiqa No 1 raqamli restr bayonnomasi).



**M.M.Mo'minjonov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
raisi o'rinbosari, k.f.d., dotsent

**J.A. Botirov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
ilmiy kotibi, t.f.d., dotsent

**N.S.Xakimov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi ilmiy seminar  
raisi, t.f.d., dotsent

## KIRISH (fan doktori (DSc) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Jahonda onkologik kasalliklar, xususan sut bezi, oshqozon. seminoma saratonlari bilan kasallanish darajasi yildan-yilga ortib bormoqda. Xalqaro sog'liqni saqlash tashkilotlari ma'lumotlariga ko'ra, har yili dunyo bo'yicha 19 milliondan ortiq yangi saraton holatlari qayd etiladi<sup>1</sup>. So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'sma rivojlanishida nafaqat genetik mutatsiyalar, balki hujayralararo signal uzatish tizimlarining buzilishi xususan purinergik retseptorlar orqali adenozin va ATP signallashining ortiqcha faollashuvi muhim rol o'ynaydi. Shu sababli dunyo miqyosida tabiiy kelib chiqishga ega, past toksiklikka ega purinergik signal ingibitorlarini aniqlash bo'yicha fundamental tadqiqotlar olib borilmoqda.

Dunyo ilmiy markazlarida olib borilayotgan so'nggi tadqiqotlar purinergik signal yo'llarini nishonga olgan yangi onkoterapevtik strategiyalar ishlab chiqishga qaratilgan. Masalan, A2A va P2X7 retseptor antagonistlari o'sma mikro-muhitida immun javobni faollashtirish va hujayra o'sishini to'xtatishda istiqbolli vositalar sifatida baholanmoqda. Biroq mavjud sintetik moddalarning aksariyati toksik ta'sirga ega yoki klinik qo'llash uchun etarlicha xavfsiz emas. Shu sababli, dunyoda o'simlik va biologik manbalardan olingan tabiiy ingibitorlarga asoslangan yangi preparatlar yaratish yo'nalishi keskin rivojlanmoqda. Ular o'sma hujayralarida apoptoz jarayonini kuchaytirib, sog'lom to'qimalarga minimal zarar etkazadi.

Respublikamizda onkologik kasalliklar sonining ortib borishi, ekologik omillar va oziq-ovqatdagi kimyoviy moddalar ta'siri bilan izohlanmoqda. Shu bois, mahalliy xom ashyodan olingan, ekologik toza va tabiiy kelib chiqishga ega biofaol moddalardan yangi terapevtik vositalar yaratish dolzarb ahamiyat kasb etadi. Purinergik retseptorlarning tabiiy ingibitorlarini o'rganish nafaqat saraton patogenezi chuqurroq tushunishga, balki milliy farmasevtika bazasini boyitish va importni almashtiruvchi preparatlar ishlab chiqishga xizmat qiladi. Bu yo'nalish bo'yicha olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlar Yangi O'zbekistonning sog'liqni saqlash sohasidagi ustuvor yo'nalishlariga<sup>2</sup>, shuningdek, 2022–2026 yillarga mo'ljallangan taraqqiyot strategiyasidagi «...aholi salomatligini muhofaza qilish, tibbiyot xodimlari potensialini oshirish va sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirishga yo'naltirilgan kompleks chora-tadbirlarni amalga oshirish...»<sup>3</sup> vazifalariga to'liq mos keladi. Shu nuqtai nazardan, xalq tabobati vositalarining saraton patogenezi immun tizim mexanizmlariga, xususan, makrofaglar morfologiyasi va funksiyasiga ta'sirini ilmiy asoslash muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Ushbu dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son "2022–2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni, 2017-yil 12-

<sup>1</sup> <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations#global>

<sup>2</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son "2022–2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni

<sup>3</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «2022 — 2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida»gi Farmoni.

iyundagi PQ-3052-son “Sog‘liqni saqlash organlari faoliyatini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi Qarori, 2020-yil 10-apreldagi PQ-4668-son “O‘zbekiston Res publikasida xalq tabobatini rivojlantirishga doir qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘ri sida”gi Qarori, shuningdek, Prezidentning 2022yil 20 maydagi “Dorivor o‘simliklarni madaniy holda etishtirish va qayta ishlash hamda davolashda ulardan keng foydalanishni tashkil etish chora-tadbirlari to‘g‘risida” qarori ko‘rsatilishi maqsadga muvofiq, sog‘liqni saqlash tizimining innovatsion rivojlanishini ta‘minlashga oid boshqa me‘yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan ustuvor yo‘nalishlarga muvofiq holda amalga oshirilmoqda. Mazkur tadqiqot natijalari milliy onkologiya sohasida tabiiy manbali ingibitorlar asosidagi yangi terapevtik yondashuvlarni shakllantirish, apoptoz va proliferatsiya jarayonlarini modulyatsiya qilish orqali saraton patogenezi nazorat qilishning ilmiy asoslarini yaratishga xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi.** Ushbu ilmiy ish O‘zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning VI ustuvor yo‘nalishi- “Tibbiyot va farmakologiya” bo‘yicha belgilangan ilmiy dastur asosida bajarilgan.

**Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha xorijiy ilmiy tadqiqotlar sharhi<sup>4</sup>.** Saraton kasal liklari patogenezida purinergik signal yo‘llarining roli bo‘yicha tadqiqotlar jahon miqiyosida faol olib borilmoqda. Xususan, purinergik retseptorlarning A2A, A2B, P2X7, P2Y2 turlari o‘sma rivojlanishida, immun tizimning bostirilishida hamda apoptoz jarayonlarini tormozlashda muhim vositachi ekanligi aniqlangan. Bu yo‘nalishda ilmiy izlanishlar National Cancer Institute (AQSh), Harvard Medical School (AQSh), University of Oxford (Buyuk Britaniya), Karolinska Institutet (Shvetsiya), Weizmann Institute of Science (Isroil), Seoul National University Hospital (Janubiy Koreya), University of Zurich (Shveytsariya), Università di Bologna (Italiya), shuningdek, kabi etakchi ilmiy muassasalarda olib borilmoqda. Dorivor o‘simliklardan biologik faol oziq-ovqat qo‘shilmalari olish va ularning tadqiqotiga yo‘naltirilgan ilmiy izlanishlar dunyoning etakchi ilmiy markazlarida hamda oliy ta‘lim muassasalarida, jumladan, Department of Family Medicine, University of Idaho, Division of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, The Ohio state university (AQSH), Department of Pharmacy, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Kanada), Department of Medical and Surgical Sciences-Endocrinology, University of Padua, (Italiya), Departments of Community Medicine, Gastroenterology and Radiology, University of Sheffield (Angliya), Medical Clinic University Hospital Kassel (Germaniya), Pharmacological Laboratory, University of Amsterdam (Niderlandiya), Laboratoire de Biochimie Générale et Nutritionnelle, CHU Purpan, Toulouse (Fransiya), School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University,

---

<sup>4</sup> Burnstock G., Alexei V. Purinergic signalling and the nervous system. – Springer Science & Business Media, 2012: Abbraccio MP, Burnstock G. Purinergic signalling: pathophysiological roles. *Jpn J Pharmacol.* 1998 Oct;78(2):113-45. doi: 10.1254/jjp.78.113. PMID: 9829617.: Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, Giuliani AL, Falzoni S. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity.* 2017 Jul 18;47(1):15-31. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.020. PMID: 28723547.: Illes P, Di Virgilio F, Tang Y. Editorial - Purinergic signalling: 50 years. *Neuropharmacology.* 2024 Mar 1;245:109826. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109826. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38135034.

Department of Rheumatology (Xitoy), Department of Cardiovascular Surgery, Teikyo University (Yaponiya), Department of Veterinary Medicine, King Saud University (Saudiya Arabistoni) Velayat Clinical Research Development Unit, Department of Internal Medicine (Eron), Rossiya FA Ufa ilmiy markazi, Sevastopol universiteti Politexnika instituti (Rossiya), Dorivor vositalar va tibbiyot mahsulotlari davlat ilmiy markazi (Ukraina), Toshkent farmatsevtika instituti, O'zbekiston Respublikasi FA Bioorganik kimyo instituti, O'simlik moddalari kimyosi instituti, Andijon davlat universiteti, Andijon davlat tibbiyot instituti (O'zbekiston)da olib borilmoqda.

Dorivor o'simliklarning kimyoviy tarkibini aniqlash va qayta ishlash tadqiqotlari natijasida bir qator natijalar olingan: jumladan, shifobaxsh o'simliklar asosida turli o'smalarga qarshi dorivor birikmalar olingan (Technische Universitat Chemnitz, Faculty of Natural Sciences, Institute of Chemistry Germaniya); dorivor o'simlik tarkibidagi tabiiy nutriyentlar miqdorini aniqlash usullari ishlab chiqilgan (Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari", Università di Bologna, Italiya); shifobaxsh o'simliklar asosida saraton profilaktikasi uchun tabiiy oziq-ovqat qo'shilmalari olingan (Bialystok University of Technology, Faculty of Civil Engineering and Environmental Sciences, Department of Chemistry, Polsha); tarkibida tabiiy biologik faol birikmalar saqlagan o'simlik ekstraktlari bilan oziq-ovqat mahsulotlarini boyitish texnologiyasi yaratilgan (Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Ruminya); Onkoviruslarga qarshi ta'sirga ega birikmalarni o'simliklardan ajratib olish usullari ishlab chiqilgan (State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Nanjing University (Xitoy)); ayrim dorivor o'simlik navlari tarkibidagi birikmalarning tarkibi va tuzilishi aniqlangan (O'simlik moddalar kimyosi instituti, O'zbekiston).

Dunyoda shifobaxsh o'simliklar asosida inson organizmidagi saraton kasalligini keltirib chiqaruvchi omillarni oldini olish xususiyatiga ega tabiiy preparatlar ishlab chiqish hamda ularni amaliyotga joriy etish bo'yicha qator ustivor yo'nalishlarda ilmiy tadqiqot ishlari olib borilmoqda, jumladan, purinergik retseptorlarning tabiiy ingibitorlari o'sma mikro-muhitida immunitetni qayta faollashtirish jarayonini tabiiy vositalar asosida rivojlantirish; tabiiy dorivor preparatlar yordamida T-limfotsitlarning faolligini oshirish va hujayra proliferatsiyasini susaytirish; tabiiy birikmalarning purinergik signal yo'llarini tormozlash xususiyatidan foydalangan holda saraton hujayralarining o'sishini sekinlashtirish, apoptozni kuchaytirish hamda toksik ta'siri kamaytirish.

**Muammoning o'rganilganlik darajasi.** Xorijiy olimlar tomonidan purinergik retseptorlarning saraton patogenezidagi o'rni keng o'rganilgan. Masalan, Maria Pia Abbraccio, Francesco Di Virgilio, Kenneth Jacobson, Wolfgang Fischer, Lingyin Li va Dietrich Büsselberg kabi tadqiqotchilar purinergik P2X7 retseptorini modulyatsiya qiluvchi tabiiy birikmalarning saraton hujayralariga ta'sirini aniqlaganlar. Ularning ilmiy ishlari purinergik signalizatsiya yo'llarini nishonga olish orqali saraton immunoterapiyasida yangi yondashuvlarni taklif etadi. Shunga qaramay, bu yo'nalishdagi tadqiqotlar ko'p hollarda in vitro bosqichda qolgan va klinik amaliyotga joriy etilmagan.

Tabiiy kelib chiqishli bioaktiv moddalarning flavonoidlar, alkaloidlar, terpenoidlar purinergik retseptorlar faoliyatiga ta'siri to'g'risida ayrim ilmiy natijalar mavjud bo'lsada, ularning molekulyar mexanizmlari, immun javobdagi o'rni va saraton mikro-muhitiga ta'siri hali etarli darajada o'rganilmagan.

O'zbekiston olimlari orasida ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlar birinchi marotaba professor Mamatova I.Y. rahbarligida boshlangan bo'lib, o'simliklardan olingan bioaktiv moddalarning purinergik retseptorlarga ta'sirini aniqlash bo'yicha dastlabki ilmiy natijalar olingan. Mazkur ilmiy maktab doirasida o'tkazilgan izlanishlar O'zbekistonda purinergik signal yo'llarini tabiiy vositalar yordamida modulyatsiya qilish bo'yicha fundamental yo'nalishni shakllantirgan.

Ushbu tadqiqotlar purinergik signal yo'llarini tabiiy moddalarga asoslangan holda boshqarish imkoniyatlarini ilmiy jihatdan asoslab, ularning saraton patogenezidagi o'rnini aniqlashga xizmat qilmoqda. Dissertatsiya esa purinergik retseptorlarning tabiiy ingibitorlari orqali saraton rivojlanish jarayonlarini chuqurroq o'rganish, avval boshlangan ilmiy izlanishlarni izchil davom ettirish va mazkur yo'nalishda yangi terapevtik yondashuvlar uchun ilmiy asos yaratishga qaratilgan.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiytadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi.** Mazkur dissertatsiya Andijon davlat tibbiyot instituti da olib borilgan professor Mamatova I.Y. rahbarligidagi "Makrofag proliferatsiyasini boshqarish orqali bir qator kasalliklarni immunoterapevtik davolash usullarini ishlab chiqish" mavzusidagi ilmiy loyiha (Shartnoma № AL-7823051378) doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi.** Purinergik retseptorlarning tabiiy kelib chiqishga ega ingibitorlarini aniqlash va ular asosida saraton kasalligining rivojlanish mexanizmlarini tartibga soluvchi yangi terapevtik nishonlarni ishlab chiqish.

#### **Tadqiqotning vazifalari:**

O'zbekiston sharoitida purinergik retseptorlarning (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A) tabiiy ingibitorlarini aniqlash va ularning adenozin hosil bo'lishiga hamda purinergik signalizatsiya modulyatsiyasiga ta'sirini molekulyar va hujayraviy darajada o'rganish.

Tabiiy komplekslarning purinergik signalizatsiya bilan bog'liq yallig'lanish va apoptoz markerlariga (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) ta'sirini baholash hamda IL-10/TNF- $\alpha$  nisbati va Annexin-V/PI oqim sitometriyasi orqali apoptoz jarayonining faollashishini aniqlash.

Tabiiy komplekslarning antiradikal, antioksidant va immunoregulyator xususiyatlarini, hujayra hayotiyliigi (MTT) hamda adenozin va sitokin profili (ELISA) asosida baholash va ularning in vivo sharoitdagi toksikologik xavfsizligini aniqlash.

Tabiiy komplekslarning doksorubitsin bilan molekulyar va hujayraviy darajadagi sinergik ta'sirini o'rganish hamda kombinatsion qo'llash orqali sitotoksik samaradorlikni oshirish va sog'lom to'qimalarga nisbatan toksik ta'sirni kamaytirish mexanizmlarini aniqlash.

Olingan eksperimental va klinik ma'lumotlar asosida purinergik signalizatsiyani nishonga oluvchi, xalq tabobati vositalariga asoslangan ilmiy

jihatdan asoslangan fitoterapevtik immunomodulyator modelni ishlab chiqish va uni saraton immunoterapiyasida qo'llash imkoniyatlarini asoslash.

**Tadqiqotning ob'yekti.** Tadqiqotning ob'ekti sifatida saraton hujayra liniyalari, tajriba hayvonlari hamda xalq tabobatida ishlatiladigan o'simlik ekstraktlari, sut bezi saratoni tashxisi qo'yilgan jami 120 nafar bemor ishtirok etgan.

**Tadqiqotning predmeti.** Purinergik retseptorlarning tabiiy kelib chiqishga ega ingibitorlarining saraton hujayralari va makrofaglardagi proliferatsiya, apoptoz hamda immun javob jarayonlariga ta'sirini o'rganishdan iborat.

**Tadqiqotning usullari.** Dissertatsiya ishida laboratoriya va instrumental tekshirish usullari qo'llanildi: qon umumiy hamda biokimyoviy tahlili, magnit-rezonans tomografiya (MRT), va boshqa klinik diagnostik usullar yordamida bemorlarning umumiy holati baholandi. Shuningdek, hujayra madaniyatlarida o'tkazilgan eksperi mental tahlillar (Annexin V-FITC/PI oqim sitometriyasi, ELISA, MTT testi) va im munoferment, gistologik, morfologik usullar asosida purinergik retseptorlarning faoli yati o'rganildi. Tadqiqotda xalq tabobati vositalari va tabiiy bioaktiv moddalarning za monaviy tibbiyot bilan uyg'unlashtirilgan fitoterapevtik usullaridan ham foydalanildi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:**

ilk bor purinergik reseptorlarni modulyatsiya qilish (adenozin hosil bo'lishini kamaytirishi, CD39/CD73 ekspressiyasini pasaytirishi va A<sub>2</sub>A reseptorini bloklashi imkoniyatlari) mumkinligi isbotlangan O'zbekiston sharoitida mahalliy xomashyo asosida tayyorlangan, toksik bo'lmagan va samarali immunomodulyator vositalar ishlab chiqilgan.

Tabiiy komplekslarning yallig'lanish va apoptoz markerlariga ta'siri. Purinergik signalizatsiya bilan bog'liq IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 va TGF- $\beta$  kabi biomarkerlar o'rganilib, tabiiy komplekslar ta'sirida IL-10/TNF- $\alpha$  nisbatini normallashtirgani, yallig'lanish markerlarini pasaytirgani va apoptoz jarayonini 2–3 baravar oshirgani oqim sitometriya (Annexin-V/PI) natijalari asosida isbotlangan.

Tabiiy komplekslarning antiradikal, antioksidant va immunoregulyator xususiyatlari, hujayra hayotiyligi (MTT) va adenozin/sitokin profili (ELISA) aniqlandi. *In vivo* tahlillarida ALT, AST, LDH, CRP va MDA ko'rsatkichlarining fiziologik me' yorga qaytishi ularning past toksiklik va yuqori terapevtik indeksga ega ekanligi isbotlangan.

Asmair va AszafIr komplekslarning doksorubitsin bilan molekulyar va hujayraviy darajadagi sinergik ta'siri aniqlanib, ushbu kombinatsiya saraton hujayralarida sitotoksik samaradorlikni sezilarli darajada kuchaytirishi bilan birga, sog'lom to'qimalarga nisbatan toksik ta'sirni kamaytiruvchi yangi kombinatsion terapevtik yondashuv modeli sifatida ilmiy jihatdan asoslangan.

Xalq tabobati usullari bilan uyg'unlashtirilgan fitoterapevtik usullar yordamida Asmair va AsZafIr biologik faol qo'shilmalar asosida saraton immunoterapiyasida qo'llash uchun ilmiy jihatdan asoslangan fitoterapevtik model ishlab chiqilgan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat.** Tabiiy kelib chiqishga ega purinergik retseptor ingibitorlari asosida ikki yangi kompleks (AsZafIr va Asmair) ishlab chiqildi. Ushbu komplekslar o'zida flavonoid, fenolik kislota va terpenoidlarning optimal nisbatini saqlagan holda antiradikallik, antioksidant va immunomodulyator xususiyatlarga ega ekanligi tajribada isbotlandi.

Saraton hujayralarida tabiiy komplekslarning purinergik signal yo'liga (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A) ta'siri birinchi marta amaliy jihatdan ko'rsatildi. Komplekslar adenozin ishlab chiqarilishini kamaytirib, ATP/adenozin muvozanatini tiklashi va immunosuppressiv muhitni kamaytirishi aniqlangan.

Tabiiy komplekslarning sitotoksik va apoptotik samarasi uchun amaliy mezonlar ishlab chiqilib ular asosida saraton hujayralarida o'sish darajasini aniqlash, apoptoz/nekroz nisbatini baholash uchun qo'llaniladigan yangi diagnostik yondashuv takomillashtirildi.

Tabiiy komplekslarning *in vivo* toksikologik xavfsizligi isbotlandi. Laboratoriya hayvonlarida o'tkazilgan tajribalarda ALT, AST, LDH, bilirubin va kreatinin darajalari fiziologik me'yorda saqlanib, preparatlarning toksik ta'siri past ekani aniqlandi.

Klinik kuzatuvlar natijasida tabiiy komplekslar qo'llanilganda bemorlarda jigar va buyrak faoliyati yaxshilanishi hamda yallig'lanish markerlari pasayishiga ta'sir etishi isbotlandi.

Purinergik retseptorlar (CD39, CD73, A<sub>2</sub> A) faoliyatini aniqlash uchun oqim sitometriya asosida amaliy diagnostik panel yaratildi.

Tabiiy komplekslar yordamida immun balansni tiklashning yangi fitoterapevtik modeli ishlab chiqildi. Model asosida IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  va IL-10 o'zgarishlari orqali immun javobning M1/M2 makrofag yo'nalishi nazorat qilinishi mumkinligi aniqlandi.

Yangi preparatlarining *in vitro*, *in vivo* va klinik tajribalarda o'tkazilgan sinovlar asosida ularni onkoterapiyada yordamchi (adjuvant) fitoterapevtik vosita sifatida qo'llash imkoni isbotlandi.

**Tadqiqot natijalarini ishonchliligi.** Tadqiqot natijalarining ishonchliligi kompleks, standartlashtirilgan laboratoriya, biokimyoviy, immunologik usullarning qo'llanilishi bilan ta'minlandi. Eksperimental bosqichda Annexin V-FITC/PI oqim sitometriyasi, ELISA va MTT testi natijalari SPSS v26 dasturida ANOVA tahlili orqali statistik jihatdan isbotlandi. Klinik bosqichda MRT kabi instrumental tekshirish usullari qo'llanilib, olingan ma'lumotlar takrorlanuvchanligi bilan tasdiqlandi. Tabiiy bioaktiv moddalarning kimyoviy tarkibi element tahlili asosida standartlashtirildi. Natijalarning eksperimental va klinik jihatdan muvofiqligi ularning ishonchliligini ta'minladi.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqotning ilmiy ahamiyati shundan iboratki, unda purinergik signalizatsiyaning (A<sub>2</sub> A, P2X7, P2Y2 retseptorlari) saraton patogenezidagi o'rnini yangi ilmiy yondashuv asosida ochib berildi. O'sma mikro-muhitida CD39-CD73-A<sub>2</sub> A o'qi orqali shakllanadigan immunosuppressiv mexanizmlar, adenozin-ATP balansining buzilishi hamda ularning immun hujayralar faoliyatiga ta'siri tizimli ravishda ilmiy

asoslandi. Birinchi marta O‘zbekiston ilmiy maktabida purinergik retseptorlarning tabiiy ingibitorlari orqali immunometabolik regulyatsiya konsepsiyasi ishlab chiqildi. Shuningdek, saraton mikro-muhitida immun balansni baholash uchun IL-10/TNF- $\alpha$  indeksi taklif etilib, u immun javob holatini baholashning yangi ilmiy mezoni sifatida asoslandi.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati shundan iboratki, saraton terapiyasida xalq tabobati vositalarini zamonaviy molekulyar tibbiyot bilan integratsiyalashgan fitoterapevtik model ishlab chiqildi. AsZafir va Asmair kabi tabiiy komplekslarning purinergik signal yo‘liga ta‘sir etish mexanizmlari aniqlanib, ularning immunosuppressiv adenozin hosil bo‘lishini kamaytirishi va apoptotik jarayonlarni faollashtirishi eksperimental isbotlandi. O‘zbekiston florasiga mansub dorivor o‘simliklar asosida ekologik toza, import o‘rnini bosuvchi biofaol preparatlar yaratish uchun ilmiy-amaliy baza shakllantirildi. Tadqiqot natijalari asosida purinergik faollikni baholash uchun oqim sitometriya, ELISA va MTT testlariga tayangan laboratoriya yondashuvlar hamda saraton terapiyasida tabiiy immunoregulyator vositalardan foydalanish bo‘yicha uslubiy tavsiyalar ishlab chiqilib, ularni sog‘liqni saqlash tizimi va onkologiya amaliyotiga joriy etish imkoniyati yaratildi.

#### **Tadqiqot natijalarini joriy qilinishi.**

*Birinchi ilmiy yangilik:* ilk bor purinergik reseptorlarni modulyatsiya qilishi (adenozin hosil bo‘lishini kamaytirishi, CD39/CD73 ekspressiyasini pasaytirishi va A<sub>2</sub>A reseptorini bloklashi imkoniyatlari) isbotlangan O‘zbekiston sharoitida mahalliy xomashyo asosida tayyorlangan, toksik bo‘lmagan va samarali immunomodulyator vositalar ishlab chiqilib O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta‘lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Innovatsion rivojlanish agentligi tomonidan 2024 yil 31 mayda moliyalashtirilgan loyiha doirasida (#AL-7823051378-son shartnoma) xamda 2025 yil 15 dekabrda 01-28/12106-son O‘zbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo‘mitasi amaliyotiga tadbiq etildi. Ijtimoiy samaradorligi: be‘morlarda immunosuppressiv holatni kamaytirib, saraton va yallig‘lanish kasalliklarida xavfsiz hamda samarali davolash yondashuvlarini joriy etishga xizmat qiladi. Iqtisodiy samaradorligi: tabiiy purinergik ingibitorlar import dori vositalariga qaramlikni kamaytirib, dori ishlab chiqarish va klinik davolash bilan bog‘liq xarajatlarni optimallashtirish imkonini beradi. Sut bezi saratoni bemorlarida tabiiy komplekslar 6 oylik standart kimyoterapiya davomida qo‘llanganda, davolashni 1 oyga qisqartirib toksiklikni kamaytiradi, bemor boshiga o‘rtacha 68,8 mln so‘m tejamkorlikni ta‘minlaydi va 100 bemor uchun 6 oyda 6,9 mlrd so‘m iqtisodiy samaraga erishiladi, bu remissiya tezligi 20–25 % oshishi va rehabilitatsiya davrining qisqarishi bilan bog‘liq.

*Ikkinchi ilmiy yangilik:* tabiiy komplekslarning yallig‘lanish va apoptoz markerlariga ta‘siri. Purinergik signalizatsiya bilan bog‘liq IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 va TGF- $\beta$  kabi biomarkerlar o‘rganilib, tabiiy komplekslar ta‘sirida IL-10/TNF- $\alpha$  nisbatini normallashtirgani, yallig‘lanish markerlarini pasaytirgani va apoptoz jarayonini 2–3 baravar oshirgani oqim sitometriya (Annexin-V/PI) natijalari bilan tasdiqlanib, bo‘yicha takliflar Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali

ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 28 avgustdagi 112-25-son bilan tasdiqlangan “Purinerjik signalizatsiya tizimi va uning tabiiy modulyatorlari: sut bezi saratoni immunomikromuhitidagi roli” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmu'niga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg'ona viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 3 sentyabrdagi 126-son xamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 7 oktyabrdagi 145-son buyruqlari, Sog'likni saqlash vazirligi xuzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2025 yil 12 dekabrdagi 31/m-07 son xulosasi bilan amalioytga joriy etilgan. Ijtimoiy samaradorligi: purinerjik signalizatsiyani tartibga solib, immun faollikni tiklaydi va saraton bilan og'rikan bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi. Iqtisodiy samaradorligi: import preparatlarga ehtiyojni kamaytirib, davolash va reabilitatsiya xarajatlarini qisqartiradi.

*Uchunchi ilmiy yangilik:* Tabiiy komplekslarning antiradikal, antioksidant va immunoregulyator xususi yatlari, hujayra hayotiyli (MTT) va adenzin/sitokin profili (ELISA) aniqlandi. *In vivo* tahlillarida ALT, AST, LDH, CRP va MDA ko'rsatkichlarining fiziologik me'yorga qaytishi ular bo'yicha takliflar Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 28 avgustdagi 110<sup>b</sup>-25-son bilan tasdiklangan “Purinerjik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali sut bezi saratonida immun faollikni tiklashning tabiiy biofaol komplekslar asosidagi yangi terapevtik yondashuvi” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmu'niga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg'ona viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 3 sentyabrdagi 126-son xamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 7 oktyabrdagi 145-son buyruqlari xamda Sog'likni saqlash vazirligi xuzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2025 yil 12 dekabrdagi 31/m-07 son xulosasi bilan amalioytga joriy etilgan. Ijtimoiy samaradorligi: bemorlarning hayot sifati va mehnatga layoqati yaxshilanib, asoratlar hamda qayta gospitalizatsiya kamayadi, oilalarning parvarish xarajatlari va psixo-emotsional zo'riqishi qisqaradi. Iqtisodiy samaradorligi: ALT/AST/LDH/CRP/MDA me'yorlashuvi hisobiga asoratlar, qo'shimcha dori vositalari, laborator monitoring va stasionar davolanish xarajatlari qisqaradi.

*To'rtinchi ilmiy yangilik:* tabiiy komplekslarning doksorubitsin bilan molekulyar va hujayraviy darajadagi sinerjik ta'siri aniqlanib, ushbu kombinatsiya saraton hujayralarida sitotoksik samaradorlikni sezilarli darajada kuchaytirishi bilan birga, sog'lom to'qimalarga nisbatan toksik ta'sirni kamaytiruvchi yangi kombinatsion terapevtik yondashuv modeli sifatidagi ilmiy asoslar Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 28 avgustdagi 111-25-son bilan tasdiqlangan “Doksorubitsin bilan sinerjiyada ‘AsZafIr’ tabiiy kompleksining apoptotik ta'sirini baholash (kombinatsion model)”, 110<sup>a</sup>-25-son bilan tasdiklangan “Purinerjik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali sut bezi saratonida immun faollikni tiklashning tabiiy biofaol

komplekslar asosidagi yangi terapevtik yondashuvi” nomli uslubiy tavsiyanoma xamda 2025 yil 28 avgustdagi 112-25-son bilan tasdiqlangan “Purinerjik signalizatsiya tizimi va uning tabiiy modulyatorlari: sut bezi saratoni immunomikromuhitidagi roli” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmu’niga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg‘ona viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 3 sentyabrdagi 126-son xamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 7 oktyabrdagi 145-son buyruqlari, Sog‘likni saqlash vazirligi xuzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2025 yil 12 dekabrdagi 31/m-07 son xulosasi bilan amalioytga joriy etilgan. Ijtimoyi samaradorligi: doksorubitsin va “AsZaflr” sinergik kombinatsiyasi amaliyotga joriy etilib, saraton hujayralarida samaradorlikni oshirgan holda sog‘lom to‘qimalar toksikligini kamaytirishi orqali ijtimoiy-iqtisodiy foyda beradi. Iqtisodiy samaradorligi: asoratlar va qo‘shimcha dori/gospitalizatsiya xarajatlarini kamaytirib, davolash xarajatlarini optimallashtirishi orqali iqtisodiy samaradorlikni oshiradi.

*Beshinchi ilmiy yangilik:* olingan eksperimental va klinik natijalar asosida “AsZaflr” va “Asmair” vositalari asosida saraton immunoterapiyasida qo‘llash uchun ilmiy jihatdan asoslangan fitoterapevtik model ishlab chiqildi va 2025 yil 12 dekabrdagi 1/12-IL-son bilan tasdiqlangan O‘zbekiston Respublikasi Xalq tabobati markazi amaliyotiga joriy etildi. Ijtmoyi smaradorligi: mahalliy xomashyo asosidagi toksik bo‘lmagan immunomodulyator fitomodelni amaliyotga joriy etish bemorlarning hayot sifatini va davolanishga moslashuvini oshirib, import dori xarajatlari hamda asoratlar bilan bog‘liq davolash sarfini kamaytiradi. Iqtisodiy samaradorligi: sog‘liqni saqlash tizimida “arzon–xavfsiz–samarali” tamoyiliga mos bo‘lib, onkologik bemorlarni qo‘llab-quvvatlashda davlat va jamiyat xarajatlarini optimallashtirish imkonini yaratadi.

**Tadqiqot natijalarini aprobatyasi.** Ushbu tadqiqot natijalari 9 ta ilmiy amaliy anjumanlarda, jumladan, 2 ta xalqaro va 7 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarda muxokamadan o‘tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarini e‘lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha 28 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalarning ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda, jumladan 10 ta maqola Respublika miqyosidagi va 9 ta ilmiy maqola xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, oltita bob, xotima, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning xajmi 153 betni tashkil etadi.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Dissertatsiya kirish qismida** zamonaviy onkologiyada saraton kasalliklarining immunopatogenetik mexanizmlari, xususan o‘sma mikro-muhitida purinerjik signalizatsiya tizimining (ATP–adenozin, CD39–CD73–A<sub>2</sub>A o‘qi) markaziy roli yoritilgan. Purinerjik P1 va P2 retseptorlarning hujayra

proliferatsiyasi, apoptozdan qochish, angiogenez va immunosupressiya jarayonlarini boshqarishdagi ahamiyati tahlil qilinib, mavjud sintetik ingibitorlarning cheklanganligi va toksikligi fonida tabiiy bioaktiv moddalarga asoslangan alternativ yondashuvlar zarurligi asoslab berilgan. O'zbekiston florasiga mansub dorivor o'simliklar asosida yaratilgan fitokomplekslarning purinergik tizimga ta'sirini chuqur o'rganishning ilmiy va amaliy dolzarbligi ko'rsatilib, mazkur tadqiqotning maqsadi, yangiligi va milliy onkologiya hamda fitoterapiya yo'nalishlari uchun istiqbollari belgilab berilgan.

**Dissertatsiyaning birinchi “Purinergik signalizatsiya, saraton patogenezi va tabiiy bioaktiv moddalar bo'yicha ilmiy adabiyotlar tahlili” bobida** purinergik signalizatsiyaning biologik va molekulyar asoslari, ekstrasellulyar ATP/adenozin tizimi ning o'sma rivojlanishidagi o'rni, P1 va P2 retseptorlarining saraton mikro-muhiti dagi funksional roli batafsil yoritilgan. Bobda o'sma immuno supressiyasida A2A va P2X7 retseptorlarining ahamiyati, angiogenezni kuchaytiruvchi A2B yo'li, shuningdek o'sma hujayralari tomonidan adenozinning ko'p ishlab chiqarilishi natijasidagi immun tizimning susayishi haqida ilmiy dalillar tahlil qilingan. Shuningdek, xalq tabobati va tabiiy manbalardan olingan flavonoidlar, alkaloidlar va terpenoidlarning purinergik retseptorlarga potentsial ta'siri bo'yicha jahon adabiyotlari ko'rib chiqilib, klinik jihatdan istiqbolli bo'lgan tabiiy modulyatorlar haqida mavjud ilmiy bo'shliqlar aniqlangan.

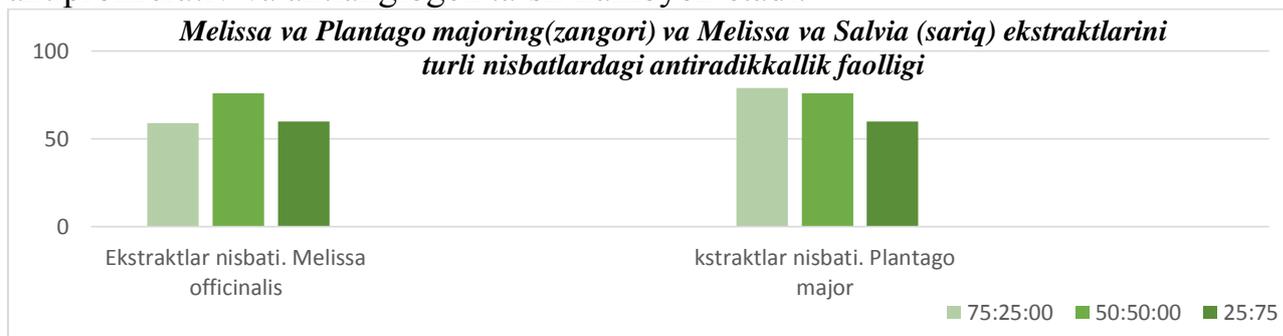
**Tadqiqotimizning ikkinchi “Tadqiqot ob'ekti, materiallari va metodlari” bobida** tadqiqotning asosiy ob'ektlari saraton hujayra liniyalari, laboratoriya hayvonlari va klinik bemorlar guruhi haqida batafsil ma'lumot berilgan. Tadqiqotda qo'llanilgan “AsZafIr” va “Asmair” tabiiy komplekslarining tarkibi, ekstrakt tayyorlash texnologiyasi, HPLC/LC-MS orqali kimyoviy standartlash usullari bayon etilgan. *In vitro* MTT testi, Annexin-V/PI oqim sitometriyasi, ELISA analizlari, CD39/ CD73/A2A markerlarini aniqlash metodlari, shuningdek *in vivo* toksikologik va yallig'lanishga qarshi testlar keltirilgan. Statistik tahlillar bajarilgan. Bu bob tadqiqotning eksperimental asosini tashkil etadi.

**Tadqiqotimizning uchinchi “Tabiiy ingibitorlarning purinergik retseptorlarga ta'siri” bobida** tabiiy komplekslarning (AsZafIr va Asmair) antiradikallik va antioksidant xususiyatlari DPPH testi orqali baholangan, HPLC va LC-MS yordamida flavonoidlar va terpenoidlarning aniq tarkibi aniqlangan. Molekulyar doking natijalari asosida kversetin, luteolin, apigenin va triterpenoidlarning A2A va P2X7 retseptorlari bilan yuqori affinitetga ega ekani ko'rsatilgan. *In vitro* tajribalar orqali tabiiy komplekslarning saraton hujayralarida proliferatsiyani kamaytirishi, apoptozni 2-3 baravar oshirishi, CD39/CD73 ekspressiyasini pasaytirishi va adenozin ishlab chiqarilishini cheklashi eksperimental ravishda isbotlangan. Shuningdek, “AsZafIr” kompleksi doksorubitsin bilan sinergik apoptotik ta'sir ko'rsatishi aniqlangan.

Melissa officinalis ekstrakti Salvia splendens va Plantago major bilan turli nisbatlarda kombinatsiyalanib, ularning antiradikal faolligi (ARf, %) DPPH testi orqali baholandi. Melissa–Salvia aralashmasida 75:25 nisbatda eng yuqori ARf ( $\approx 79$  %) qayd etilib, melissa tarkibidagi polifenol va flavonoidlarning ustun roli

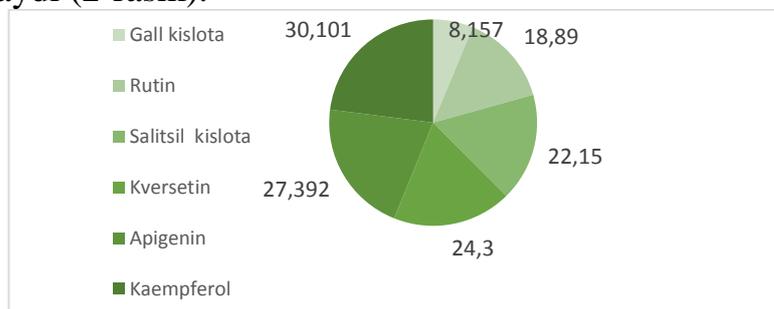
tasdiqlandi; melissa ulushi kamayishi bilan faollik pasaydi. Melissa–Plantago major kombinatsiyasida esa 50:50 nisbatda ARf  $\approx$ 76 % gacha oshib, fenolik birikmalar o‘rtasida yaqqol sinergiya mavjudligi aniqlandi (1-rasm). Shu asosda Melissa–Salvia (75:25) “Kompleks-1”(AsZafIr), Melissa–Plantago major (50:50) esa “Kompleks-2” (Asmair) sifatida tanlab olindi.

Saraton mikro-muhitida CD39–CD73–A2A purinergik o‘qi orqali immunosuppressiv adenzin signalizatsiyasi shakllanishi ma’lum bo‘lib, polifenollar ushbu tizimni modulyatsiya qilishi mumkin. Xususan, kversetin CD73 faolligini pasaytirishi, gall va digallik kislotalar P2X7 retseptori orqali NF- $\kappa$ B/STAT3 signalini susaytirishi ko‘rsatilgan. Flavonoidlar, shuningdek, PI3K/Akt/mTOR, NF- $\kappa$ B va Wnt/ $\beta$ -katenin yo‘llarini tormozlash orqali antiproliferativ va antiangiogen ta’sir namoyon etadi.



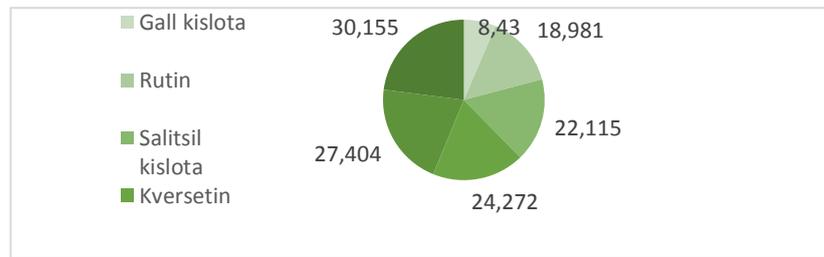
1-rasm. Melissa va Plantago majoring(zangori) va Melissa va Salvia (sariq) ekstraktlarini turli nisbatlardagi antiradikkallik faolligi.

Shu bois AsZafIr kompleksidagi asosiy polifenollar (salitsil kislota, rutin, gall kislota, kversetin, kempferol va apigenin) miqdori RP-YuSSX (HPLC) usuli bilan aniqlandi. Tahlil natijalariga ko‘ra, salitsil kislota dominant komponent bo‘lib ( $\approx$ 97,2 %), qolgan polifenollar kam miqdorda qayd etildi, bu ekstraktning antioksidant va immunomodulyator potensialini belgilovchi asosiy kimyoviy profilni tasdiqlaydi (2-rasm).



2-rasm. Ekstraktidagi polifenollarning miqdori va ushlanish vaqtlari.

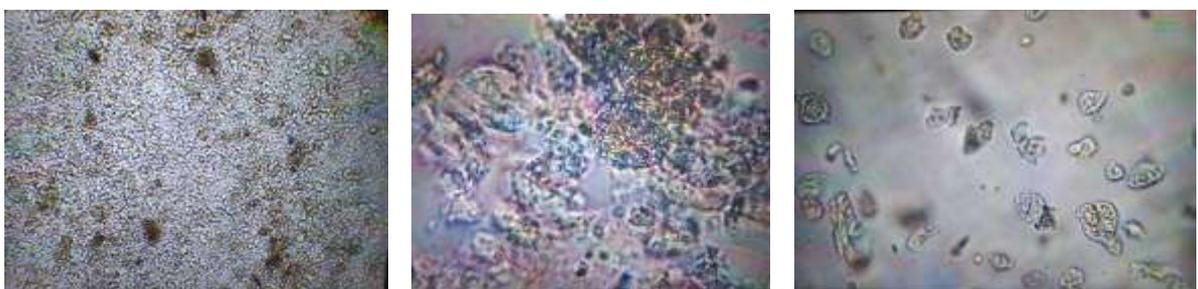
Asmair o‘rganilganda (3-rasm) 100 g namuna bo‘yicha umumiy polifenollar miqdori 212,34 mgni tashkil etdi. Fenol profilning deyarli to‘liq qismini salitsil kislota (208,14 mg; 98,02%) tashkil qilgan o‘lib, apigenin (0,75%), kversetin (0,54%), rutin (0,33%), gall kislota (0,20%) va kempferol (0,17%) iz darajalarida qayd etildi (tR: 8,43–30,16 daq).



3-rasm. Ekstraktidagi polifenollarning miqdori va ushlanish vaqtlari.

Purinerjik yo‘l saraton mikro-muhitida CD39/CD73 orqali ATP ning adenozinga aylanishi va A2A/A2B retseptorlari orqali kuchli immunosupressiya shakllanishi bilan tavsiflanadi; ATP-ga sezgir P2X7 retseptori esa o‘sma progressiyasi va antitumor immun javobning muhim nishonlaridan hisoblanadi. Ekstrakt tarkibidagi polifenollar ushbu tizimning turli bo‘g‘inlarini modulyatsiya qilish potentsialiga ega: kversetin CD73 faolligini ingibirlab adenozin hosil bo‘lishini kamaytirishi, gall/digallik kislotalar esa P2X7 orqali kechuvchi signalizatsiyani susaytirishi mumkin. Apigenin, kempferol va rutin PI3K/Akt/mTOR, NF- $\kappa$ B hamda Nrf2 yo‘llari orqali antiproliferativ va antiinflamator ta’sir ko‘rsatib, polifenol-boy ekstraktlarni CD73/A2A va P2X7 nishonlarini birgalikda boshqaruvchi saratonga qarshi adjuvant strategiya sifatida baholash imkonini beradi.

Xulosa qilib, har ikki namunada polifenol profili salitsil kislota-dominant bo‘lib, yallig‘lanishga qarshi potensial yuqori ekani ko‘rsatildi; flavonoidlar miqdori nisbatan kam bo‘lsa-da, ular antiproliferativ ta’sirga va ehtimol, purinerjik tizimni bilvosita modulyatsiya qilishga hissa qo‘shishi mumkin. Ushbu tadqiqotda inson biopattlaridan sut bezi saratoni, moyak saratoni va oshqozon adenokarsinomasiga oid birlamchi hujayra madaniyatlarini o‘stirilib, jarrohlik biopsiyalari patomorfologik tasdiqdan so‘ng steril sharoitda dissotsiatsiya qilindi va standart madaniylashtirish sharoitlarida birlamchi madaniyatlar yaratildi. Hujayralarning kelib chiqishi morfologik belgilar, marker ekspressiyasi (IHC/IF) hamda STR-profillash orqali tasdiqlanib, olingan madaniyatlar barqaror proliferatsiya va o‘sma fenotipiga xos marker profillarini namoyon etdi (4-rasm).



4-rasm. Sut bezi saratoni, Seminoma typica, Oshqozon adenokarsinomasi- 50  $\mu$ m shkalada

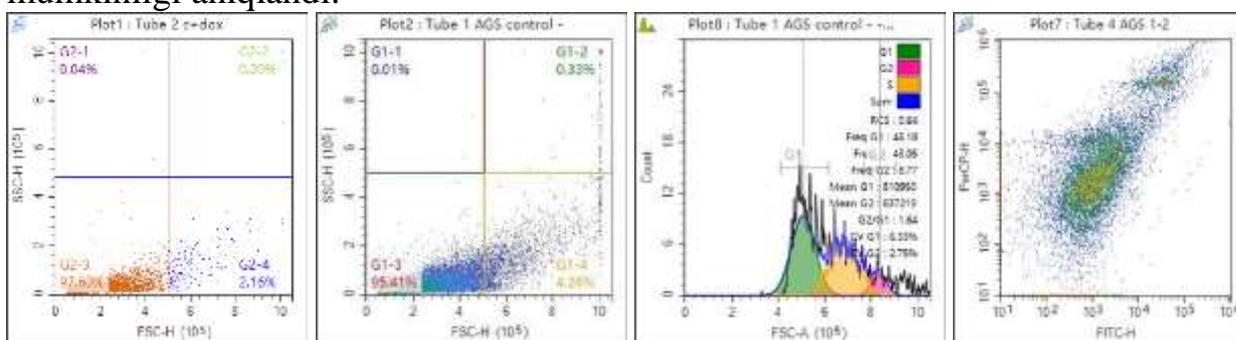
Birinchi preparat: epitelial o‘sma hujayralari zich klaster/koloniya hosil qilgan, poligonal shaklli, yadro-sitoplazmatik nisbat yuqori va proliferatsiya belgilari kuchli bo‘lib bu AGS (oshqozon adenokarsinoma) morfologiyasiga mos. Ikkinchi preparat esa yirik monomorf germinal hujayralar, yirik giperxrom yadro va aniq yadrocha, mitozlar mavjud; stromada limfotsitar elementlar, nekroz yo‘q bo‘lib seminoma tipicaga xos..

Apoptoz ko'rsatkichi or'ganilganda oshqozon adenokarsinomasi hujayralari: nazorat guruhida hayotiy hujayralar ulushi  $97,6 \pm 1,9$  %, erta apoptoz  $2,1 \pm 1,9$  %, kech apoptoz esa  $0,31 \pm 0,02$  % bo'ldi. Doksorubitsin bilan ishlov berilganda hayotiy hujayralar  $95,3 \pm 2,1$  % gacha kamayib, erta apoptoz  $3,6 \pm 1,3$  % va kech apoptoz  $1,08 \pm 0,8$  % gacha oshdi. AsZafIrning  $0,01$  % konsentratsiyasida ta'siri kuchsiz bo'lib, erta apoptoz  $3,8 \pm 0,4$  % darajasida qoldi. Biroq  $0,005$  % dozada erta apoptoz  $15,6 \pm 5,0$  % gacha, kech apoptoz esa  $3,96 \pm 0,4$  % gacha oshdi ( $p < 0,01$ ), bu kuchli apoptoz induksiyasini ko'rsatadi (1-jadval).

## Oshqozon adenokarsinomasi (apoptoz foizi bo'yicha taqqoslash)

Guruh	Live % (mean ± SD)	Early Apop % (mean ± SD)	Late Apop % (mean ± SD)	Izoh
Nazorat	97.6 ± 1.9	2.1 ± 1.9	0.31 ± 0.02	Normal hayotchanlik yuqori
Doksorubitsin	95.3 ± 2.1	3.6 ± 1.3	1.08 ± 0.8	Erta apoptoz biroz oshgan
K-1 0.01 %	95.2 ± 0.2	3.8 ± 0.4	0.98 ± 0.4	Ta'sir kuchsiz moderat
K-1 0.005 %	80.4 ± 4.7	15.6 ± 5.0	3.96 ± 0.4	Kuchli apoptoz induksiya
K-1 0.0025 %	96.4 ± 0.5	3.1 ± 0.4	0.52 ± 0.1	Minimal ta'sir
K-2 0.01 %	92.8 ± 0.4	5.7 ± 0.2	1.47 ± 0.6	Biroz yuqori apoptoz
K-2 0.005 %	87.2 ± 7.6	10.8 ± 5.8	3.36 ± 1.6	Kuchli apoptoz induksiya
K-2 0.0025 %	83.2 ± 1.1	12.0 ± 1.1	4.77 ± 0.1	Eng kuchli apoptoz

Asmair moddasida apoptoz induksiyasi yanada yaqqol kuzatildi: 0,0025 % dozada erta apoptoz  $12,0 \pm 1,1$  %, kech apoptoz esa  $4,77 \pm 0,1$  % ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkichlar nazoratga nisbatan 6-7 baravar yuqori bo'lib, statistik ahamiyatli farq qayd etildi (5-rasm). Asmair (0,0025 %) va AsZaf (0,005 %) dozalarining oshqozon adenokarsinomasi hujayralarida apoptozni kuchli darajada faollashtirgani, ta'siri ba'zi hollarda doksorubitsinga teng yoki unga yaqin bo'lishi mumkinligi aniqlandi.



5-rasm. Nazorat, Doksorubitsin, kompleks-10,005 %) va kompleks-2 (0,0025 %) larni AGSga ta'siri.

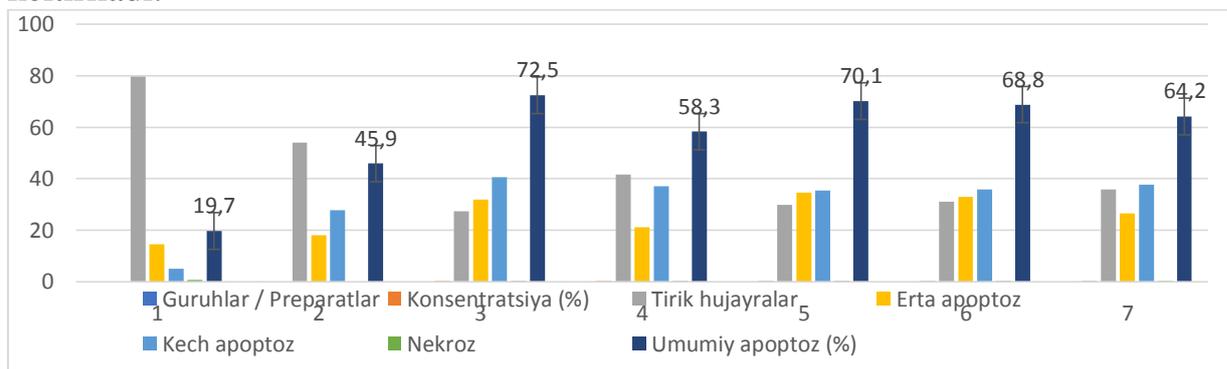
*Tipik seminoma hujayralaridagi natijalar.* Nazorat guruhida hayotiy hujayralar  $98,9 \pm 0,6$  %, erta apoptoz  $1,18 \pm 0,6$  %, kech apoptoz  $0,013 \pm 0,006$  % bo'ldi (3.8-jadval). Doksorubitsin guruhida hayotiy hujayralar ulushi keskin kamayib ( $62,0 \pm 8,9$  %), erta apoptoz  $15,0 \pm 2,3$  %, kech apoptoz  $22,9 \pm 7,3$  % gacha oshdi ( $p < 0,01$ ). AsZafIr (0,005 %) dozasi erda apoptoz  $24,4 \pm 2,9$  %, kech apoptoz  $33,8 \pm 3,7$  %, umumiy apoptotik hujayralar  $\approx 60$  % gacha etdi. Asmair moddasida bu ko'rsatkich yana yuqori bo'ldi: 0,01–0,0025 % oralig'ida hayotiy hujayralar 25–32 %, erta apoptoz  $\approx 34$  %, kech apoptoz  $\approx 35$ –39 % atrofida bo'ldi ( $p < 0,001$ ) (2-jadval).

## Seminoma tipik (apoptoz foizi bo'yicha taqqoslash)

Guruh	Live % (mean ± SD)	Early Apop % (mean ± SD)	Late Apop % (mean ± SD)	Izoh
Nazorat	98.9 ± 0.6	1.18 ± 0.6	0.013 ± 0.006	Nazorat normal
Doksorubitsin	62.0 ± 8.9	15.0 ± 2.3	22.9 ± 7.3	Kuchli apoptoz ( $\geq 40$ %)
K-1 0.01 %	95.8 ± 2.6	2.5 ± 1.6	1.7 ± 1.0	Minimal ta'sir
K-1 0.005 %	42.3 ± 5.8	24.4 ± 2.9	33.8 ± 3.7	Yuqori apoptoz ( $\approx 60$ %)
K-1 0.0025 %	59.0 ± 0.5	19.7 ± 1.2	24.9 ± 5.5	Kuchli apoptoz
K-2 0.01 %	26.9 ± 1.7	34.2 ± 2.7	38.7 ± 0.9	Juda kuchli apoptoz

K-2 0.005 %	27.9 ± 4.0	34.1 ± 2.3	37.8 ± 2.0	De-yarli bir xil natija
K-2 0.0025 %	32.0 ± 0.5	34.8 ± 1.0	33.8 ± 0.7	Yuqori apoptoz barqaror

Quyida sut bezi saratoni biopatlari asosida o'tkazilgan in vitro apoptoz tahlili natijalariga oid (6-rasm) (Annexin V-FITC/PI oqim sitometriya natijalari) keltiriladi.



6-rasm. Sut bezi saratoni hujayralarida AsZafIr va Asmair komplekslarining apoptozga ta'siri (Annexin V-FITC/PI usuli, % ± SD)

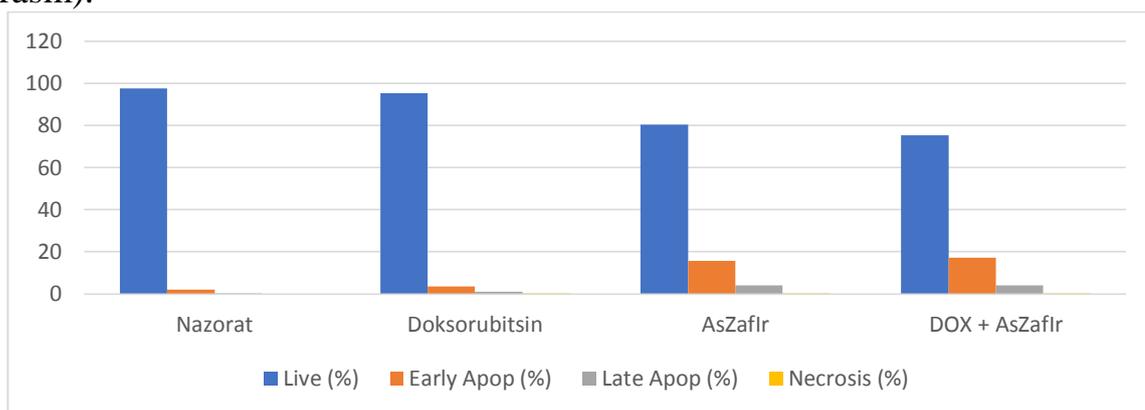
Sut bezi saratoni hujayralarida o'tkazilgan in vitro apoptoz tahlillari natijasida tabiiy komplekslarning (AsZafIr va Asmair) dozaga bog'liq apoptotik faolligi aniqlangan. Nazorat guruhida apoptoz darajasi  $19,7 \pm 2,3$  % bo'lgan bo'lsa, doksorubitsin ta'sirida bu ko'rsatkich  $45,9 \pm 2,6$  % gacha oshgan. Shu bilan birga, AsZafIr kompleksining 0,01 % konsentratsiyasida apoptoz  $72,5 \pm 3,5$  % ga etgan, bu doksorubitsindan 1,6 baravar yuqori natijani ko'rsatgan.

O'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, AsZafIr (Salvia + Melissa) va Asmair (Plantago + Melissa) sut bezi saratoni hujayralarida purinerg CD39-CD73-A<sub>2</sub> A-adenozin o'qiga kuchli, doza-bog'liq tormozlovchi ta'sir ko'rsatadi: ATP stimulyatsiyasi natijasida keskin oshgan CD39, CD73 va A<sub>2</sub> A ekspressiyasi hamda adenozin miqdori POM-1 va tabiiy komplekslar ta'sirida sezilarli kamaydi, kombinatsiyada esa  $\approx 70$  % gacha umumiy pasayish kuzatildi. AsZafIr CD39/CD73 va A<sub>2</sub> A ni, Asmair esa CD39/CD73 fermentlari va A<sub>2</sub> A reseptorini POM-1 ga teng yoki undan kuchliroq darajada inhibe qildi, tashqi adenozin darajasini 60-70 % gacha tushirdi, pozitiv hujayralar ulushini kamaytirdi. Bu o'zgarishlar adenozin vositasidagi immunosuppressiv siklning uzilishi, cAMP-PKA signalizatsiyasining susayishi va T hamda NK-hujayralarning sitotoksik faolligi tiklanishi uchun molekulyar asos yaratadi. Natijada o'sma mikro-muhiti immuno-faollashtiruvchi, antitumor yo'nalishda qayta dasturlanadi. Shu bois Komplekslar purinerg yo'lni ko'p bosqichda (ferment + reseptor darajasida) nishonga oluvchi, adenozin-checkpointni tabiiy yo'l bilan bloklaydigan istiqbolli immunometabolik fitokomplekslar sifatida baholanadi.

O'tkazilgan in vitro tadqiqotlar natijasida AsZafIr (Salvia officinalis + Melissa officinalis) va Asmair (Plantago major + Melissa officinalis) purinerg CD39-CD73-A<sub>2</sub> A-adenozin o'qini doza-bog'liq tarzda samarali tormozlashi aniqlandi. ATP stimulyatsiyasi barcha markerlarni keskin oshirgan bo'lsa, har ikkala kompleks CD39 va CD73 fermentlarining ifodalanishini, shuningdek A<sub>2</sub> A reseptor ekspressiyasini sezilarli kamaytirdi. Adenozin miqdori 60-70 % gacha pasaydi. POM-1 bilan kombinatsiyada sinergik ta'sir kuzatilib, eng past marker ko'rsatkichlari va adenozin darajasi qayd etildi. Natijada adenozin vositasidagi

immunosuppressiv signalizatsiya zaiflashdi. AsZaflr va Asmair purinerg yoʻlining tabiiy, koʻp yoʻnalishli imunometabolik modulyatorlari sifatida baholanadi.

Oʻtkazilgan in vitro tajribalar shuni koʻrsatdiki, “AsZaflr” tabiiy kompleksi doksorubitsin (DOX) bilan kombinatsiyada seminoma hujayralarida apoptozni sezilarli kuchaytiradi. DOX monoterapiyasi apoptozni biroz oshirgan boʻlsa, AsZaflr (0,005 %) erta va kech apoptozni ancha kuchaytirdi, kombinatsiyada esa umumiy apoptoz 19–21 % gacha etib, monoterapiyalarga nisbatan 1,8–2 baravar yuqori boʻldi. Chou–Talalay modeli boʻyicha hisoblangan  $CI = 0,78 \pm 0,04$  qiymati aniq sinergik taʼsirni tasdiqladi. Nekroz darajasining pastligi ( $\leq 3,7$  %) kompleksning toksik emasligini koʻrsatdi. Ushbu natijalar AsZaflr ning purinerg va mitoxondrial mexanizmlar orqali DOX taʼsirini kuchaytirishini isbotlab, uni xavfsiz va istiqbolli qoʻshimcha antitumor vosita sifatida baholash imkonini beradi (7-rasm).



7-rasm. Apoptoz darajalari.

**Tadqiqotimizning toʻrtinchi “In vivo tadqiqot natijalari” bobida** tajriba hayvonlarida tabiiy komplekslarning xavfsizlik profili baholanib, ularning toksikologik koʻrsatkichlarga (ALT, AST, LDH, kreatinin, MDA) taʼsiri hamda yalligʻlanishga qarshi samarasi (paw-edema testi) bayon qilindi. Natijalar komplekslar past toksiklikka ega, jigar va buyrak faoliyatiga zarar etkazmaydi va yalligʻlanishni sezilarli kamaytiradi, bu esa ularning klinik xavfsizligiga oid asosiy dalillarni shakllantiradi. Kompleks-1 moddasini sichqonlarga 5000 mg/kg dozada yuborgandan soʻng 5 daqiqada nafas olish tezlashishi, hayvonlarning bitta joyga toʻplanishi va koʻzlarning qisilib torayishi kuzatildi (8-rasm).



8-rasm. Toksikologik testlar

Tajriba guruhlaridagi hayvonlar nazorat guruhi bilan solishtirilganda, kiritilgan dozada sichqonlarning tana massasida tajriba davomida (7 va 14 kunlarida) pasayish kuzatilmadi ( $p > 0,05$ ). Olingan kompleks-1 va kompleks-2 moddalarning quruq massalariga nisbatan olingan 5000 mg/kg dozada sichqonlar

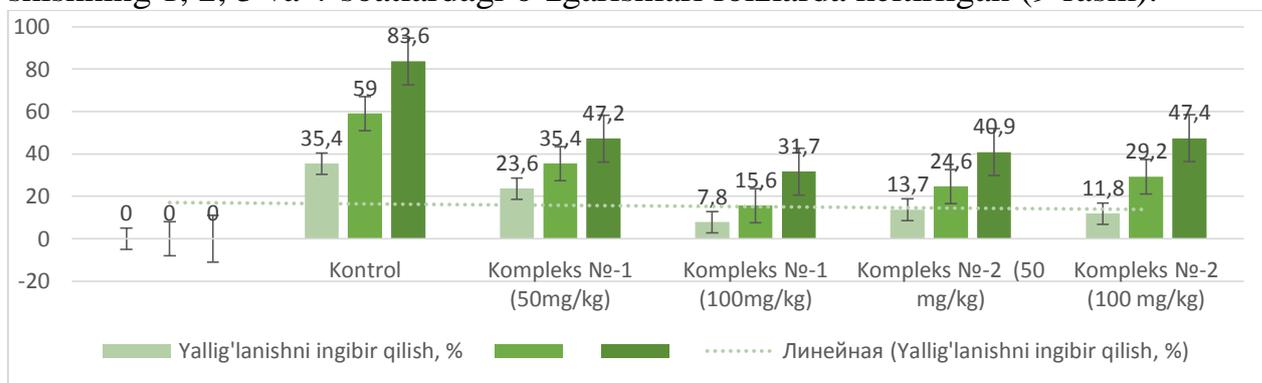
ogʻiz orqali bir marta kiritilgandagi oʻrtacha oʻlim dozasi  $LD_{50} > 5000$  mg/kg dan yuqori ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirilgan.

Olingan kompleks-1(AsZafIr) va kompleks-2(Asmair) moddalarning erkak sichqonlarda o'tkir zaharlash xususiyatlarini baholash ko'rsatkichlari ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Guruhlar	Doza mg/kg, ml	Hayvonlarning umumiy soni / o'lgan hayvon soni	Hayvonlarning o'rtacha tana vazni(g)			LD <sub>50</sub> , mg/kg
			1 kun	7 kun	14 kun	
Nazorat	0,4 ml	5/0	22,0 ± 2,0	22,6 ± 2,2	23,2 ± 2,3	-
AsZafIr	5000 mg/kg	5/0	21,8 ± 2,1	22,3 ± 2,2	23,0 ± 2,2	>5000
Asmair	5000 mg/kg	5/0	21,6 ± 2,0	22,5 ± 2,2	22,9 ± 2,3	>5000

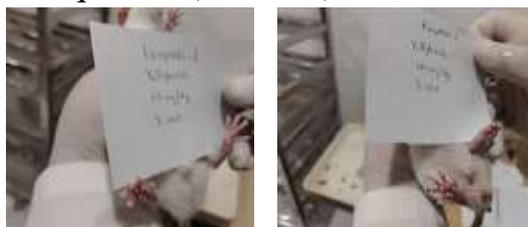
Tadqiqot natijalari AsZafIr va Asmair moddalarning og'iz orqali yuborilganda LD<sub>50</sub> > 5000 mg/kg ekanini ko'rsatdi. OECD mezonlariga ko'ra bu ko'rsatkich ularni VI-sinf nisbatan zararsiz kimyoviy birikmalar toifasiga kiritadi. Shu bilan birga, keyingi tajribalar uchun hayvonlarga og'iz orqali yuborish usuli maqbul ekanligi ham tasdiqlandi.

Yallig'lanishga qarshi faollik bo'yicha: nazorat guruhida maksimal shish 3-soatda 83,6 ± 8,2 % gacha oshgan bo'lib, 4-soatda ham 47,9 ± 4,6 % yuqori darajada saqlanib qolgan. Tadqiqot guruhida esa shishning cho'qqisi 3-soatda kuzatilgan bo'lsa-da, 4-soatdan keyin ko'rsatkichlar deyarli normaga yaqinlashgan shishning 1, 2, 3 va 4-soatlardagi o'zgarishlari foizlarda keltirilgan (9-rasm).



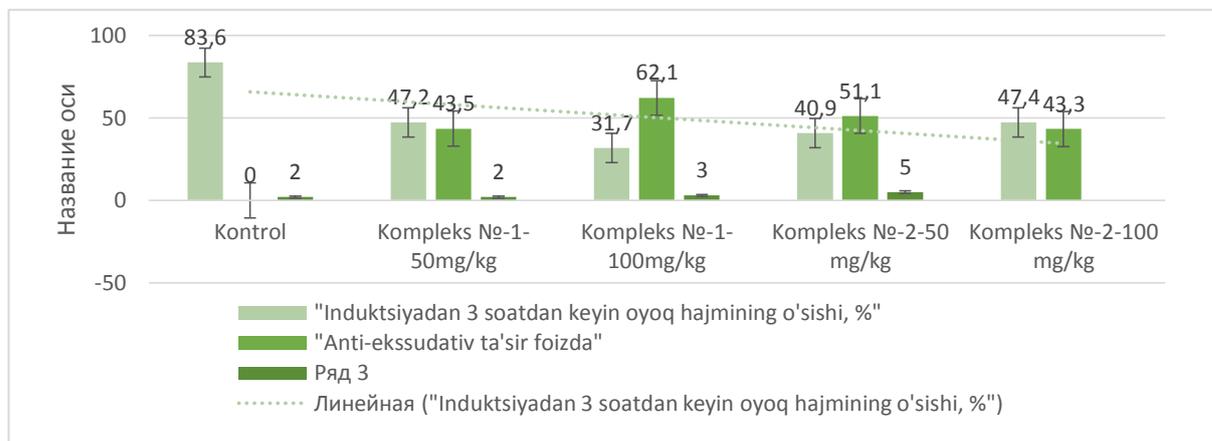
9-rasm. Ajratib olingan kompleks-1 va kompleks-2 moddalarning xar xil dozalaridagi karaginin bilan keltirilgan oyoq shishiga ta'siri boshlang'ichga nisbatan % da, ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, barcha o'rganilgan moddalarning anti-ekssuda tiv ta'siri kompleks-1 moddasini 50 va 100 mg/kg xar xil dozalaridagi karaginin 62,1% dan tashqari, 43,5% keying kompleks-2 moddasining anti-ekssudativ 50 va 100 mg/kg xar xil dozalaridagi karaginin 51,1% dan tashqari, 43,3% foizlar oralig'ida farqlanadi (10-rasm).



10-rasm. Yalliglanish tadqiqotlari natijalari.

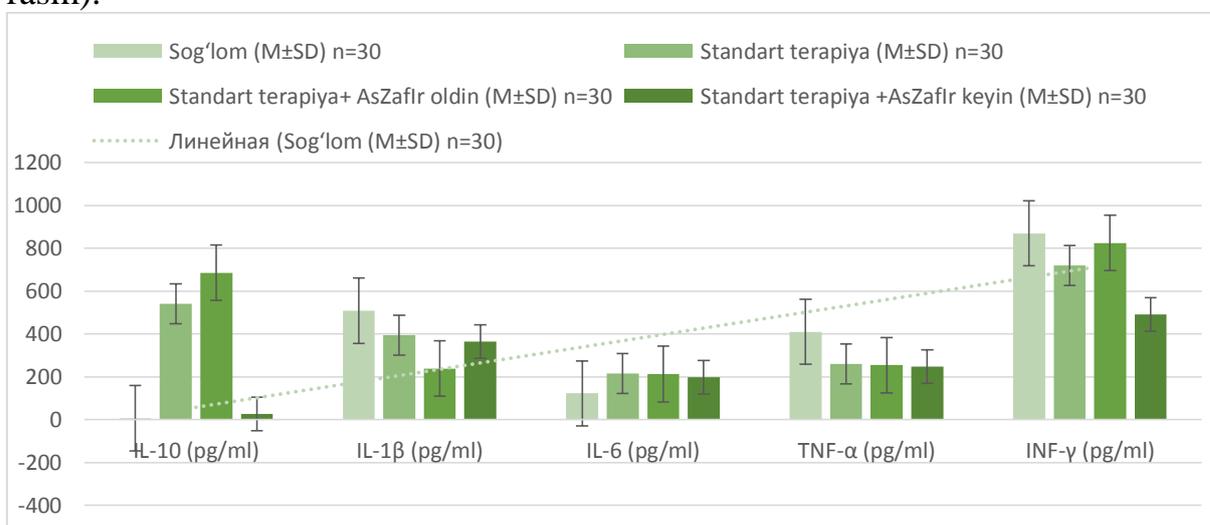
Tadqiqot guruhida ham maksimal shish karaginan kiritilganidan keyin 3 soatda kuzatilgan, lekin preparatlarning ta'sirini shu 3- soatga nisbat anti-ekssudativ ta'sir foizda aniqlandi. olingan natijalar 11-rasmda keltirilgan.



11-rasm. Ajratib olingan kompleks-1 va kompleks-2 moddalarining xar xil dozalardagi anti-ekssudativ faolligi nazoratga nisbatan o'rganildi. ( $M \pm m; n=5$ ).

AsZafIr moddasining 50 va 100 mg/kg dozalarida o'tkazilgan yallig'lanishga qarshi testlar shuni ko'rsatdiki, eng yuqori anti-ekssudativ faollik 100 mg/kg dozada kuzatildi. Asmair moddasida esa aksincha, 50 mg/kg dozada maksimal samaradorlik qayd etildi. Shu asosda keyingi tadqiqotlar uchun optimal dozalash sifatida AsZafIr 100 mg/kg, Asmair 50 mg/kg tanlab olindi.

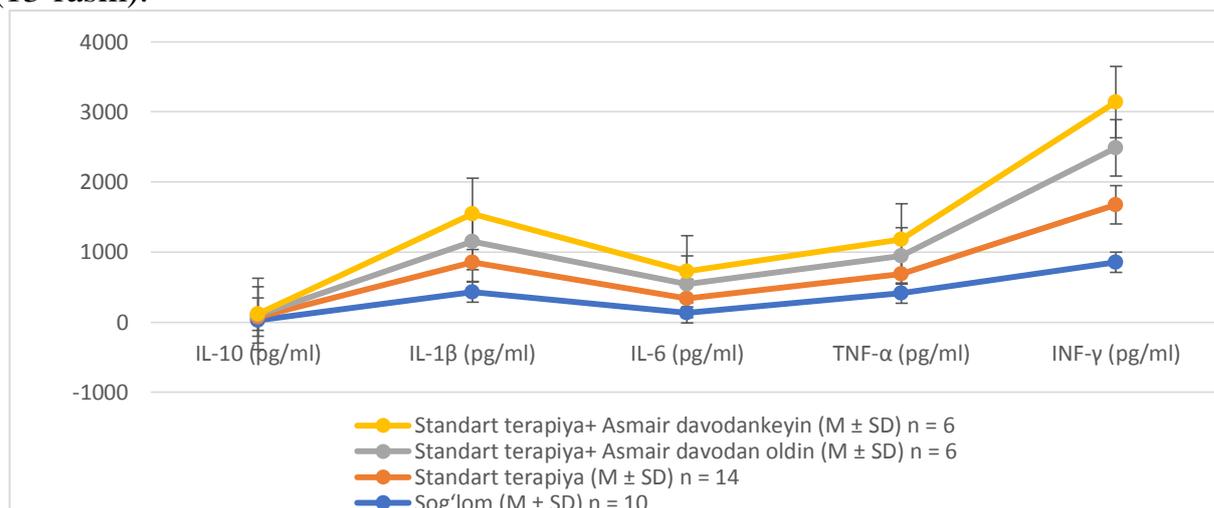
**Tadqiqotimizning beshinchi "Immunologik va terapevtik natijalar" bobida** tabiiy komplekslarning makrofaglar va T-limfotsitlarga ta'siri hamda IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$  sitokinlar balansi baholandi. Natijada komplekslar IL-10/TNF- $\alpha$  nisbatini me'yorlashtirib, immunosuppressiv adenzin darajasini pasaytirishi ko'rsatildi; klinik bosqichda esa sut bezi saratoni, oshqozon adenokarsinomasi va seminoma bemorlarida immun va biokimyoviy ko'rsatkichlarda ijobiy dinamika qayd etildi. Sut bezi saratonida standart terapiya fonida IL-10 oshishi va IL-1 $\beta$  hamda TNF- $\alpha$  pasayishi CD39/CD73/A<sub>2</sub> A-adenozin yo'li faollashganini bildiradi. AsZafIr qabul qilinganda IL-10 26 marta kamaydi ( $p<0,001$ ) va IL-1 $\beta$  oshdi ( $p<0,05$ ), bu adenozinerg immunosuppressiyaning susayib, immun balansning tiklanayotganini ko'rsatadi (12-rasm).



12-rasm. AsZafIr ta'sirida interleykin ko'rsatkichlari

Asmair fonida IL-10  $\approx 35\%$  kamaydi, IL-1 $\beta$   $\approx 32\%$  oshdi, TNF- $\alpha$  barqarorlashdi, IL-6 pasayish tendensiyasi, INF- $\gamma$   $\approx 19\%$  kamaydi bu adenozin-

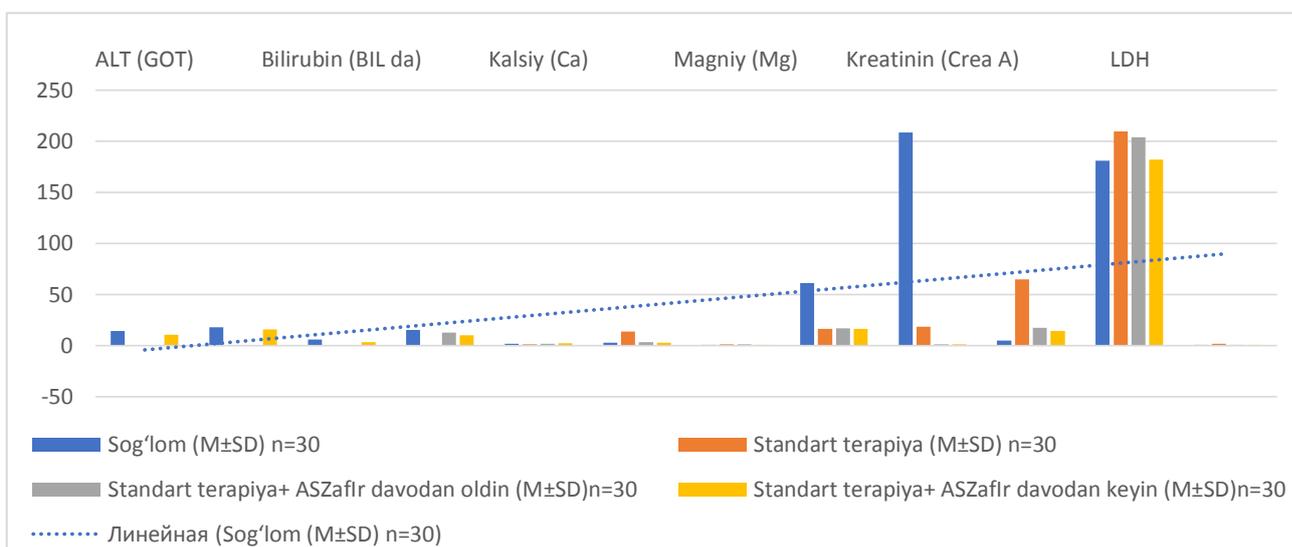
bogʻliq immunosupressiya susayib, immun muvozanat tiklanganini bildiradi (13-rasm).



13-rasm. Asmair ta'siridagi interleykinlar ko'rsatkichlari.

Asmair terapiyasidan keyin kuzatilgan sitokin dinamikasi preparatning adenozin-bogʻliq immunosupressiyani samarali tormozlab, immun balansni tiklaganini ko'rsatdi. Sut bezi saratonida CD39/CD73/A<sub>2</sub> A o'qi ATPning adenozinga aylanishi or qali IL-10 ni oshirib, T-effektor va M1-makroflaglarni susaytiradi. Asmairdagi flavo noidlar (apigenin, luteolin), fenolik kislotalar va iridoidlar CD39/CD73 ga raqobatli bogʻlanib adenozin hosil bo'lishini kamaytiradi. Bu A<sub>2</sub> A signalizatsiyasining pasayi shiga, IL-1β va TNF-α ning me'yorlashuviga va IL-10/TNF-α hamda IL-10/IL-1β nisbatlarining pasayishiga olib keladi. INF-γ ning normallasuvi yalligʻlanishning kama yib, immun kuzatuvning saqlanganidan dalolat beradi [150]. Antioksidant va antiangi ogen ta'sir Asmairning CD39/CD73/A<sub>2</sub> A o'qini yanada barqaror modulyatsiya qilishi ni ta'minlaydi.

AsZaflr (Salvia + Melissa) ham adenozin hosil bo'lishini kamaytirib, IL-10 ni pasaytiradi, IL-1β va TNF-α ni normallashtiradi va M1-makrofag hamda T-effektor hujayralar faolligini tiklaydi. INF-γ ning mo'tadil kamayishi immun tizimning yalligʻlanishdan himoyalangan, ammo antitumor kuzatuvni saqlanganini

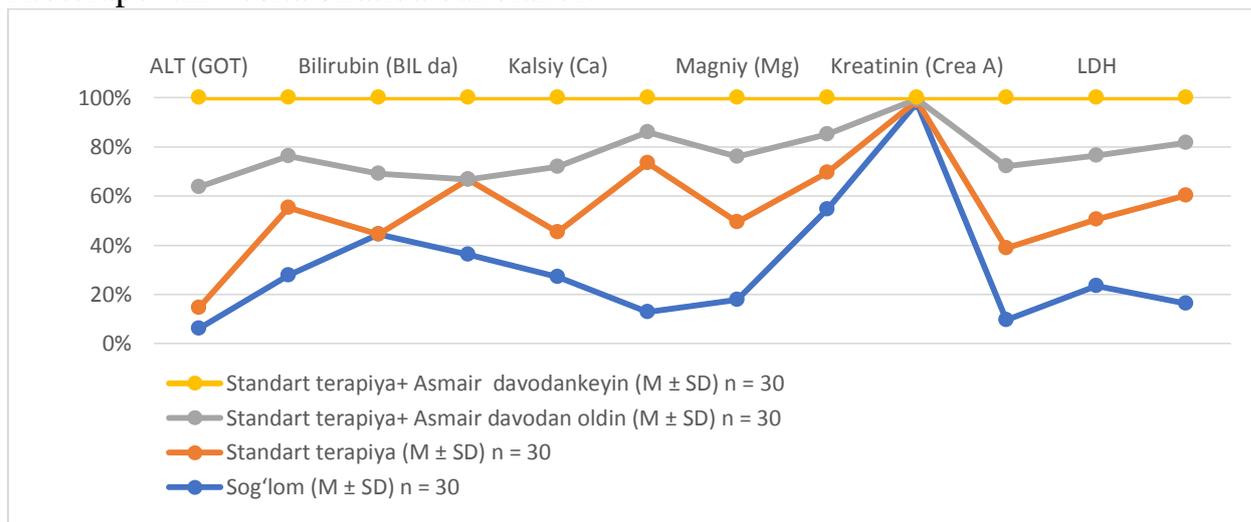


ko'rsatadi.

14-rasm. AsZafIr ta'siridagi biokimyoviy o'zgarishlar.

O'tkazilgan biokimyoviy tahlillar sut bezi saratoni bilan og'rigan bemorlarda purinerg signal yo'lining (CD39/CD73–A<sub>2</sub> A–adenozin) ortiqcha faolligi jigar va buyrak funksiyalarining buzilishi, oksidativ stressning ortishi hamda ion homeostazining izdan chiqishi bilan kechishini ko'rsatdi. Standart kimyo va gormonoterapiya o'sma proliferatsiyasini tormozlasa-da, ko'plab hollarda hepatotoksiklik (ALT, AST, bilirubin ↑), nefrotoksiklik (kreatinin, mochevina ↑) va metabolik yuklama kuchayishini keltirib chiqardi. Bu holatlar adenozin hosil bo'lishining ortishi va A<sub>2</sub> A retseptorlari orqali kechuvchi immunosupressiya bilan bevosita bog'liq bo'lib, immun-metabolik muvozanatning buzilishiga olib kelgani aniqlandi (14-rasm). Umuman, AsZafIr va Asmair purinerg signalizatsiyani tabiiy modulyatsiya qilib, adenozinerg immunosupressiyani kamaytiradi, immun-yallig'lanish muvozanatini tiklaydi va xavfsiz immunometabolik regulyatorlar sifatida yuqori terapevtik istiqbolga ega.

AsZafIr va Asmair preparatlari standart terapiyaga qo'shimcha tarzda qo'llanganda biokimyoviy ko'rsatkichlar sezilarli darajada me'yorlashdi: ALT, AST, bilirubin, kreatinin va mochevina 20–45 % gacha kamaydi, LDH va fosfor pasaydi, kalsiy, magniy va temir balansi tiklandi (14, 15-rasmlar). Ushbu preparatlar CD39/CD73 fermentlarini tormozlab, adenozin hosil bo'lishini kamaytirdi, A<sub>2</sub> A-retseptor orqali kechuvchi immunosupressiyani susaytirdi hamda oksidativ stressni pasaytirdi. Natijada immun-metabolik homeostaz qayta tiklandi va AsZafIr + Asmair kombinatsiyasi sut bezi saratonida xavfsiz, gepato-va nefrohimoya hamda antioksidant xususiyatlarga ega istiqbolli qo'shimcha fitoterapevtik vosita sifatida baholandi.



15-rasm. Asmair ta'siridagi biokimyoviy o'zgarishlar.

Purinergik retseptorlar (A<sub>2</sub> A, P2X<sub>7</sub>, P2Y<sub>2</sub>) va CD39/CD73 yo'llari saraton patogenezida immun tormozlanish, angiogenez va proliferatsiyani kuchaytiradi. Ularni bloklovchi vositalar sintetik (CPI-444, AZD-4635, Brilliant Blue G, A-438079, klopidoqrel) va tabiiy (rosmarin kislotasi, ursolik kislotasi, kversetin, apigenin, luteolin; AsZafIr va Asmair tarkibi) guruhlarga bo'linadi. Sintetiklar tez ta'sirli, biroq toksikligi yuqori; tabiiylar esa ko'p yo'lli, past toksik modulyatsiya ustunligiga ega.

*Eksperimental solishtirish asoslari*

In vitro tajribalarda (sut bezi karsinoma, oshqozon adenokarsinoma va seminoma biopstatlaridan olingan hujayralar) tabiiy va sintetik ingibitorlarning quyidagi ko'rsatkichlari taqqoslandi (4-jadval):

Tabiiy va sintetik ingibitorlarning farqi

Ko'rsatkich	Sintetik antagonistlar (CPI-444, AZD-4635, A-438079)	Tabiiy ingibitorlar (AsZafIr, Asmair)
CD39 faolligi (MFI)	↓ 45 % (p < 0.001)	↓ 52 – 60 % (p < 0.001)
CD73 faolligi	↓ 38 %	↓ 55 %
A <sub>2</sub> A retseptor ekspressiyasi	↓ 48 %	↓ 62 %
Adenozin darajasi	↓ 35 %	↓ 58 %
Apoptoz (Annexin V +)	↑ 42 %	↑ 68 %
Toksiklik (sog'lom hujayralarda MTT)	20–25 % sitotoksik	≤ 5 % sitotoksik

Sintetik purinerg antagonistlar selektiv va tez ta'sir ko'rsatib, mitoxondrial disfunktsiya, oksidlovchi stress hamda uzoq muddatli hepato-kardiotoksiklik tufayli qo'llanishi chegaralangan (CPI-444, AZD-4635). Tabiiy ingibitorlar esa CD39/CD73 faolligini kamaytirib adenozin hosil bo'lishini cheklaydi va A<sub>2</sub> A retseptorlarini tormozlaydi. Natijada IL-10 pasayib, TNF- $\alpha$  va IFN- $\gamma$  tiklanadi; Caspase-3/7 faolligining ortishi va Bcl-2/Bax nisbatining pasayishi apoptozni kuchaytiradi.

Asmair (Melissa + Plantago) eng yuqori antipurinergik ta'sir ko'rsatib, A<sub>2</sub> A va CD73 ni 60–70 % gacha inhibe qildi va apoptozni ~1,5 barobar oshirdi. AsZafIr esa kuchli antioksidant va immunomodulyator xususiyati bilan sinergiya berdi. Har ikki kompleks oksidlovchi stressni pasaytirib, hujayra siklini G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> bosqichida to'xtatdi va sintetik antagonistlarga nisbatan past toksiklik namoyish etdi.

AsZafIr va Asmair purinerg yo'lni nishonga oluvchi istiqbolli fitoterapevtik vositalar bo'lib, yuqori samaradorlik va past toksiklikni birlashtiradi. Mahalliy xomashyo asosida tayyorlanishi ularning iqtisodiy afzalligini oshiradi.

Xarajat–foydalilik tahliliga ko'ra, xorijiy A<sub>2</sub> A antagonistlari (800–1200 USD/kurs) bilan solishtirganda mahalliy komplekslar (30–40 ming so'm/g) saraton terapiyasi xarajatini 35–40 % gacha qisqartiradi. Farg'ona vodiysida keng uchraydigan Melissa officinalis, Salvia splendens va Plantago major xomashyo ehtiyojini to'liq qoplaydi va import xarajatlarini bartaraf etadi.

Iqtisodiy samaradorlik Sut bezi saratoni uchun standart kimyoterapiya odatda 6 oy ( $\approx$ 180 kun) davom etadi. Shu davrda xorijiy A<sub>2</sub> A antagonistlari yoki tabiiy komplekslar qo'shimcha terapiya sifatida qo'llaniladi. Shuning uchun iqtisodiy hisobni 6 oylik davolash kursi uchun keltiramiz (5, 6-jadvallar).

Iqtisodiy samaradorlik 6 oylik kurs uchun

Davolash turi	Davolanish muddati (kun)	1 oylik sarf (so'm)	6 oylik jami xarajat (so'm)
Xorijiy analoglar (A <sub>2</sub> A antagonistlari)	180	11 500 000	69 000 000
Kimyoterapiya (standart)	180	1 200 000	7 200 000
Kimyoterapiya + Xorijiy analoglar	180	12 700 000	76 200 000
Kimyoterapiya + Tabiiy komplekslar (AsZafIr, Asmair)	150 ( <i>davolanish 1 oyga isqargan</i> )	1 240 000	6 200 000
Faqat tabiiy komplekslar (AsZafIr, Asmair)	150	40 000	200 000

Tabiiy komplekslar 6 oylik kimyoterapiya fonida davolanishni 1 oyga qisqartiradi, toksiklikni kamaytiradi, va har bir bemor uchun o‘rtacha 68,8 mln so‘m tejam beradi. 100 bemor uchun 6 oyda  $\approx$  6,9 milliard so‘m iqtisodiy samara olinadi. Klinik jihatdan bu remissiya tezligi 20–25 % ga oshishi va reabilitatsiya davrining qisqarishi bilan bog‘liq.

6-jadval

Iqtisodiy farq 6 oylik davolanish asosida, 1 bemor uchun

Taqqoslanayotgan usullar	Farq (so‘mda)	Vaqt (kun)	tejam
Xorijiy analoglar → Tabiiy komplekslar	$69\ 000\ 000 - 200\ 000 = 68\ 800\ 000$	30	
Kimyoterapiya → Kimyoterapiya + Tabiiy komplekslar	$7\ 200\ 000 - 6\ 200\ 000 = 1\ 000\ 000$	30	
Kimyoterapiya + Xorijiy analoglar → Kimyoterapiya + Tabiiy komplekslar	$76\ 200\ 000 - 6\ 200\ 000 = 70\ 000\ 000$	30	

Tadqiqotimizning oltinchi “Ilmiy yangiliklar va amaliy ahamiyat” Ushbu bobda tadqiqot natijalari umumlashtirilib, purinergik signalizatsiyani tabiiy moddalarga asoslangan holda modulyatsiya qilishning yangi ilmiy modeli ishlab chiqildi. O‘zbekiston florasiga mansub o‘simliklardan ajratilgan flavonoid va terpenoidlarning purinerg yo‘l (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A)ni nishonlovchi fitoterapevtik komplekslar yaratish imkoniyatini tasdiqlovchi nazariy va eksperimental asoslar keltirildi. Olingan natijalar saraton terapiyasida tabiiy komplekslardan foydalanish, immunometabolik monitoring tizimini yaratish hamda laborator diagnostikada purinergik markerlardan foydalanish bo‘yicha metodik tavsiyalarni ishlab chiqishga zamin yaratdi.

So‘nggi yillarda CD39-CD73-A<sub>2</sub> A tizimining ortiqcha faolligi saraton immuno terapiyasining asosiy nishoni sifatida qaralib, adenozinning ko‘payishi T-limfositlar, NK-hujayralar va makrofaglarning antitumor faolligini keskin susaytirishi ko‘rsatib berilgan. Shu bois mazkur yo‘lni tabiiy antagonistlar orqali modulyatsiya qilish o‘z ma mikro-muhitidagi immun tormozlanishni kamaytirishda alohida ahamiyat kasb etadi.

Tadqiqot davomida O‘zbekiston dorivor o‘simliklari *Melissa officinalis*, *Salvia splendens*, *Plantago major*- tarkibidagi flavonoidlar, fenolik kislotalar va terpenoidlarning purinerg tizimga ko‘p yo‘lli ta’siri aniqlanib, ushbu fitokomplekslarning antipurinergik potentsiali ilmiy asos bilan yoritildi.

#### Modelning konseptual tamoyillari

1. Tabiiy purinergik ingibitsiya. AsZafIr (Salvia + Melissa, 75:25) va Asmair (*Plantago* + *Melissa*, 50:50) tarkibidagi luteolin, apigenin, kversetin, rosmarin, xlorogen va ursolik kislotalar CD39/CD73 fermentlarini bevosita yoki bilvosita tormozlab, adenozin hosil bo‘lishini cheklaydi.

2. Adenozin zanjirining uzilishi. CD39 (ATP→AMP) va CD73 (AMP→adenozin) faolligining pasayishi hujayra tashqarisidagi adenozin konsentratsiyasini kamaytiradi va A<sub>2</sub> A retseptorining haddan tashqari faollashuvini to‘xtatadi.

3. A<sub>2</sub> A retseptor blokadasining immun effekti. A<sub>2</sub> A ingibitsiyasi T-limfotsitlarda IFN- $\gamma$  ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, IL-10 sekretsiyasini

kamaytiradi va makrofaglarning M1-fenotipga o'tishini rag'batlantiradi, natijada immun tormozlanish zaiflashadi.

4. Mitoxondrial va oksidlovchi yo'l orqali qo'shimcha ta'sir. Flavonoid va terpenoidlar ROS darajasini pasaytirib, NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt va MAPK/ERK yo'llarini bostiradi; bu Caspase-3/7 faolligini oshiradi va apoptozni faollashtiradi.

5. Integratsiyalashgan antitumor natija:

CD39 $\downarrow$   $\rightarrow$  CD73 $\downarrow$   $\rightarrow$  Adenozin $\downarrow$   $\rightarrow$  A<sub>2</sub> A $\downarrow$   $\rightarrow$  IL-10 $\downarrow$   $\rightarrow$  TNF- $\alpha$  $\uparrow$ , IFN- $\gamma$  $\uparrow$   $\rightarrow$  Apoptoz $\uparrow$  \text{CD39 $\downarrow$   $\rightarrow$  CD73 $\downarrow$   $\rightarrow$  Adenozin $\downarrow$   $\rightarrow$  A<sub>2</sub> A $\downarrow$   $\rightarrow$  IL-10 $\downarrow$   $\rightarrow$  TNF- $\alpha$  $\uparrow$ , IFN- $\gamma$  $\uparrow$   $\rightarrow$  Apoptoz $\uparrow$ } CD39 $\downarrow$   $\rightarrow$  CD73 $\downarrow$   $\rightarrow$  Adenozin $\downarrow$   $\rightarrow$  A<sub>2</sub> A $\downarrow$   $\rightarrow$  IL-10 $\downarrow$   $\rightarrow$  TNF- $\alpha$  $\uparrow$ , IFN- $\gamma$  $\uparrow$   $\rightarrow$  Apoptoz $\uparrow$  Bu ketma-ketlik o'sma mikro-muhitida immuno-yallig'lanish muvozanatini tiklaydi va antitumor kuzatuvni qayta faollashtiradi.

*Modelning innovatsion xususiyatlari*

Endogen purinergik signalni tabiiy moddalarga yo'naltirish ushbu modelning asosiy konsepsiyasini tashkil etadi. Adenozin kaskadi farmakologik blokatorlar emas, balki fitokimyoviy modulyatsiya orqali tormozlanadi. Bu yondashuv multi target mexanizmga ega bo'lib, bir vaqtning o'zida CD39, CD73 va A<sub>2</sub> A retseptor larining faolligini tartibga soladi.

Tabiiy komponentlarning past toksikligi, biokompatibiliteti va uzoq muddatli xavfsizligi ularga hujayra hayotiyiligiga zarar etkazmasdan immunomodulyator va antitumor ta'sir ko'rsatish imkonini beradi. Modelning yana bir ustunligi- O'zbekiston florasiga mansub *Melissa officinalis*, *Plantago major* va *Salvia splendens* asosi da purinergik ingibitorning innovatsion prototipi ishlab chiqilganidir.

Integratsion yondashuv biokimyoviy, oqim sitometriyasi, immunologik va morfologik natijalarni yagona tizimda birlashtirib, purinerg yo'lning tabiiy modulyatsiyasini kompleks baholash imkonini yaratadi.

Modelning ilmiy-amaliy ahamiyati shundaki, tabiiy bioaktiv moddalarga asoslangan purinergik retseptorlarni nishonlashning yangi yo'nalishi ishlab chiqildi. Natijalar saraton immunoterapiyasini qo'llab-quvvatlovchi fitokompozitsiyalar yaratish uchun metodologik asos bo'lib xizmat qiladi. Model asosida ishlab chiqilgan Asmair (*Plantago* + *Melissa*, 50:50) eng yuqori antipurinergik samaradorlikni ko'rsatib, potensial fitopreparat sifatida klinik tadqiqotlar uchun tavsiya etiladi.

Ushbu tadqiqot mahalliy dorivor o'simliklarga tayangan holda yangi immuno metabolik terapiya platformasini yaratish uchun strategik ilmiy asosni shakllantiradi.

**Dissertatsiyaning oltinchi bobida** tadqiqot davomida olingan ilmiy yangiliklar va ularning amaliy ahamiyati izchil bayon qilinadi. Avvalo, o'sma mikro-muhitida immun tormozlanishning asosiy mexanizmlaridan biri bo'lgan CD39-CD73-A<sub>2</sub> A purinergik o'q "adenozin-checkpoint" sifatida talqin qilinib, uni tabiiy bioaktiv moddalardan foydalangan holda nishonlashning yangi ilmiy modeli taklif etiladi. Ushbu modelda AsZafIr va Asmair fitokomplekslari tarkibidagi flavonoidlar, fenolik kislotalar va terpenoidlar CD39/CD73 fermentlarini tormozlashi, adenozin hosil bo'lishini kamaytirishi hamda A<sub>2</sub> A retseptori orqali kechuvchi immunosupressiyani susaytirishi natijasida IL-10

pasayishi, TNF- $\alpha$  va IFN- $\gamma$  tiklanishi, makrofaglarning M1 fenotipi faollashuvi va apoptoz kuchayishi bilan yakunlanadigan integratsiyalashgan antitumor javob mexanizmi asoslanadi.

Keyingi qismda O'zbekiston florasining (*Melissa officinalis*, *Salvia splendens*, *Plantago major*) boy fitokimyoviy resurslari saraton immunometabolizmini tabiiy modulyatsiya qilish uchun ilmiy platforma ekani ko'rsatiladi. Har bir o'simlik tarkibidagi asosiy bioaktiv komponentlar va ularning NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, MAPK/ERK, NLRP3 hamda P2X7 kabi yo'llarga ta'siri tahlil qilinib, antioksidant, yallig'lanishga qarshi, antiangiogen va immunoregulyator samaralar mexanistik jihatdan izohlanadi. Natijada mahalliy xomashyo asosida past toksikli, biokompatibil va iqtisodiy jihatdan maqbul fitodori-prototiplar yaratish imkoniyati yoritiladi.

Bobning yakuniy qismida xalq tabobati vositalarini zamonaviy onkologik amaliyotga joriy etish istiqbollari asoslanadi. AsZafIr va Asmair komplekslarining adjuvant terapiyada qo'llanishi immun tormozni tabiiy yo'l bilan pasaytirishi, T-limfotsitlar va makrofaglar antitumor faolligini tiklashi, adenozin miqdorini 60–70% gacha kamaytirishi hamda sitokin balansini me'yorlashtirishi bilan klinik jihatdan istiqbolli ekani ta'kidlanadi. Shu tariqa VI-bob dissertatsiya natijalarini amaliy tavsiyalarga bog'lab, milliy fitoterapiya va immunometabolik onkologiya yo'nalishida yangi metodologik asos va joriy etish strategiyasini shakllantiradi.

## XULOSA

1. O'zbekiston sharoitida ilk bor purinergik retseptorlarni tabiiy moddalar yordamida modulyatsiya qilish imkoniyati ilmiy jihatdan isbotlandi; CD39/CD73 ekspressiyasi pasaytirildi, adenozin hosil bo'lishi cheklatildi va A<sub>2</sub>A retseptori bloklanishi mumkinligi asoslandi.

2. Tabiiy komplekslar (AsZafIr va Asmair) purinergik signalizatsiya bilan bog'liq yallig'lanish va apoptoz biomarkerlari muvozanatini tiklashi tasdiqlandi: IL-10/TNF- $\alpha$  nisbatining normallashuvi, yallig'lanish markerlarining pasayishi va Annexin-V/PI orqali apoptozning 2–3 baravar oshishi aniqlandi.

3. Komplekslar o'sma hujayralarining proliferatsiyasini doza bog'liq tarzda tormozladi, Annexin V-FITC/PI oqim sitometriya natijalari apoptozning sezilarli darajada kuchaytirgani ilmiy asoslandi.

4. O'sma hujayralarida CD39 va CD73 ektontukleotidazalar ekspressiyasi kamayib, A<sub>2</sub>A-retseptor faolligi susaydi va adenozin miqdori 35–40 % ga kamaydi, bu esa immunosupressiv muhitni zaiflashtirdi.

5. In vivo tajribalar AsZafIr va Asmair komplekslarining o'sma o'sishini mos ravishda  $38 \pm 5$  % va  $46 \pm 6$  % ga kamaytirishini, DOX bilan kombinatsiyada esa sinergik effekt  $71 \pm 5$  % ga etishini ko'rsatdi.

6. DPPH, MTT va ELISA hamda in vivo biokimyoviy ko'rsatkichlar (ALT, AST, LDH, CRP, MDA) natijalari tabiiy komplekslarning kuchli antiradikal-antioksidant va immunoregulyator faollikka ega ekanini, shu bilan birga past toksiklik va yuqori terapevtik indeks bilan tavsiflanishini ko'rsatdi.

7. Klinik tadqiqotlarda tabiiy komplekslar immun balansni tikladi, IL-10/TNF- $\alpha$  indeksini 45 % ga kamaytirdi, INF- $\gamma$ /IL-10 nisbatini 3–3,2 baravar oshirdi va Karnofskiy indeksini 68 % dan 82 % ga ko'tarish orqali bemorlarning umumiy ahvolini yaxshiladi.

8. Komplekslar yallig'lanish mediatorlarini kamaytirish va oksidlovchi stressni pasaytirish orqali bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga yordam berdi, shu bilan birga kimyoterapiya fonida toksiklikni kamaytirdi.

9. Doksorubitsin bilan kombinatsiyada tabiiy komplekslarning sinergik ta'siri ilmiy asoslandi: kombinatsion yondashuv saraton hujayralarida sitotoksik samaradorlikni kuchaytirib, sog'lom to'qimalarga nisbatan toksik ta'sirni kamaytiruvchi istiqbolli terapevtik model sifatida baholandi.

10. Eksperimental va klinik dalillar asosida O'zbekiston sharoitida mahalliy xomashyodan tayyorlangan, toksik bo'lmagan va samarali tabiiy immunomodulyator vositalarni saraton immunoterapiyasiga integratsiya qilish imkoniyati ilmiy jihatdan tasdiqlandi.

***Ushbu dissertatsiya ishini bajarishda yaqindan yordam bergan ustozim,  
kimyo fanlari doktori, professor Asqarov Ibroximjon Rahmonovichga chuqur  
minnatdorchilik bildiraman.***

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 ПРИ АНДИЖАНСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МАМАЖОНОВ ЗАФАР АБДУЖАЛИЛОВИЧ**

**ПРИРОДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ:  
НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА**

**14.00.41 – Народная медицина**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**Андижан - 2026**

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2025.4.DSc/Tib 4818.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном университете.

Автореферат диссертации размещена на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-сайте научного совета ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) и в информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный консультант:** Маматова Продахон Юсуповна.  
Доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Каюмов Холмурод Наимович  
Доктор медицинских наук, доцент  
Миррахимов Жамшид Абдуллаевич  
Доктор медицинских наук, доцент  
Маматкулова Сурайё Абдусаматовна  
Доктор химических наук, доцент

**Ведущая организация:** Ферганский медицинский институт  
общественного здоровья

Защита диссертации состоится «19» 02 2026 г. в 10<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 при Андижанском государственном медицинском институте. (Адрес: 170100, г. Андижан, улица Ю.Атабекова, 1. Тел.: (+998 74) 223 94 50; e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирован за № 9). (Адрес: г. Андижан, улица Ю.Атабекова, 1. Тел.: (+998 74) 223 94 50; e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

Автореферат диссертации разослан «4» февраля 2026 года.  
(протокол реестра рассылки № 1 от «4» 02 2026 года).



**М.М.Муминжанов**  
Член и заместитель председателя Учёного совета по присуждению научных степеней, д.х.н., доцент

**Ж.А.Ботиров**  
Член и секретарь научного совета по присуждению научных степеней, д.м.н., доцент

**Н.С.Хакимов**  
Председатель научного семинара при учёном совете по присуждению научных степеней, д.м.н., доцент

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире заболеваемость онкологическими заболеваниями, в частности опухолями молочной железы, желудка и саркомы ежегодно возрастает. По данным международных организаций здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 19 миллионов новых случаев рака<sup>1</sup>. Результаты последних научных исследований показывают, что в прогрессировании опухолей важную роль играют не только генетические мутации, но и нарушения межклеточных систем передачи сигналов, в том числе чрезмерная активация аденозин- и АТФ-зависимой сигнализации через пуринергические рецепторы. В связи с этим на мировом уровне ведутся фундаментальные исследования, направленные на выявление природных ингибиторов пуринергической сигнализации с низкой токсичностью.

Современные исследования, проводимые в ведущих научных центрах мира, ориентированы на разработку новых онкотерапевтических стратегий, нацеленных на пуринергические сигнальные пути. Так, антагонисты рецепторов А2А и P2X7 рассматриваются как перспективные средства для активации противоопухолевого иммунного ответа в опухолевом микроокружении и подавления пролиферации опухолевых клеток. Однако большинство существующих синтетических соединений обладают выраженной токсичностью либо недостаточно безопасны для клинического применения. Поэтому во всём мире активно развивается направление создания новых препаратов на основе природных ингибиторов, выделенных из растительных и других биологических источников. Такие соединения способны усиливать апоптоз в опухолевых клетках при минимальном повреждении здоровых тканей.

В нашей республике рост числа онкологических заболеваний также связывают с воздействием экологических факторов и химических веществ, содержащихся в пищевых продуктах. В связи с этим создание новых терапевтических средств на основе экологически чистых биоактивных соединений природного происхождения, полученных из местного сырья, приобретает особую актуальность. Изучение природных ингибиторов пуринергических рецепторов способствует не только более глубокому пониманию патогенеза рака, но и обогащению национальной фармацевтической базы, а также разработке импортозамещающих препаратов. Научные исследования, проводимые в данном направлении, полностью соответствуют приоритетам «Нового Узбекистана» в сфере здравоохранения и задачам Стратегии развития на 2022–2026 годы, предусматривающей «...реализацию комплекса мер, направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников и развитие системы здравоохранения...»<sup>2</sup>. С этих позиций научное обоснование влияния средств народной медицины на механизмы иммунной

---

<sup>1</sup> <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations#global>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

системы в патогенезе рака, в частности на морфологию и функции макрофагов, имеет важное научно-практическое значение.

Настоящее диссертационное исследование выполняется в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № PF-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Постановлением от 12 июня 2017 года № PQ-3052 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», Постановлением от 10 апреля 2020 года № PQ-4668 «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в Республике Узбекистан», а также решением Президента от 20 мая 2022 года «О мерах по организации культурного выращивания и переработки лекарственных растений и широкому использованию их в лечении», а также другими нормативно-правовыми актами, определяющими приоритетные направления инновационного развития системы здравоохранения. Результаты исследования будут способствовать формированию новых терапевтических подходов в отечественной онкологии на основе природных ингибиторов, а также созданию научных основ контроля патогенеза рака путём модуляции процессов апоптоза и пролиферации.

**Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и техники республики.** Данное научное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий в Республике Узбекистан «Медицина и фармакология», на основе утверждённой научной программы.

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** В мире активно проводятся исследования, посвящённые роли пуриnergических сигнальных путей в патогенезе онкологических заболеваний. В частности, установлено, что пуриnergические рецепторы A2A, A2B, P2X7 и P2Y2 являются важными медиаторами опухолевого прогрессирования, иммуносупрессии и торможения апоптоза. В данном направлении научные исследования ведутся в таких ведущих учреждениях, как National Cancer Institute (США), Harvard Medical School (США), University of Oxford (Великобритания), Karolinska Institutet (Швеция), Weizmann Institute of Science (Израиль), Seoul National University Hospital (Южная Корея), University of Zurich (Швейцария), Università di Bologna (Италия) и других ведущих научных организациях.

Научные исследования, направленные на получение биологически активных пищевых добавок из лекарственных растений и их изучение, также осуществляются в крупнейших научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Department of Family Medicine, University of Idaho; Division of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, The Ohio State University (США); Department of Pharmacy, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Канада); Department of Medical and Surgical Sciences – Endocrinology, University of Padua (Италия); Departments of Community Medicine, Gastroenterology and Radiology, University of Sheffield (Англия); Medical Clinic, University Hospital Kassel (Германия); Pharmacological

Laboratory, University of Amsterdam (Нидерланды); Laboratoire de Biochimie Générale et Nutritionnelle, CHU Purpan, Toulouse (Франция); School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Department of Rheumatology (Китай); Department of Cardiovascular Surgery, Teikyo University (Япония); Department of Veterinary Medicine, King Saud University (Саудовская Аравия); Velayat Clinical Research Development Unit, Department of Internal Medicine (Иран); а также в учреждениях стран СНГ и Республики Узбекистан — в Научном центре УФИЦ РАН, Севастопольском университете (Политехнический институт) (Россия), Государственном научном центре лекарственных средств и медицинской продукции (Украина), Ташкентском фармацевтическом институте, Институте биоорганической химии АН Республики Узбекистан, Институте химии растительных веществ, Андижанском государственном университете и Андижанском государственном медицинском институте (Узбекистан).

В результате исследований по определению химического состава лекарственных растений и их переработке получен ряд важных результатов: в частности, на основе лекарственных растений выделены противоопухолевые соединения различной направленности (Technische Universität Chemnitz, Faculty of Natural Sciences, Institute of Chemistry, Германия); разработаны методы определения содержания природных нутриентов в составе лекарственного растительного сырья (Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”, Università di Bologna, Италия); получены натуральные пищевые добавки на основе лекарственных растений для профилактики онкологических заболеваний (Bialystok University of Technology, Faculty of Civil Engineering and Environmental Sciences, Department of Chemistry, Польша); создана технология обогащения пищевых продуктов растительными экстрактами, содержащими природные биологически активные соединения (Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Румыния); разработаны методы выделения из растений соединений, обладающих противоонковирусной активностью (State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Nanjing University, Китай); установлены состав и структура соединений, содержащихся в отдельных видах лекарственных растений (Институт химии растительных веществ, Узбекистан).

Во всём мире выполняются научные исследования по ряду приоритетных направлений, связанных с разработкой природных препаратов на основе лекарственных растений, способных предупреждать факторы, приводящие к развитию онкологических заболеваний, и внедрять их в практику. К таким направлениям относятся: развитие подходов к ре-активации иммунитета в опухолевом микроокружении на основе природных ингибиторов пуринергических рецепторов; повышение активности Т-лимфоцитов и подавление клеточной пролиферации с использованием натуральных лекарственных средств; замедление роста опухолевых клеток, усиление апоптоза и снижение токсичности терапии за счёт подавления пуринергических сигнальных путей природными соединениями.

**Степень изученности проблемы.** Роль пуриnergических рецепторов в патогенезе онкологических заболеваний широко изучена зарубежными учёными. В частности, такие исследователи, как Maria Pia Abbracchio, Francesco Di Virgilio, Kenneth Jacobson, Wolfgang Fischer, Lingyin Li и Dietrich Büsselberg, установили влияние природных соединений, модулирующих пуриnergический рецептор P2X<sub>7</sub>, на опухолевые клетки. Их научные работы предлагают новые подходы к иммунотерапии рака, основанные на нацеливании на пути пуриnergической сигнализации. Однако, несмотря на значительный научный прогресс, эти исследования в большинстве случаев остаются на уровне *in vitro* и пока не внедрены в клиническую практику.

Несмотря на наличие отдельных научных данных о влиянии природных биоактивных веществ флавоноидов, алкалоидов и терпеноидов на активность пуриnergических рецепторов, их молекулярные механизмы действия, роль в формировании иммунного ответа и влияние на микроокружение опухоли на сегодняшний день изучены недостаточно.

Среди учёных Узбекистана исследования в данном направлении впервые были начаты под руководством профессора Маматовой И.Ю., в рамках которых были получены первые экспериментальные данные о влиянии биоактивных веществ, выделенных из растений, на пуриnergические рецепторы. Исследования, проведённые в рамках данной научной школы, сформировали в Узбекистане фундаментальное направление по модуляции пуриnergических сигнальных путей с использованием природных средств.

Проведённые исследования научно обосновали возможность управления пуриnergическими сигнальными путями на основе природных соединений и способствовали выявлению их роли в патогенезе онкологических заболеваний. Настоящая диссертация направлена на более глубокое изучение процессов развития опухоли посредством природных ингибиторов пуриnergических рецепторов, последовательное продолжение ранее начатых научных изысканий, а также на создание научной основы для разработки новых терапевтических подходов в данном направлении.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой высшего учебного заведения, в котором выполнена диссертация.** Настоящая диссертационная работа выполнена в Андижанском государственном медицинском институте в рамках научного проекта под руководством профессора Маматовой И.Ю. «Разработка иммунотерапевтических методов лечения ряда заболеваний путём управления пролиферацией макрофагов» (Договор № AL-7823051378).

**Цель исследования.** Выявление ингибиторов пуриnergических рецепторов природного происхождения и на их основе разработка новых терапевтических мишеней, регулирующих механизмы развития онкологических заболеваний.

**Задачи исследования:**

В условиях Узбекистана выявить природные ингибиторы пуриnergического рецепторного пути (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A) и изучить на

молекулярном и клеточном уровнях их влияние на образование аденозина и модуляцию пуриnergической сигнализации.

Оценить влияние природных комплексов на маркеры воспаления и апоптоза, связанные с пуриnergической сигнализацией (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ); определить изменение соотношения IL-10/TNF- $\alpha$  и активацию апоптоза методом проточной цитометрии Annexin-V/PI.

Оценить антирадикальные, антиоксидантные и иммунорегуляторные свойства природных комплексов по данным МТТ (жизнеспособность клеток) и ELISA (профиль аденозина и цитокинов), а также определить их токсикологическую безопасность *in vivo*.

Изучить синергическое действие природных комплексов с доксорубицином на молекулярном и клеточном уровнях; выявить механизмы повышения цитотоксической эффективности при комбинированном применении и снижения токсического воздействия на здоровые ткани.

На основе полученных экспериментальных и клинических данных разработать научно обоснованную фитотерапевтическую иммуномодулирующую модель, нацеленную на пуриnergическую сигнализацию и основанную на средствах народной медицины, а также обосновать возможности её применения в иммунотерапии рака.

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования были использованы линии опухолевых клеток, лабораторные животные, растительные экстракты, применяемые в народной медицине, а также в исследовании приняли участие 120 пациентов с диагнозом рак молочной железы.

**Предмет исследования.** Предмет исследования заключается в изучении влияния ингибиторов пуриnergических рецепторов природного происхождения на процессы пролиферации, апоптоза и иммунного ответа в опухолевых клетках и макрофагах.

**Методы исследования.** В диссертационной работе применялись лабораторные и инструментальные методы исследования: общий и биохимический анализ крови, магнитно-резонансная томография (МРТ), а также другие клинико-диагностические методы для оценки общего состояния пациентов. Кроме того, в культурах клеток проводились экспериментальные исследования (проточная цитометрия Annexin V-FITC/PI, ИФА (ELISA), МТТ-тест), а также использовались иммуноферментные, гистологические и морфологические методы для изучения активности пуриnergических рецепторов. В исследовании также применялись фитотерапевтические подходы, основанные на интеграции средств народной медицины и природных биоактивных веществ с современной медициной.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

Впервые изучены природные ингибиторы пуриnergических рецепторов, и впервые в условиях Узбекистана доказана возможность модуляции пуриnergических рецепторов природными веществами (снижение образования аденозина, уменьшение экспрессии CD39/CD73 и возможность блокирования A<sub>2</sub> A-рецептора).

Оценено влияние природных комплексов на маркеры воспаления и апоптоза. Изучены биомаркеры, связанные с пуриnergической сигнализацией (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 и TGF- $\beta$ ); установлено, что под действием природных комплексов нормализуется соотношение IL-10/TNF- $\alpha$ , снижаются воспалительные маркеры и апоптоз усиливается в 2–3 раза, что подтверждено результатами проточной цитометрии (Annexin-V/PI).

Определены антирадикальные, антиоксидантные и иммунорегуляторные свойства природных комплексов, а также их влияние на жизнеспособность клеток (MTT) и профиль аденозина/цитокинов (ELISA). В исследованиях *in vivo* нормализация показателей ALT, AST, LDH, CRP и MDA доказала их низкую токсичность и высокий терапевтический индекс.

Выявлено синергическое действие природных комплексов с доксорубицином на молекулярном и клеточном уровнях; научно обосновано, что данная комбинация значительно усиливает цитотоксическую эффективность в опухолевых клетках и одновременно снижает токсическое воздействие на здоровые ткани, формируя новую модель комбинированного терапевтического подхода.

На основе полученных экспериментальных и клинических результатов разработана научно обоснованная фитотерапевтическая модель применения средств народной медицины в иммунотерапии рака; в условиях Узбекистана выявлены и рекомендованы нетоксичные и эффективные иммуномодулирующие средства, полученные из местного сырья.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

на основе природных ингибиторов пуриnergических рецепторов разработаны два новых комплекса (AsZafIr и Asmair). Экспериментально доказано, что при оптимальном соотношении флавоноидов, фенольных кислот и терпеноидов данные комплексы обладают выраженной антирадикальной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

В опухолевых клетках впервые на практическом уровне показано влияние природных комплексов на пуриnergический сигнальный путь (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A): установлено снижение продукции аденозина, восстановление баланса АТФ/аденозин и уменьшение иммуносупрессивной опухолевой микросреды.

Разработаны практические критерии оценки цитотоксического и апоптотического эффекта природных комплексов, на основе которых усовершенствован диагностический подход для определения уровня роста опухолевых клеток и оценки соотношения апоптоз/некроз.

Доказана токсикологическая безопасность природных комплексов *in vivo*: в экспериментах на лабораторных животных уровни ALT, AST, LDH, билирубина и креатинина сохранялись в пределах физиологической нормы, что подтверждает низкую токсичность препаратов.

По результатам клинических наблюдений установлено, что применение природных комплексов способствует улучшению функции печени и почек у пациентов, а также снижению воспалительных маркеров.

Создан практический диагностический панельный набор на основе проточной цитометрии для определения активности пуриnergических рецепторов (CD39, CD73, A<sub>2</sub> A).

Разработана новая фитотерапевтическая модель восстановления иммунного баланса с использованием природных комплексов; показано, что по динамике IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 возможно контролировать направленность иммунного ответа по оси M1/M2 макрофагов.

На основании *in vitro*, *in vivo* и клинических испытаний доказана возможность применения новых препаратов в качестве вспомогательного (адьювантного) фитотерапевтического средства в онкотерапии.

**Достоверность результатов исследований.** Достоверность результатов исследования обеспечена применением комплексных, стандартизированных лабораторных, биохимических и иммунологических методов. На экспериментальном этапе результаты проточной цитометрии Annexin V-FITC/PI, ELISA и MTT-теста были статистически подтверждены с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) в программе SPSS v26. На клиническом этапе применялись инструментальные методы обследования, включая МРТ, а полученные данные подтверждались их воспроизводимостью. Химический состав природных биоактивных веществ был стандартизирован на основе элементного анализа. Экспериментальная и клиническая согласованность результатов обеспечила их надежность и достоверность.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость исследования заключается в том, что в нём на основе нового научного подхода раскрыта роль пуриnergической сигнализации (рецепторов A<sub>2</sub> A, P2X7, P2Y2) в патогенезе рака. Системно обоснованы иммуносупрессивные механизмы, формирующиеся в опухолевой микросреде по оси CD39–CD73–A<sub>2</sub> A, нарушение баланса аденозин–АТР и их влияние на функциональную активность иммунных клеток. Впервые в научной школе Узбекистана разработана концепция иммунометаболической регуляции посредством природных ингибиторов пуриnergических рецепторов. Кроме того, для оценки иммунного баланса в опухолевой микросреде предложен индекс IL-10/TNF- $\alpha$ , который обоснован как новый научный критерий оценки состояния иммунного ответа.

Практическая значимость исследования заключается в разработке фитотерапевтической модели, интегрирующей средства народной медицины с современными подходами молекулярной медицины в онкотерапии. Определены механизмы воздействия природных комплексов AsZafIr и AsmaIr на пуриnergический сигнальный путь; экспериментально доказано, что они снижают образование иммуносупрессивного аденозина и активируют апоптотические процессы. На основе лекарственных растений флоры Узбекистана сформирована научно-практическая база для создания экологически чистых, импортозамещающих биоактивных препаратов. По результатам исследования разработаны лабораторные подходы для оценки пуриnergической активности на основе проточной цитометрии, ELISA и

МТТ-тестов, а также методические рекомендации по применению природных иммунорегуляторных средств в терапии рака, что создало возможности для их внедрения в систему здравоохранения и онкологическую практику.

### **Внедрение результатов исследования.**

*Первая научная новизна:* впервые доказана способность разработанных в условиях Узбекистана на основе местного сырья нетоксичных и эффективных иммуномодулирующих средств модулировать пуриnergические рецепторы (снижать образование аденозина, уменьшать экспрессию CD39/CD73 и потенциально блокировать рецептор A<sub>2</sub> A); данные средства внедрены в практику в рамках проекта, профинансированного Агентством инновационного развития при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан (договор № AL-7823051378 от 31 мая 2024 года), а также внедрены в практику Комитета санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан (документ № 01-28/12106 от 15 декабря 2025 года); социальная эффективность: снижение иммуносупрессивного состояния у пациентов и внедрение безопасных и эффективных подходов к лечению онкологических и воспалительных заболеваний; экономическая эффективность: природные пуриnergические ингибиторы уменьшают зависимость от импортных препаратов и оптимизируют расходы на производство лекарств и клиническое лечение, при этом у пациенток с раком молочной железы применение природных комплексов на фоне 6-месячной стандартной химиотерапии сокращает лечение на 1 месяц, снижает токсичность, обеспечивает среднюю экономию 68,8 млн сум на одного пациента и формирует экономический эффект 6,9 млрд сум за 6 месяцев на 100 пациентов, что связано с повышением частоты ремиссии на 20–25% и сокращением периода реабилитации.

*Вторая научная новизна:* изучено влияние природных комплексов на маркеры воспаления и апоптоза: исследованы биомаркеры, связанные с пуриnergической сигнализацией (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ), установлено, что под действием природных комплексов нормализуется соотношение IL-10/TNF- $\alpha$ , снижаются маркеры воспаления и в 2–3 раза усиливается апоптоз, что подтверждено результатами проточной цитометрии (Annexin-V/PI); соответствующие предложения включены в методические рекомендации «Пуриnergическая сигнальная система и её природные модуляторы: роль в иммунном микроокружении рака молочной железы», утверждённые Экспертным советом Термезского филиала Ташкентского государственного медицинского университета (28 августа 2025 года, № 112-25), и внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Ферганский филиал — приказ № 126 от 3 сентября 2025 года; Андижанский филиал — приказ № 145 от 7 октября 2025 года) с подтверждением заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (12 декабря 2025 года, № 31/м-07); социальная эффективность: регуляция пуриnergической

сигнализации способствует восстановлению иммунной активности и улучшению качества жизни онкологических пациентов; экономическая эффективность: снижается потребность в импортных препаратах и уменьшаются затраты на лечение и реабилитацию.

*Третья научная новизна:* установлены антирадикальные, антиоксидантные и иммунорегуляторные свойства природных комплексов, а также показатели клеточной жизнеспособности (МТТ) и аденозин/цитокиновый профиль (ELISA); в исследованиях *in vivo* показано возвращение показателей ALT, AST, LDH, CRP и MDA к физиологической норме, что доказывает низкую токсичность и высокий терапевтический индекс; соответствующие предложения включены в методические рекомендации «Новый терапевтический подход на основе природных биоактивных комплексов для восстановления иммунной активности при раке молочной железы путём модуляции пуринергических рецепторов», утверждённые Экспертным советом Термезского филиала ТГМУ (28 августа 2025 года, № 110b-25), и внедрены в практику Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии (Ферганский филиал — приказ № 126 от 3 сентября 2025 года; Андижанский филиал — приказ № 145 от 7 октября 2025 года) с подтверждением заключением НТС при Министерстве здравоохранения (12 декабря 2025 года, № 31/м-07); социальная эффективность: улучшаются качество жизни и трудоспособность пациентов, снижаются осложнения и повторные госпитализации, уменьшаются расходы семей на уход и психоэмоциональная нагрузка; экономическая эффективность: за счёт нормализации ALT/AST/LDH/CRP/MDA сокращаются расходы на лечение осложнений, дополнительные лекарственные средства, лабораторный мониторинг и стационарное лечение.

*Четвёртая научная новизна:* выявлен синергический эффект природных комплексов с доксорубицином на молекулярном и клеточном уровнях; обоснована новая модель комбинированного терапевтического подхода, при которой сочетание существенно повышает цитотоксическую эффективность в отношении опухолевых клеток и одновременно снижает токсическое воздействие на здоровые ткани; научные основы отражены в методических рекомендациях, утверждённых Экспертным советом Термезского филиала ТГМУ (28 августа 2025 года): № 111-25 «Оценка апоптотического эффекта природного комплекса “AsZafIr” в синергии с доксорубицином (комбинационная модель)», № 110a-25 «Новый терапевтический подход на основе природных биоактивных комплексов для восстановления иммунной активности при раке молочной железы путём модуляции пуринергических рецепторов», № 112-25 «Пуринергическая сигнальная система и её природные модуляторы: роль в иммунном микроокружении рака молочной железы», и внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Ферганский филиал приказ № 126 от 3 сентября 2025 года; Андижанский филиал приказ № 145 от 7 октября 2025 года) с подтверждением

заключением НТС при Министерстве здравоохранения (12 декабря 2025 года, № 31/м-07); социальная эффективность: внедрение синергической комбинации доксорубина и «AsZafIr» повышает эффективность терапии при снижении токсичности для здоровых тканей и обеспечивает социально-экономическую выгоду; экономическая эффективность: снижение осложнений и расходов на дополнительные лекарства/госпитализацию оптимизирует общие затраты на лечение.

*Пятая научная новизна:* на основании полученных экспериментальных и клинических результатов разработана научно обоснованная фитотерапевтическая модель применения средств «AsZafIr» и «Asmair» в иммунотерапии онкологических заболеваний и внедрена в практику Центра народной медицины Республики Узбекистан (утверждено 12 декабря 2025 года, № 1/12-П); социальная эффективность: внедрение нетоксичной иммуномодулирующей фитомодели на основе местного сырья повышает качество жизни пациентов и их адаптацию к лечению, снижает расходы на импортные лекарственные средства и затраты на лечение осложнений; экономическая эффективность: соответствует принципу «дешево–безопасно–эффективно» в системе здравоохранения и создаёт возможность оптимизации государственных и общественных расходов при поддержке онкологических пациентов.

**Апробация результатов исследования.** результаты настоящего исследования были обсуждены и представлены на 9 научно-практических конференциях, в том числе 2 на международных и 7 на республиканских научно-практических форумах.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из которых 10 статей в республиканских научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, а 9 статей в зарубежных научных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Общий объём диссертации составляет 153 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В разделе «**Введение**» диссертационное исследование освещает освещает значимость пуринергической сигнализации в микроокружении опухоли и актуальность использования природных биоактивных веществ. Обосновано изучение фитокомплексов Узбекистана как перспективных модуляторов рецепторов P1 и P2, определены ключевые цели и научная новизна работы.

**В первой главе** под названием «пуринергическая сигнализация, патогенез рака и анализ научной литературы по природным биоактивным веществам» подробно рассмотрены роль пуринергической системы в развитии опухолей и формировании иммунного ответа. Особое внимание уделено механизмам действия рецепторов A<sub>2</sub> A, A<sub>2</sub> B и P2X7. Оценен

потенциал природных соединений в модуляции пуринергических путей и определены перспективные направления для дальнейших клинических исследований.

**Во второй главе** представлены основные объекты исследования опухолевые клеточные линии, лабораторные животные и группы клинических пациентов. Описаны состав, технология получения и методы химической стандартизации (HPLC, LC-MS) природных комплексов «AsZafIr» и «Asmair». Приведены методы *in vitro* (МТТ-тест, проточная цитометрия Annexin V/PI, ELISA, определение экспрессии маркеров CD39/CD73/A2A), а также методы *in vivo* для оценки токсикологической и противовоспалительной активности. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS v26. Данная глава формирует экспериментальную основу исследования.

**В третьей главе** «Влияние природных ингибиторов на пуринергические рецепторы» антирадикальные и антиоксидантные свойства природных комплексов (AsZafIr и Asmair) были оценены с использованием DPPH-теста, а точный состав флавоноидов и терпеноидов определён методами ВЭЖХ (HPLC) и LC-MS. На основании результатов молекулярного докинга показано, что кверцетин, лютеолин, апигенин и тритерпеноиды обладают высокой аффинностью к рецепторам A2A и P2X7. *In vitro* эксперименты подтвердили, что природные комплексы снижают пролиферацию опухолевых клеток, усиливают апоптоз в 2–3 раза, уменьшают экспрессию CD39/CD73 и ограничивают выработку аденозина. Кроме того, установлено, что комплекс «AsZafIr» проявляет синергический апоптотический эффект в сочетании с доксорубицином.

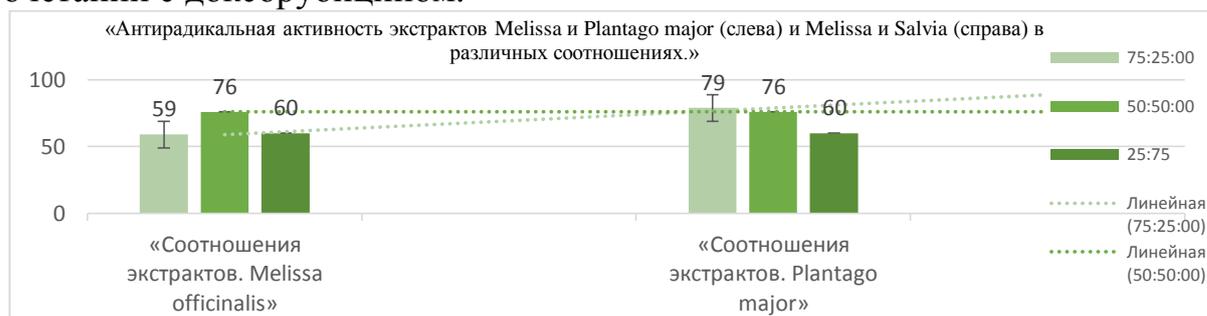


Рис.1. Антирадикальная активность *Melissa officinalis* и *Plantago major* (зеленая) и *Melissa va Salvia* при различных соотношениях

Экстракт *Melissa officinalis* комбинировали с *Salvia splendens* и *Plantago major* в различных соотношениях, а их антирадикальная активность (ARf, %) оценивалась по DPPH-тесту. В смеси *Melissa*–*Salvia* наивысшее значение ARf ( $\approx 79\%$ ) зарегистрировано при соотношении 75:25, что подтвердило ведущую роль полифенолов и флавоноидов, содержащихся в мелиссе; при уменьшении доли мелиссы активность снижалась. В комбинации *Melissa*–*Plantago major* при соотношении 50:50 показатель ARf возрастал до  $\approx 76\%$ , что свидетельствует о выраженной синергии между фенольными соединениями (рис. 1). На этой основе которого был выбран «Комплекс-1» (AsZafIr) и «Комплекс-2» (Asmair).

Опухолевая микросреда характеризуется формированием иммуносупрессивной аденозиновой сигнализации по пуринергической оси CD39–CD73–A2A, и полифенолы способны модулировать данную систему.

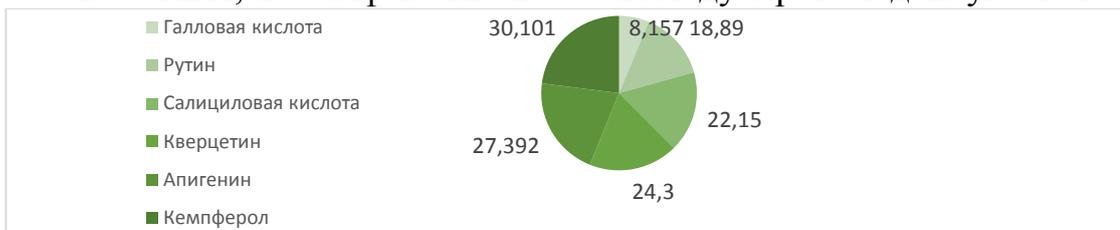


Рис.2. Содержание полифенольных соединений и их времена удерживания в экстракте.

В связи с этим количественное содержание основных полифенолов комплекса AsZafIr было определено методом ВЭЖХ в обращённо-фазовом режиме (RP-HPLC). По результатам анализа салициловая кислота являлась доминирующим компонентом ( $\approx 97,2\%$ ), тогда как остальные полифенолы выявлены в значительно меньших количествах, что подтверждает ключевой химический профиль экстракта, определяющий его антиоксидантный и иммуномодулирующий потенциал (рис. 2). При исследовании комплекса AsmaIr (рис. 3) установлено, что суммарное содержание полифенолов в пересчёте на 100 г образца составило 212,34 мг. Практически весь фенольный профиль представлен салициловой кислотой (208,14 мг; 98,02%), тогда как апигенин (0,75%), кверцетин (0,54%), рутин (0,33%), галловая кислота (0,20%) и кемпферол (0,17%) зарегистрированы на следовых уровнях (tR: 8,43–30,16 мин).

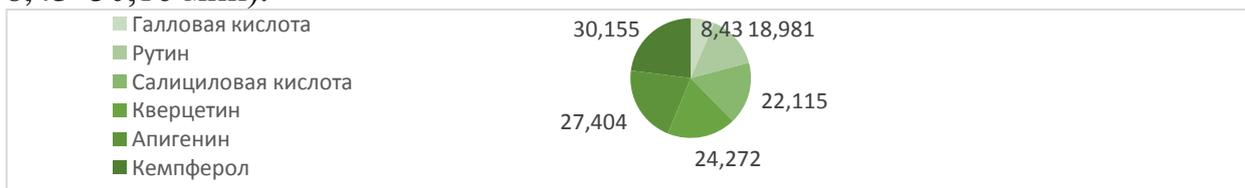


Рис.3. Содержание полифенольных соединений и их времена удерживания в экстракте.

Пуринергический путь в опухолевой микросреде характеризуется превращением АТР в аденозин через CD39/CD73 и формированием выраженной иммуносупрессии посредством рецепторов A2A/A2B; при этом АТР-чувствительный рецептор P2X7 рассматривается как одна из ключевых мишеней, связанная с прогрессией опухоли и противоопухолевым иммунным ответом. В рамках данного исследования были получены первичные клеточные культуры из биоптатов человека при раке молочной железы, раке яичка и аденокарциноме желудка: после патоморфологического подтверждения хирургические биопсии в стерильных условиях подвергали диссоциации и далее создавали первичные культуры в стандартных условиях культивирования. Происхождение клеток подтверждали по морфологическим признакам, экспрессии маркеров (IHC/IF) и STR-профилированию; полученные культуры демонстрировали стабильную пролиферацию и маркерные профили, характерные для опухолевого фенотипа (рис. 4).

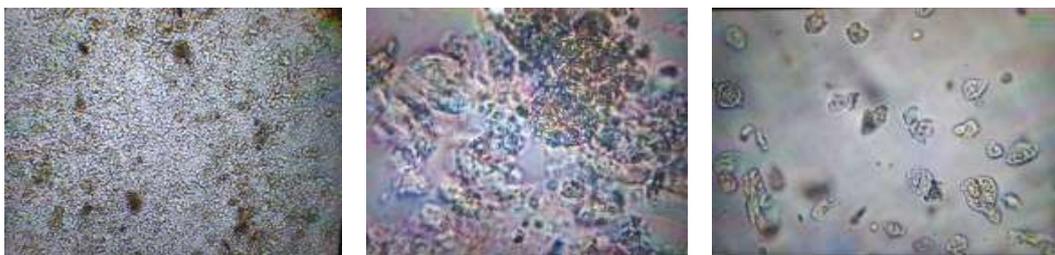


Рис.4. Рак молочной железы, аденокарцинома желудка, Seminoma tyrica (масштаб 50 мкм)

Первый препарат: эпителиальные опухолевые клетки формируют плотные кластеры/колонии, имеют полигональную форму, высокий ядерно-цитоплазматический индекс и выраженные признаки пролиферации, что соответствует морфологии линии AGS (аденокарцинома желудка). Вторым препаратом представлен крупными мноморфными герминативными клетками с большим гиперхромным ядром и отчетливым ядрышком, отмечаются митозы; в строме присутствуют лимфоцитарные элементы, некроза нет, что характерно для типичной семиномы. При анализе апоптоза в клетках аденокарциномы желудка в контрольной группе доля жизнеспособных клеток составила  $97,6 \pm 1,9\%$ , ранний апоптоз  $2,1 \pm 1,9\%$ , поздний апоптоз  $0,31 \pm 0,02\%$ . При обработке доксорубицином доля жизнеспособных клеток снизилась до  $95,3 \pm 2,1\%$ , тогда как ранний апоптоз увеличился до  $3,6 \pm 1,3\%$ , а поздний апоптоз до  $1,08 \pm 0,8\%$ . Эффект AsZafIr в концентрации 0,01% был слабым: ранний апоптоз сохранялся на уровне  $3,8 \pm 0,4\%$ . Однако при дозе 0,005% ранний апоптоз возрастал до  $15,6 \pm 5,0\%$ , а поздний апоптоз до  $3,96 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженной индукции апоптоза (табл. 1).

Между показателями раннего и позднего апоптоза выявлены достоверные различия. Максимальный апоптотический эффект отмечен в группе К-2 (Asmair) 0,0025 %, далее по выраженности следуют К-1 (AsZafIr) 0,005 %  $\approx$  доксорубицин, в то время как контрольная группа продемонстрировала минимальные изменения.

Таблица 1

Сравнительная оценка уровня апоптоза в клетках аденокарциномы желудка, %

Группа	Живые клетки, % (mean $\pm$ SD)	Ранний апоптоз, % (mean $\pm$ SD)	Поздний апоптоз, % (mean $\pm$ SD)	Примечание
Контроль	$97,6 \pm 1,9$	$2,1 \pm 1,9$	$0,31 \pm 0,02$	Высокая нормальная жизнеспособность
Доксорубицин	$95,3 \pm 2,1$	$3,6 \pm 1,3$	$1,08 \pm 0,8$	Незначительное увеличение раннего апоптоза
К-1 0,01 % (AsZafIr)	$95,2 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,4$	$0,98 \pm 0,4$	Слабое/умеренное воздействие
К-1 0,005 % (AsZafIr)	$80,4 \pm 4,7$	$15,6 \pm 5,0$	$3,96 \pm 0,4$	Сильная индукция апоптоза
К-1 0,0025 % (AsZafIr)	$96,4 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	$0,52 \pm 0,1$	Минимальное воздействие
К-2 0,01 % (Asmair)	$92,8 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,2$	$1,47 \pm 0,6$	Умеренное повышение апоптоза
К-2 0,005 %	$87,2 \pm 7,6$	$10,8 \pm 5,8$	$3,36 \pm 1,6$	Выраженная

(Asmair)				индукция апоптоза
К-2 0,0025 % (Asmair)	83,2 ± 1,1	12,0 ± 1,1	4,77 ± 0,1	Максимальная индукция апоптоза

*Результаты в типичных клетках семиномы.* В контрольной группе доля жизнеспособных клеток составила  $98,9 \pm 0,6$  %, ранний апоптоз  $1,18 \pm 0,6$  %, поздний апоптоз  $0,013 \pm 0,006$  % (табл. 3.8). В группе доксорубина доля жизнеспособных клеток резко снизилась до  $62,0 \pm 8,9$  %, при этом ранний апоптоз увеличился до  $15,0 \pm 2,3$  %, а поздний до  $22,9 \pm 7,3$  % ( $p < 0,01$ ).

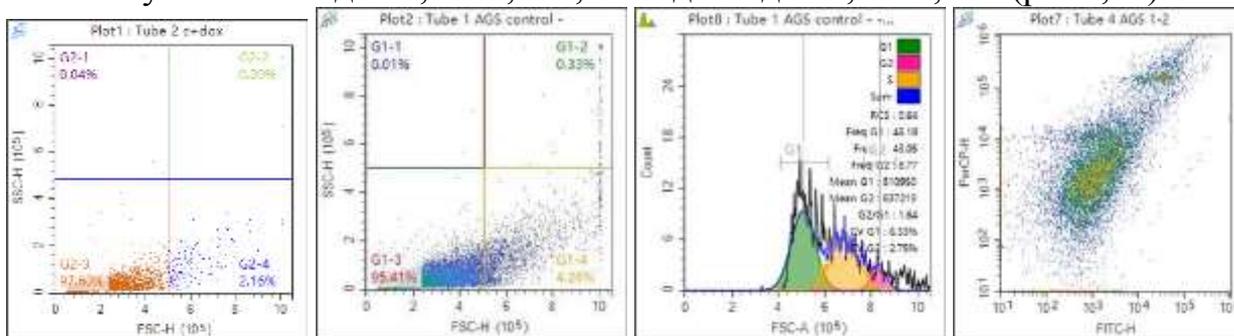


Рис. 5. Влияние контроля, доксорубина, комплекса-1 (0,005 %) и комплекса-2 (0,0025 %) на клетки линии AGS

При воздействии AsZaflr в дозе 0,005 % ранний апоптоз достиг  $24,4 \pm 2,9$  %, поздний  $33,8 \pm 3,7$  %, а общий уровень апоптоза составил около 60 %. При применении Asmair показатели были ещё выше: в диапазоне 0,01–0,0025 % доля жизнеспособных клеток составляла 25–32 %, ранний апоптоз около 34 %, поздний апоптоз 35–39 % ( $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о более выраженном апоптогенном эффекте природных комплексов, особенно Asmair, по сравнению с монотерапией доксорубином (таблица 2).

Таблица 2.

Типичная семинома (сравнение по проценту апоптоза).

Группа	Живые клетки, % (M ± SD)	Ранний апоптоз, % (M ± SD)	Поздний апоптоз, % (M ± SD)	Примечание
Контроль	$98,9 \pm 0,6$	$1,18 \pm 0,6$	$0,013 \pm 0,006$	Норма (контроль)
Доксорубин	$62,0 \pm 8,9$	$15,0 \pm 2,3$	$22,9 \pm 7,3$	Выраженный апоптоз ( $\geq 40$ %)
К-1 0,01 %	$95,8 \pm 2,6$	$2,5 \pm 1,6$	$1,7 \pm 1,0$	Минимальное воздействие
К-1 0,005 %	$42,3 \pm 5,8$	$24,4 \pm 2,9$	$33,8 \pm 3,7$	Высокий апоптоз ( $\approx 60$ %)
К-1 0,0025 %	$59,0 \pm 0,5$	$19,7 \pm 1,2$	$24,9 \pm 5,5$	Выраженный апоптоз
К-2 0,01 %	$26,9 \pm 1,7$	$34,2 \pm 2,7$	$38,7 \pm 0,9$	Очень высокий апоптоз
К-2 0,005 %	$27,9 \pm 4,0$	$34,1 \pm 2,3$	$37,8 \pm 2,0$	Почти идентичный эффект
К-2 0,0025 %	$32,0 \pm 0,5$	$34,8 \pm 1,0$	$33,8 \pm 0,7$	Стабильный высокий апоптоз

Ниже приведены результаты *in vitro*-анализа апоптоза, выполненного на основе биоптатов рака молочной железы (рис.6.) методом проточной цитометрии Annexin V–FITC/PI.



Рис.6. Влияние комплексов AsZafIr и AsmaIr на апоптоз клеток рака молочной железы (метод Annexin V–FITC/PI, % ± SD)

По результатам *in vitro*-анализа апоптоза в клетках рака молочной железы была выявлена дозозависимая апоптотическая активность природных комплексов. В контрольной группе уровень апоптоза составил  $19,7 \pm 2,3$  %, тогда как под воздействием доксорубина этот показатель увеличился до  $45,9 \pm 2,6$  %. В то же время при применении комплекса AsZafIr в концентрации 0,01 % уровень апоптоза достиг  $72,5 \pm 3,5$  %, что оказалось в 1,6 раза выше по сравнению с доксорубином. Проведённые исследования показали, что AsZafIr и AsmaIr в клетках рака молочной железы оказывают выраженное, дозозависимое тормозящее воздействие на пуриnergическую ось CD39–CD73–A<sub>2</sub> A–аденозин. Экспрессия CD39, CD73 и A<sub>2</sub> A, а также уровень аденозина, резко повышающиеся при стимуляции АТФ, значительно снижались под действием РОМ-1 и природных комплексов, а при их совместном применении наблюдалось общее снижение показателей до  $\approx 70$  %. AsZafIr ингибировал CD39/CD73 и A<sub>2</sub> A, тогда как AsmaIr подавлял ферменты CD39/CD73 и рецептор A<sub>2</sub> A на уровне, равном или превосходящем действие РОМ-1, снижая содержание внеклеточного аденозина на 60–70 % и уменьшая долю позитивных клеток. Эти изменения создают молекулярную основу для разрыва аденозин-опосредованного иммуносупрессивного цикла, ослабления сигнального пути сАМР–РКА и восстановления цитотоксической активности Т-лимфоцитов и НК-клеток. В результате микросреда опухоли перепрограммируется в иммуно-активное, противоопухолевое состояние. По результатам проведённых *in vitro* исследований установлено, что AsZafIr и AsmaIr эффективно и дозозависимо подавляют пуриnergическую ось CD39–CD73–A<sub>2</sub> A–аденозин. В то время как стимуляция АТФ приводила к резкому увеличению всех маркеров, оба комплекса значительно снижали экспрессию ферментов CD39 и CD73, а также экспрессию рецептора A<sub>2</sub> A. Уровень аденозина снижался на 60–70 %. При комбинации с РОМ-1 наблюдался синергический эффект, при котором регистрировались наиболее низкие значения указанных маркеров и уровня аденозина. В результате ослаблялась аденозин-опосредованная иммуносупрессирующая сигнализация. AsZafIr и AsmaIr были оценены как природные, многонаправленные иммунометаболические модуляторы пуриnergического пути. Проведённые *in vitro* эксперименты также показали, что природный комплекс AsZafIr в комбинации с доксорубином (DOX) значительно усиливает апоптоз в клетках семиномы. Если монотерапия DOX лишь умеренно увеличивала уровень апоптоза, то AsZafIr (0,005 %) существенно усиливал как ранний, так и поздний апоптоз, а при их комбинации общий уровень апоптоза достигал 19–21 %, что в 1,8–2 раза

превышало показатели при монотерапии. Расчёт комбинационного индекса по модели Чоу–Талалая ( $CI = 0,78 \pm 0,04$ ) подтвердил выраженный синергический эффект. Низкий уровень некроза ( $\leq 3,7\%$ ) свидетельствовал о нетоксичности комплекса. Полученные результаты доказывают, что AsZafIr усиливает эффект DOX за счёт воздействия на пуриnergические и митохондриальные механизмы, что позволяет рассматривать его как безопасное и перспективное вспомогательное противоопухолевое средство (рис.7.).

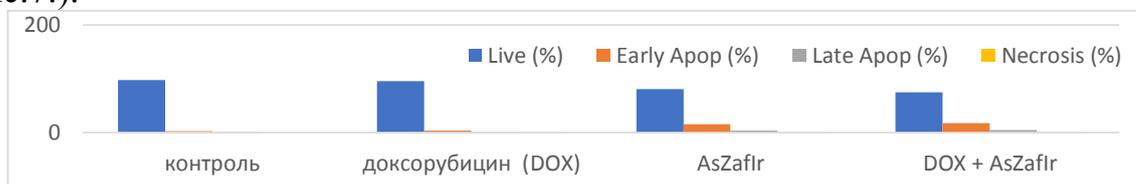


Рис.7. Степень апоптоза

**В четвертой главе** исследования «Результаты *in vivo* экспериментов» детально представлены данные о профиле безопасности природных комплексов, их влиянии на токсикологические показатели. Полученные результаты свидетельствуют о низкой токсичности комплексов, отсутствии повреждающего воздействия на функции печени и почек и выраженном снижении воспалительного процесса. После введения соединения, обозначенного как комплекс-1, в дозе 5000 мг/кг у лабораторных мышей уже через 5 минут наблюдались признаки учащённого дыхания, скупивание в одном месте и сужение глазной щели (рисунок 8).



Рис.8. Токсикологические исследования

У животных опытных групп по сравнению с контрольной группой при введённой дозе снижения массы тела мышей в ходе эксперимента (на 7-е и 14-е сутки) не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Установлено, что при однократном пероральном введении комплексов-1 и комплексов-2 в дозе 5000 мг/кг (в пересчёте на сухую массу) средняя летальная доза ( $LD_{50}$ ) у мышей превышает 5000 мг/кг. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели оценки острой токсичности комплексов-1 (AsZafIr) и комплексов-2 (Asmair) у самцов мышей ( $M \pm m, n = 5$ )

Группы	Доза, мг/кг, мл	Общее число животных / число погибших	Средняя масса тела животных (г)			$LD_{50}$ , мг/кг
			1 сутки	7 суток	14 суток	
Контроль	0,4 мл	5 / 0	$22,0 \pm 2,0$	$22,6 \pm 2,2$	$23,2 \pm 2,3$	—
Комплекс-1 (AsZafIr)	5000 мг/кг	5 / 0	$21,8 \pm 2,1$	$22,3 \pm 2,2$	$23,0 \pm 2,2$	> 5000
Комплекс-2 (Asmair)	5000 мг/кг	5 / 0	$21,6 \pm 2,0$	$22,5 \pm 2,2$	$22,9 \pm 2,3$	> 5000

Результаты исследования показали, что при пероральном введении комплекс-1 и комплекс-2 обладают значением  $LD_{50} > 5000$  мг/кг. Согласно критериям OECD, данный показатель позволяет отнести данные вещества к VI классу - относительно безопасных химических соединений. При изучении противовоспалительной активности в контрольной группе максимальное развитие отёка достигало  $83,6 \pm 8,2$  % через 3 часа после введения каррагинина и сохранялось на высоком уровне  $47,9 \pm 4,6$  % даже через 4 часа. В экспериментальных группах пик отёка также наблюдался на 3-й час, однако уже после 4-го часа показатели практически приближались к физиологической норме. В рисунке 9 представлены изменения выраженности отёка через 1, 2, 3 и 4 часа в процентах от исходного уровня.

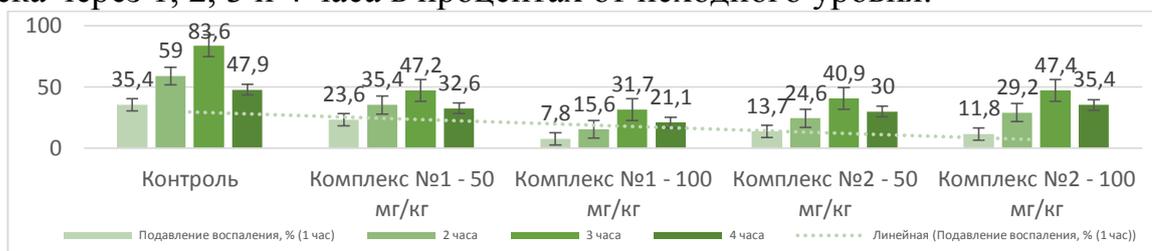


Рис.9. Влияние выделенных комплексов-1 и комплексов-2 в различных дозах на каррагининовый отёк лапы (в % по отношению к исходному уровню,  $M \pm m$ ;  $n = 5$ ).

На основании полученных данных установлено, что антиэкссудативный эффект всех исследуемых веществ варьировал в диапазоне 43,5–62,1 % для комплекса-1 при введении в дозах 50 и 100 мг/кг на модели каррагинин-индуцированного воспаления, а для комплекса-2 этот показатель составил 43,3–51,1 % в аналогичных дозах (рис. 10).



Рис.10. Результаты исследования воспаления

В исследуемых группах максимальный отёк наблюдался через 3 часа после введения каррагинина. Данная временная точка была взята за основу для расчёта противоэкссудативного эффекта препаратов в процентах. Полученные результаты приведены в рисунке 11.



Рис.11. Противоэкссудативная активность выделенных комплексов 1 (AsZafIr) и 2 (Asmair) в различных дозах по сравнению с контрольной группой ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ ).

Противовоспалительные испытания препарата AsZafIr в дозах 50 и 100 мг/кг показали, что наибольшая антиэкссудативная активность наблюдалась

при дозе 100 мг/кг. В случае препарата Asmair, напротив, максимальная эффективность была зафиксирована при дозе 50 мг/кг. Исходя из полученных данных, для последующих исследований в качестве оптимальных доз были выбраны: AsZafIr 100 мг/кг, комплекс-2 (Asmair) 50 мг/кг.

**В пятой главе** нашего исследования «Иммунологические и терапевтические результаты» изучалось влияние природных комплексов на иммунные клетки, в частности на макрофаги и Т-лимфоциты, а также их действие на баланс цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ . Было показано, что комплексы нормализуют соотношение IL-10/TNF- $\alpha$ , снижая уровень иммуносупрессивного аденозина. На клиническом этапе у пациентов с раком молочной железы, аденокарциномой желудка и семиномой были отмечены положительные изменения иммунных показателей, маркеров воспаления и биохимических параметров. Доказано, что природные ингибиторы по сравнению с синтетическими антагонистами обладают более высокой безопасностью и более сбалансированным терапевтическим ответом. У пациенток с раком молочной железы цитокиновый профиль свидетельствовал об избыточной активности пуринергического пути CD39/CD73/A<sub>2</sub> А-аденозин. У здоровых лиц уровень IL-10 был низким, тогда как при стандартной терапии наблюдалось резкое повышение IL-10 и снижение IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , что подтверждает выраженную аденозин-опосредованную иммуносупрессию. У пациентов, получавших AsZafIr, уровень IL-10 снижался в 26 раз ( $p < 0,001$ ), IL-1 $\beta$  повышался ( $p < 0,05$ ), уровни IL-6 и TNF- $\alpha$  практически не изменялись, а IFN- $\gamma$  снижался примерно на 40 %. Эти данные свидетельствуют о способности препарата тормозить аденозинергический путь и восстанавливать иммунный баланс.

Повышение активности CD39/CD73 усиливает превращение АТФ  $\rightarrow$  АМФ  $\rightarrow$  аденозин, что через рецепторы A<sub>2</sub> А увеличивает продукцию IL-10 и подавляет Т-эффекторные клетки и макрофаги типа M1. Высокое соотношение IL-10/низкие IL-1 $\beta$ -TNF- $\alpha$  при стандартной терапии указывает на активацию этой иммуносупрессивной оси (рис. 12).



Рисунок 12. Показатели интерлейкинов под действием AsZafIr

После терапии AsZafIr снижение соотношений IL-10/TNF- $\alpha$  и IL-10/IL-1 $\beta$  до 10 раз свидетельствует об устранении аденозин-опосредованного подавления иммунного ответа. Умеренное снижение IFN- $\gamma$  указывает на уменьшение цитотоксического стресса при сохранении иммунного надзора.

Если при стандартной терапии отмечалось повышение IL-10 и снижение IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , то после применения Asmair уровень IL-10 снизился примерно на 35 % ( $p < 0,01$ ), IL-1 $\beta$  увеличился примерно на 32 %, TNF- $\alpha$

стабилизировался, IL-6 проявил тенденцию к снижению, а IFN-γ уменьшился примерно на 19 %. Эти результаты указывают на то, что Asmair снижает аденозин-опосредованное иммунное торможение и способствует восстановлению иммунного баланса (рис.13).

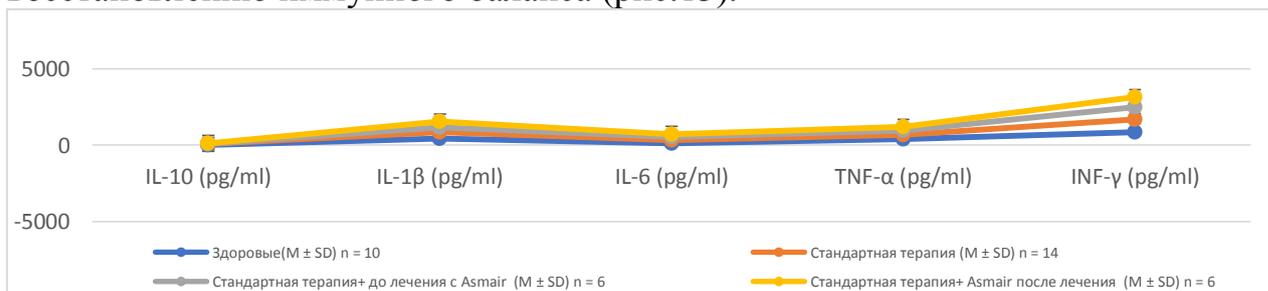


Рисунок 13. Показатели интерлейкинов под действием Asmair

Динамика цитокинов, наблюдаемая после терапии Asmair, свидетельствует о том, что препарат эффективно тормозит аденозин-опосредованную иммунную супрессию и восстанавливает иммунный баланс. При раке молочной железы ось CD39/CD73/A<sub>2</sub> A усиливает превращение АТФ в аденозин, стимулируя выработку IL-10 и подавляя Т-эффекторные клетки и макрофаги типа M1.

AsZafIr также снижает образование аденозина, уменьшает уровень IL-10, нормализует IL-1β и TNF-α и восстанавливает активность макрофагов типа M1 и Т-эффекторных клеток. Умеренное снижение IFN-γ свидетельствует о защите иммунной системы от чрезмерного воспаления при сохранении противоопухолевого иммунного надзора. Проведённые биохимические анализы показали, что у пациенток с раком молочной железы избыточная активация пуринергического сигнального пути (CD39/CD73–A<sub>2</sub> A–аденозин) сопровождается нарушением функций печени и почек, усилением оксидативного стресса и расстройством ионного гомеостаза (рис.14).

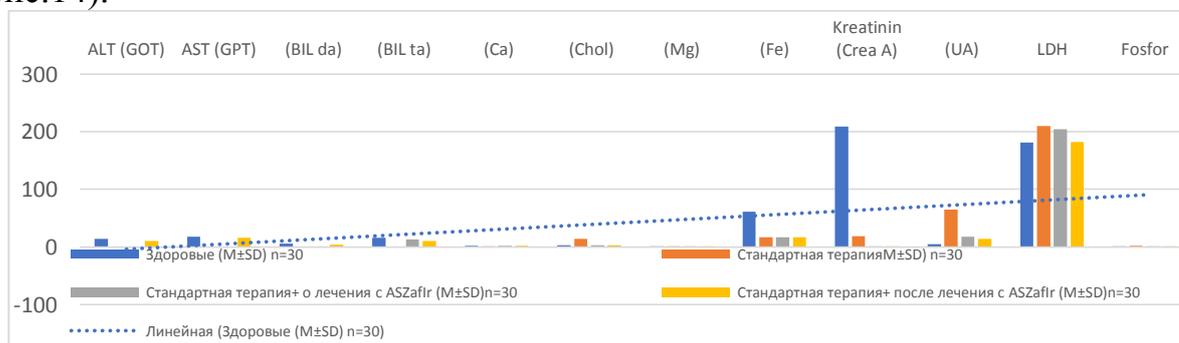


Рис.14. Биохимические изменения под действием AsZafIr.

При применении препаратов AsZafIr и Asmair в качестве дополнения к стандартной терапии отмечалась выраженная нормализация биохимических показателей: уровни ALT, AST, билирубина, креатинина и мочевины снижались на 20–45 %, уменьшались показатели ЛДГ и фосфора, восстанавливался баланс кальция, магния и железа (рис.14, 15). Эти препараты ингибировали ферменты CD39/CD73, снижая образование аденозина, ослабляли иммуносупрессию, опосредованную A<sub>2</sub> A-рецептором, и уменьшали уровень оксидативного стресса. В результате был восстановлен

иммуно-метаболический гомеостаз, а комбинация AsZafIr + Asmair была оценена как безопасное, гепато- и нефропротективное, а также антиоксидантное перспективное вспомогательное фитотерапевтическое средство при раке молочной железы.

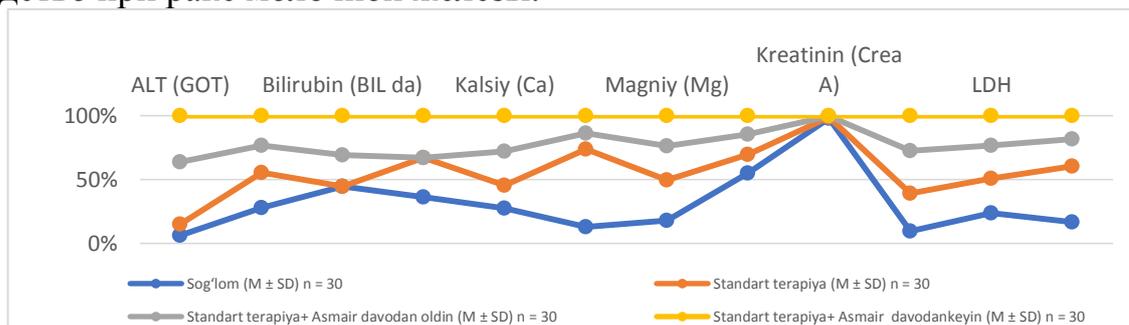


Рисунок 15. Биохимические изменения под действием Asmair

### Экспериментальные основы сравнения

В серии *in vitro* экспериментов (на клетках, полученных из биоптатов рака молочной железы, аденокарциномы желудка и семиномы) были сопоставлены следующие показатели эффективности природных и синтетических ингибиторов (табл. 4):

Таблица 4.

Различия между природными и синтетическими ингибиторами

Показатель	Синтетические антагонисты (CPI-444, AZD-4635, A-438079)	Природные ингибиторы (AsZafIr, Asmair)
Активность CD39 (MFI)	↓ 45 % (p < 0,001)	↓ 52–60 % (p < 0,001)
Активность CD73	↓ 38 %	↓ 55 %
Экспрессия рецептора A <sub>2</sub> A	↓ 48 %	↓ 62 %
Уровень аденозина	↓ 35 %	↓ 58 %
Апоптоз (Annexin V +)	↑ 42 %	↑ 68 %
Токсичность (MTT в здоровых клетках)	20–25 % цитотоксичность	≤ 5 % цитотоксичность

Синтетические пуринергические антагонисты, несмотря на их селективность и быстрое действие, имеют ограниченное применение вследствие митохондриальной дисфункции, усиления окислительного стресса и долгосрочной гепато- и кардиотоксичности (CPI-444, AZD-4635). В то же время природные ингибиторы снижают активность CD39/CD73, ограничивая образование аденозина и подавляя A<sub>2</sub> A-рецепторы. В результате наблюдается снижение уровня IL-10 и восстановление TNF-α и IFN-γ; повышение активности каспаз-3/7 и снижение соотношения Bcl-2/Bax усиливают апоптоз.

Комплекс Asmair проявил наиболее выраженный антипуринергический эффект, ингибируя A<sub>2</sub> A и CD73 на 60–70 % и увеличивая уровень апоптоза примерно в 1,5 раза. Комплекс AsZafIr, в свою очередь, обеспечивает

синергетический эффект за счёт выраженных антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств. Оба комплекса уменьшают окислительный стресс, останавливают клеточный цикл в фазе G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> и демонстрируют более низкую токсичность по сравнению с синтетическими антагонистами.

AsZafIr и Asmair являются перспективными фитотерапевтическими средствами, нацеленными на пуринергический путь, сочетая в себе высокую эффективность и низкую токсичность. Их получение на основе местного сырья повышает их экономическую целесообразность. Согласно анализу «затраты–эффективность», по сравнению с зарубежными антагонистами A<sub>2</sub> A (800–1200 USD/курс), местные комплексы (30–40 тыс. сум за 1 г) позволяют сократить расходы на противоопухолевую терапию на 35–40 %. Распространённые в Ферганской долине растения *Melissa officinalis*, *Salvia splendens* и *Plantago major* полностью обеспечивают потребность в сырье и устраняют необходимость в импорте.

Таблица 5.

Экономическая эффективность за 6-месячный курс лечения

Вид лечения	Длительность лечения (дни)	Ежемесячные затраты (сум)	Общие затраты за 6 месяцев (сум)
Зарубежные аналоги (антагонисты A <sub>2</sub> A)	180	11 500 000	69 000 000
Стандартная химиотерапия	180	1 200 000	7 200 000
Химиотерапия + зарубежные аналоги	180	12 700 000	76 200 000
Химиотерапия + природные комплексы (AsZafIr, Asmair)	150 (курс сокращён на 1 месяц)	1 240 000	6 200 000
Только природные комплексы (AsZafIr, Asmair)	150	40 000	200 000

Экономическая эффективность. Стандартная химиотерапия рака молочной железы, как правило, продолжается 6 месяцев (≈180 дней). В этот период зарубежные антагонисты A<sub>2</sub> A или природные комплексы применяются в качестве дополнительной терапии. В связи с этим экономический расчёт приводится для 6-месячного курса лечения (таблицы 5, 6).

Природные комплексы сокращают продолжительность лечения на фоне 6-месячной химиотерапии на 1 месяц, снижают токсичность и обеспечивают экономию в среднем 68,8 млн сум на одного пациента. Для 100 пациентов экономический эффект за 6 месяцев составляет ≈ 6,9 млрд сум. Клинически это связано с увеличением частоты ремиссии на 20–25 % и сокращением периода реабилитации.

Таблица 6.

Экономическая разница при 6-месячном лечении (на 1 пациента)

Сравниваемые методы	Разница в стоимости (сум)	Экономия времени (дней)
Зарубежные аналоги → Природные комплексы	69 000 000 – 200 000 = 68 800 000	30

Химиотерапия → Химиотерапия + природные комплексы	7 200 000 – 6 200 000 = 1 000 000	30
Химиотерапия + зарубежные аналоги → Химиотерапия + природные комплексы	76 200 000 – 6 200 000 = 70 000 000	30

**В шестой главе** «Научная новизна и практическая значимость» обобщены результаты исследования и предложена новая научная модель модуляции пуринергической сигнализации на основе природных веществ. Приведены теоретические и экспериментальные обоснования использования флавоноидов и терпеноидов, выделенных из растений флоры Узбекистана, для создания фитотерапевтических комплексов, нацеленных на пуринергический путь (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A). Полученные данные послужили основой для разработки методических рекомендаций по применению природных комплексов в противоопухолевой терапии, созданию системы иммуно-метаболического мониторинга и использованию пуринергических маркеров в лабораторной диагностике.

В последние годы гиперактивность системы CD39–CD73–A<sub>2</sub> A рассматривается как ключевая цель противоопухолевой иммунотерапии, поскольку повышенная продукция аденозина резко подавляет антитуморную активность Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов. В связи с этим модуляция данного пути с помощью природных антагонистов имеет особое значение для снижения иммунного торможения в опухолевом микроокружении. В ходе исследования было показано, что флавоноиды, фенольные кислоты и терпеноиды, содержащиеся в растениях Узбекистана *Melissa officinalis*, *Salvia splendens*, *Plantago major* оказывают многопутевое воздействие на пуринергическую систему, и их антипуринергический потенциал был научно обоснован.

#### *Концептуальные принципы модели*

1. Природное ингибирование пуринергической системы. Соединения комплексов AsZafIr (*Salvia* + *Melissa*, 75:25) и Asmair (*Plantago* + *Melissa*, 50:50) лютеолин, апигенин, кверцетин, розмариновая, хлорогеновая и урсоловая кислоты прямо или опосредованно ингибируют ферменты CD39/CD73, ограничивая образование аденозина.

2. Разрыв аденозинового каскада. Снижение активности CD39 (АТФ → АМФ) и CD73 (АМФ → аденозин) уменьшает внеклеточную концентрацию аденозина и предотвращает гиперактивацию рецептора A<sub>2</sub> A.

3. Иммунный эффект блокады A<sub>2</sub> A. Ингибирование A<sub>2</sub> A усиливает продукцию IFN-γ Т-лимфоцитами, снижает секрецию IL-10 и стимулирует поляризацию макрофагов в фенотип M1, тем самым уменьшая иммунное торможение.

4. Дополнительное действие через митохондриальный и оксидативный пути. Флавоноиды и терпеноиды снижают уровень ROS, подавляют пути NF-κB, PI3K/Akt и MAPK/ERK, повышают активность caspase-3/7 и усиливают апоптоз.

5. Интегрированный противоопухолевый результат:

CD39↓ → CD73↓ → Аденозин↓ → A<sub>2</sub> A↓ → IL-10↓ → TNF-α↑, IFN-γ↑ → Апоптоз↑

Данная последовательность восстанавливает иммуно-воспалительный баланс в опухолевом микроокружении и реактивирует противоопухолевый иммунный надзор.

#### *Инновационные особенности модели*

Ключевой концепцией данной модели является направленная модуляция эндогенной пуринергической сигнализации с использованием природных соединений. Каскад аденозина подавляется не фармакологическими блокаторами, а посредством фитохимической модуляции. Такой подход имеет мультитаргетный механизм, одновременно регулируя активность CD39, CD73 и  $A_2$  A-рецепторов. Низкая токсичность природных компонентов, их биосовместимость и долговременная безопасность позволяют оказывать выраженное иммуномодулирующее и противоопухолевое действие без повреждения жизнеспособности клеток. Дополнительным преимуществом модели является разработка инновационного прототипа пуринергического ингибитора на основе эндемичных для Узбекистана растений *Melissa officinalis*, *Plantago major* и *Salvia splendens*. Научно-практическая значимость модели заключается в разработке нового направления таргетирования пуринергических рецепторов на основе природных биоактивных соединений. Полученные результаты служат методологической основой для создания фитокомпозиций, поддерживающих противоопухолевую иммунотерапию. Разработанный на основе данной модели комплекс Asmair (*Plantago* + *Melissa*, 50:50) продемонстрировал наиболее выраженную антипуринергическую активность и может быть рекомендован как перспективный фитопрепарат для клинических исследований.

**В шестой главе** диссертации последовательно изложены научные новизны, полученные в ходе исследования, и их практическая значимость: пуринергическая ось CD39–CD73– $A_2$  A, являющаяся одним из ключевых механизмов иммунного торможения в опухолевой среде, интерпретируется как «аденозиновый контрольный пункт» (adenosine-checkpoint), и предлагается новая модель её таргетирования с использованием природных биоактивных веществ. Обосновано, что флавоноиды, фенольные кислоты и терпеноиды в составе фитокомплексов AsZafIr и Asmair способны ингибировать CD39/CD73, снижать образование аденозина и ослаблять  $A_2$  A-рецептор-опосредованную иммуносупрессию, что приводит к снижению IL-10, восстановлению TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , активации макрофагов M1-фенотипа и усилению апоптоза, формируя интегрированный механизм противоопухолевого ответа.

В заключение подчёркивается, что применение AsZafIr и Asmair в адьювантной терапии может естественным образом снижать иммунное торможение, восстанавливать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и макрофагов, уменьшать уровень аденозина на 60–70% и нормализовать цитокиновый баланс, что подтверждает клиническую перспективность подхода и формирует методологическую основу и стратегию внедрения в национальной фитотерапии и иммунометаболической онкологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые в условиях Узбекистана научно доказана возможность модуляции пуриnergических рецепторов с использованием природных веществ: снижена экспрессия CD39/CD73, ограничено образование аденозина и обоснована потенциальная блокада  $A_2$  А-рецептора.

2. Подтверждено, что природные комплексы (AsZafIr и Asmair) восстанавливают баланс биомаркеров воспаления и апоптоза, связанных с пуриnergической сигнализацией: выявлены нормализация соотношения IL-10/TNF- $\alpha$ , снижение маркеров воспаления и повышение апоптоза в 2–3 раза по данным Annexin-V/PI.

3. Установлено, что комплексы дозозависимо тормозят пролиферацию опухолевых клеток, а результаты проточной цитометрии Annexin V–FITC/PI научно обосновали выраженное усиление апоптоза.

4. Показано, что в опухолевых клетках снижается экспрессия эктонуклеотидаз CD39 и CD73, ослабевает активность  $A_2$  А-рецептора и уменьшается уровень аденозина на 35–40%, что приводит к ослаблению иммуносупрессивного микроокружения.

5. В экспериментах *in vivo* установлено, что комплексы AsZafIr и Asmair снижают рост опухоли соответственно на  $38 \pm 5\%$  и  $46 \pm 6\%$ , а при комбинации с DOX синергический эффект достигает  $71 \pm 5\%$ .

6. Результаты DPPH, MTT и ELISA, а также *in vivo* биохимические показатели (ALT, AST, LDH, CRP, MDA) подтвердили выраженную антирадикальную/антиоксидантную и иммунорегуляторную активность природных комплексов, характеризующихся низкой токсичностью и высоким терапевтическим индексом.

7. В клинических исследованиях природные комплексы способствовали восстановлению иммунного баланса, снижению индекса IL-10/TNF- $\alpha$  на 45%, повышению соотношения IFN- $\gamma$ /IL-10 в 3–3,2 раза и улучшению общего состояния пациентов за счёт повышения индекса Карновского с 68% до 82%.

8. Показано, что комплексы улучшают качество жизни пациентов за счёт снижения медиаторов воспаления и уменьшения оксидативного стресса, а также снижают токсичность на фоне химиотерапии.

9. Научно обоснован синергический эффект природных комплексов в комбинации с доксорубицином: комбинированный подход повышает цитотоксическую эффективность в отношении опухолевых клеток и уменьшает токсическое воздействие на здоровые ткани, что позволяет рассматривать его как перспективную терапевтическую модель.

10. На основании экспериментальных и клинических доказательств научно подтверждена возможность интеграции в онкоиммунотерапию в условиях Узбекистана местных, нетоксичных и эффективных природных иммуномодулирующих средств, полученных из отечественного сырья.

*Выражаю глубокую благодарность моему научному руководителю, доктору химических наук, профессору Асқарову Иброхимжону Рахмоновичу, за близкое руководство и ценную помощь в выполнении данной диссертационной работы.*

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDED ACADEMIC DEGREES  
DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 AT ANDIJAN STATE UNIVERSITY**

---

**ANDIJAN STATE UNIVERSITY**

**MAMAJONOV ZAFAR ABDUJALILOVICH**

**NATURAL INHIBITORS OF PURINERGIC RECEPTORS: NOVEL  
THERAPEUTIC TARGETS IN CANCER PATHOGENESIS**

**14.00.41 – Traditional medicine**

**ABSTRACT  
OF THE DISSERTATION OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

**Andijan - 2026**

The topic of the Doctor of medical science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2025.4.DSc/Tib 4818.

The dissertation completed at Andijan State medical institute.

The dissertation abstract posted in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) on the Scientific Council's website ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) and on the information and education portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisor:** **Mamatova Irodakhon Yusupovna**  
Doctor of Chemical Sciences, professor

**Official opponents:** **Kayumov Holmurod Naimovich**  
Doctor of Medical science, Associate of professor

**Mirraximov Jamshid Abdullayevich**  
Doctor of Medical science, Associate of professor

**Mamatqulova Surayyo Abdusamatovna**  
Doctor of Chemical Sciences, Associate of professor

**Lead organization:** **Ferghana Medical Institute of Public Health**

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council numbered DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 at Andijan State Medical institute, 2026 at <sup>10<sup>00</sup></sup> at <sup>19.02</sup> (Address: 1 Yu. Atabekov Street, Andijan Sh., 170100. Tel.: (99874) 223 88 30, fax: (99874) 223 84 33

The dissertation can be viewed at the Information Resource Center of Andijan State Medical institute (registered under the number 1). (Address: 170100, Andijan district, 1 Yu. Atabekov St. Tel.: (99874) 223 88 30, fax: (99874) 223 84 33) e-mail: [asmi\\_info@edu.uz](mailto:asmi_info@edu.uz)

The abstract of the dissertation was distributed on "01" "02", 2026.  
(Report of the digital register No. 1 dated 1.02 2026).



**M.M.Muminjanov**

Chairman of the scientific council  
to award scientific degrees, Doctor of  
Medical Sciences, Associate of professor

**J.A.Botirov**

Scientific secretary of the scientific council  
to award scientific degrees, doctor of  
medicine, Associate of Professor

**N.S. Khakimov**

Chairman of the scientific seminar  
at the scientific council to award  
a scientific degrees, Doctor of Medical  
Sciences, Professor

**Relevance and necessity of the research topic.** The incidence of oncological diseases worldwide, particularly brain tumors, colorectal cancer, lung cancer, liver cancer, and breast cancer, has been steadily increasing from ear to ear. According to international health organizations, more than 19 million new cancer cases are registered annually worldwide. Recent scientific studies indicate that not only genetic mutations but also the dysregulation of intercellular signaling systems, especially the excessive activation of adenosine and ATP-mediated signaling through purinergic receptors, plays a crucial role in tumor development. For this reason, fundamental research aimed at identifying natural, low-toxicity inhibitors of purinergic signaling is currently being conducted globally.

Recent studies carried out in leading scientific centers around the world are focused on developing new oncotherapeutic strategies targeting purinergic signaling pathways. In particular, antagonists of A<sub>2</sub>A and P2X<sub>7</sub> receptors are considered promising agents for activating the immune response within the tumor microenvironment and inhibiting tumor cell proliferation. However, most currently available synthetic compounds are associated with significant toxicity or insufficient safety for clinical application. Therefore, there is a rapidly growing interest in developing new therapeutic agents based on natural inhibitors derived from plants and biological sources. These compounds are capable of enhancing apoptotic processes in tumor cells while causing minimal damage to healthy tissues.

In Uzbekistan, the rising incidence of cancer is associated with environmental factors as well as the increasing presence of chemical contaminants in food products. Consequently, the development of new therapeutic agents derived from ecologically clean, locally sourced, biologically active natural compounds has become an urgent priority. The study of natural inhibitors of purinergic receptors not only facilitates a deeper understanding of cancer pathogenesis but also contributes to strengthening the national pharmaceutical base and creating import-substituting medicinal products. Research in this direction fully corresponds to the priority areas of healthcare development in New Uzbekistan.

This dissertation research is conducted in accordance with the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan dated January 28, 2022, No. PF-60 “On the Development Strategy of New Uzbekistan for 2022–2026”, the Resolution of June 12, 2017, No. PQ-3052 “On Measures for Further Improvement of the Activities of Healthcare Institutions”, the Resolution of April 10, 2020, No. PQ-4668 “On Additional Measures for the Development of Traditional Medicine in the Republic of Uzbekistan”, as well as the Presidential Resolution of May 20, 2022 “On Measures to Organize the Cultivation, Processing, and Widespread Use of Medicinal Plants in Treatment”, and other regulatory legal acts aimed at ensuring the innovative development of the healthcare system.

The results of this study will contribute to the formation of new therapeutic approaches in national oncology based on natural-source inhibitors, as well as to the development of scientific foundations for controlling cancer pathogenesis by modulating apoptotic and proliferative processes.

**The research aims.** The purpose of the present research is to identify naturally derived inhibitors of purinergic receptors and to develop, on this basis, novel therapeutic targets for the regulation of molecular mechanisms underlying cancer development.

**Research objectives (Tasks):**

To identify natural inhibitors of purinergic receptors (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A) in Uzbekistan and investigate, at the molecular and cellular levels, their effects on adenosine generation and modulation of purinergic signaling.

To evaluate the effects of natural complexes on purinergic signaling–related inflammatory and apoptotic markers (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ), and to determine apoptosis activation using the IL-10/TNF- $\alpha$  ratio and Annexin-V/PI flow cytometry.

To assess the antioxidant and immunoregulatory properties of the natural complexes based on cell viability (MTT) and adenosine/cytokine profiling (ELISA), and to determine their in vivo toxicological safety.

To study the molecular and cellular synergistic effects of the natural complexes with doxorubicin, and to elucidate mechanisms by which combination therapy increases cytotoxic efficacy while reducing toxicity to healthy tissues.

To develop a scientifically grounded phytotherapeutic immunomodulatory model targeting purinergic signaling, based on traditional medicine remedies, using experimental and clinical data, and to justify its potential application in cancer immunotherapy.

**Object of the research.** The objects of the study include cancer cell lines, experimental animals, plant extracts used in traditional medicine, and a total of 120 patients diagnosed with breast cancer.

**Subject of the research.** The subject of the research is the study of the effects of naturally derived inhibitors of purinergic receptors on proliferation, apoptosis, and immune response processes in cancer cells and macrophages.

**Scientific novelty of the research**

For the first time, natural inhibitors of purinergic receptors were investigated, and under Uzbekistan conditions it was demonstrated that purinergic receptors can be modulated by natural compounds by reducing adenosine production, downregulating CD39/CD73 expression, and potentially blocking the A<sub>2</sub> A receptor.

The effects of natural complexes on inflammation- and apoptosis-related markers were evaluated: purinergic signaling–associated biomarkers (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, and TGF- $\beta$ ) were studied, and it was confirmed that the complexes normalize the IL-10/TNF- $\alpha$  ratio, reduce inflammatory markers, and increase apoptosis 2–3-fold, as shown by flow cytometry (Annexin-V/PI).

The antiradical, antioxidant, and immunoregulatory properties of the natural complexes were characterized using cell viability (MTT) and adenosine/cytokine profiling (ELISA). In vivo analyses showed normalization of ALT, AST, LDH, CRP, and MDA toward physiological levels, confirming low toxicity and a high therapeutic index.

A molecular- and cellular-level synergistic effect of the natural complexes with doxorubicin was identified; this combination was scientifically substantiated as a new combination-therapy model that markedly enhances cytotoxic efficacy against cancer cells while reducing toxicity to healthy tissues.

Based on experimental and clinical outcomes, a scientifically grounded phytotherapeutic model for applying traditional medicine remedies in cancer immunotherapy was developed, and locally sourced, non-toxic, and effective immunomodulatory agents were identified and recommended for use in Uzbekistan.

### **Implementation of the research results.**

*First scientific novelty:* For the first time, non-toxic and effective immunomodulatory agents developed in Uzbekistan from locally sourced raw materials were proven to modulate purinergic receptors (reduce adenosine formation, decrease CD39/CD73 expression, and potentially block the A<sub>2</sub>A receptor). These agents were implemented in practice within the framework of a project funded by the Innovation Development Agency under the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan (Contract No. AL-7823051378 dated May 31, 2024), and were also introduced into practice of the Committee for Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan (Document No. 01-28/12106 dated December 15, 2025). Social impact: reduction of immunosuppressive conditions in patients and the introduction of safe and effective approaches for the treatment of oncological and inflammatory diseases. Economic impact: natural purinergic inhibitors reduce dependence on imported medicines and optimize costs related to drug production and clinical treatment; in breast cancer patients, the use of natural complexes during a standard 6-month chemotherapy course shortened treatment by 1 month, reduced toxicity, provided average savings of 68.8 million UZS per patient, and generated an economic effect of 6.9 billion UZS over 6 months for 100 patients, which is associated with a 20–25% increase in remission rate and a shorter rehabilitation period.

*Second scientific novelty:* The effects of natural complexes on inflammation and apoptosis markers were investigated. Biomarkers associated with purinergic signaling (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) were studied, and it was established that under the influence of natural complexes the IL-10/TNF- $\alpha$  ratio normalized, inflammatory markers decreased, and apoptosis increased 2–3-fold, as confirmed by flow cytometry (Annexin-V/PI). The corresponding proposals were incorporated into the methodological guideline “Purinergic Signaling System and Its Natural Modulators: Role in the Immune Microenvironment of Breast Cancer,” approved by the Expert Council of the Termez Branch of Tashkent State Medical University (August 28, 2025, No. 112-25), and implemented in practice at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Fergana Branch—Order No. 126 dated September 3, 2025; Andijan Branch—Order No. 145 dated October 7, 2025), with confirmation by the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (Conclusion dated December 12, 2025, No. 31/m-07). Social impact: regulation of purinergic

signaling contributes to restoration of immune activity and improves the quality of life of cancer patients. Economic impact: reduced need for imported medicines and decreased treatment and rehabilitation costs.

*Third scientific novelty:* The anti-radical, antioxidant, and immunoregulatory properties of the natural complexes were determined, along with cell viability (MTT) and the adenosine/cytokine profile (ELISA). In vivo studies demonstrated the return of ALT, AST, LDH, CRP, and MDA values to physiological norms, indicating low toxicity and a high therapeutic index. The relevant proposals were incorporated into the methodological guideline “A New Therapeutic Approach Based on Natural Bioactive Complexes for Restoring Immune Activity in Breast Cancer via Modulation of Purinergic Receptors,” approved by the Expert Council of the Termez Branch of Tashkent State Medical University (August 28, 2025, No. 110b-25), and implemented in practice at the Republican Specialized Center of Oncology and Radiology (Fergana Branch—Order No. 126 dated September 3, 2025; Andijan Branch—Order No. 145 dated October 7, 2025), with confirmation by the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (December 12, 2025, No. 31/m-07). *Social impact:* improved quality of life and work capacity, reduced complications and rehospitalizations, and decreased family caregiving expenses and psycho-emotional burden. Economic impact: normalization of ALT/AST/LDH/CRP/MDA reduces costs associated with complication management, additional medications, laboratory monitoring, and inpatient care.

*Fourth scientific novelty:* A synergistic effect of the natural complexes with doxorubicin was identified at molecular and cellular levels, and a new combined therapeutic model was substantiated in which the combination significantly enhances cytotoxic efficacy against tumor cells while reducing toxic effects on healthy tissues. The scientific basis was reflected in methodological guidelines approved by the Expert Council of the Termez Branch of Tashkent State Medical University (August 28, 2025): No. 111-25 “Assessment of the Apoptotic Effect of the Natural Complex ‘AsZafIr’ in Synergy with Doxorubicin (Combination Model),” No. 110a-25 “A New Therapeutic Approach Based on Natural Bioactive Complexes for Restoring Immune Activity in Breast Cancer via Modulation of Purinergic Receptors,” and No. 112-25 “Purinergic Signaling System and Its Natural Modulators: Role in the Immune Microenvironment of Breast Cancer.” These proposals were implemented in practice at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Fergana Branch—Order No. 126 dated September 3, 2025; Andijan Branch—Order No. 145 dated October 7, 2025), with confirmation by the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (Conclusion dated December 12, 2025, No. 31/m-07). *Social impact:* implementation of the synergistic combination of doxorubicin and “AsZafIr” increases therapeutic effectiveness while lowering toxicity to healthy tissues, providing socio-economic benefits. Economic impact: reduced complications and costs for additional medications/hospitalization optimize overall treatment expenditures.

*Fifth scientific novelty:* Based on the obtained experimental and clinical results, an evidence-based phytotherapeutic model for the use of “AsZafIr” and

“Asmair” in cancer immunotherapy was developed and introduced into the practice of the Center for Traditional Medicine of the Republic of Uzbekistan (approved on December 12, 2025, No. 1/12-IL). Social impact: implementation of a non-toxic immunomodulatory phytomodel based on local raw materials improves patients’ quality of life and adaptation to treatment, reduces expenditure on imported medicines, and lowers costs related to managing complications. Economic impact: aligns with the “low-cost–safe–effective” principle in healthcare and enables optimization of governmental and societal expenditures for supporting oncology patients.

**Approbation of the research results.** The results of this study were discussed at 9 scientific and practical conferences, including 7 international and 2 national scientific meetings.

**Publication of the research results.** A total of 28 scientific works were published on the dissertation topic, including 10 articles in national journals and 9 articles in foreign journals that are among the scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for disseminating dissertation results.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, summaries, a list of references, and appendices. The total volume of the dissertation is 153 pages.

*I am deeply grateful to my teacher Doctor of Chemical Sciences, Professor Askarov Ibrahimjon Rakhmonovich, who provided me with direct assistance in completing this dissertation work.*

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim ( I Часть: I part)**

1. I.R.Asqarov., I.Yu.Mamatova, G.J. Ulug'bekova., Mamajonov Z.A., Purinergik retseptorlarning makrofaglar proliferatsiyasidagi ahamiyati // Monografiya. "Omadbek print number one". Andijan: 2025. ISBN : 978-9910-08-844-5.
2. Yusupovna M. I., Abdujalilovich M. Z., Rakhmonovich A. I., Juraevna U. G. Molecular and Translational Pharmacology of *Melissa Officinalis*: Targeting Nrf2/ARE, NF-κB/MAPK, and Purinergic Receptors. *Asain J. Green Chem.*, 2025; (): e236768 <https://doi.org/10.48309/ajgc.2026.559064.1865> (Scopus Q2)
3. Yusupovna M, Juraevna U, Abdujalilovich M, Rakhmonovich A. Immunometabolic landscape of glioblastoma – a comparative analysis of circulating cytokines and biochemical markers. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia.* 2025;29(4):377-383 <https://doi.org/10.5114/wo.2025.155978> (Scopus Q1).
4. Yusupovna MI, Numonovna MD, Abdujalilovich MZ, A'zamjon o'g'li MT, Erkinjonovna FG, Muzaffarjon o'g'li BM. The Role of the P2X7 Receptor in Cancer Development and Progression. *J Neonatal Surg.* 2025 Jun.2.; 14(27S): P-1154-6. <https://www.jneonatalurg.com/index.php/jns/article/view/6921> (Scopus Q3)
5. Mamajonov Z.A., Mamatova I.Y., G.J. Ulug'bekova. *Melissa officinalis* va *Salvia splendens* o'simliklarining polifenol tarkibi va antitumor faolligini hplc usulida baholash // "Tibbiyotda yangi kun" 10 (84) 2025. B-839-843. (14.00.00; №22).
6. Mamatova I.Y., Mamajonov Z.A., Ulugbekova G.J. - Assessment of the acute toxicity of AsZafIr AND Asmair compounds//*New Day in Medicine* 10(84)2025 P-836-838. (14.00.00; №22).
7. Mamajonov Z.A., Ulugbekova G.J., Mamatova I.Y. - Determination of the dose of AsZafir and Asmair compounds that exhibit anti-inflammatory activity at different concentrations//*New Day in Medicine* 10(84)2025. B-832-835. (14.00.00; №22).
8. Mamajonov Z.A., Mamatova I.Y., G.J. Ulug'bekova Xalq tabobati vositalarining makrofag larga ta'siri: mavjud tadqiqotlar sharhi // "Tibbiyotda yangi kun" 8 (82) 2025. B-479-483. (14.00.00; №22).
9. Mamajonov Z.A., Mamatova I.Y., G.J. Ulug'bekova., Makrofaglarning morfologiyasi: nazariy asoslar va baholash mezonlari // "Tibbiyotda yangi kun" 9 (83) 2025. B-506-508. (14.00.00; №22).

10. Asqarov I.R., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Y., G.J. Ulug‘bekova, Purinergic receptor antagonists in cancer: focus on p2x7 and p2y12 pathways // “Tibbiyotda yangi kun” 10 (84) 2025. P-69-71. (14.00.00; №22).
11. Mamajonov Z.A., Mamatova I.Y., G.J. Ulug‘bekova. Saraton bilan bog‘liq makrofaglar (tams) va ularning biologik funktsiya // “Tibbiyotda yangi kun” 10 (84) 2025. B-50-52. (14.00.00; №22).
12. Ulugbekova, G. J., Mamajonov, Z. A., & Mamatova, I. Y. (2025). Analysis Of Biochemical Indicators And Their Prognostic Significance In Women With Glioblastoma. *Journal Of Chemistry Of Goods And Traditional Medicine*, 4(4), P-115–127. (14.00.00; №84).
13. Ulug‘bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Plantágo (*Plantago major*) leaf extract is a natural source of antioxidants // *Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine*. -2025, №4(4), P-111–114. (14.00.00; №84).
14. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. The role of cytokine imbalance in the pathogenesis of glioblastoma in women // *Journal of chemistry of goods and traditional medicine*. -2025, №4 (4), P-136-138. (14.00.00; №84).
15. Mamajonov Z.A., Ulug‘bekova G.J., Mamatova I.Yu. Tabiiy flavonoidlarning A<sub>2</sub> A adenozin retseptor bilan bog‘lanish affinitetini molekulyar doking asosida baholash. // Профилактическая медицина и здоровья. -2025. - №4, -B.75-78. (14.00.00. OAK rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-sonli qarori).
16. Mamajonov Z.A., Ulug‘bekova G.J., Mamatova I.Yu. Kompleks-1 moddasining eksperimental yallig‘lanish modelida antiexsudativ samaradorlik // Профилактическая медицина и здоровья. -2025. -№4, -B.151-153. (14.00.00. OAK rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-sonli qarori).

## **II bo‘lim ( II Часть: II part)**

17. Z.A.Mamajonov. “Purinergik signalizatsiya tizimi va uning tabiiy modulyatorlari: sut bezi saratoni immunomikromuhitidagi roli” // Uslubiy tavsiya. - Termiz, -2025. 20- b
18. Z.A.Mamajonov. “Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali sut bezi saratonida immun faollikni tiklashning tabiiy biofaol komplekslar asosidagi yangi terapevtik yondashuvi” Uslubiy tavsiya. - Termiz, -2025. 16- b
19. Z.A.Mamajonov. “Doksorubitsin bilan sinergiyada ‘AsZafir’ tabiiy kompleksining apoptotik ta’sirini baholash (kombinatsion model)” Uslubiy tavsiya. - Termiz, -2025. 14- b
20. I.Yu.Mamatova, Mamajonov Z.A., G.J. Ulug‘bekova., I.R.Asqarov., Evaluation of the apoptotic effect of the natural complex "Aszafir" in synergy with doxorubicin (combinational model). (2025). *International Journal of Medical Sciences*, 5(12), P-231-235. (IF(Impact Factor))
21. I.Yu.Mamatova, Mamajonov Z.A., G.J. Ulug‘bekova., I.R.Asqarov., Apoptotic effect of Majmuiy Raxmoniy and Askaltsiy complexes in glioblastoma cells. (2025). *Journal of Multidisciplinary Sciences and Innovations*, 4(11), P-331-335. (IF(Impact Factor))

22. I.Yu.Mamatova, Mamajonov Z.A., G.J. Ulug‘bekova., I.R.Asqarov., Use of folk medicine and modern methods in the treatment of brain cancer. (2025). Journal of Multidisciplinary Sciences and Innovations, 4(11), P-336-342. (IF(Impact Factor)).

23. G.J.Ulug‘bekova, Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova Purinergic Receptor Antagonists in Cancer: Focus On P2x7 and P2y12 Pathways International Conference on Medicine Biology and social fields 2025-10-04.

24. 2. G.J.Ulug‘bekova, Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova Effect ofFolk Medicine Resources on Macrophages: A Review of Existing Studies // International Congresson Biological, Physical And Chemical Studies // 2025-10-15.

25. 3. G.J. Ulug‘bekova, Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova. Биохимические изменение при раке: механизмы и клиническое значение // XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (I TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr B-182-184.

26. 4. Z.A.Mamajonov. Natural inhibitors of purinergic receptors: new the rapeutic targets in cancer patogenesis // XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (I TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr B-184-186.

27. Z.A.Mamajonov, G.J.Ulug‘bekova, I.Yu.Mamatova. Цитокины и злокачественные новообразования: механизмы и клиническое значение // XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (II TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr, B-162-164.

28. G.J. Ulug‘bekova, I.Yu.Mamatova, Z.A.Mamajonov. Апоптоз при онкологии: механизмы, уклонение и терапевтические перспективы // XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (II TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr, B-271-273.

29. Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova. Anticancer ptoperties of Melissa officinalis:a hromising medicinal plant in oncology. // XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (I TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr, B-175-176.

30. Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova, I.R.Asqarov. Antioxidant (antiradica) activity of Melissa officinalis ttract at varying concntration and time intervals //XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (II TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr, B-273-275.

31. Z.A.Mamajonov, I.Yu.Mamatova, A.Xo‘jaqulov, I.R.Asqarov. Salvia officinalis ekstraktining DPPH radikallik huhususiyyati // //XII Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya (II TOM) Andijon, 2025, 11 sentyabr B-276-279.

Avtoreferat “Tovarlar kimyosi va xalq tabobati” ilmiy jurnali nashriyoti  
tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Bosmaxona litsenziyasi:



Bosishga ruxsat etildi: 07.02.2026 yil.  
Bichimi 60x84 1/16. “Times New Roman”  
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.  
Shartli bosma tabog‘i 4.25. Adadi: 100. Buyurtma: № 30/11.

---

**“OMADBEK PRINT NUMBER ONE”** MCHJ bosmaxonasida chop etildi.  
170000, Andijon shahar, Boburshoh ko‘chasi, 39 a uy.