

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

---

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**ULUG‘BEKOVA GULRUXAN JURAYEVNA**

**SARATON KASALLIKLARIGA QARSHI TA’SIR KO’RSATUVCHI  
XALQ TABOBATI VOSITALARINING MAKROFAGLAR  
MORFOLOGIYASIGA TA’SIRI**

**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 the dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)**

|  |    |
|--|----|
| <b>Ulug‘bekova Gulruxan Jo‘rayevna</b><br>Saraton kasalliklariga qarshi ta’sir ko‘rsatuvchi xalq tabobati vositalarining<br>makrofaglar morfologiyasiga ta’siri..... | 3  |
| <b>Улугбекова Гулрухан Жураевна</b><br>Влияние народных средств обладающих противораковым действием на<br>морфологию макрофагов.....                                 | 29 |
| <b>Ulugbekova Gulrukhan Juraevna</b><br>The Effect of Traditional Remedies with Anticancer Activity on the<br>Morphology of Macrophages.....                         | 55 |
| <b>E’lon qilingan ishlar ro‘uxati</b><br>Список опубликованных работ<br>List of published works.....   | 59 |

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

---

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**ULUG‘BEKOVA GULRUXAN JURAYEVNA**

**SARATON KASALLIKLARIGA QARSHI TA’SIR KO’RSATUVCHI  
XALQ TABOBATI VOSITALARINING MAKROFAGLAR  
MORFOLOGIYASIGA TA’SIRI**

**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/Tib4817 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 Irodaxon Yusupovna  
kimyo fanlari doktori, professor

**Rasmiy opponentlar:** Fattaxov Nusratillo Xamidullayevich  
tibbiyot fanlari doktori, dotsent

Mirsaydullayev Mirmaxmud Mirxamidovich  
tibbiyot fanlari doktori, professor

Ismoilov Mo'minjon Yusupovich  
kimyo fanlari doktori, professor

**Yetakehi tashkilot:** Buxoro davlat 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 12<sup>00</sup> da majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 170100, Andijon sh., Yu.Atabekov ko'ch. 1. Tel.: (+998 74) 223 94 50; e-mail: info@adti.uz)

Dissertatsiyasi bilan Andijon davlat tibbiyot instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (2 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 170100, Andijon sh., Yu.Atabekov ko'ch. 1. Tel.: (+998 74) 223 94 50)

Dissertatsiya avtoreferati 2026 yil "07 fevral" kuni tarqatildi.  
(2026 yil 07.02 da № 2 raqamli reestr 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.** Dunyoda saraton kasalligi eng dolzarb sogʻliq muammolaridan biri boʻlib, har yili 20 millionga yaqin yangi holatlar qayd etiladi<sup>1</sup>. Zamonaviy kimyoterapevtik davo usullarining toksikligi, rezistentlik holatlari va immun tizimning buzilishi global miqyosda xavfsiz, tabiiy manbali preparatlarga qiziqishni oshirmoqda. Ayniqsa, immunoterapiya yoʻnalishi da makrofaglar kabi asosiy immun hujayralarni nishonga olgan tadqiqotlar ustuvor ahamiyat kasb etmoqda. Dunyo olimlari xalq tabobati vositalaridan olingan bioaktiv komponentlar flavonoidlar, terpenoidlar, alkaloidlar kabi moddalarning immunomodulyator xususiyatlarini chuqur oʻrganmoqda. Biroq, ularning makrofaglar morfologiyasi va funksiyalariga bevosita taʼsiri, shuningdek apoptoz jarayonlarini qanday boshqarishi toʻliq aniqlanmaganligi sababli, ushbu yoʻnalish fundamental va amaliy jihatdan dolzarb muammolardan biri hisoblanadi.

Jahonda saraton immunoterapiyasi yoʻnalishida olib borilayotgan tadqiqotlar orasida makrofaglarning polarizatsiyasi (M1 va M2 turlari)ni modulyatsiya qilish orqali oʻsma rivojlanishini nazorat qilish gʻoyasi keng rivojlanmoqda. AQSh, Germaniya, Yaponiya va Janubiy Koreya kabi yetakchi ilmiy markazlarda oʻtkazilgan tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, xalq tabobati preparatlaridan olingan tabiiy birikmalar (masalan, quercetin, apigenin, glabridin) yalligʻlanish mediatorlari IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B signal yoʻllarini bostiradi, apoptoz mexanizmlarini faollashtiradi va makrofaglarning sitotoksik faolligini oshiradi. Shu bilan birga, xalq tabobati vositalari toksikologik jihatdan xavfsiz boʻlib, ularning klinik tadqiqotlarga joriy etilishi hozirgi kunda xalqaro miqyosda ustuvor yoʻnalishlardan biri hisoblanadi.

Respublikamizda soʻnggi yillarda xalq tabobati vositalarini ilmiy asoslash va ularni onkologik amaliyotga joriy etishga alohida eʼtibor qaratilmoqda, chunki mahalliy oʻsimliklar asosida yaratilgan bioaktiv preparatlar makrofaglarning morfologik va funksional holatini yaxshilash, yalligʻlanishni kamaytirish hamda apoptozni faollashtirish orqali antitumor immun javobni kuchaytirish borasida muayyan ilmiy natijalarga erishilmoqda. Yangi Oʻzbekistonning taraqqiyot strategiyasida<sup>2</sup> «...aholi salomatligini muhofaza qilish, tibbiyot xodimlari potensialini oshirish va sogʻliqni saqlash tizimini rivojlantirishning 2022-2026 yillarga moʻljallangan dasturini amalga oshirishga yoʻnaltirilgan kompleks chora-tadbirlarni amalga oshirish...»<sup>3</sup> boʻyicha amalga oshirilishi muhim boʻlgan vazifalar belgilab berilgan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, xalq tabobatiga mansub oʻsimlik ekstraktlari makrofaglarning proliferatsiyasi va fagotsitar faolligini oshirish, saraton patogenezida immun tizimning buzilgan mexanizmlarini tiklash xususiyatini aniqlash, shu bilan birga, xalq tabobati

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

<sup>2</sup> Oʻzbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «2022 — 2026 yillarga moʻljallangan yangi Oʻzbekistonning taraqqiyot strategiyasi toʻgʻrisida»gi Farmoni.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январьдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

vositalarining immun tizimiga, xususan, makrofaglar morfologiyasi va funksiyasiga ta'sirini ilmiy asoslash muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

Ushbu tadqiqot yo'nalishi 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>4</sup>, 2017-yil 12-iyundagi PQ-3052-son "Sog'liqni saqlash organlari faoliyatini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi Qarori, hamda 2020-yil 10-apreldagi PQ-4668-son "O'zbekiston Respublikasida xalq tabobatini rivojlantirishga doir qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida"gi Qarorida belgilangan vazifalarga to'liq mos keladi.

Mazkur dissertatsiya ishlanmasi ushbu davlat dasturlarida belgilangan ilmiy-innovatsion yo'nalishlarga muvofiq amalga oshirilib, xalq tabobati vositalarining saratonga qarshi immunomodulyator va apoptoz-induktor xususiyatlarini chuqur o'rganish orqali O'zbekiston onkologik amaliyotida tabiiy, toksik bo'lmagan prepratlar joriy etish uchun ilmiy asos yaratadi. Tadqiqot natijalari milliy sog'liqni saqlash tizimining farmakologik bazasini boyitish, makrofaglar faoliyatini tiklash orqali immunoterapiyaning samaradorligini oshirish va xalq tabobatini zamonaviy biotibbiy yondashuvlar bilan integratsiya qilishga xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi.** Mazkur ilmiy tadqiqot O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning VI ustuvor yo'nalishi "Tibbiyot va farmakologiya" sohasi bo'yicha tasdiqlangan ilmiy dasturlar doirasida amalga oshirilgan.

**Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xorijiy ilmiy tadqiqotlar sharhi<sup>5</sup>.** Dunyoda saraton kasalliklarining immunopatogenezi asoslash, shuningdek tabiiy kelib chiqishli biofaol moddalarning immun tizim elementlariga, xususan makrofaqlarning morfologiyasi va funksional faolligiga ta'sirini aniqlashga yo'naltirilgan ilmiy izlanishlar dunyoning etakchi markazlarida hamda oliy ta'lim muassasalarida, jumladan Canada Research Chair in Aboriginal Forestry, Université du Québec (Kanada), Faculty of medicine, Laval university (Kanada) Department of Chemistry, Tulane University (AQSH), University of Munich, Faculty of Natural Sciences, Institute of Chemistry (Germaniya), Departamento de Tecnología de los Alimentos, Universitat Politècnica de València (Ispaniya), School of Chemical Sciences National Institute of Science Education and Research (Hindiston), School of life science Southwest university (Xitoy), Department of Chemistry, Faculty of Science, Taif University (Saudiya Arabistoni), Department

<sup>4</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>5</sup>Singaravelan N, Tollefsbol TO. Polyphenol-Based Prevention and Treatment of Cancer Through Epigenetic and Combinatorial Mechanisms. *Nutrients*. 2025 Feb 8;17(4):616. doi: 10.3390/nu17040616. PMID: 40004944; PMCID: PMC11858336.; Yin Z, Song R, Yu T, Fu Y, Ding Y, Nie H. Natural Compounds Regulate Macrophage Polarization and Alleviate Inflammation Against ALI/ARDS. *Biomolecules*. 2025 Jan 29;15(2):192. doi: 10.3390/biom15020192. PMID: 40001495; PMCID: PMC11853067.; Rahmani AH, Alsahli MA, Almatroudi A, Almogbel MA, Khan AA, Anwar S, Almatroodi SA. The Potential Role of Apigenin in Cancer Prevention and Treatment. *Molecules*. 2022 Sep 16;27(18):6051. doi: 10.3390/molecules27186051. PMID: 36144783; PMCID: PMC9505045.; Kubatka, P., Mazurakova, A., Samec, M. *et al.* Flavonoids against non-physiologic inflammation attributed to cancer initiation, development, and progression—3PM pathways. *EPMA Journal* 12, 559–587 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00257-y>

of Pharmacy, Istanbul University (Turkiya), Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord (Eron)da olib borilmoqda.

Dunyoda o'simlik kelib chiqishli bioaktiv moddalarning immun tizimi va saraton hujayralariga ta'sirini aniqlash va kasalliklarda foydalanish tadqiqotlari natijasida bir qator natijalar olingan: jumladan, ayrim dorivor o'simliklarning shifobaxsh xususiyatlari aniqlangan (Canada Research Chair in Aboriginal Forestry, Université du Québec, Kanada); o'simlik tarkibidagi makro- va mikroelementlarning miqdorini o'rganish usullari ishlab chiqilgan (Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari", Università di Bologna, Italiya); o'simliklar asosida saratonni oldini oluvchi dori vositalari ishlab chiqilgan (Department of Pharmacy, Istanbul University, Turkiya), flavonoidlar va polifenol birikmalarning immunomodulyator hamda antioksidant xususiyatlari aniqlangan (University of Alabama at Birmingham, USA), Tabiiy birikmalar NF- $\kappa$ B, JAK/STAT va MAPK signal yo'llarini modulyatsiya qilishi orqali IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  va IL-6 kabi yallig'lanish sitokinlarini kamaytirib, IL-10 va TGF- $\beta$  darajasini oshirishi aniqlagan (Qassim University, Saudi Arabia; Seoul National University, South Korea; Comenius University in Bratislava, Slovakia), o'simlik preparatlarining farmakologik xususiyatlari aniqlangan (Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Eron) mikroelementlarga boy o'simliklar asosida tabiiy oziq-ovqat qo'shilmalari olingan (Bialystok University of Technology, Faculty of Civil Engineering and Environmental Sciences, Department of Chemistry, Polsha); dorivor o'simlik tarkibidagi biologik faol moddalarning tarkibi va tuzilishi aniqlangan (O'simlik moddalar kimyosi instituti, O'zbekiston).

Dunyoda dorivor o'simliklar asosida inson organizmidagi turli saraton kasalliklarini davolash va oldini olish xususiyatiga ega tabiiy, bezarar dori vositalari ishlab chiqish hamda ularni amaliyotga joriy etish bo'yicha qator ustivor yo'nalishlarda ilmiy tadqiqot ishlari olib borilmoqda, jumladan, dorivor o'simliklar va boshqa tabiiy manbalardan biofaol moddalarni ajratib olish; ularning tarkibi va tuzilishini fizik-ximiyoviy usullar orqali aniqlash; immunomodulyator, antiinflamator va antioksidant faolligini baholash; makrofaglar morfologiyasi va funksiyasiga, shuningdek NF- $\kappa$ B, JAK/STAT va MAPK signal yo'llariga ta'sirini o'rganish; saraton hujayralarida apoptoz mexanizmlarini (Bax/Bcl-2 nisbati, kaspazalar faolligi, DNK fragmentatsiyasi) aniqlash; shuningdek, tabiiy biofaol moddalar asosida yuqori terapevtik samarali yangi vositalar yaratish.

**Muammoning o'rganilganlik darajasi.** Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xori jiy manbalar tahlili shuni ko'rsatadiki, saraton immunoterapiyasida makrofaglarning roli so'nggi yillarda faol o'rganilmoqda. Mantovani A. (2021) va Biswas S.K. (2022) kabi olimlarning tadqiqotlarida makrofaglarning M1/M2 polarizatsiyasi o'sma rivojlanishining muhim patogenetik omili sifatida ko'rsatilib, M1-tipdagi makrofaglar antitumor faollikka, M2-tipdagi makrofaglar esa immunosuppressiv xususi yatlarga ega ekani isbotlangan. Bu ishlar makrofaglarning saraton mikro-muhitida immun javobni shakllantirishdagi o'rni nazariy jihatdan asoslab berdi.

Wang Y. (2022, Xitoy) va Gupta R. (2023, Hindiston) tomonidan olib borilgan izlanishlarda esa xalq tabobatida ishlatiladigan o'simlik ekstraktlarining

immun hujayralar faoliyatiga ta'siri o'rganilgan. Ularning tadqiqotlari natijalariga ko'ra, ayrim bioaktiv moddalar makrofaglarning fagotsitoz faolligini oshiradi, sitokinlar- IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 sekretsiyasini modulyatsiya qiladi hamda immun tizimning hujayraviy javobini faollashtiradi. Biroq, mavjud ishlarning aksariyati morfologik va ultra struktur o'zgarishlarni yetarli darajada tahlil etmagan bo'lib, makrofaglarning morfologik transformatsiyasi va faol holatlari o'rtasidagi bog'liqlik to'liq ochilmagan.

O'zbekiston olimlari orasida bu yo'nalishda Askarov I.R. va Mamatova I.Y. rahbarligida olib borilgan tadqiqotlarda o'simlik ekstraktlarining makrofaglar morfologiyasi va proliferatsiyasiga ta'siri yuzasidan dastlabki ilmiy natijalar olingan. Ularning ishlari xalq tabobati vositalarining immunoregulyator potensialini tasdiqlagan bo'lsa-da, apoptoz, yallig'lanish va morfologik o'zgarishlar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik hali to'liq aniqlanmagan. Shu sababli, mazkur dissertatsiya xalq tabobati vositalarining makrofaglar morfologiyasi, immun faolligi va apoptoz jarayonlariga kompleks ta'sirini tizimli tarzda o'rganish, ularning toksikologik va terapevtik asoslarini ilmiy jihatdan isbotlash hamda xorijiy va mahalliy tadqiqotlar o'rtasidagi ilmiy bo'shliqni to'ldirishga qaratilgan.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi.** Mazkur dissertatsiya ishi Andijon davlat tibbiyot institutida professor Mamatova I.Y. rahbarligida amalga oshirilayotgan "Makrofag proliferatsiyasini boshqarish orqali kasalliklarni immunoterapevtik davolash usullarini ishlab chiqish" nomli ilmiy loyiha (Shartnoma № AL-7823051378) doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** saraton kasalligiga qarshi xalq tabobati vositalarining makrofaglar morfologiyasi va funksional holatiga ta'sirini aniqlash orqali samarali va xavfsiz fitoterapevtik vositalar ishlab chiqish uchun ilmiy-amaliy asoslarni yaratishdan iborat.

#### **Tadqiqotning vazifalari:**

Xalq tabobatiga mansub "Majmuiy Raxmoniy" va "Askaltsiy" tabiiy komplekslarining makrofaglar immunofenotipiga ta'sirini o'rganish hamda CD80, CD86, CD163 va CD206 markerlari ekspressiyasi asosida M1/M2 polarizatsiyasidagi o'zgarishlarni aniqlash.

In vivo sharoitda glioblastoma hujayralari bilan kokultura modeli va glioblastoma modeli hayvonlarda ushbu preparatlarning angiogenez, immun hujayralar infiltratsiyasi, o'sma massasi va metastazlar soniga ta'sirini baholash hamda makrofaglar orqali vositachilik qiluvchi apoptoz-immunoregulyator mexanizmlarni aniqlash.

Tabiiy komplekslarning toksikologik xavfsizligini (LD<sub>50</sub>, ALT, AST, kreatinin, bilirubin) baholash asosida ularning klinik qo'llanish uchun xavfsiz dozalari, antioksidant va immunomodulyator ta'sirini ilmiy jihatdan asoslash.

"Majmuiy Raxmoniy" va "Askaltsiy" preparatlarining yallig'lanish mediatorlari (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) sekretsiyasiga ta'sirini aniqlash hamda IL-10/TNF- $\alpha$  nisbati orqali immun gomeostazni baholashning diagnostik ahamiyatini aniqlash.

Tabiiy komplekslarning doksorubitsin bilan kombinatsiyada qo‘llangandagi sinergik ta‘sirini o‘rganish hamda olingan eksperimental va klinik ma‘lumotlar asosida xalq tabobati vositalariga asoslangan, toksik bo‘lmagan, mahalliy immunomodulyator fitoterapevtik va kombinatsion davolash modelini ishlab chiqish.

**Tadqiqotning ob‘yekti.** Tadqiqotning ob‘yekti sifatida saraton hujayra liniyalari, tajriba hayvonlari (kalamush va sichqonlar) hamda xalq tabobatida qo‘llaniladigan tabiiy kompleks (Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy) olingan. Ushbu ob‘yektlar orqali tabiiy kompleksning makrofaglar morfologiyasi, proliferatsiyasi va immun faolligiga ta‘siri o‘rganildi.

**Tadqiqotning predmeti.** Xalq tabobatiga mansub tabiiy kompleksning makrofaglardagi morfologik o‘zgarishlar, M2 → M1 polarizatsiya jarayoni, apoptoz mexanizmlari va saraton hujayralari bilan o‘zaro ta‘siri orqali yuzaga keluvchi immunoregulyator va saratonga qarshi mexanizmlarini o‘rganishdan iborat.

**Tadqiqotning usullari.** Dissertatsiyada laboratoriya, morfologik va instrumental usullar qo‘llanilib, MRT, oqim sitometriyasi, ELISA va MTT testlari yordamida tabiiy komplekslarning apoptoz, proliferatsiya hamda makrofaglar funksional holatiga ta‘siri o‘rganildi. Tadqiqotda xalq tabobati vositalarining zamonaviy tibbiyot bilan integratsiyalashgan fitoterapevtik yondashuvlari qo‘llanildi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:**

Ilk bor xalq tabobatida qo‘llaniladigan “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” tabiiy komplekslarining CD80, CD86, CD163 va CD206 markerlari ekspressiyasiga ta‘siri aniqlanib, ularning proinflamator (M1) fenotipni faollashtiruvchi va immuno supressiv (M2) fenotipni kamaytiruvchi xususiyatlari aniqlangan.

*In vivo* sharoitda “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” oziq-ovqat qo‘shilmalarining glioblastoma hujayralari bilan kokultura modeli hamda glioblastoma modeli hayvonlarda angiogenezni susaytirishi, immun hujayralar infiltratsiyasini oshirishi va o‘sma massasi hamda metastazlar sonini kamaytirishi orqali aniq antitumor va immunoregulyator faollikka ega ekanligi isbotlanib, makrofaglar orqali vositachilik qiluvchi apoptoz-immunoregulyator integratsion modeli ishlab chiqilgan.

Xalq tabobatida qo‘llaniladigan tabiiy komplekslarning toksikologik xavfsizlik darajasi ( $LD_{50}$ , ALT, AST, kreatinin, bilirubin) aniqlanib, ularning toksik bo‘lmagan, klinik qo‘llanish uchun xavfsiz dozalari belgilanib, antioksidant faollikni oshirishi, yallig‘lanish mediatorlari (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) balansini tiklashi va IL-10/TNF- $\alpha$  nisbati orqali immun gomeostazni me‘yorlashtirishi ilmiy asoslangan.

Majmuiy Rahmoniy va Askaltsiy oziq ovqat qo‘shilmalarini doksorubitsin bilan sinergik ta‘siri aniqlash natijasida ularning sitotoksik samaradorligini oshiruvchi va toksik ta‘sirini kamaytiruvchi, saraton hujayralarini nishonli apoptosga yo‘naltirish evaziga immun tizim faoliyatini kuchaytirish xususiyati isbotlangan;

O‘zbekiston sharoitidagi mahalliy tabiiy preparatlarga asoslangan, toksik bo‘lmagan immunomodulyator vositalar (Majmuiy Rahmoniy va Askaltsiy) asosida saraton immunoterapiyasida qo‘llash uchun ilmiy asoslangan fitoterapevtik model ishlab chiqilgan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:**

Xalq tabobatiga mansub “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” tabiiy komplekslarining makrofaglar immunofenotipiga ta’siri amaliy jihatdan isbotlanib, ularning CD80 va CD86 ekspressiyasini oshirish, CD163 va CD206 markerlarini kamaytirish orqali M2 → M1 polarizatsiyasini faollashtiruvchi immunomodulyator xususiyatlari aniqlandi;

Glioblastoma hujayralari bilan kokultura modeli va glioblastoma modeli hayvonlarda “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslarining angiogenezni susaytirishi, immun hujayralar infiltratsiyasini oshirishi hamda o’sma massasi va metastazlar rivojini cheklashi asosida makrofaglar orqali vositachilik qiluvchi apoptoz–immunoregulyator integratsiya asoslab berildi;

Makrofaglarning morfologik baholash usul (Giemsa va H&E bo‘yoqlari, ImageJ morfometriya) takomillashtirildi;

Tabiiy komplekslarning toksikologik xavfsizlik ko‘rsatkichlari (LD<sub>50</sub>, ALT, AST, kreatinin, bilirubin) asosida ularning klinik qo‘llanish uchun xavfsiz dozalari belgilanib, antioksidant faollikni oshirishi, yallig‘lanish mediatorlari muvozanatini tiklashi hamda IL-10/TNF- $\alpha$  indeksi orqali immun gomeostazni baholashga yo‘naltirilgan amaliy diagnostik yondashuv takomillashtirildi;

“Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslarining doksorubitsin bilan sinergik qo‘llanilishiga asoslangan yangi kombinatsion terapevtik yondashuv shakllantirilib, mazkur kombinatsiyaning saraton hujayralarida sitotoksik samaradorlikni oshirishi hamda sog‘lom to‘qimalarga nisbatan toksik ta’sirni kamaytirish imkoniyati isbotlandi;

“Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” preparatlarining in vitro, in vivo va klinik bosqichlarda o‘tkazilgan sinov natijalari asosida ularni saraton terapiyasida yordamchi (adjuvant) fitoterapevtik vosita sifatida qo‘llash imkoniyati isbotlandi;

Tabiiy komplekslar ta’sirida sitokin profili (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) ning muvozanatlanishi hamda IL-10/TNF- $\alpha$  indeksi yordamida immun holatni baholashning soddalashtirilgan mezonlari takomillashtirildi.

**Tadqiqot natijalarini ishonchliligi.** Tadqiqot natijalarining ishonchliligi standartlashtirilgan laboratoriya, biokimyoviy, gistologik va immunologik usullar, shuningdek Annexin V-FITC/PI, ELISA, MTT testlari va SPSS (ANOVA) statistik tahlili bilan ta’minlandi; klinik bosqichda MRT ma’lumotlarining takrorlanuvchanligi va eksperimental-klinik muvofiqlik natijalarni tasdiqladi.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Mazkur tadqiqot saraton immunoterapiyasi sohasida makrofaglar orqali vositachilik qiluvchi tabiiy immunoregulyatsiya va apoptoz integratsiyasiga asoslangan yangi ilmiy yondashuvni shakllantirdi. “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslarining makrofaglar M2 → M1 polarizatsiyasiga, sitokin profili va apoptoz mexanizmlariga ta’siri ilk bor ilmiy asoslandi, bu esa o’sma mikro-muhitini immunologik qayta dasturlash imkoniyatlarini ko‘rsatdi.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati shundaki, tabiiy komplekslarning toksik boʻlmagan va klinik jihatdan xavfsiz dozalari aniqlanib, ularni saraton terapiyasida adjuvant fitoterapevtik vosita sifatida qoʻllash imkoniyati isbotlandi. Shuningdek, makrofaglar holatini baholash va immun javobni monitoring qilishga qaratilgan metodik yondashuvlar tibbiy-amaliyot va oʻquv jarayonlariga tatbiq etish uchun tavsiya etildi.

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

*Birinchi ilmiy yangilik:* ilk bor xalq tabobatida qoʻllaniladigan “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” tabiiy komplekslarining CD80, CD86, CD163 va CD206 markerlari ekspressiyasiga taʼsiri aniqlanib, ularning proinflamator (M1) fenotipni faollashtiruvchi va immuno supressiv (M2) fenotipni kamaytiruvchi xususiyatlarini aniqlash asosida ishlab chiqilgan model uchun Oʻzbekiston Respublikasi Adliya vazirligi huzuridagi Intellektual mulk markazi tomonidan foydali model patenti olingan (Oʻzbekiston Respublikasi Adliya vazirligi huzuridagi Intellektual mulk markazining 2025 yil 13 yanvardagi #FAP2762-son foydali model patenti. *Ijtimoiy samaradorligi:* Saraton kasalligida immun javobni faollashtirib, davolash samaradorligi va bemorlar hayot sifatini oshiradi. *Iqtisodiy samaradorligi:* Mahalliy, patentlangan preparatlar import dori vositalari va davolash harajatlarini kamaytirgan. “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” tabiiy komplekslarini kimyoterapiya bilan birga qoʻllash bemor boshiga I kurs xarajatini 25–35 % ga kamaytirib, oʻrtacha 600–660 ming soʻm tejamkorlikni taʼminladi. Bu kombinatsiya tibbiy samaradorlik va iqtisodiy tejamkorlikni optimal muvozanatda birlashtiradi.

*Ikkinchi ilmiy yangilik:* In vivo sharoitda “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” preparatlari glioblastoma hujayralari bilan kokultura modeli hamda glioblastoma modeli hayvonlarda angiogenezni susaytirishi, immun hujayralar infiltratsiyasini oshirishi va oʻsma massasi hamda metastazlar sonini kamaytirishi orqali aniq antitumor va immunoregulyator faollikka ega ekanligi isbotlanib, makrofaglar orqali vositachilik qiluvchi apoptoz-immunoregulyator integratsiya modeli ishlab chiqishga oid takliflardan AL-7823051378 loyihada foydalanilgan (Oʻzbekiston Respublikasi Oliy taʼlim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Innovatsion rivojlanish agentligi 2024 yil 31 maydagi 7823051378- son shartnoma asosida bajarilgan). *Ijtimoiy samaradorligi:* Immun infiltratsiyaning oshishi va angiogenezning susayishi natijasida oʻsma massasi 30–45 % ga, metastazlar soni 40 % gacha kamayib, bemorlarning yashash prognozi sezilarli yaxshilanadi. *Iqtisodiy samaradorligi:* Adjuvant qoʻllash hisobiga kimyoterapiya dozasi 20–30 % ga qisqarib, davolash bilan bogʻliq umumiy xarajatlar oʻrtacha 25–35 % ga kamaygan.

*Uchinchi ilmiy yangilik:* Xalq tabobatida qoʻllaniladigan tabiiy komplekslarning toksikologik xavfsizlik darajasi ( $LD_{50}$ , ALT, AST, kreatinin, bilirubin) aniqlanib, ularning toksik boʻlmagan, klinik qoʻllanish uchun xavfsiz dozalari belgilanib, antioksidant faollikni oshirishi, yalligʻlanish mediatorlari (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) balansini tiklashi va IL-10/TNF- $\alpha$  nisbati orqali immun gomeostazni meʼyorlashtirishi ilmiy asoslanganligi boʻyicha takliflar Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 28

avgustdagi 109<sup>a</sup>-25-son bilan tasdiqlangan “Sitokin profilini aniqlash bo‘yicha uslubiy tavsiya” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilib, Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg‘ona viloyati filiali, Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi amaliyotiga joriy qilingan (Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg‘ona viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 3 sentyabrdagi A-125-son, Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 7 oktyabrdagi 144-son buyrug‘i, Sog‘likni saqlash vazirligi xuzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2025 yil 12 dekabrda 31/m-06 son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* be‘morlarda immun holatni erta va aniq baholash imkonini berib, davolash samaradorligini oshiradi hamda ularlarning hayot sifatini yaxshilaydi. *Iqtisodiy samaradorligi:* laborator tahlil va davolash xarajatlari 25–30 % gacha kamayib, reagent sarfi qisqaradi va har bir bemor uchun o‘rtacha 700–900 ming so‘m mablag‘ tejalgan.

*To‘rtinchi ilmiy yangilik:* Majmuiy Rahmoniy va Askaltsiy oziq ovqat qo‘shimchalarini doksorubitsin bilan sinergik ta‘sirini aniqlash natijasida ularning sitotoksik samaradorligini oshiruvchi va toksik ta‘sirini kamaytiruvchi, saraton hujayralarini nishonli apoptosga yo‘naltirish evaziga immun tizim faoliyatini kuchaytirish xususiyatini aniqlashga oid ilmiy natijalar Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 28 avgustdagi 109-25-son bilan tasdiqlangan “tabiiy komplekslarning doksorubitsin bilan sinergik apoptoz ta‘sirini baholash kombinatsion model)” nomli uslubiy tavsiyanoma xamda 2025 yil 28 avgustdagi 110-25-son bilan tasdiqlangan “Glioblastoma terapiyasida xalq tabobati vositalarining klinik qollanilishi va immunoregulyator samarasi” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan holda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg‘ona viloyati filiali davlat muassasasi va Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi amaliyotiga joriy etilgan (Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg‘ona viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 3 sentyabrdagi A-125-son xamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali davlat muassasasi 2025 yil 7 oktyabrdagi 144-son buyruqlari, Sog‘likni saqlash vazirligi xuzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2025 yil 12 dekabrda 31/m-06 son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* Tabiiy komplekslar va doksorubitsin kombinatsiyasi glioblastoma bemorlarida davolash samaradorligini oshirib, toksik asoratlarni kamaytirish orqali hayot sifatini yaxshilaydi hamda xalq tabobati vositalarini klinik amaliyotga integratsiyalash imkonini beradi. *Iqtisodiy samaradorligi:* Kombinatsion yondashuv kimyoterapiya dozalarini kamaytirishga, davolash xarajatlarini optimallashtirishga va mahalliy, arzon tabiiy preparatlar hisobiga import dori vositalariga bo‘lgan iqtisodiy qaramlikni qisqartirishga xizmat qilgan.

*Beshinchi ilmiy yangilik:* O‘zbekiston sharoitidagi mahalliy tabiiy preparatlarga asoslangan, toksik bo‘lmagan immunomodulyator vositalar (Majmuy Rahmoniy va Askaltsiy) asosida saraton immunoterapiyasida qo‘llash uchun ilmiy asoslangan fitoterapevtik model ishlab chiqilib O‘zbekiston Respublikasi Xalq tabobati markazi amaliyotiga joriy etilgan (O‘zbekiston Respublikasi Xalq tabobati markazining 2025 yil 12 dekabrda 2/12-IL-son buyrug‘i). *Ijtimoiy samaradorligi:* saraton mikro-muhitida immun gomeostazni tiklashga xizmat qilib, toksik bo‘lmagan mahalliy immunomodulyator vositalar orqali bemorlarning uzoq muddatli klinik natijalari va hayot sifatini yaxshilaydi. *Iqtisodiy samaradorligi:* Mahalliy xomashyo asosida ishlab chiqilgan fitoterapevtik va kombinatsion yondashuv import qilinadigan yuqori narxli immunoterapevtik preparatlarga bo‘lgan ehtiyojni kamaytirib, davolash jarayonining umumiy xarajatlarini optimallashtirish va sog‘liqni saqlash tizimi resurslaridan samarali foydalanish imkonini bergan.

**Tadqiqot natijalarini aprobatsiyasi.** Ushbu tadqiqot natijalari 7 ta ilmiy amaliy anjumanlarda, jumladan, 2 ta xalqaro va 5 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarda muxokamadan o‘tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarini e‘lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha 30 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalarning ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 19 ta maqola, jumladan Respublika miqyosidagi 13 va 6 ta ilmiy maqola xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, beshta bob, xotima, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning xajmi 140 betni tashkil etadi.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Dissertatsiya kirish qismida** saraton kasalliklarining yuqori o‘lim darajasi, immunopatogenetik murakkabligi va dori rezistentligi bilan global sog‘liqni saqlashning dolzarb muammolaridan biri ekani asoslab berilgan. Kimyoterapiya va nurlantirish usullarining toksikligi fonida xavfsiz va ko‘p yo‘nalishli tabiiy terapevtik vositalarga bo‘lgan ehtiyoj ortib borayotgani ko‘rsatib o‘tilgan. O‘sha mikro-muhitida makrofaglarining M1/M2 polarizatsiyasi o‘sha rivojlanishini belgilovchi muhim omil ekani, M2-dominant holat angiogenez va metastazni kuchaytirishi hamda shu bois  $M2 \rightarrow M1$  repolarizatsiya zamonaviy immunoterapiyaning ustuvor yo‘nalishlaridan biri ekani yoritilgan. Tabiiy flavonoid va polifenollarning immunomodulyator xususiyatlari ma‘lum bo‘lsa-da, ularning makrofag fenotipi va apoptoz mexanizmlariga, ayniqsa glioblastoma sharoitida, ta‘siri yetarli darajada o‘rganilmagani ta‘kidlangan. O‘zbekiston sharoitida ekologik yuklama va surunkali yallig‘lanish fonida mahalliy xomashyoga asoslangan xavfsiz immunomodulyator vositalarni ishlab chiqish dolzarbligini asoslanib, “Majmu‘i Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslarini tadqiq etishning ilmiy va amaliy ahamiyati belgilangan. Mazkur tadqiqot saraton patogenezida makrofaglar rolini yoritish, tabiiy vositalarning immunomodulyator

va apoptotik mexanizmlarini ilmiy asoslash hamda ularni onkoterapiyaga integratsiya qilish imkoniyatlarini aniqlashga qaratilgan.

**Dissertatsiyaning birinchi bobi “Saraton immunobiologiyasi va xalq tabobati vositalarining ilmiy asoslari”** Ushbu bobda saraton patogenezida yallig‘lanish ning roli, NF- $\kappa$ B, JAK/STAT, MAPK kabi signal yo‘llarining faollashuvi va ular ning o‘sma rivojlanishidagi o‘rni ilmiy manbalar asosida tahlil qilingan. Saraton rivojlanish bosqichlari keng yoritilgan. Immun tizimning saratonga qarshi tabiiy himoya mexanizmlari, “immuno editing” modeli (elimination–equilibrium-escape), T-limfotsitlar, NK-hujayralar va makrofaglarning o‘zaro ta’siri ilmiy asoslangan. M1 va M2 tipdagi makrofaglarning funksional farqlari, o‘sma bilan bog‘liq makrofaglarning (TAM) immunosupressiv va proangiogen roli bayon qilingan. Xalq tabobatida qo‘llaniladigan o‘simliklardan olingan flavonoidlar, terpenoidlar va polifenollarning immunoregulyator, antioksi dant va apoptotik xususiyatlariga oid xalqaro tadqiqotlar tahlil qilingan

**Tadqiqotimizning ikkinchi “Tadqiqot ob’yekti, materiallari va metodlari”** Ushbu bobda in vitro (glioblastoma hujayralari, makrofaglar) va in vivo (sichqon, kalamush) tajriba modellaridan foydalanilgani ko‘rsatilgan. Klinik bosqichda onko logik bemorlar kuzatuvga olingan. Tadqiqotda qo‘llangan tabiiy komplekslar- “Maj muiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” preparatlarining tarkibiy xususiyatlari keltirilgan. Metodlar qatoriga makrofaglar morfologiyasi (Giemsa, HE), M1/M2 markerlari (CD80/CD86/CD163/CD206), oqim sitometriyasi, Annexin V/PI apoptoz testi, MTT proliferatsiya testi, ELISA orqali sitokin tahlili, DPPH antioksidant testi, OECD standartlari bo‘yicha toksikologik baholash, gistologik tahlil, biokimyoviy markerlar (ALT, AST, LDH, bilirubin) va klinik kuzatuv metodlari kiradi. Statistik tahlil ANOVA mezonlariga asoslangan.

**Tadqiqotimizning uchinchi bobida “Xalq tabobati vositalarining toksikologik xavfsizligi va yallig‘lanishga ta’siri”** Bu bobda preparatlarning antiradikallik va antioksidant faolligi DPPH testi orqali tasdiqlangani, o‘tkir va surunkali toksiklik bo‘yicha yuqori xavfsizlik darajasi aniqlangani bayon etilgan. Paw-edema modeli asosida ularning yallig‘lanishga qarshi samaradorligi isbotlanib, jigar, buyrak, taloq va o‘sma to‘qimalarining gistologik tahlilida toksik ta’sir aniqlanmagan, aksincha distrofik va yallig‘lanish jarayonlarining kamayishi qayd etilgan.

1-jadval

DPPH radikal testi natijalari.

| <b>Ekstrakt</b>    | <b><math>\Delta D</math></b> | <b>ARF (%)</b> | <b>Reaksiya xususiyati</b>                   |
|--------------------|------------------------------|----------------|--|
| “Majmu‘i Raxmoniy” | 0,084                        | 7,71 %         | Barqaror antioksidant tizim                  |
| “Askaltsiy”        | 0,067                        | 6,15 %         | Ikki bosqichli (prooksidant → antioksi dant) |

DPPH testi “Majmuy Raxmoniy” ekstraktining antiradikal faolligini (7,71 %) aniqlab, uning vodorod-donorlikka asoslangan kuchli antioksidant potensialini tasdiqladi (jadval-1). Tajriba guruhlaridagi hayvonlar nazorat bilan solishtirilganda, qo‘llangan dozalar sichqonlarning tana massasiga ta’sir ko‘rsatmagan bo‘lib, tajriba davomida (7 va 24-kunlarda) sezilarli o‘zgarish kuzatilmadi ( $p > 0,05$ ). “Askaltsiy” va “MajmuMajmuy Raxmoniy” (kapsula)

ekstraktlari 6000 mg/kg dozada og‘iz orqali bir martalik qo‘llanganda o‘lim holatlari qayd etilmadi; shuning uchun ularning o‘rtacha o‘lim doza ko‘rsatkichi  $LD_{50} > 6000$  mg/kg deb baholandi (1-rasm). Olingan toksikologik natijalar 2-jadvalda keltirilgan.



1-rasm. Toksikologik test jarayoni.

Tadqiqot natijalari Askaltsiy va Majmuiy Raxmoniy moddalarining sichqonlar ga oshqozon orqali yuborilganda  $LD_{50} > 6000$  mg/kg ekanini ko‘rsatdi. OECD tasni figa ko‘ra, bu ko‘rsatkich ularni VI sinfga- nisbatan zararsiz kimyoviy birikmalar gu ruhiga mansub ekanini bildirib, keyingi biologik va farmakologik tadqiqotlar uchun optimal qo‘llash usuli sifatida aynan peroral (oshqozon orqali) kiritishni tanlash imkonini berdi.

2-jadval

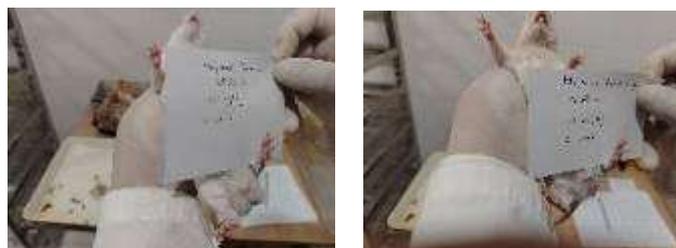
Askaltsiy va Majmuiy Raxmoniy moddalarning erkak sichqonlarda o‘tkir zaharlash xususiyatlarini baholash ko‘rsatkichlari ( $M \pm m, n=5$ ).

| Guruhlar            | Doza<br>mg/kg, ml | Hayvonlarning<br>umumiy soni /<br>o‘lgan hayvon soni | Hayvonlarning o‘rtacha tana<br>vazni(g) |       |        | LD <sub>50</sub> ,<br>mg/kg |
|---------------------|-------------------|--|---|-------|--------|-----------------------------|
|                     |                   |  | 1 kun                                   | 7 kun | 24 kun |                             |
| Nazorat             | 0,4 ml            | 5/0  | 22,4                                    | 23,2  | 24,1   | -                           |
| Askaltsiy           | 6000 mg/kg        | 5/0  | 22,2                                    | 22,9  | 23,8   | LD <sub>50</sub> >6000      |
| Majmuiy<br>Raxmoniy | 6000 mg/kg        | 5/0  | 22,3                                    | 23,0  | 23,9   | LD <sub>50</sub> >6000      |

Izoh: \*p<0,05 - nazoratga nisbatan

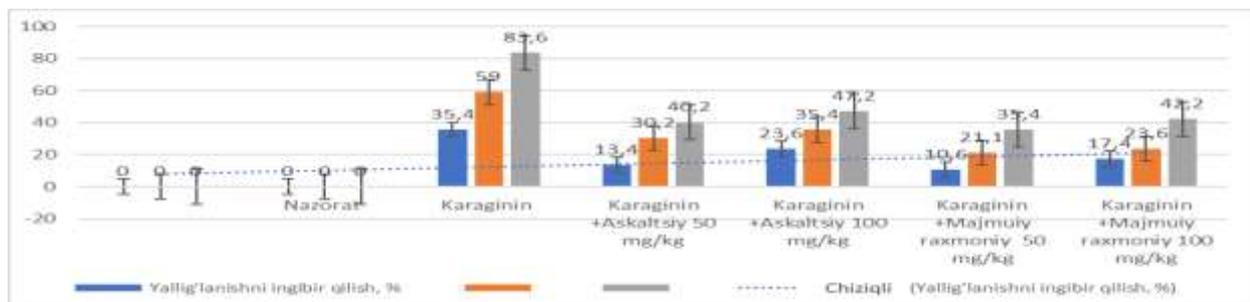
“Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslari bilan o‘tkazilgan mahalliy tirnash, teri orqali so‘rilish va ko‘z shilliq qavati sinovlarida kalamush va sichqonlarda tirnash, zaharlanish yoki o‘lim holatlari aniqlanmadi (2-rasm).

Yallig‘lanishga qarshi samaradorlikni baholashda karaginin, serotonin, gistamin va formalin kabi mediatorlarga asoslangan eksperimental modellar qo‘llaniladi.



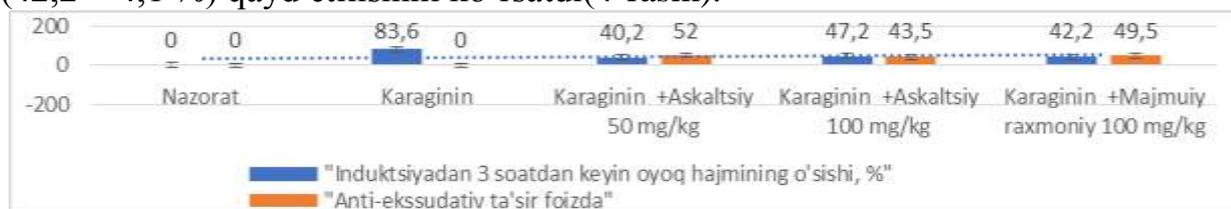
2-rasm. Yalliglanish testi jarayoni.

Karaginin (kasal davolanmagan) gruppasida maksimal shish 3 soatda kuzatilib, boshlang‘ichga nisbatan  $83,6 \pm 8,2\%$  ga yetgan va hatto 4 soatdan keyin ham  $47,9 \pm 4,6\%$  yuqori bo‘lib qolgan. Tadqiqot guruhida ham maksimal shish karaginin kiritilganidan keyin 3 soatda kuzatilgan, lekin preparatlarning ta‘siri 4 soatdan keyin deyarli normaga yaqinlashgan va xar soatda foizlarda 1 soat va 2, 3 va 4 soatlardagi natijalar keltirilgan (3-rasm).



3-rasm. Ajratib olingan Askaltsiy va Majmuy Raxmoniy moddalarining xar xil dozalaridagi karaginin bilan keltirilgan oyoq shishiga ta'siri boshlang'ichga nisbatan % da, ( $M \pm m$ ;  $n=5$ ), ( $M \pm m$ ;  $n=5$ ).

“Askaltsiy” va “Majmuy Raxmoniy” moddalari 50 va 100 mg/kg dozada sinovdan o'tkazilganda, eng yuqori yallig'lanishga qarshi faollik 50 mg/kg dozada kuzatildi. Karragenai modeli natijalari Majmuy Raxmoniyning doza-bog'liq kuchli anti-ekssudativ ta'sirga ega ekanini, 100 mg/kg dozada maksimal ingibitsiya ( $42,2 \pm 4,1$  %) qayd etilishini ko'rsatdi (4-rasm).



4-rasm. Ajratib olingan Askaltsiy va Majmuy Raxmoniy moddalarining xar xil dozalardagi anti-ekssudativ faolli nazoratga nisbatan o'rganildi.

Tajriba hayvonlarida Majmuy Raxmoniy preparati va Askaltsiyning kombinatsiyasi antioksidant, gistoprotektiv va immunomodulyator xususiyatlarni kuchaytirishi maqsadida baholandi. Hayvonlar 21 kun davomida preparatlarni peroral ravishda qabul qilganidan so'ng, jigar, buyrak, taloq va o'sma to'qimalari morfologik jihatdan o'rganildi.

*Jigar to'qimasi.* Yallig'lanish modeli guruhida gepatotsitlarda vakuolyar degeneratsiya, sinusoidlarning torayishi va mononuklear infiltratlar kuzatildi. Komplekslar berilgan hayvonlarda esa gepatotsitlar arxitekturasi saqlangan, sitoplazma toza eozinofil, yadro shakli tiklangan va markaziy venalar ochiq bo'ldi.

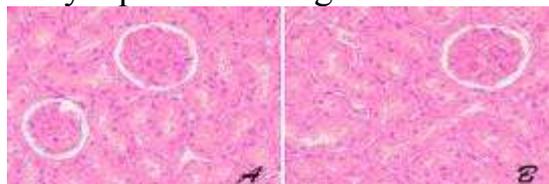


5-rasm. Jigar to'qimasi. A –nazorat; B-yallig'lanish; C-Majmuy Raxmoniy va Askaltsiy ichilgandan so'ng.

Bundan tashqari, mitotik faol hujayralar soni ortib, regeneratsion jarayonlar faollashgani kuzatildi. Bu kombinatsiyaning antioksidant himoya tizimini kuchaytiruvchi va detoksikatsion mexanizmlarni tiklovchi xususiyatini ko'rsatadi (5-rasm).

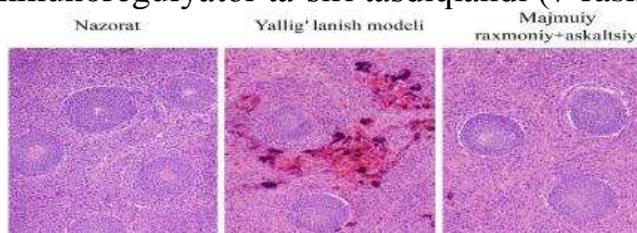
*Buyrak to'qimasi.* Nazorat guruhida buyrakning tuzilishi normal edi. Yallig'lanish modeli guruhida kanalchalar epiteliylarining shishishi, bazal membrananing notekisligi va ayrim joylarda glomerulalarning qisqarishi kuzatildi.

Tabiiy komponentlar va askaltsiy berilgan hayvonlarda glomerulyar struktura tiklangan, tubulalar epiteliyasi yaxlit, yadro shakli aniq va joylashuvi me'yorda bo'lib, degenerativ o'zgarishlar kamaygan. Bu natija kombinatsiyaning buyrakni oksidlovchi stressdan himoya qiluvchi sinergik ta'sirini isbotlaydi (6-rasm).



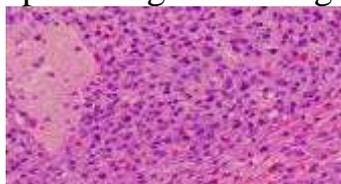
6-rasm. Buyrak to'qimasi. A- nazorat; B - Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy berilgan hayvonlar.

Taloqda nazorat guruhida oq-qizil pulpa chegarasi aniq va follikulalar saqlangan edi. Yallig'lanish modelida limfoid parchalanuv, gemorragik o'choqlar kuzatildi. Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy berilgan hayvonlarda esa oq pulpa tiklanishi, follikula proliferatsiyasi va makrofaglar sonining oshishi qayd etilib, kombinatsiyaning immunoregulyator ta'siri tasdiqlandi (7-rasm).



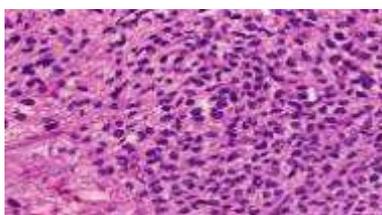
7-rasm. Taloq to'qimasi.

Glioblastoma modeli sifatida kalamushlarga o'sma hujayralari inokulyatsiya qilinib, o'sma 21 kun davomida kuzatildi. Nazoratga nisbatan glioblastoma guruhida yadro pleomorfizmi, ko'p yadroli hujayralar, angiogenez o'choqlari va nekroz zonalari bilan kechuvchi tipik malign morfologiya kuzatildi (8-rasm).



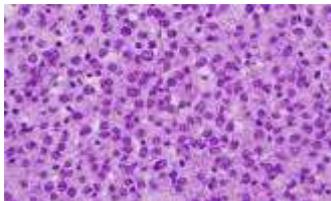
8-rasm. Glioblastoma modeli to'qimasi, nazorat (H-E bo'yoq,  $\times 400$ ).

Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy birgalikda berilgan kalamushlarda glioblastoma o'smasining morfologiyasi aks etgan. O'sma to'qimasida hujayra zich ligi kamaygan, piknotik va fragmentatsiyalangan apoptotik hujayralar ko'paygan, stromada fibroblastlar proliferatsiyasi va kollagen tolalari shakllangan. Nekroz o'choqlari kichrayib, mikrosirkulyatsiya yaxshilangan. Bu o'zgarishlar preparatlar kombinatsiyasining antitumor va gistoprotektiv ta'sirini morfologik jihatdan tasdiqlaydi (9-rasm).



9-rasm. Glioblastoma modeli Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy davosidan keyingi to'qima (H-E bo'yoq,  $\times 400$ ).

Rasmda tajriba kalamushlarida 21 kun davomida doksorubitsin bilan davolan gan glioblastoma o'smasining gistologik ko'rinishi aks etgan. O'sma parenximasida hujayra zichligi kamaygan, yadrolar piknotik va fragmentatsiyalangan, apoptotik va nekrotik o'choqlar ko'paygan. Mitotik faollik pasaygan, stromada fibroblastlar proliferatsiyasi va kollagen tolalarining hosil bo'lishi kuzatilgan (10-rasm).

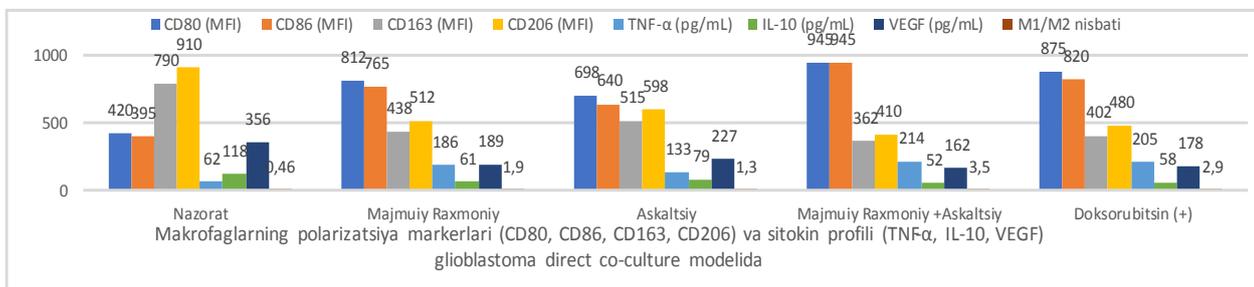


10-rasm. Glioblastoma modeli: doxorubitsin ta'siridan keyingi to'qima (H-E bo'yoq, ×400).

Doksorubitsin o'sma to'qimasida mikrosirkulyatsiya buzilishi, keng nekroz va kuchli hujayra destruksiyasini chaqirdi. Majmuiy Raxmoniy + Askaltsiy kombi natsiyasi esa nazoratli apoptozni kuchaytirib, stromal regeneratsiyani faollashtirdi va to'qimalarni gistoprotektiv tarzda himoya qildi. Natijalar ushbu kombinatsiya ning past toksik, antioksidant va sinergik antitumor ta'sirga ega ekanini ko'rsatadi.

**Tadqiqotimizning “Makrofaglar morfologiyasi va apoptoz jarayonlariga ta'siri” IV-bobida** tabiiy komplekslarning makrofaglarda M2 → M1 yo'nalishida repolarizatsiya jarayonini induksiya qilgani morfologik va immunofenotipik mezonlar asosida ilmiy isbotlangan. M1 markerlari (CD80/CD86) oshgani, M2 markerlari (CD163/CD206) kamaygani ko'rsatilgan. Apoptoz ko'rsatkichlari (Annexin V/PI, Bax/Bcl-2, Caspase-3/9) yuqori darajada faollashgani aniqlangan.

Glioblastoma hujayralari bilan kokultura modelida “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” apoptozni kuchaytirib, doksorubitsin bilan sinergik ta'sir namoyon qildi. Makrofaglarda sitoplazmatik vakuolalar ko'payishi, yadro morfologiyasi va mitoxondriyalar zichligining oshishi M1 faollashuvining yangi morfologik belgisi sifatida tavsiya etildi. Glioblastoma mikro-muhitida M2-dominant immunosuppressiv holat ustun bo'lsa-da, tabiiy komplekslar makrofaglarni

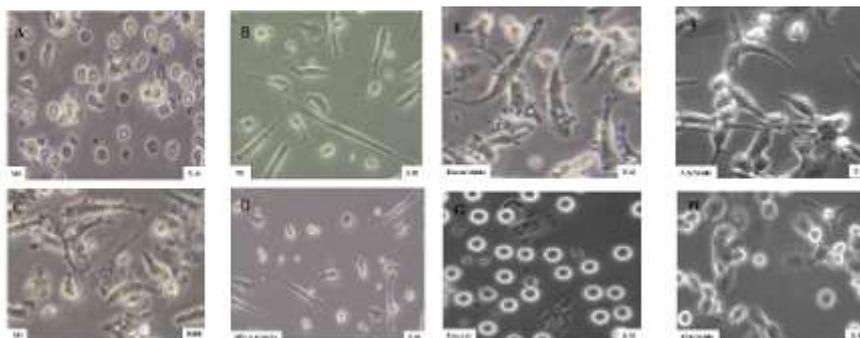


11-rasm. Makrofaglarning poyarizatsiyasi markerlari ekspressiyasi.

M2→M1 yo'nalishga o'tkazib, CD80/CD86 ni oshirdi, CD163/CD206, IL-10 va VEGF ni kamaytirdi hamda TNF-α ni ko'paytirdi. Kombinatsiya eng kuchli immun faollashuvni (M1/M2 = 3.5) ko'rsatib, kam toksik va barqaror immunomodulyator potensial bilan ajralib turdi; doksorubitsin esa M1 ni oshirsa-da, yuqori sitotoksiklik bilan cheklangan bo'ldi (11-rasm).

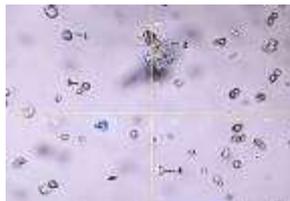
Majmuiy Raxmoniy + Askaltsiy kombinatsiyasi makrofaglarni M1 fenotipiga repolarizatsiya qilib, TNF-α va CD80/CD86 ni oshirdi, VEGF va IL-10 ni kamaytirdi hamda angiogenezni susaytirdi. Ushbu ta'sir CD39/CD73/A<sub>2</sub> A adenzin

signalizatsiyasining bloklanishi bilan bog‘liq bo‘lib, kombinatsiyaning glioblastomada immun javobni kuchaytiruvchi samaradorligini tasdiqlaydi (12-rasm).



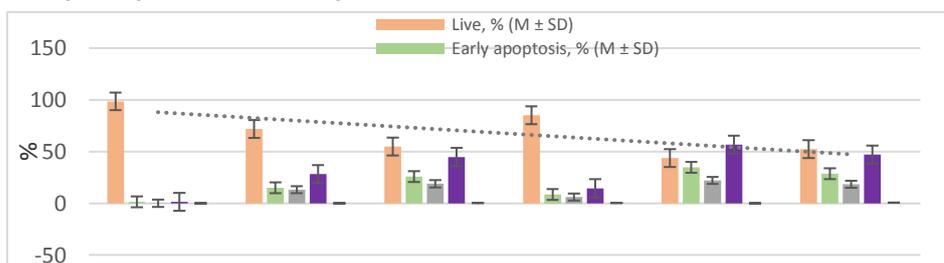
12-rasm. Makrofaqlarning morfologik o‘zgarishlari.

Glioblastoma mikro-muhitida makrofaqlar asosan M2-immunosupressiv holatda bo‘lib, o‘sma o‘sishi va angiogenezni kuchaytiradi. Majmuyiy Raxmoniy + Askaltsiy bu muvozanatni M1 yo‘nalishga qayta dasturlab ( $TNF-\alpha\uparrow$ ,  $IL-10/VEGF\downarrow$ ), kuchli anti-angiogen va immuno-faollashtiruvchi ta’sir ko‘rsatdi. Komplekslar glioblastoma immunoterapiyasi uchun kam toksik, istiqbolli immunomodulyator sifatida asoslandi (13-rasm). Apoptoz tahlilida Majmuyiy Raxmoniy va Askaltsiy kompleksi Annexin V–FITC/PI oqim sitometriyasi orqali baholandi. Nazoratda hujayralarning 98.52 % tirik bo‘lgan bo‘lsa, doksorubitsin ta’sirida tirik hujayralar 71.69 % gacha kamaydi, umumiy apoptoz esa 28.26 % ni tashkil etdi. Nekroz minimal bo‘lib, jarayonning nazoratli apoptotik yo‘l bilan kechganini ko‘rsatdi.



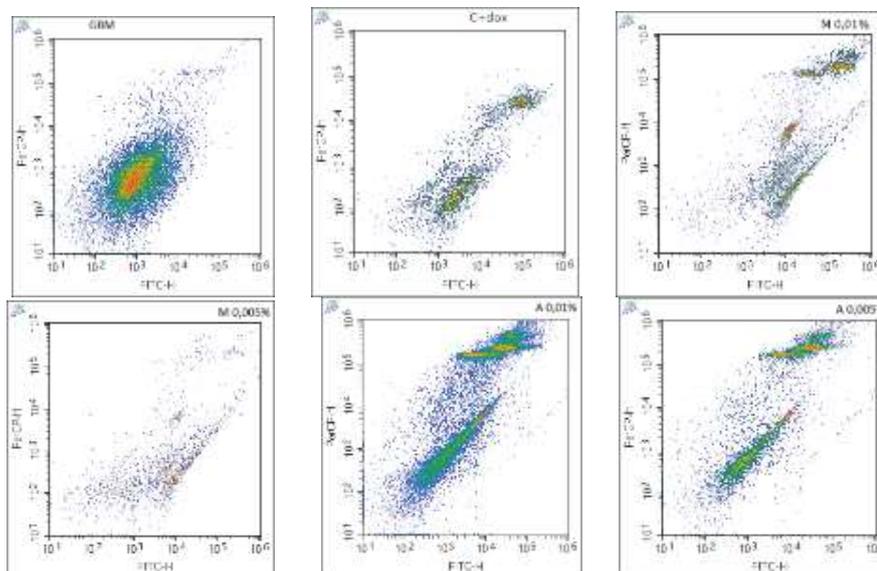
13-rasm. Glioblastoma hujayralarida Majmuyiy Raxmoniy (0.01 %) ta’sirida kuzatilgan morfologik o‘zgarishlar.

Majmuyiy Raxmoniyning 0.01 % konsentratsiyasi glioblastoma hujayralarining  $54.91 \pm 0.99$  % tirikligini saqlab, erta apoptoz  $25.87 \pm 0.46$  %, kech apoptoz  $18.93 \pm 0.47$  %, umumiy apoptoz  $44.80 \pm 0.64$  % ni tashkil etdi ( $p < 0.001$ ). Bu natijalar Doksorubitsin bilan taqqoslaganda 1.6 baravar yuqori apoptotik faollikni ko‘rsatdi. 0.005 % konsentratsiyada esa umumiy apoptoz  $14.53 \pm 0.18$  % bo‘lib, doza pasayishi bilan apoptoz kamaygani aniqlandi bu doza-ta’sir korrelyatsiyasini isbotlaydi (14-rasm).



14-rasm. Apoptoz ko‘rsatkichlari.

Majmuiy Raxmoniy ta'sirida hujayralarda xromatin kondensatsiyasi, yadro segmentatsiyasi va blebbing kuzatilib, intrinsik apoptotik yo'l faollashgani aniqlandi. Askaltsiy esa yuqori apoptotik faollik ko'rsatdi: 0.01% konsentratsiyada umumiy apoptoz 56.77%, 0.005 % da 47.01% ni tashkil etib, dozaga nisbatan barqaror apoptotik ta'sir namoyon etdi. Nekrozning juda past darajada (0.17–0.55%) qayd etilgani Askaltsiyning selektiv apoptotik xususiyatini tasdiqladi (15-rasm).



15-rasm. Annexin V–FITC/PI oqim sitometriya natijalari (glioblastoma hujayralari, n = 3).

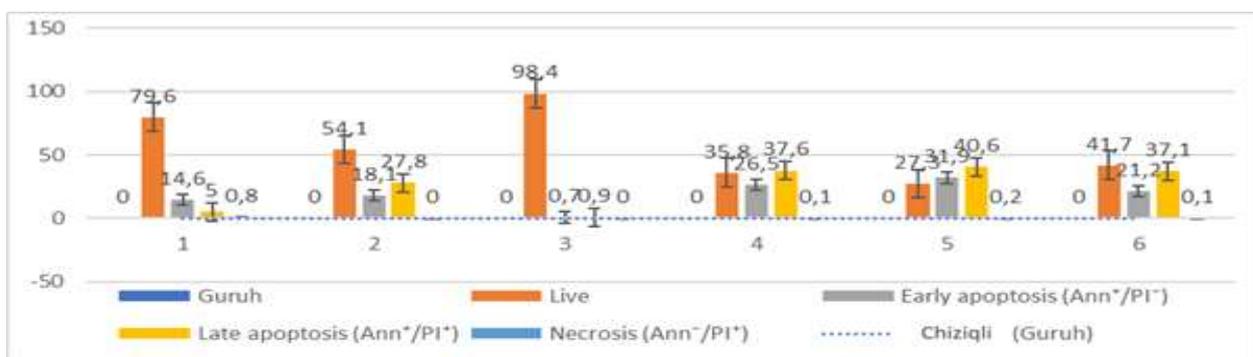
Kombinatsion qo'llashda hujayra hayotiyiligi  $\approx 32\%$  gacha kamayib, kuchli sinergik apoptotik va antiproliferativ ta'sir qayd etildi (3-jadval). MTT testi asosida olingan natijalar tabiiy komplekslar doksorubitsinning oksidlovchi stress orqali apoptoz mexanizmini kuchaytirishi, nekroz jarayonlarini kamaytirishi, hujayra o'limining fiziologik yo'lini ustunlashtirishini va bu yondashuv saraton terapiyasida kimyoterapiya + fitoterapiya kombinatsiyasining asosiy afzalligini tashkil etishini ko'rsatadi (3-jadval).

3-jadval

Kombinatsion davolashda hujayra hayotiyiligi (MTT testi natijalari, 48 soat).

| Guruhlar | Davolash varianti                  | Hujayra hayotiyiligi, % (M ± SD) | p < 0.05 (nazoratga nisbatan) |
|----------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1        | Nazorat                            | 100 ± 0                          | —                             |
| 2        | Doksorubitsin 10 µg/mL             | 49,8 ± 4,7                       | ✓                             |
| 3        | “Majmuiy Raxmoniy” 25 µg/mL        | 78,4 ± 3,6                       | ✓                             |
| 4        | “Askaltsiy” 25 µg/mL               | 82,1 ± 3,9                       | ✓                             |
| 5        | Doksorubitsin + “Majmuiy Raxmoniy” | 32,5 ± 3,9                       | ✓✓                            |
| 6        | Doksorubitsin + “Askaltsiy”        | 36,4 ± 4,1                       | ✓✓                            |

Tabiiy komplekslar va doksorubitsinning hujayra o'limiga ta'siri oqim sitometriyasi yordamida tahlil qilindi. Annexin V/PI testi yordamida hujayralarning hayotiy ( $Ann^- /PI^-$ ), erta apoptotik ( $Ann^+ /PI^-$ ), kech apoptotik ( $Ann^+ /PI^+$ ) va nekrotik ( $Ann^- /PI^+$ ) holatlari aniqlanib, kombinatsion davolash natijasida apoptozning kuchayish darajasi baholandi (16-rasm).



16-rasm. Annexin V/PI oqim sitometriyasi natijalari (% M ± SD) (MR- Majmuyi Raxmoniy, A- Askaltsiy).

Oqim sitometriyasi nazoratda past apoptoz ( $\approx 5\%$ ) qayd etgan bo'lsa, doksorubitsin erta va kech apoptozni mos ravishda 18% va 27-28% gacha oshirdi. Majmuyi Raxmoniy va Askaltsiy dozaga bog'liq ravishda 60-70% apoptotik javob chaqirib, ROS modulyatsiyasi, NF- $\kappa$ B/PI3K-Akt susayishi va Caspase-3/9 faollashuvi orqali mitoxondrial apoptozni kuchaytirdi; nekrozning  $\approx 0-0.2\%$  bo'lishi ularning past toksiklikka ega selektiv apoptotik ta'sirini tasdiqladi. Doksorubitsin bilan kombinatsiyada apoptoz 1.5-2 baravar ortib, CI<1 sinergiyani ko'rsatdi 4-jadval.

4-jadval

Kombinatsion indeks (CI) qiymatlari (Chou–Talalay modeli asosida).

| № | Davolash varianti                  | Doksorubitsin doza ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Kompleks doza ( $\mu\text{g/mL}$ ) | CI qiymati (M ± SD) |
|---|------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
| 1 | Doksorubitsin + "Majmuyi Raxmoniy" | 10                                      | 25                                 | 0.78 ± 0.04         |
| 2 | Doksorubitsin + "Askaltsiy"        | 10                                      | 25                                 | 0.85 ± 0.03         |

Kombinatsion indeks qiymatlari (CI<1) Majmuyi Raxmoniy (CI=0.78) va Askaltsiy (CI=0.85) ning doksorubitsin bilan yaqqol sinergik antitumor ta'sir ko'rsatishini tasdiqladi. Makrofaglarning M1/M2 nisbatining oshishi, TNF- $\alpha$ ↑, VEGF↓, IL-10↓ va CD80/CD86↑ bilan tumor mikro-muhitida kuchli immun-faollashuv va anti-angiogen javob shakllanishi kuzatildi (5-jadval).

5-jadval

Xalq tabobati vositalarining toksikologik va immunoprotektiv mexanizmlari.

| Mexanizm yo'li             | Doksorubitsin       | Majmuyi Raxmoniy | Askaltsiy    | Birgalikda ta'sir  |
|----------------------------|---------------------|------------------|--------------|--------------------|
| ROS hosil bo'lishi         | ↑↑↑                 | ↓                | ↓            | Normallasadi       |
| NF- $\kappa$ B faollashuvi | +++<br>(sitotoksik) | ++<br>(immuno)   | + (balans)   | Fiziologik         |
| IL-10 sekresiyasi          | ↑                   | ↓                | ↓            | ↓↓                 |
| TNF- $\alpha$ sekresiyasi  | ↑                   | ↑↑               | ↑            | ↑↑↑                |
| VEGF angiogenez            | ↑                   | ↓                | ↓            | ↓↓                 |
| Oksidlovchi stress         | Yuqori              | Past             | Past         | Barqaror           |
| M1/M2 nisbati              | 0.7                 | 1.9              | 1.3          | 3.5                |
| Umumiy ta'sir              | Sitotoksik          | Immuno-faol      | Himoyalovchi | Sinergik antitumor |

Xulosa qiladigan bo'lsak olingan natijalar toksikologik va immunologik jarayonlar o'zaro chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatdi. Doksorubitsinning o'ziga xos oksidlovchi stress-induksiyalovchi ta'siri xalq tabobati vositalari

tomonidan antioksidant va immunomodulyator mexanizmlar orqali kompensatsiya qilinadi. Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiyning birgalikdagi ta'siri immun gomeostazni tiklaydi, M1 polarizatsiyani kuchaytiradi, angiogenezni tormozlaydi, va oksidlovchi stressni pasaytiradi, shu bilan kimyoterapiyaning toksik ta'sirini yengillashtirib, uning antitumor samaradorligini oshiradi. Bu esa tabiiy komplekslarning integrativ immuno-onkoterapiyada adjuvant modda sifatida qo'llanishi uchun ilmiy asos yaratadi.

**Tadqiqotning “Klinik tadqiqotlar natijalari” V-bobida** Klinik bosqichda preparatlar bemorlarning umumiy holatini yaxshilab, og'riqni kamaytirdi hamda ishtaha va faollikni tikladi; biokimyoviy ko'rsatkichlar (AST/ALT, bilirubin, LDH, kreatinin) normallasishga yaqinlashdi. Sitokin profilida IL-6 va TNF- $\alpha$  kamayib, IL-10/TNF- $\alpha$  indeksi tiklandi, bu immun balans yaxshilanganini ko'rsatadi. Tadqiqotga 19–71 yosh oraliqidagi 30 nafar ayol (60 %) va 20 nafar erkak (40 %), nazorat guruhida 30 nafar ayol va 20 nafar erkak, jami 100 nafar ishtirokchi jalb etildi. Tadqiqot ADTI onkologiya va biologik kimyo kafedralari laboratoriyalarida glioblastoma bilan og'rikan 50ta bemorda o'tkazilib, klinik, immunologik, biokimyoviy hamda MRI tekshiruvlar bajarildi.

6-jadval

Ishtirokchilar tavsifi.

| № | Guruh                                | N  | Tavsif   |
|---|--------------------------------------|----|--|
| 1 | Glioblastoma bilan og'rikan ayollar  | 30 | MRI, gistologik va biokimyoviy jihatdan tasdiqlangan |
| 2 | Glioblastoma bilan og'rikan erkaklar | 20 | Neyroxirurgik biopsiya bilan tasdiqlangan glioma     |
| 3 | Sog'lom ayollar (nazorat)            | 30 | Nevrologik va immunologik ko'rsatkichlari norma      |
| 4 | Sog'lom erkaklar (nazorat)           | 20 | Nevrologik va immunologik ko'rsatkichlari norma      |

Natijalar Majmuiy Raxmoniy + Askaltsiy komplekslari oksidlovchi stressni kamaytirib, immun faollikni me'yorlashtirish va angiogenezni susaytirish orqali bemorlar umumiy holatini yaxshilash potensialiga ega ekanini ko'rsatdi. (6-jadval).

Glioblastoma bilan og'rikan bemorlarda qon biokimyoviy ko'rsatkichlari metabolik va detoksikatsion tizimlarda jiddiy buzilishlar mavjudligini ko'rsatdi. Onkologik guruhda ALT va AST darajalari sog'lomlarga nisbatan 4 martagacha oshib, ayollarda ALT 21.8 → 83.7 IU/L, AST 20.2 → 87.6 IU/L; erkaklarda ALT 22.1 → 86.9 IU/L, AST 19.8 → 88.5 IU/L ga yetdi ( $p < 0.001$ ).



17-rasm. Biokimyoviy ko'rsatkichlar.

Bu hepatosellyulyar stress, sitolitik sindrom va sitokin bo'roni (IL-6, TNF- $\alpha$ ) bilan bog'liq membrana peroksidlanishining kuchayganini bildiradi (17-rasm). Davolashdan so'ng ALT/AST ko'rsatkichlarining 35–38 IU/L gacha pasayishi ( $p < 0.01$ ) Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy komplekslarining gepatoprotektiv va

antioksidant ta'sirini tasdiqladi hamda jigar faoliyati fiziologik diapazonga yaqinlashdi.

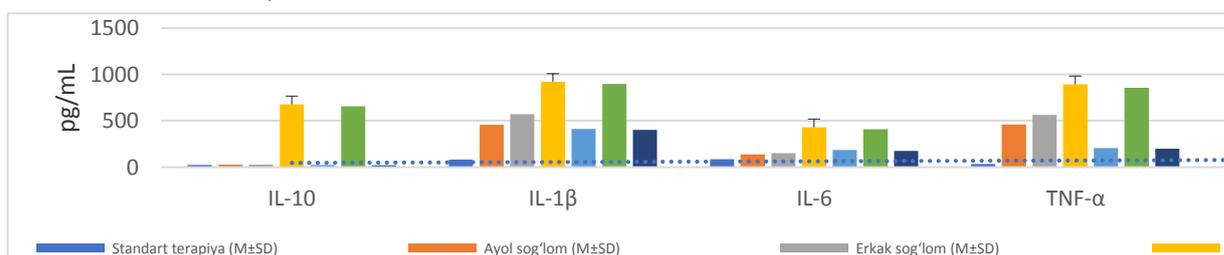
Bilirubin darajasi onko bemorlarda o'rtacha 2,5 barobar oshgan (11.3 → 27.8 μmol/L,  $p_1 < 0.001$ ), bu eritrotsit katabolizmi va jigar parenximasi disfunktsiyasi bilan bog'liq. Kreatinin (Crea) 79.5 → 139.4 μmol/L (ayollar), 81.5 → 132.7 μmol/L (erkaklar) gacha oshgan bo'lib, bu renal detoksikatsiya jarayonining susayganini bildiradi. Shuningdek, LDH 262 → 609 IU/L gacha oshgan, bu anaerob glikoliz va tumor hujayralar metabolizmining faollashganini ko'rsatadi (18-rasm).



18-rasm. Bilirubin, kreatinin va LDH ko'rsatkichi.

Davolanishdan so'ng LDH, bilirubin va kreatinning sezilarli pasayishi ( $p < 0.01$ ) antioksidant va detoksikatsion tizimlarning faollashganini ko'rsatdi. Glioblastoma bemorlarida Ca, Mg va Fe darajalarining kamayishi ion homeostazi buzilishi va oksidlovchi stress bilan bog'liq bo'lib, davolashdan keyin Ca va Mg ning normallasuvi mitoxondrial funktsiyaning tiklanganini tasdiqladi. Xolesterin va siydikchilning yuqori darajalari o'sma jarayonidagi lipid sintezi va katabolik stressni aks ettirgan bo'lsa, terapiyadan keyin (Chol 5.23; UA 5.56 mmol/L) metabolik barqarorlik qayta tiklandi.

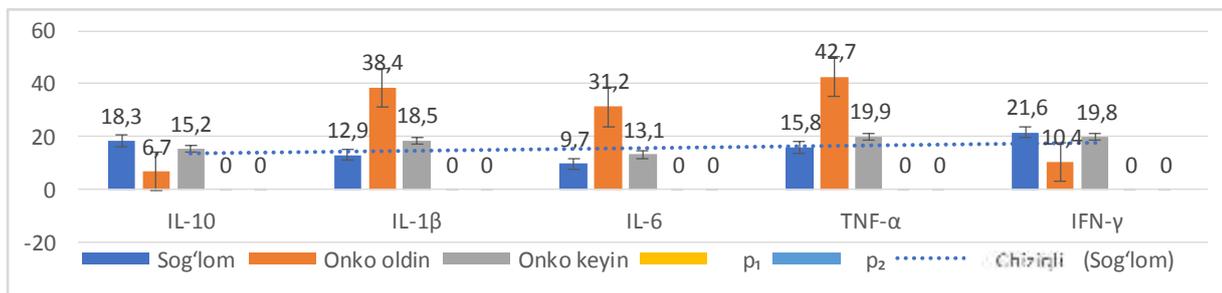
Davolanishdan oldin bemorlarda IL-10, IL-1β, IL-6 va TNF-α ning yuqori, IFN-γ ning past darajada bo'lishi M2-yo'nalishli immunosuppressiv mikro-muhit ustunligini ko'rsatdi; bu esa proliferatsiya, angiogenez va immun qochish jarayonlarini kuchaytirib, kasallikning og'ir kechishiga hissa qo'shadi. Davolashdan oldin glioblastoma bemorlarida IL-10, IL-1β, IL-6 va TNF-α ning yuqori, IFN-γ ning past darajada bo'lishi kuchli immunosuppressiv va nevroinflamator mikro-muhitni ko'rsatdi. Majmuiy Raxmoniy + Askaltsiy bilan davolashdan so'ng sitokin profili sezilarli normallashti: IL-10 keskin pasayib, IL-1β va TNF-α oshdi, IL-6 kamaydi, IFN-γ esa ikki baravar ortib Th1-antitumor javobni tikladi. Eng muhim o'zgarish- IL-10/TNF-α nisbatining 10:1 dan 0.3:1 gacha qisqarishi- immunosuppressiv M2 holatdan immun-faollashgan M1-dominant holatga o'tishni aniq tasdiqladi. Umuman olganda, kombinatsiya o'sma mikro-muhitida pro-inflamator va antitumor yo'llarni faollashtirib, immunomodulyator, anti-angiogen va antitumor potensialga ega preparat sifatida klinik ahamiyatga ega ekanini ko'rsatdi (19-rasm).



19-rasm. Sitokinlar miqdori.

Glioblastomada IL-10 va TGF- $\beta$  ning yuqoriligi T-hujayra faolligining pasayi shiga, makrofaglarning M2-polarizatsiyasiga va angiogenezning kuchayishiga olib kelib, immunosupressiv mikro-muhit shakllanishining asosiy mexanizmini tashkil qiladi. “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” tarkibidagi bioaktiv komponentlar NF- $\kappa$ B yo‘lini inhibitsiya qilib, TNF- $\alpha$  va IFN- $\gamma$  ni oshirdi hamda makrofaglarning M1-yo‘nalishga o‘tishini kuchaytirib, antitumor immun javobni faollashtirdi. Yakuniy tahlilga ko‘ra, “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” sitokinlar disbalansini (IL-10  $\downarrow$ , IL-6  $\downarrow$ , IL-1 $\beta$   $\downarrow$ , TNF- $\alpha$   $\uparrow$ , IFN- $\gamma$   $\uparrow$ ) normallashtirib, M2  $\rightarrow$  M1 o‘tishni, NF- $\kappa$ B/Nrf2 muvozanatini va antitumor immun faollikni tikladi. Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy komplekslarining qo‘llanishidan so‘ng saratonga chalingan ayollarda va erkaklarda immun o‘zgarishlar dinamikasi ELISA usulida aniqlangan IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ko‘rsatkichlari asosida baholandi (20, 21-rasm).

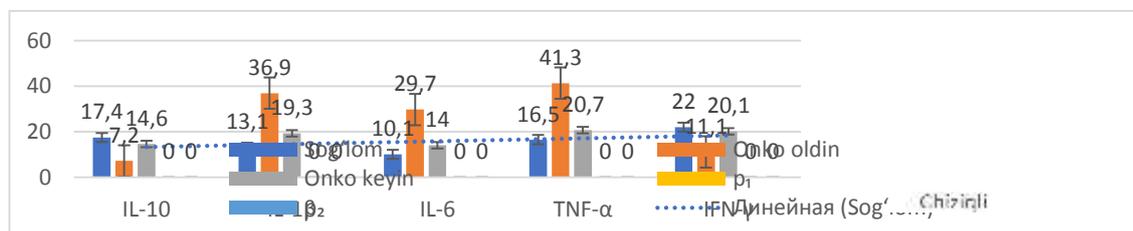
Davolanishdan keyin IL-1 $\beta$  va IL-6 ning 40–60 % gacha kamayishi, IL-10 va IFN- $\gamma$  ning ikki baravar oshishi immun disbalans tiklanayotganini ko‘rsatdi; TNF- $\alpha$  ning normal diapazonga qaytishi esa sitotoksik immun javobning fiziologik muvozanatda shakllanganini bildiradi.



20-rasm. Saratonga chalingan ayollarda interleykinlar ekspressiyasi n=30.

Davolashdan avval proinflamator sitokinlar (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )ning oshishi NF- $\kappa$ B yo‘lining faolligini ko‘rsatgan bo‘lsa, fitokomplekslar qo‘llangach ularning pasayishi ( $p < 0.01$ ) preparatlarning anti-inflamator va antioksidant ta‘sirini tasdiqladi. IL-10 va IFN- $\gamma$  ning ortishi Th1-antitumor javob va M1 makrofaglar faolligining tiklanishi bilan uyg‘un bo‘lib, IL-10/TNF- $\alpha$  nisbatining 0.16 dan 0.73 gacha ko‘tarilishi immunosupressiv holat bartaraf etilganini ifodaladi.

Natijalar adabiyotlar bilan to‘liq mos tushib, tabiiy komplekslarning IL-1 $\beta$ /IL-6 ni kamaytirishi, IL-10/IFN- $\gamma$  ni oshirishi va NF- $\kappa$ B/STAT3 yo‘llarini modulyatsiya qilish orqali immun homeostazni tiklashini tasdiqladi. Umuman olganda, “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” glioblastoma bemorlarida immun tizimni sezilarli darajada tiklab, IL-10 $\uparrow$ , IFN- $\gamma$  $\uparrow$ , IL-1 $\beta$  $\downarrow$ , IL-6 $\downarrow$ , TNF- $\alpha$  $\downarrow$  o‘zgarishlari orqali proinflamator holatdan antitumor immun yo‘nalishga o‘tishni ta‘minladi.



21-rasm. Saratonga uchragan erkak bemorlar sitokin darajasi n=20.

Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, yallig'lanish sitokinlari (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) jigar va buyrak faoliyati bilan bevosita bog'liq. Anti-inflamator IL-10 va anti-tumor IFN- $\gamma$  ning ortishi bilan ALT/AST va LDH darajalari pasaygan. Bu immunoregulyator terapiyaning metabolik detoksifikatsiya tizimiga ijobiy ta'sirini bildiradi. Korrelyatsion tahlil Pearson koeffitsienti (r) yordamida baholandi (7-jadval). Quyidagi asosiy bog'liqliklar aniqlangan:

7-jadval

Korrelyatsion tahlil.

| No | Ko'rsatkich juftligi                             | r     | Bog'lanish turi                          | p       |
|----|--|-------|--|---------|
| 1  | IL-6 $\leftrightarrow$ ALT                       | +0.72 | Kuchli to'g'ri korrelyatsiya             | < 0.001 |
| 2  | IL-1 $\beta$ $\leftrightarrow$ LDH               | +0.69 | To'g'ri bog'liqlik (metabolik stress)    | < 0.01  |
| 3  | TNF- $\alpha$ $\leftrightarrow$ AST              | +0.64 | O'rta darajada bog'liq                   | < 0.01  |
| 4  | IL-10 $\leftrightarrow$ Bilirubin                | -0.58 | Salbiy korrelyatsiya                     | < 0.05  |
| 5  | IFN- $\gamma$ $\leftrightarrow$ Ca <sup>2+</sup> | +0.61 | To'g'ri korrelyatsiya (ion gomeostaz)    | < 0.01  |
| 6  | IL-10 $\leftrightarrow$ TNF- $\alpha$            | -0.76 | Kuchli teskari bog'liqlik (immun balans) | < 0.001 |
| 7  | IL-6 $\leftrightarrow$ Kreatinin                 | +0.55 | O'rta darajada bog'liq                   | < 0.05  |

Glioblastoma bilan og'riqan bemorlarda immun-metabolik disbalans qayd etildi: IL-1 $\beta$ , IL-6 va TNF- $\alpha$  yuqori, IFN- $\gamma$  past bo'lib, ALT/AST va LDH 2–4 baravar oshgani NF- $\kappa$ B faollashuvi va oksidlovchi stress bilan bog'liq ekanini ko'rsatdi. “Majmuy Raxmoniy” + “Askaltsiy” bilan davolashdan so'ng proinflamator sitokinlar 40–60 % kamaydi, IL-10 va IFN- $\gamma$  ikki baravar oshdi, TNF- $\alpha$  normallasdi, ALT 83.7→35.2 U/L, AST 87.6→38.5 U/L va LDH 609→351 U/L gacha pasayib fermentativ barqarorlik tiklandi (p<0.01). Korrelyatsion tahlil IL-6–ALT (r=0.72) va IL-10–TNF- $\alpha$  (r=-0.76) o'rtasida kuchli bog'liqlikni ko'rsatib, immun–metabolik integratsiyaning tiklanganini tasdiqladi.

**Tibbiy samaradorlik.** “Majmuy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslarining 28 kunlik qo'llanilishi glioblastoma bemorlarida immun va biokimyoviy ko'rsatkichlarni sezilarli darajada me'yorlashtirdi: IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  kamayib, IL-10/TGF- $\beta$  balansi tiklandi; ALT, AST, LDH, bilirubin va kreatinning normallasuvi jigar-buyrak faoliyatining yaxshilanganini ko'rsatdi. Komplekslar makrofaglarning M2 → M1 repolarizatsiyasini kuchaytirib, antitumor immun javobni faollashtirdi va terapiya davomida toksiklik belgilarining kuzatilmashligi ularning yuqori tibbiy samaradorligini tasdiqladi.

**Ijtimoiy samaradorlik.** Tadqiqot natijalari ushbu tabiiy komplekslarning bemorlarning sog'lig'i, hayot sifati va ijtimoiy faolligini yaxshilashda muhim rol o'ynashini ko'rsatdi. Mahalliy xomashyo asosida tayyorlanadigan, xavfsiz va arzon bo'lgan bu vositalar import o'rnini bosuvchi fitoterapevtik preparatlar ishlab chiqarishni kengaytiradi. Klinik amaliyotga joriy etilishi esa tibbiy xarajatlarni kamaytirish, reabilitatsiya muddatini qisqartirish va xalq tabobatini ilmiy asosda sog'liqni saqlash tizimiga integratsiya qilish orqali yuqori ijtimoiy-iqtisodiy samaradorlik beradi.

**Iqtisodiy samaradorlik.** Majmuy Raxmoniy va Askaltsiy tabiiy komplekslar kimyoterapiya bilan birgalikda qo'llanganda dori dozasini 25–35 % gacha kamaytirish va bemor boshiga 1 kurs uchun o'rtacha 600-660 ming so'm

tejamkorlikka erishish mumkin. Iqtisodiy tahlil glioblastoma davosida tabiiy komplekslar qo‘shilishi kimyoterapiya xarajatlarini sezilarli kamaytirishini ko‘rsatdi. Faqat doksorubitsin qo‘llangan nazorat guruhida umumiy xarajat 3 000 000 so‘mni tashkil etdi. Kimyoterapiyaga “Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy” qo‘shilganda xarajat 2 400 000 so‘mgacha kamayib, 30 % doza qisqarishi hisobiga har bir bemor o‘rtacha 600 000 so‘m tejaldi. “Askaltsiy” kompleksida umumiy xarajat 2 340 000 so‘m bo‘lib, 25 % doza kamayishi natijasida 660 000 so‘m tejaldi. Eng samarali kombinatsiya- “Majmuiy Raxmoniy + Askaltsiy” birgalikda qo‘llanganda xarajat 2 390 000 so‘mni tashkil etib, 35 % kimyoterapiya dozasi qisqardi va o‘rtacha 610 000 so‘m tejaldi. Bu kombinatsiya tibbiy samaradorlik va iqtisodiy tejamkorlik o‘rtasida eng optimal muvozanatni ta’minladi (8-jadval).

8-jadval

Yillik iqtisodiy samaradorlik natijalari.

| Kurslar soni | O‘rtacha tejalgan mablag‘ / 1 kurs | Yillik tejalish (so‘m/bemor) |
|--------------|------------------------------------|------------------------------|
| 1 kurs       | ≈ 620 000                          | 620 000                      |
| 4 kurs       | ≈ 620 000 × 4                      | ≈ 2 480 000                  |
| 6 kurs       | ≈ 620 000 × 6                      | ≈ 3 720 000                  |

**Dissertatsiya “Ilmiy yangiliklar va amaliy ahamiyati” VI-bobida** Tadqiqot natijasida ilk bor xalq tabobati komplekslarining makrofaglar M2→M1 repolarizatsiyasini faollashtirishi, apoptoz mexanizmlarini kuchaytirishi va glioblastoma modellarida angiogenezni susaytirishi ilmiy asoslandi. Makrofaglar uchun yangi morfometrik mezonlar ( $AR > 1.6$ ,  $Circularity \approx 1.0$ ) taklif qilinib, preparatlarning optimal va xavfsiz dozalari aniqlandi hamda ularni saraton terapiyasida adjuvant vosita sifatida qo‘llash imkoniyati tasdiqlandi. “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” komplekslari ta’sirida makrofaglarning M2-dominant immunosuppressiv holatdan M1-antitumor fenotipga o‘tishi, apoptotik yo‘llarning faollashuvi va o‘sma hujayralari o‘shining susayishi aniqlanib, shu asosda “immunomorfologik nishonlash” modeli ishlab chiqildi.

*Modelning mohiyati* Yangi ilmiy modelning asosi tabiiy fitokomplekslar yordamida immun va apoptoz mexanizmlarini bir vaqtda nishonli boshqarish tamoyiliga tayanadi. Model quyidagi besh darajali nishonli ta’sir zanjirini o‘z ichiga oladi.

*Modelning ilmiy yangiligi*

1. Birinchi marta xalq tabobati vositalari asosida immunomorfologik nishonlash modeli ishlab chiqildi.

2. Tabiiy komplekslarning makrofag poliarizatsiyasi (M1/M2) va apoptoz mexanizmlariga bir vaqtning o‘zida ta’sir ko‘rsatishi ilmiy asoslandi.

3. Apoptotik markerlar (Annexin V-FITC, Caspase-3/9) va sitokin profili (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) o‘rtasidagi ko‘p darajali bog‘liqlik aniqlandi.

4. Tabiiy komplekslar orqali o‘sma hujayralarini nekrozga olib kelmasdan “yumshoq nishonlash” mexanizmi taklif etildi.

*Modelning amaliy ahamiyati*

- Fitoterapiya va immunoterapiyani birlashtiruvchi “immunomorfologik fitoterapiya” konsepsiyasi yaratildi.

- IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CD80/CD206 kabi markerlar asosida tabiiy preparatlarning ta'sirini klinika darajasida monitoring qilish imkoniyati ishlab chiqildi.

- Majmuiy Raxmoniy va Askaltsiy asosida adjuvant immunoprotektiv vositalar yaratish uchun ilmiy asos shakllandi.

- Saratonga qarshi immuno-fitosignallash terapiyasi yo'nalishiga qo'shimcha nazariy baza yaratildi.

#### *Modelning innovatsion xususiyatlari*

1. Integrativ tizim: CD39/CD73, M1/M2, Bax/Bcl-2, Caspase-3 va sitokin profili yagona mexanizga birlashtirildi.

2. Immunomorfologik nishonlash: makrofag morfologiyasi terapevtik ta'sirning ko'rsatkichi sifatida qo'llandi.

3. Purinerg o'qi (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A-R) tabiiy komplekslar bilan tabiiy modulyatsiya qilingani birinchi marta asoslab berildi.

4. IL-10/TNF- $\alpha$ , IL-6/IL-10 va TGF- $\beta$ /IFN- $\gamma$  nisbatlariga asoslangan yangi immunoregulyator indekslar yaratildi.

5. Tabiiy preparatlar kimyoterapiya bilan birga yumshoq nishonli immunoprotektiv terapiya sifatida taklif etildi.

6. Milliy fitoterapiya asosida saraton immunomodulyatsiyasining yangi modeli yaratildi.

7. Model diagnostika va terapiyani birlashtirib, sitokin-apoptoz-morfologiya uchligini yagona tizimda baholash imkonini berdi.

8. "Immunomorfologik fitoterapiya"- O'zbekistonda tabiiy asosli nishonli immunomodulyatsiya uchun yangi ilmiy paradigma sifatida shakllandi.

## **XULOSA**

1. "Majmuiy Raxmoniy" va "Askaltsiy" tabiiy komplekslari makrofaglarning CD80, CD86, CD163 va CD206 markerlari ekspressiyasini selektiv modulyatsiya qilib, M1 fenotipni faollashtirishi va M2 fenotipni susaytirishi ilmiy jihatdan isbotlandi.

2. Komplekslar sitokin profili va TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  darajalarini oshiradi, IL-10/VEGF miqdorini kamaytiradi, immunoregulyator balansni tiklashi aniqlandi.

3. Preparatlar antiradikallik va antioksidant xususiyatga ega bo'lib, SOD va GPx faollashuvi, MDA kamayishi va DPPH radikali neytralligi orqali redoks-barqarorlikni ta'minlashi ilmiy asoslandi.

4. In vivo glioblastoma modellarida ushbu preparatlarning angiogenezni susaytirishi, immun hujayralar infiltratsiyasini kuchaytirishi hamda o'sma massasi va metastazlarni kamaytirishi orqali aniq saratonga qarshi va immunoregulyator samaraga ega ekanligi aniqlandi.

5. Tabiiy komplekslarning toksikologik xavfsizligi (LD<sub>50</sub>, ALT, AST, kreatinin, bilirubin) tasdiqlanib, ularning klinik qo'llash uchun xavfsiz dozalari, shuningdek antioksidant va immun gomeostazni tiklovchi ta'siri ilmiy asoslandi.

6. Komplekslar metabolik homeostazni tiklaydi: ALT, AST, LDH, bilirubin va kreatinin darajalari normalizatsiyalanadi,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  va  $Mg^{2+}$  ion balansini qayta tiklashi ilmiy jihandan asoslandi.

7. Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” kombinatsiyasi Doksorubitsinga nisbatan 1,6–1,8 baravar saratonga qarshi samarador va 2 baravar past toksiklikga ega ekanligi isbotlandi.

8. “Majmuiy Raxmoniy” va “Askaltsiy” biologik faol moddalarining doksorubitsin bilan sinergik ta’siri aniqlanib, sitotoksik samaradorlikni oshiruvchi va toksik asoratlarni kamaytiruvchi yangi kombinatsion davolash yondashuvi ishlab chiqildi.

9. Preparatlar o’sma angiogenezini susaytiradi, immun hujayralar infiltratsiyasini kuchaytiradi, o’sma massasi va metastazlarni kamaytiradi, shuningdek kimyoterapiya toksikligini pasaytirishi aniqlandi.

10. Olingan natijalar asosida saraton immunoterapiyasida qo’llash uchun ilmiy asoslangan fitoterapevtik model yaratilib, O‘zbekiston sharoitida mahalliy, toksik bo‘lmagan va samarali immunomodulyator tabiiy vositalar aniqlanib, amaliyotga tatbiq etish uchun tavsiya etildi.

***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**

**УЛУГБЕКОВА ГУЛРУХАН ЖУРАЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ НАРОДНЫХ СРЕДСТВ ОБЛАДАЮЩИХ  
ПРОТИВОРАКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА МОРФОЛОГИЮ  
МАКРОФАГОВ**

**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/Tib4817.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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 «Ziyounet» ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)).

**Научный руководитель:** **Маматова Продахон Юсуновна**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Фаттахов Нусратилло Хамидуллаевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Мирсайдуллаев Мирмахмуд Мирхамидович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Исmoilов Муминжон Юсунович**  
доктор химических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «19» 02 2026 г. в 12<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 № 2). (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 «07» февраль 2026 года.  
(протокол реестра рассылки № 2 от «07» 02 2026 года).



**М.М.Муминжанов**

заместитель председателя Учёного  
совета по присуждению научных  
степеней, д.х.н., доцент

**Ж.А.Ботиров**

учёный 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 необходимость темы диссертации.** Рак является одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире, ежегодно регистрируется около 20 миллионов новых случаев <sup>6</sup>. Токсичность современных химиотерапевтических методов лечения, развитие резистентности и нарушения иммунной системы усиливают глобальный интерес к безопасным препаратам природного происхождения. Особенно актуальными становятся исследования, направленные на иммунные клетки, такие как макрофаги, в русле современной иммунотерапии. Учёные разных стран активно изучают иммуномодулирующие свойства биологически активных компонентов народной медицины- флавоноидов, терпеноидов, алкалоидов и других веществ. Однако их непосредственное влияние на морфологию и функции макрофагов, а также механизмы регуляции процессов апоптоза остаются недостаточно изученными, вследствие чего данное направление продолжает быть одной из важнейших фундаментальных и прикладных научных задач.

Среди исследований, проводимых в сфере иммунотерапии рака, особое развитие получила концепция контроля опухолевого роста посредством модуляции поляризации макрофагов (типы M1 и M2). Исследования, выполненные в ведущих научных центрах США, Германии, Японии и Южной Кореи, показывают, что природные соединения, полученные из средств народной медицины (например, кверцетин, апигенин, глабридин), подавляют медиаторы воспаления IL-6, TNF- $\alpha$ , блокируют сигнальные пути NF- $\kappa$ B, активируют механизмы апоптоза и усиливают цитотоксическую активность макрофагов. Кроме того, средства народной медицины характеризуются токсикологической безопасностью, а их внедрение в клинические исследования рассматривается как одно из приоритетных направлений современной мировой науки.

В нашей республике в последние годы уделяется особое внимание научному обоснованию средств народной медицины и их внедрению в онкологическую практику, поскольку накапливаются определённые научные результаты о том, что биоактивные препараты, созданные на основе местных растений, способны улучшать морфологическое и функциональное состояние макрофагов, снижать воспаление и активировать апоптоз, тем самым усиливая противоопухолевый иммунный ответ. В Стратегии развития Нового Узбекистана определены важные задачи по «...реализации комплекса мер, направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников и выполнение программы развития системы здравоохранения на 2022–2026 годы...»<sup>7</sup>. Исходя из этих задач, выявление способности растительных экстрактов, относящихся к народной медицине, повышать пролиферацию и фагоцитарную активность макрофагов, восстанавливать нарушенные механизмы иммунной системы в патогенезе рака, а также научное обоснование влияния средств народной медицины на

<sup>6</sup> <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations#global>

<sup>7</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

иммунную систему, в частности на морфологию и функции макрофагов, имеет важное научно-практическое значение.

Данное направление исследований полностью соответствует задачам, определённым в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № RF-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», в Постановлении от 12 июня 2017 года № PQ-3052 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», а также в Постановлении от 10 апреля 2020 года № PQ-4668 «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в Республике Узбекистан».

Настоящая диссертационная работа выполняется в соответствии с научно-инновационными направлениями, закреплёнными в указанных государственных программах, и путём углублённого изучения иммуномодулирующих и апоптоз-индуцирующих противоопухолевых свойств средств народной медицины создаёт научную основу для внедрения в онкологическую практику Узбекистана природных, нетоксичных препаратов. Результаты исследования будут способствовать обогащению фармакологической базы национальной системы здравоохранения, повышению эффективности иммунотерапии за счёт восстановления активности макрофагов, а также интеграции народной медицины с современными биомедицинскими подходами.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Данное научное исследование выполнено в рамках утверждённых научных программ по VI приоритетному направлению развития науки и технологий Республики Узбекистан- «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** В мировом масштабе научные исследования, направленные на обоснование иммунопатогенеза онкологических заболеваний, а также на выявление влияния биоактивных веществ природного происхождения на элементы иммунной системы, в частности на морфологию и функциональную активность макрофагов, широко проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях. В частности, подобные исследования осуществляются в Canada Research Chair in Aboriginal Forestry, Université du Québec (Канада), Faculty of Medicine, Laval University (Канада), Department of Chemistry, Tulane University (США), University of Munich, Faculty of Natural Sciences, Institute of Chemistry (Германия), Departamento de Tecnología de los Alimentos, Universitat Politècnica de València (Испания), School of Chemical Sciences, National Institute of Science Education and Research (Индия), School of Life Science, Southwest University (Китай), Department of Chemistry, Faculty of Science, Taif University (Саудовская Аравия), Department of Pharmacy, Istanbul University (Турция), а также в Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord (Иран) и других учреждениях.

В результате исследований, посвящённых изучению влияния растительных биоактивных соединений на иммунную систему и опухолевые

клетки, а также возможностям их применения при различных заболеваниях, получен ряд значимых результатов. В частности, выявлены лечебные свойства отдельных лекарственных растений (Canada Research Chair in Aboriginal Forestry, Université du Québec, Канада); разработаны методы определения количественного содержания макро- и микроэлементов в растительном сырье (Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”, Università di Bologna, Италия); созданы лекарственные средства на основе растений, обладающие профилактическим потенциалом в отношении онкологических заболеваний (Department of Pharmacy, Istanbul University, Турция); установлены иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства флавоноидов и полифенольных соединений (University of Alabama at Birmingham, США). Показано, что природные соединения способны модулировать сигнальные пути NF-κB, JAK/STAT и MAPK, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, TNF-α и IL-6, и одновременно повышая уровни IL-10 и TGF-β (Qassim University, Саудовская Аравия; Seoul National University, Южная Корея; Comenius University in Bratislava, Словакия). Кроме того, определены фармакологические свойства растительных препаратов (Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Иран); получены натуральные пищевые добавки на основе растений, богатых микроэлементами (Bialystok University of Technology, Faculty of Civil Engineering and Environmental Sciences, Department of Chemistry, Польша); установлены состав и структура биологически активных веществ, содержащихся в лекарственных растениях (Институт химии растительных веществ, Узбекистан).

В мире ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлений, связанных с разработкой, внедрением и практическим применением природных, безопасных и эффективных лекарственных средств на основе лекарственных растений для профилактики и лечения различных онкологических заболеваний. К таким направлениям относятся: выделение биоактивных веществ из лекарственных растений и других природных источников; установление их состава и структуры с использованием физико-химических методов; оценка иммуномодулирующей, противовоспалительной и антиоксидантной активности; изучение влияния на морфологию и функции макрофагов, а также на сигнальные пути NF-κB, JAK/STAT и MAPK; определение механизмов апоптоза в опухолевых клетках (соотношение Bax/Bcl-2, активность каспаз, фрагментация ДНК); а также создание новых высокоэффективных терапевтических средств на основе природных биоактивных соединений.

**Степень изученности проблемы.** Анализ зарубежных источников по теме диссертации показывает, что роль макрофагов в иммунотерапии рака в последние годы активно изучается. В исследованиях Mantovani A. (2021) и Biswas S.K. (2022) поляризация макрофагов M1/M2 представлена как важный патогенетический фактор развития опухоли, при этом доказано, что макрофаги типа M1 обладают антитуморной активностью, тогда как макрофаги типа M2 характеризуются иммуносупрессивными свойствами.

Эти работы теоретически обосновали роль макрофагов в формировании иммунного ответа в опухолевом микроокружении.

В исследованиях Wang Y. (2022, Китай) и Gupta R. (2023, Индия) изучалось влияние растительных экстрактов, применяемых в народной медицине, на активность иммунных клеток. Согласно их результатам, отдельные биоактивные вещества усиливают фагоцитарную активность макрофагов, модулируют секрецию цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 и активируют клеточный иммунный ответ. Однако большинство существующих работ недостаточно подробно анализируют морфологические и ультраструктурные изменения, вследствие чего взаимосвязь между морфологической трансформацией макрофагов и их функциональными состояниями остаётся полностью не раскрытой.

Среди узбекских учёных первые научные результаты в этом направлении были получены в исследованиях, проведённых под руководством Аскарва И.Р. и Маматовой И.Ю., где изучалось влияние растительных экстрактов на морфологию и пролиферацию макрофагов. Хотя их работы подтвердили иммунорегуляторный потенциал средств народной медицины, взаимосвязь между апоптозом, воспалением и морфологическими изменениями пока остаётся полностью не установленной. Поэтому данная диссертация направлена на системное изучение комплексного влияния средств народной медицины на морфологию макрофагов, их иммунную активность и процессы апоптоза, научное обоснование их токсикологических и терапевтических свойств, а также устранение существующего научного пробела между зарубежными и отечественными исследованиями.

**Связь диссертационного исследования с планами научно - исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Данная диссертационная работа выполнена в Андижанском государственном медицинском институте под руководством профессора Маматовой И.Ю. в рамках научного проекта «Разработка иммунотерапевтических методов лечения заболеваний путём регуляции пролиферации макрофагов» (Договор № AL-7823051378).

**Цель исследования.** Создание научно-практических основ для разработки эффективных и безопасных терапевтических средств на основе народных лекарственных растений путём изучения их влияния на морфологию и функциональное состояние макрофагов при онкологических заболеваниях.

**Задачи исследования:**

Изучить влияние природных комплексов народной медицины «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на иммунный фенотип макрофагов и определить изменения M1/M2-поляризации на основе экспрессии маркеров CD80, CD86, CD163 и CD206.

В условиях *in vivo* на модели кокультуры с клетками глиобластомы и у животных с экспериментальной глиобластомой оценить влияние препаратов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на ангиогенез, инфильтрацию

иммунных клеток, массу опухоли и количество метастазов, а также выявить апоптоз-иммунорегуляторные механизмы, опосредованные макрофагами.

На основе оценки токсикологической безопасности природных комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» ( $LD_{50}$ , ALT, AST, креатинин, билирубин) научно обосновать их безопасные для клинического применения дозы, а также антиоксидантное и иммуномодулирующее действие.

Определить влияние препаратов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на секрецию медиаторов воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) и установить диагностическую значимость оценки иммунного гомеостаза по соотношению IL-10/TNF- $\alpha$ .

Изучить синергическое действие комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» в комбинации с доксорубицином и на основе полученных экспериментальных и клинических данных разработать фитотерапевтическую и комбинированную модель лечения с использованием нетоксичных местных иммуномодуляторов.

**Объект исследования:** В качестве объекта исследования были использованы линии раковых клеток, лабораторные животные (крысы и мыши), а также природные комплексы, применяемые в народной медицине (Мажмуий Рахмоний и Аскальций). На данных объектах изучено влияние природного комплекса на морфологию макрофагов, их пролиферацию и иммунную активность.

**Предмет исследования:** Исследование направлено на выявление иммунорегуляторных и противоопухолевых механизмов природного комплекса, относящегося к народной медицине, возникающих вследствие морфологических изменений в макрофагах, процессов их поляризации M2  $\rightarrow$  M1, активации механизмов апоптоза и взаимодействия с раковыми клетками.

**Методы исследования.** В диссертационном исследовании были применены лабораторные, морфологические и инструментальные методы; с использованием МРТ, проточной цитометрии, ИФА (ELISA) и МТТ-теста изучено влияние природных комплексов на апоптоз, пролиферацию и функциональное состояние макрофагов. В работе использованы фитотерапевтические подходы народной медицины, интегрированные с современными методами клинической медицины.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

Впервые установлено влияние природных комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций», применяемых в народной медицине, на экспрессию маркеров CD80, CD86, CD163 и CD206; показано, что данные комплексы активируют про-воспалительный фенотип макрофагов (M1) и снижают выраженность иммуносупрессивного фенотипа (M2).

В условиях *in vivo* доказано, что пищевые добавки «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» в модели ко-культуры с клетками глиобластомы, а также у животных с моделью глиобластомы подавляют ангиогенез, усиливают инфильтрацию иммунных клеток и уменьшают массу опухоли и количество метастазов, демонстрируя выраженную противоопухолевую и

иммунорегуляторную активность. На этой основе разработана интеграционная модель апоптоз-иммунорегуляции, опосредованная макрофагами.

Определён уровень токсикологической безопасности природных комплексов, используемых в народной медицине ( $LD_{50}$ , ALT, AST, креатинин, билирубин); установлены нетоксичные и безопасные для клинического применения дозировки. Научно обосновано, что данные средства повышают антиоксидантную активность, восстанавливают баланс медиаторов воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) и нормализуют иммунный гомеостаз через показатель соотношения IL-10/TNF- $\alpha$ .

В результате изучения синергического действия пищевых добавок «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» с доксорубицином доказана их способность повышать цитотоксическую эффективность и снижать токсическое действие, усиливая активность иммунной системы за счёт направленного индуцирования апоптоза в опухолевых клетках.

Разработана научно обоснованная фитотерапевтическая модель применения нетоксичных иммуномодулирующих средств местного происхождения («Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций») в иммунотерапии онкологических заболеваний в условиях Республики Узбекистан.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем,** доказано влияние природных комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на иммунный фенотип макрофагов, установлена их иммуномодулирующая активность за счёт повышения экспрессии CD80 и CD86 и снижения экспрессии CD163 и CD206, что обеспечивает активацию поляризации M2  $\rightarrow$  M1.

В модели кокультуры с клетками глиобластомы и у животных с моделью глиобластомы обосновано подавление ангиогенеза, усиление инфильтрации иммунных клеток, а также ограничение роста опухолевой массы и метастазов, что подтверждает макрофаг-опосредованную апоптоз-иммунорегуляторную интеграцию.

Усовершенствованы методы морфологической оценки макрофагов (окраски по Гимзе и H&E, морфометрия ImageJ).

На основании показателей токсикологической безопасности ( $LD_{50}$ , ALT, AST, креатинин, билирубин) определены безопасные дозы для клинического применения, усовершенствован практический диагностический подход к оценке иммунного гомеостаза по индексу IL-10/TNF- $\alpha$ .

Сформирована новая комбинированная терапевтическая стратегия на основе синергического применения «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» с доксорубицином, доказана возможность повышения цитотоксической активности в опухолевых клетках при снижении токсичности для здоровых тканей.

На основании результатов *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований доказана возможность применения «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» в качестве адьювантных фитотерапевтических средств в терапии рака.

Усовершенствованы упрощённые критерии оценки иммунного статуса по балансу цитокинового профиля (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) и индексу IL-10/TNF- $\alpha$ .

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов обеспечена применением стандартизированных лабораторных, биохимических, гистологических и иммунологических методов, включая Annexin V-FITC/PI, ELISA, МТТ-тесты и статистический анализ SPSS (ANOVA). На клиническом этапе достоверность подтверждена воспроизводимостью данных МРТ и соответствием экспериментальных и клинических результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Проведённое исследование сформировало новое научное направление в области иммунотерапии рака, основанное на природной иммунорегуляции и интеграции апоптоза, опосредованной макрофагами. Впервые научно обосновано влияние комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на поляризацию макрофагов M2  $\rightarrow$  M1, цитокиновый профиль и апоптотические механизмы, что открывает возможности иммунологического перепрограммирования опухолевого микроокружения.

Практическая значимость исследования заключается в определении нетоксичных и клинически безопасных доз природных комплексов и доказательстве возможности их применения в качестве адъювантных фитотерапевтических средств в онкологической практике. Разработанные методические подходы к оценке состояния макрофагов и мониторингу иммунного ответа рекомендованы для внедрения в медицинскую практику и образовательный процесс.

#### **Внедрение результатов исследования.**

*Первая научная новизна:* Впервые установлено влияние природных комплексов народной медицины «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» на экспрессию маркеров CD80, CD86, CD163 и CD206; на основе выявленных свойств (активация провоспалительного фенотипа M1 и снижение иммуносупрессивного фенотипа M2) разработана модель, по которой получен патент на полезную модель, выданный Интеллектуальным имущественным центром при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (патент на полезную модель № FAP2762 от 13 января 2025 года). Социальная эффективность: активация иммунного ответа при онкологических заболеваниях повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни пациентов. Экономическая эффективность: применение местных, запатентованных препаратов снижает зависимость от импортных лекарственных средств и общие затраты на терапию. Совместное использование природных комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» с химиотерапией снизило стоимость I курса на 25–35%, обеспечив экономию в среднем 600–660 тыс. сум на одного пациента. Данная комбинация оптимально сочетает медицинскую эффективность и экономическую целесообразность.

*Вторая научная новизна:* В условиях *in vivo* доказано, что препараты «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» в модели ко-культуры с клетками глиобластомы и у животных с моделью глиобластомы подавляют ангиогенез, усиливают инфильтрацию иммунных клеток и уменьшают массу опухоли и число метастазов, демонстрируя выраженную противоопухолевую и иммунорегуляторную активность; на этой основе разработана макрофаг-опосредованная модель интеграции апоптоза и иммунорегуляции. Предложения по разработке данной модели использованы в проекте AL-7823051378 (выполнено на основании договора № 7823051378 от 31 мая 2024 года, заключённого с Агентством инновационного развития при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан). Социальная эффективность: за счёт повышения иммунной инфильтрации и подавления ангиогенеза масса опухоли уменьшается на 30–45%, число метастазов до 40%, что ведёт к заметному улучшению прогноза выживаемости пациентов. Экономическая эффективность: при адьювантном применении дозы химиотерапии снижаются на 20–30%, а общие расходы на лечение в среднем на 25–35%.

*Третья научная новизна:* Определён уровень токсикологической безопасности природных комплексов, применяемых в народной медицине ( $LD_{50}$ , АЛТ, АСТ, креатинин, билирубин); установлены нетоксичные и безопасные для клинического применения дозы. Научно обосновано, что данные средства повышают антиоксидантную активность, восстанавливают баланс медиаторов воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) и нормализуют иммунный гомеостаз по соотношению IL-10/TNF- $\alpha$ . Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Методические рекомендации:: по определению цитокинового профиля», утверждённых Экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета, Термезский филиал (28 августа 2025 года, № 109а-25) и внедрённых в практику: Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (03 сентября 2025 года, приказ № А-125), Андижанского областного филиала того же центра (07 октября 2025 года, приказ № 144), а также подтверждено заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (12 декабря 2025 года, № 31/м-06). Социальная эффективность: обеспечивает раннюю и точную оценку иммунного статуса, повышает результативность лечения и улучшает качество жизни пациентов. Экономическая эффективность: снижает затраты на лабораторные исследования и лечение до 25–30%, уменьшает расход реагентов и обеспечивает экономию в среднем 700–900 тыс. сум на одного пациента.

*Четвёртая научная новизна:* По результатам выявления синергического эффекта пищевых добавок «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» с доксорубицином получены научные данные, подтверждающие повышение цитотоксической эффективности и снижение токсичности за счёт направленного индуцирования апоптоза в опухолевых клетках и усиления

иммунной активности. Эти результаты внедрены в содержание методических рекомендаций «Комбинационная модель оценки синергического апоптозного эффекта природных комплексов с доксорубицином» (утверждено Экспертным советом ТГМУ, Термезский филиал, 28 августа 2025 года, № 109-25); «Клиническое применение средств народной медицины в терапии глиобластомы и их иммунорегуляторный эффект» (28 августа 2025 года, № 110-25), и внедрены в практику Ферганского и Андижанского областных филиалов Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии (Фергана 03 сентября 2025 года, приказ № А-125; Андижан 07 октября 2025 года, приказ № 144), с подтверждением заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (12 декабря 2025 года, № 31/т-06). Социальная эффективность: комбинация природных комплексов с доксорубицином повышает эффективность лечения больных глиобластомой, снижает токсические осложнения и улучшает качество жизни, обеспечивая возможность интеграции средств народной медицины в клиническую практику. Экономическая эффективность: комбинированный подход позволяет снижать дозы химиопрепаратов, оптимизировать расходы на лечение и уменьшать экономическую зависимость от импортных лекарственных средств за счёт применения доступных местных природных препаратов.

*Пятая научная новизна:* Разработана научно обоснованная фитотерапевтическая модель применения нетоксичных иммуномодулирующих средств местного происхождения («Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций») в иммунотерапии онкологических заболеваний в условиях Республики Узбекистан и внедрена в практику Центра народной медицины Республики Узбекистан (приказ от 12 декабря 2025 года № 2/12-П). Социальная эффективность: способствует восстановлению иммунного гомеостаза в опухолевом микроокружении и улучшает долгосрочные клинические результаты и качество жизни пациентов за счёт применения нетоксичных местных иммуномодуляторов. Экономическая эффективность: фитотерапевтический и комбинированный подход на основе местного сырья снижает потребность в дорогостоящих импортных иммунотерапевтических препаратах, оптимизирует общие затраты на лечение и обеспечивает более эффективное использование ресурсов системы здравоохранения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были апробированы на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 5 республиканских научно-практических форумах.

**Публикации по результатам исследования.** По теме диссертации опубликовано 30 научных публикаций в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций: из них 13 статей в республиканских научных журналах и 6 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 140 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении.** Онкологические заболевания, характеризующиеся высокой смертностью, иммунопатогенетической сложностью и лекарственной резистентностью, остаются одной из наиболее актуальных проблем глобального здравоохранения. Токсичность химиотерапии и лучевой терапии усиливает потребность в безопасных, многонаправленных природных терапевтических средствах. В опухолевом микроокружении поляризация макрофагов M1/M2 определяет прогрессирование опухоли, при этом доминирование M2-фенотипа способствует усилению ангиогенеза и метастазирования; в связи с этим реполяризация M2 → M1 рассматривается как одно из ключевых направлений современной иммунотерапии. В условиях Узбекистана, на фоне экологической нагрузки и хронического воспаления, разработка безопасных иммуномодулирующих средств на основе местного сырья является актуальной задачей, а исследование комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» имеет существенное научное и практическое значение. Настоящее исследование направлено на elucidation роли макрофагов в патогенезе рака, научное обоснование иммуномодулирующих и апоптотических механизмов природных средств и определение возможностей их интеграции в онкотерапию.

**Первая глава диссертации «Иммунобиология рака и научные основы средств народной медицины».** В данной главе проанализирована роль воспаления в патогенезе рака, активизация сигнальных путей NF-κB, JAK/STAT, MAPK и их значение в развитии опухоли на основе данных научных источников. Научно обоснованы природные защитные механизмы иммунной системы против рака, модель «иммуноэдитинга» (elimination–equilibrium–escape), взаимодействие T-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов. Описаны функциональные различия макрофагов типов M1 и M2, а также иммуносупрессивная и проангиогенная роль опухоль-ассоциированных макрофагов (TAM). Проанализированы международные исследования, посвящённые иммунорегуляторным, антиоксидантным и апоптотическим свойствам флавоноидов, терпенов и полифенолов, полученных из лекарственных растений народной медицины.

**Вторая глава исследования «Объект, материалы и методы исследования».** В этой главе приведено описание использования *in vitro* моделей (клетки глиобластомы, макрофаги) и *in vivo* моделей (мыши, крысы). На клиническом этапе наблюдались онкологические пациенты. Представлены характеристика и состав природных комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций». В методологию исследования включены: морфологический анализ макрофагов, определение маркеров M1/M2, проточная цитометрия, тест Annexin V/PI для оценки апоптоза, MTT-тест пролиферации, ELISA-анализ цитокинов, DPPH-тест, токсикологическая оценка, гистологический анализ, биохимические маркеры (ALT, AST, LDH, билирубин), а также методы клинического наблюдения. Статистическая обработка данных выполнена на основе критериев ANOVA.

**Третья глава исследования «Токсикологическая безопасность и влияние средств народной медицины на воспаление».** В данной главе показано, что антирадикальная и антиоксидантная активность препаратов подтверждена с помощью DPPH-теста, а также установлена высокая степень их безопасности по показателям острой и хронической токсичности. На модели отёка лапы (paw-edema) доказана противовоспалительная эффективность препаратов. Гистологический анализ тканей печени, почек, селезёнки и опухоли не выявил признаков токсического воздействия; напротив, отмечено снижение дистрофических и воспалительных процессов.

Таблица 1

Результаты теста DPPH-радикалов.

| Экстракт           | $\Delta D$ | ARF (%) | Характер реакции   |
|--------------------|------------|---------|--|
| «Мажмуий Рахмоний» | 0,084      | 7,71 %  | Стабильная антиоксидантная система                           |
| «Аскальций»        | 0,067      | 6,15 %  | Двухфазная реакция (прооксидантная → антиоксидантная стадия) |

DPPH-тест выявил антирадикальную активность экстракта «Мажмуий Рахмоний» на уровне 7,71%, что подтверждает его выраженный антиоксидантный потенциал, основанный на способности донорства водорода (таблица 1). При однократном пероральном введении экстрактов «Аскальций» и «Мажмуий Рахмоний» (капсульная форма) в дозе 6000 мг/кг летальных исходов не зафиксировано, в связи с чем средняя летальная доза оценена как  $LD_{50} > 6000$  мг/кг (рисунок 1). Полученные токсикологические данные представлены в таблице 2.



Рис.1. Процесс проведения токсикологического теста.

Согласно классификации OECD, данный уровень токсичности относит их к VI классу — группе относительно безвредных химических соединений, что обосновывает выбор перорального (желудочного) пути введения как оптимального для дальнейших биологических и фармакологических исследований.

Таблица 2

Показатели острой токсичности веществ «Аскальций» и «Мажмуий Рахмоний» у самцов мышей ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

| Группы           | Доза, mg/kg; ml | Общее число животных / число погибших | Средняя масса тела животных (g) |           |            | $LD_{50}$ , mg/kg |
|------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------|------------|-------------------|
|                  |                 |                                       | 1-е сутки                       | 7-е сутки | 24-е сутки |                   |
| Контроль         | 0,4 ml          | 5/0                                   | 22,4                            | 23,2      | 24,1       | -                 |
| Аскальций        | 6000 mg/kg      | 5/0                                   | 22,2                            | 22,9      | 23,8       | $LD_{50} > 6000$  |
| Мажмуий Рахмоний | 6000 mg/kg      | 5/0                                   | 22,3                            | 23,0      | 23,9       | $LD_{50} > 6000$  |

В тестах на местное раздражение и кожную резорбцию комплексы «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» не вызвали у крыс и мышей каких-либо признаков раздражения, интоксикации или летального исхода (рис.2).

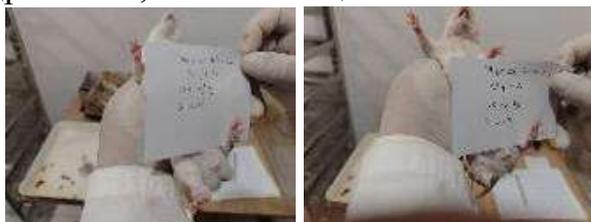


Рис.2. Процесс проведения теста на воспаление.

Экспериментальные модели изучения противовоспалительной активности основаны на применении таких медиаторов, как каррагинан, серотонин, гистамин и формалин. В группе каррагинана (без лечения) максимальный отёк наблюдался на 3-м часе и достигал  $83,6 \pm 8,2\%$  по сравнению с исходным уровнем; даже спустя 4 часа показатель оставался на  $47,9 \pm 4,6\%$  выше нормы. В рисунке 3 приведены почасовые данные в процентах- за 1-й, 2-й, 3-й и 4-й часы наблюдения(рис.3).

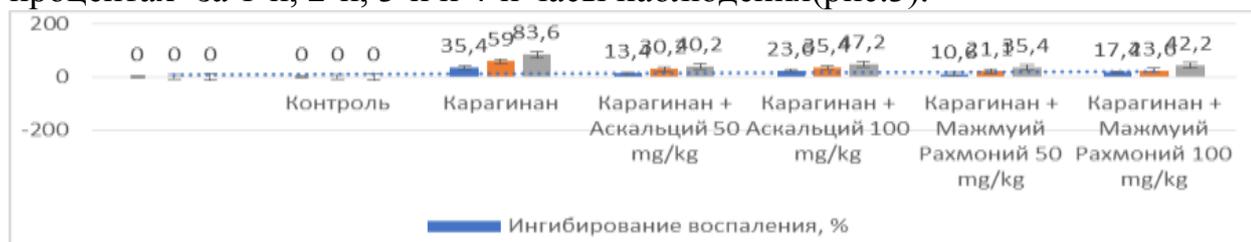


Рис.3. Противоотёчный эффект выделенных веществ «Аскальций» и «Мажмуий Рахмоний» в различных дозах при каррагинан-индуцированном отёке лапы, в % от исходного уровня ( $M \pm m$ ;  $n=5$ ).

Результаты каррагинановой модели показали, что «Мажмуий Рахмоний» обладает выраженным дозозависимым антиэкссудативным действием, при этом максимальное ингибирование воспалительной реакции ( $42,2 \pm 4,1\%$ ) было зафиксировано при дозе 100 мг/кг (рис.4). У экспериментальных животных была исследована комбинированная активность препарата «Мажмуий Рахмоний» и вещества «Аскальций», основанных на природных компонентах. Их сочетание оценивалось с целью выявления усиления антиоксидантных, гистопротективных и иммуномодулирующих свойств. После 21-дневного перорального применения препаратов были проведены морфологические исследования печени, почек, селезёнки и опухолевых тканей.

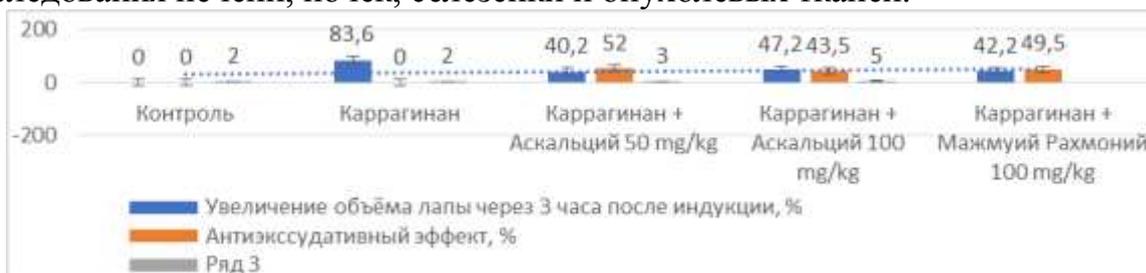


Рис.4. Антиэкссудативная активность выделенных веществ «Аскальций» и «Мажмуий Рахмоний» в различных дозах по сравнению с контролем ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ ).

Печень. В группе воспалительной модели в гепатоцитах наблюдались вакуолярная дегенерация, сужение синусоидов и мононуклеарная инфильтрация. У животных, получавших «Мажмуий Рахмоний» и

«Аскальций», архитектура гепатоцитов была сохранена: цитоплазма имела чистую эозинофилию, форма ядра была восстановлена, центральные вены оставались открытыми. Помимо этого, отмечалось увеличение количества митотически активных клеток и активация регенеративных процессов. Это свидетельствует о способности комбинации усиливать антиоксидантную защиту и восстанавливать детоксикационные механизмы (рис.5).



Рис. 5. Ткань печени. А - контроль; В - воспаление; С- после применения «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций».

Ткань почки. В контрольной группе структура почек была нормальной. В группе воспалительной модели наблюдались отёк эпителия канальцев, неравномерность базальной мембраны и в отдельных участках - уменьшение размеров клубочков. У животных, получавших природные компоненты и «Аскальций», гломерулярная структура была восстановлена, эпителий канальцев оставался целостным, форма ядер была чёткой, их расположение соответствовало норме, а дегенеративные изменения были снижены.

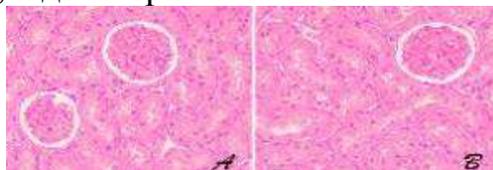


Рис. 6. Ткань почки. А- контроль; В- животные, получавшие «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций».

Этот результат подтверждает синергетический защитный эффект комбинации в отношении оксидативного стресса в почках (рис.6). В селезёнке контрольной группы граница между белой и красной пульпой была чёткой, фолликулы сохранены. В воспалительной модели наблюдались лимфоидная деструкция и геморрагические очаги.

У животных, получавших «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций», отмечены восстановление белой пульпы, пролиферация фолликулов и увеличение количества макрофагов, что подтверждает иммунорегуляторное действие комбинации (рис.7).

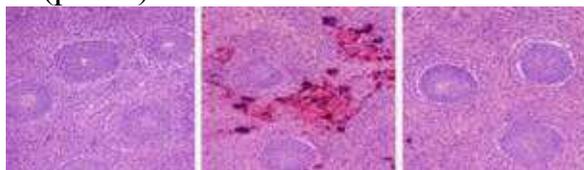


Рис.7. Ткань селезёнки.

В качестве модели глиобластомы у крыс проводилась инокуляция опухолевых клеток, после чего рост опухоли наблюдался в течение 21 дня. По сравнению с контролем в группе глиобластомы отмечалась типичная морфология злокачественного процесса, характеризующаяся ядерным плеоморфизмом, многоядерными клетками, очагами ангиогенеза и зонами некроза (рис.8).

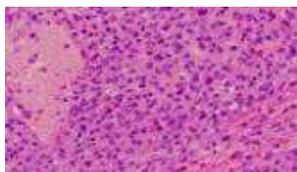


Рис. 8. Ткань модели глиобластомы, контроль (окраска Н–Е,  $\times 400$ ).

На рисунке изображена морфология глиобластомы у крыс, которым применялась комбинация препаратов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций». В опухолевой ткани отмечается снижение клеточной плотности, увеличение количества пикнотических и фрагментированных апоптотических клеток, пролиферация фибробластов и формирование коллагеновых волокон в строме. Зоны некроза уменьшены, микроциркуляция улучшена. Эти изменения морфологически подтверждают выраженное противоопухолевое и гистопротективное действие комбинации препаратов(рис.9).

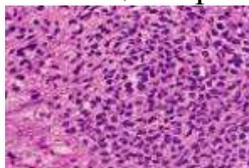


Рис. 9. Ткань модели глиобластомы после лечения «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций».

На рисунке представлена гистологическая картина глиобластомы у экспериментальных крыс, получавших доксорубин в течение 21 дня. В паренхиме опухоли отмечается снижение клеточной плотности, ядра клеток пикнотичны и фрагментированы, количество апоптотических и некротических очагов увеличено. Митотическая активность снижена, в строме наблюдается пролиферация фибробластов и формирование коллагеновых волокон (рис.10).

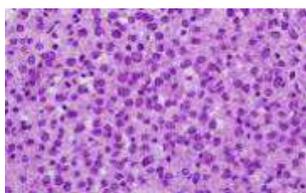


Рис. 10. Модель глиобластомы: ткань после воздействия доксорубина.

Доксорубин вызвал нарушение микроциркуляции в опухолевой ткани, обширные зоны некроза и выраженную клеточную деструкцию. Комбинация «Мажмуий Рахмоний» + «Аскальций» усиливала контролируемый апоптоз, активировала стромальную регенерацию и обеспечивала гистопротективное восстановление тканей. Полученные результаты демонстрируют низкую токсичность, антиоксидантный и синергический противоопухолевый эффект данной комбинации.

**В IV главе исследования «Влияние на морфологию макрофагов и процессы апоптоза»** научно доказано, что природные комплексы индуцируют реполяризацию макрофагов в направлении M2  $\rightarrow$  M1 на основе морфологических и иммунофенотипических критериев. Показано увеличение экспрессии маркеров M1 (CD80/CD86) и снижение уровней маркеров M2 (CD163/CD206). Установлено значительное усиление апоптоза (Annexin V/PI, Bax/Bcl-2, Caspase-3/9). В модели кокультуры с клетками глиобластомы продемонстрировано, что природные комплексы усиливают апоптоз и

проявляют синергизм с доксорубицином. Препараты «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» в системе прямой кокультуры переключали макрофагов из M2 → M1, значительно увеличивая уровни CD80/CD86 и снижая CD163/CD206; концентрация TNF-α возрастала, в то время как IL-10 и VEGF снижались. Комбинация препаратов демонстрировала наиболее выраженную иммунную активацию (M1/M2 = 3,5), резко усиливая антиангиогенный и проинфламаторный ответ. Доксорубицин также усиливал M1-активацию, однако его выраженная цитотоксичность приводила к более высоким уровням клеточного повреждения.

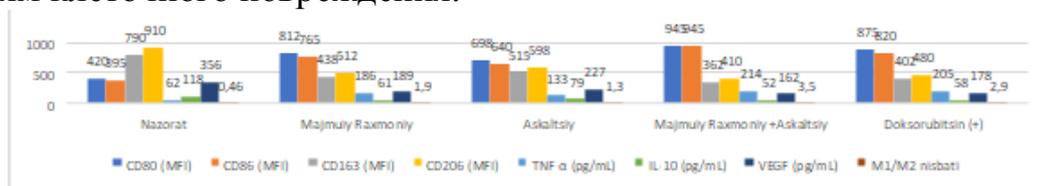


Рис.11. Экспрессия маркеров поляризации макрофагов.

Комбинация «Мажмуий Рахмоний» + «Аскальций» изменила указанное соотношение, перепрограммировав макрофаги в направлении фенотипа M1: экспрессия TNF-α и CD80/CD86 возрастала, тогда как уровни VEGF и IL-10 снижались, что приводило к выраженному подавлению ангиогенеза и M2-тип иммунносупрессии. Данное действие, вероятно, связано с блокированием аденозиновой сигнализации (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A), что подтверждает эффективность комбинации в усилении иммунного ответа против глиобластомы (рис.12). В микроокружении глиобластомы макрофаги преимущественно находятся в иммунносупрессивном состоянии M2, что способствует росту опухоли и усилению ангиогенеза. Комбинация «Мажмуий Рахмоний» + «Аскальций» перепрограммировала этот баланс в направлении M1 (TNF-α↑, IL-10/VEGF↓), проявив выраженное антиангиогенное и иммунно-активирующее действие. Комплексы обоснованы как малотоксичные и перспективные иммуномодуляторы для иммунотерапии глиобластомы (рис.13).

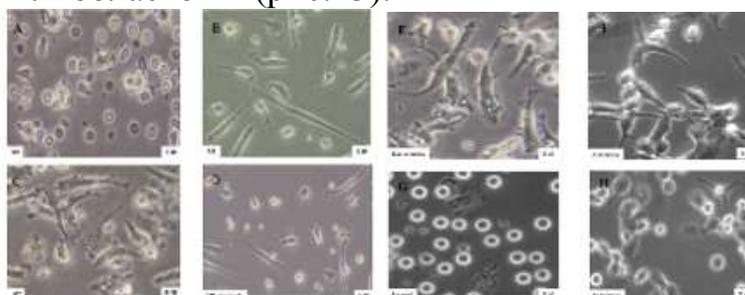


Рис.12. Морфологические изменения макрофагов.

В анализе апоптоза комплекс «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» был оценён методом Annexin V-FITC/PI проточной цитометрии. В контроле 98,52% клеток оставались живыми, тогда как под воздействием доксорубицина доля живых клеток снижалась до 71,69%, а общий апоптоз составлял 28,26%. Некроз был минимальным, что указывает на преимущественно контролируемый апоптотический путь клеточной гибели. Концентрация «Мажмуий Рахмоний» 0,01 % обеспечила 54,91 ± 0,99 % выживаемости клеток глиобластомы, при этом ранний апоптоз составил

25,87 ± 0,46 %, поздний апоптоз- 18,93 ± 0,47 %, общий апоптоз- 44,80 ± 0,64 % (p < 0,001). Эти результаты демонстрируют в 1,6 раза более высокую апоптотическую активность по сравнению с доксорубицином.

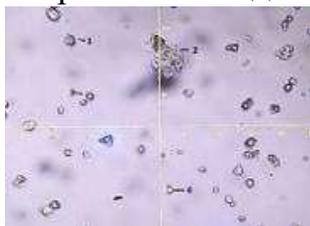


Рис.13. Морфологические изменения, наблюдаемые в клетках глиобластомы под воздействием комплекса «Мажмууй Рахмоний» (0,01 %).

При концентрации 0,005% общий апоптоз составил 14,53 ± 0,18 %, что указывает на снижение апоптоза при уменьшении дозы и подтверждает наличие выраженной дозозависимости (рисунок 14).

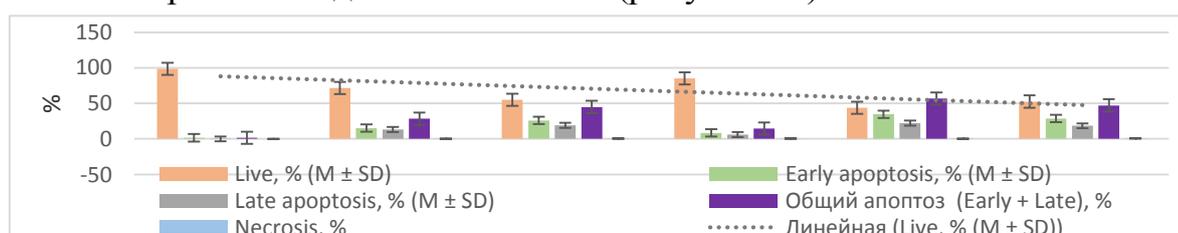


Рис.14. Показатели апоптоза.

Под воздействием «Мажмууй Рахмоний» в клетках наблюдались конденсация хроматина, сегментация ядра и мембранный блеббинг, что свидетельствует об активации интринзического апоптотического пути. Биоактивные компоненты усилили оксидативный стресс, повысили соотношение Вах/Vcl-2 и вызвали выход цитохрома-с вследствие митохондриальной деполяризации. «Аскальций» также проявил высокую апоптотическую активность: при концентрации 0,01 % общий апоптоз составил 56,77 %, а при 0,005 %- 47,01 %, демонстрируя устойчивый дозозависимый эффект. Его механизм связан с усилением притока Ca<sup>2+</sup>, снижением митохондриального мембранного потенциала и активацией каспазы-3, что в итоге приводит к фрагментации клеток на апоптотические тельца. Очень низкий уровень некроза (0,17–0,55 %) подтверждает селективные апоптотические свойства «Аскальция», не вызывающие некротического повреждения (рис 15).

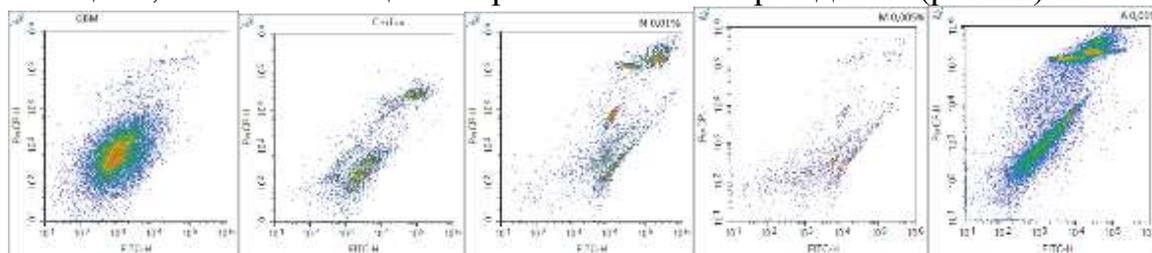


Рис.15. Результаты проточной цитометрии Annexin V-FITC/PI (клетки глиобластомы, n = 3).

Оба комплекса повышали соотношение Вах/Vcl-2, активировали выход цитохрома-с и каспазу-3, демонстрируя антитуморный эффект, сопоставимый с доксорубицином, но при значительно более низкой токсичности. При комбинированном применении жизнеспособность клеток снижалась примерно до ≈32%, что указывает на выраженное синергетическое апоптотическое и антипролиферативное действие (таблица 3).

Таблица 3

Жизнеспособность клеток при комбинированном лечении (результаты МТТ-теста, 48 часов).

| Группы | Вариант лечения                 | Жизнеспособность клеток, % (M ± SD) | p < 0.05 (по сравнению с контролем) |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1      | Контроль                        | 100 ± 0                             | —                                   |
| 2      | Доксорубин 10 µg/mL             | 49,8 ± 4,7                          | ✓                                   |
| 3      | «Мажмуи Рахмоний» 25 µg/mL      | 78,4 ± 3,6                          | ✓✓                                  |
| 4      | «Аскальций» 25 µg/mL            | 82,1 ± 3,9                          | ✓✓                                  |
| 5      | Доксорубин + «Мажмуий Рахмоний» | 32,5 ± 3,9                          | ✓✓                                  |
| 6      | Доксорубин + «Аскальций»        | 36,4 ± 4,1                          | ✓✓                                  |

Результаты, полученные методом МТТ-теста, показывают, что природные комплексы усиливают механизм апоптоза, индуцируемый доксорубицином через усиление оксидативного стресса, уменьшают уровень некроза, способствуют преобладанию физиологического (апоптотического) пути гибели клеток и формируют ключевое преимущество комбинированной терапии «химиотерапия + фитотерапия» в лечении онкологических заболеваний (таблица 3). Тест Annexin V/PI позволил определить жизнеспособные (Ann<sup>-</sup>/PI<sup>-</sup>), ранние апоптотические (Ann<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup>), поздние апоптотические (Ann<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>) и некротические (Ann<sup>-</sup>/PI<sup>+</sup>) клетки, а также оценить степень усиления апоптоза при комбинированном лечении (рис.16). Проточная цитометрия показала низкий уровень апоптоза в контроле (~5%), тогда как доксорубин повышал ранний и поздний апоптоз соответственно до 18 % и 27–28%. «Мажмуи Рахмоний» и «Аскальций» вызывали дозозависимый апоптотический ответ на уровне 60–70%, усиливая митохондриальный апоптоз через модуляцию ROS, подавление NF-κB/PI3K–Akt и активацию каспаз-3/9; уровень некроза составлял всего ≈0–0,2%, что подтверждает их селективное апоптотическое действие при низкой токсичности.

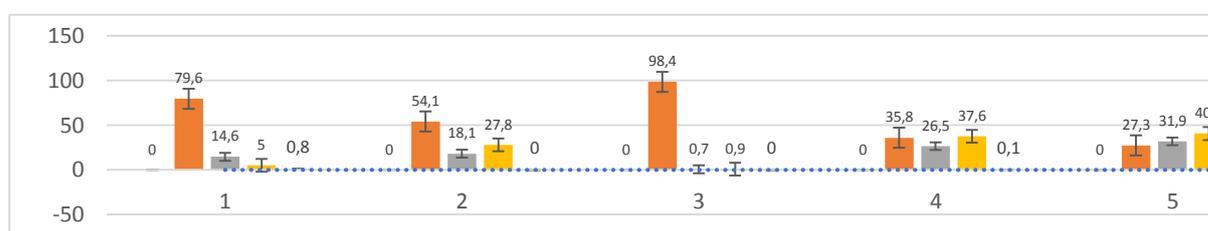


Рис.16. Результаты проточной цитометрии Annexin V/PI (% M ± SD) MR- «Мажмуий Рахмоний», А- «Аскальций».

В комбинации с доксорубицином апоптоз возрастал в 1,5–2 раза, а показатель CI < 1 указывал на выраженный синергизм (таблица 4).

Таблица 4

Значения комбинационного индекса (CI) (по модели Chou–Talalay).

| № | Вариант лечения                 | Доза доксорубина (µg/mL) | Доза комплекса (µg/mL) | Значение CI (M ± SD) |
|---|---------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
| 1 | Доксорубин + «Мажмуий Рахмоний» | 10                       | 25                     | 0,78 ± 0,04          |
| 2 | Доксорубин + «Аскальций»        | 10                       | 25                     | 0,85 ± 0,03          |

Значения комбинированного индекса (CI<1) подтвердили выраженный синергический антитуморный эффект «Мажмуи Рахмоний» (CI = 0,78) и «Аскальция» (CI = 0,85) в сочетании с доксорубицином. В результате в опухолевом микроокружении формировалась выраженная иммунная активация и антиангиогенный ответ, характеризующиеся повышением соотношения M1/M2 в макрофагах, увеличением TNF- $\alpha$ ↑, снижением VEGF↓, уменьшением IL-10↓ и ростом экспрессии CD80/CD86↑ (таблица 5). В заключение следует отметить, что полученные результаты показали тесную взаимосвязь токсикологических и иммунологических процессов.

Таблица 5

Токсикологические и иммунопротективные механизмы действия народных средств.

| Механизм пути            | Доксорубицин      | Мажмуий Рахмоний | Аскальций  | Совместное действие           |
|--------------------------|-------------------|------------------|------------|-------------------------------|
| Образование ROS          | ↑↑↑               | ↓                | ↓          | Нормализуется                 |
| Активация NF- $\kappa$ B | +++ (цитотоксич.) | ++ (иммунная)    | + (баланс) | Физиологическая               |
| Секреция IL-10           | ↑                 | ↓                | ↓          | ↓↓                            |
| Секреция TNF- $\alpha$   | ↑                 | ↑↑               | ↑          | ↑↑↑                           |
| VEGF-ангиогенез          | ↑                 | ↓                | ↓          | ↓↓                            |
| Окислительный стресс     | Высокий           | Низкий           | Низкий     | Стабилизируется               |
| Соотношение M1/M2        | 0.7               | 1.9              | 1.3        | 3.5                           |
| Общий эффект             | Цитотоксический   | Иммуноактивный   | Защитный   | Синергичный противоопухолевый |

Комбинированное действие «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальция» восстанавливает иммунный гомеостаз, усиливает поляризацию макрофагов в направлении M1, подавляет ангиогенез и снижает уровень оксидативного стресса, тем самым уменьшая токсическое воздействие химиотерапии и повышая её антитуморную эффективность. Это создаёт научное обоснование для применения природных комплексов в качестве адъювантных средств в интегративной иммуно-онкотерапии.

**В V главе «Результаты клинических исследований»**, на клиническом этапе препараты улучшили общее состояние пациентов, уменьшили болевой синдром, восстановили аппетит и физическую активность; биохимические показатели (AST/ALT, билирубин, LDH, креатинин) приблизились к нормальным значениям. В цитокиновом профиле отмечено снижение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$  и восстановление индекса IL-10/TNF- $\alpha$ , что свидетельствует об улучшении иммунного баланса. В исследование были включены 100 участников: в основной группе — 30 женщин (60%) и 20 мужчин (40%) в возрасте 19–71 года; в контрольной группе — также 30 женщин и 20 мужчин.

Таблица 6

Характеристика участников.

| № | Группа                      | N  | Описание  |
|---|-----------------------------|----|---|
| 1 | Женщины с глиобластомой     | 30 | Подтверждено по данным МРТ, гистологии и биохимических анализов |
| 2 | Мужчины с глиобластомой     | 20 | Глиома, подтверждённая нейрохирургической биопсией              |
| 3 | Здоровые женщины (контроль) | 30 | Нормальные неврологические и иммунологические показатели        |
| 4 | Здоровые мужчины (контроль) | 20 | Нормальные неврологические и иммунологические показатели        |

Исследование проведено в лабораториях кафедр онкологии и биологической химии АГМИ у 50 пациентов с глиобластомой, с выполнением клинических, иммунологических, биохимических исследований и МРТ. Полученные результаты показали, что комплексы «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» обладают потенциалом улучшать общее состояние пациентов за счёт снижения оксидативного стресса, нормализации иммунной активности и подавления ангиогенеза (табл. 6).

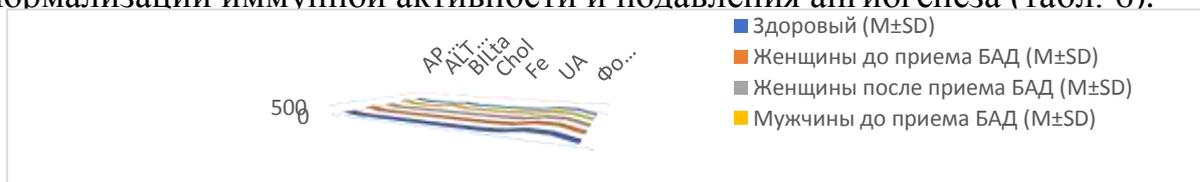


Рис.17. Биохимические показатели.

У пациентов с глиобластомой биохимические показатели крови указывают на серьёзные нарушения в метаболических и детоксикационных системах. В онкологической группе уровни ALT и AST были повышены до 4 раз по сравнению со здоровыми лицами. Это свидетельствует об усилении гепатоцеллюлярного стресса, цитолитического синдрома и перекисидации мембран, связанной с цитокиновым штормом (IL-6, TNF- $\alpha$ ↑). После лечения снижение ALT/AST до 35–38 IU/L ( $p < 0,01$ ) подтвердило гепатопротективное и антиоксидантное действие комплексов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций», а показатели функции печени приблизились к физиологическому диапазону. Уровень билирубина у онкопациентов был повышен в среднем в 2,5 раза ( $11,3 \rightarrow 27,8$  мкмоль/л,  $p_1 < 0,001$ ), что связано с усиленным катаболизмом эритроцитов и дисфункцией печёночной паренхимы. Креатинин (Crea) повышался до  $79,5 \rightarrow 139,4$  мкмоль/л (женщины) и  $81,5 \rightarrow 132,7$  мкмоль/л (мужчины), что указывает на снижение эффективности почечной детоксикации. Кроме того, уровень LDH увеличивался с  $262 \rightarrow 609$  IU/L, что отражает активизацию анаэробного гликолиза и метаболическую активность опухолевых клеток (рис.18).



Рис.18. Показатели билирубина, креатинина и LDH.

После лечения значительное снижение LDH, билирубина и креатинина ( $p < 0,01$ ) свидетельствовало об активации антиоксидантных и детоксикационных систем. Снижение уровней Ca, Mg и Fe у пациентов с глиобластомой отражало нарушение ионного гомеостаза и оксидативный стресс; нормализация Ca и Mg после терапии подтверждала восстановление митохондриальной функции. Повышенные показатели холестерина и мочевой кислоты отражали усиленный липидный синтез и катаболический стресс при опухолевом процессе, тогда как после терапии (Chol 5,23; UA 5,56 ммоль/л) была отмечена стабилизация метаболического статуса. До лечения у пациентов наблюдались повышенные уровни IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  и

пониженный уровень IFN- $\gamma$ , что указывало на преобладание M2-ориентированной иммуносупрессивной микросреды, усиливавшей пролиферацию, ангиогенез и процессы иммунного уклонения, что способствовало тяжёлому течению заболевания. После терапии комбинацией «Мажмуи Рахмоний» + «Аскальций» цитокиновый профиль значительно нормализовался: IL-10 резко снизился, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  повысились, IL-6 уменьшился, а IFN- $\gamma$  увеличился вдвое, восстановив Th1-антитуморный ответ. Наиболее важным изменением стало снижение соотношения IL-10/TNF- $\alpha$  с 10:1 до 0,3:1, что однозначно подтверждало переход от иммуносупрессивного состояния M2 к иммунно-активированному, M1-доминантному фенотипу. В целом комбинация активировала провоспалительные и антитуморные пути в опухолевой микросреде и продемонстрировала клинически значимый иммуномодулирующий, антиангиогенный и антитуморный потенциал (рис.19).

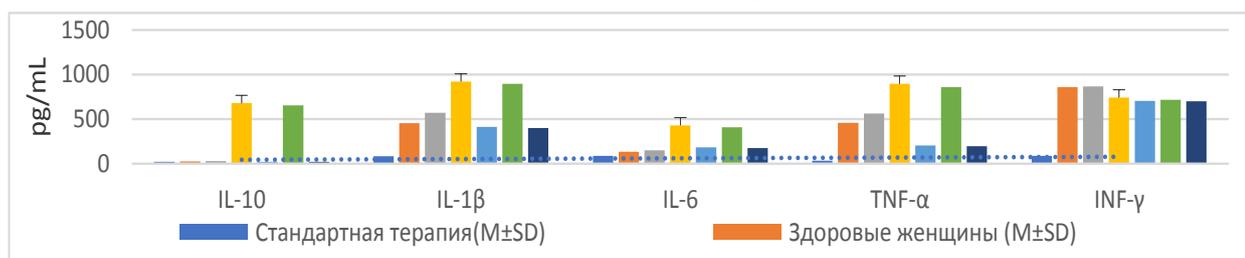


Рис.19. Цитокиновый профиль.

Повышенные уровни IL-10 и TGF- $\beta$  при глиобластоме приводят к снижению активности Т-клеток, поляризации макрофагов в направлении M2 и усилению ангиогенеза, формируя ключевой механизм развития иммуносупрессивной микросреды. Биоактивные компоненты «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальция» ингибировали путь NF- $\kappa$ B, повышали уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  и усиливали переход макрофагов к фенотипу M1, активируя антитуморный иммунный ответ.

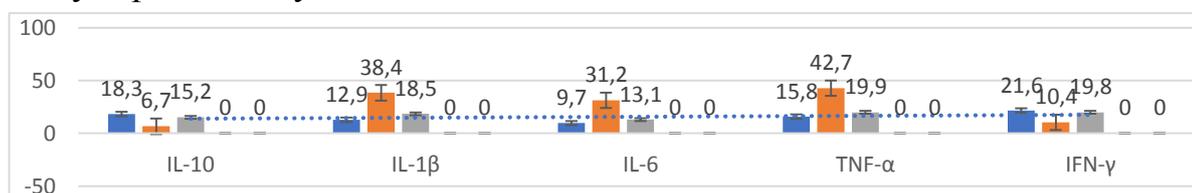


Рис.20. Экспрессия интерлейкинов у женщин с раком (n = 30).

Согласно итоговому анализу, «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» нормализовали дисбаланс цитокинов (IL-10  $\downarrow$ , IL-6  $\downarrow$ , IL-1 $\beta$   $\downarrow$ , TNF- $\alpha$   $\uparrow$ , IFN- $\gamma$   $\uparrow$ ), способствовали переходу M2  $\rightarrow$  M1, восстанавливали равновесие NF- $\kappa$ B/Nrf2 и активировали антитуморный иммунный ответ. В исследовании динамика иммунных изменений после применения комплексов «Мажмуи Рахмоний» и «Аскальций» оценивалась по показателям IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , определённым методом ELISA (рис.19, 20).



Рис.21. Уровень цитокинов у мужчин с онкозаболеванием (n = 20).

После лечения снижение уровней IL-1β и IL-6 на 40–60 %, а также двукратное повышение IL-10 и IFN-γ свидетельствовали о восстановлении иммунного баланса; возвращение TNF-α к нормальному диапазону указывало на формирование физиологически сбалансированного цитотоксического иммунного ответа. Рост IL-10 и IFN-γ согласовывался с восстановлением Th1-антитуморного ответа и активности макрофагов M1, а увеличение отношения IL-10/TNF-α с 0,16 до 0,73 свидетельствовало об устранении иммуносупрессивного состояния. Снижение биохимических маркеров (ALT, AST, билирубин, LDH) указывало на уменьшение оксидативного стресса и восстановление функций печени и почек. Полученные данные свидетельствуют, что провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1β, TNF-α) напрямую связаны с функцией печени и почек. Повышение противовоспалительного IL-10 и антитуморного IFN-γ сопровождалось снижением ALT/AST и LDH, что указывает на благоприятное влияние иммунорегуляторной терапии на систему метаболической детоксикации. Корреляционный анализ был выполнен с использованием коэффициента Пирсона (r) (таблица 7). После терапии комбинацией «Мажмуи Рахмоний» + «Аскальций» провоспалительные цитокины снизились на 40–60 %, IL-10 и IFN-γ увеличились в 2 раза, TNF-α нормализовался, ALT 83,7→35,2 U/L, AST 87,6→38,5 U/L и LDH 609→351 U/L уменьшились, что отражает восстановление ферментативной стабильности (p<0,01). Корреляционный анализ выявил сильные связи IL-6–ALT (r=0,72) и IL-10–TNF-α (r=-0,76), подтверждая восстановление иммунно-метаболической интеграции.

Таблица 7

Корреляционный анализ.

| № | Пара показателей         | r     | Характер связи                           | p       |
|---|--------------------------|-------|--|---------|
| 1 | IL-6 ↔ ALT               | +0.72 | Сильная прямая корреляция                | < 0.001 |
| 2 | IL-1β ↔ LDH              | +0.69 | Прямая связь (метаболический стресс)     | < 0.01  |
| 3 | TNF-α ↔ AST              | +0.64 | Связь средней силы                       | < 0.01  |
| 4 | IL-10 ↔ Билирубин        | -0.58 | Отрицательная корреляция                 | < 0.05  |
| 5 | IFN-γ ↔ Ca <sup>2+</sup> | +0.61 | Прямая связь (ионный гомеостаз)          | < 0.01  |
| 6 | IL-10 ↔ TNF-α            | -0.76 | Сильная обратная связь (иммунный баланс) | < 0.001 |
| 7 | IL-6 ↔ Креатинин         | +0.55 | Средняя корреляция                       | < 0.05  |

**Терапевтическая (медицинская) эффективность.** 28-дневное применение комплексов «Мажмуи Рахмоний» и «Аскальций» привело к значимой нормализации иммунных и биохимических показателей у пациентов с глиобластомой: снижение IL-6, TNF-α, IL-1β, восстановление баланса IL-10/TGF-β; нормализация ALT, AST, LDH, билирубина и креатинина свидетельствовали об улучшении функций печени и почек. Комплексы усиливали реполяризацию макрофагов M2 → M1, активировали

антитуморный иммунный ответ, а отсутствие признаков токсичности подтверждало их высокую терапевтическую безопасность.

**Социальная эффективность.** Результаты исследования показали, что данные природные комплексы играют важную роль в улучшении здоровья, качества жизни и социальной активности пациентов. Препараты, производимые из местного сырья, безопасные и доступные, способствуют расширению выпуска отечественных фитотерапевтических средств. Их внедрение в клиническую практику уменьшает стоимость лечения, сокращает сроки реабилитации и способствует научной интеграции народной медицины.

**Экономическая эффективность.** Комплексы «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» при совместном применении с химиотерапией позволяют снизить дозу противоопухолевых препаратов на 25–35 % и обеспечить экономию в среднем 600–660 тыс. сумов на одного пациента за один курс лечения. В контрольной группе, получавшей только доксорубицин, общая стоимость лечения составила 3 000 000 сумов. При добавлении «Мажмуий Рахмоний» к химиотерапии затраты снизились до 2 400 000 сумов, что при сокращении дозы на 30 % обеспечило экономию около 600 000 сумов на пациента. При применении комплекса «Аскальций» общая стоимость составила 2 340 000 сумов, а снижение дозы на 25 % позволило сэкономить 660 000 сумов. Наиболее эффективной оказалась комбинация «Мажмуи Рахмоний + Аскальций», при которой общие затраты составили 2 390 000 сумов, доза химиотерапии была снижена на 35 %, а средняя экономия достигла 610 000 сумов. Данная комбинация обеспечила оптимальный баланс между медицинской эффективностью и экономической целесообразностью.

В VI главе диссертации- «Научная новизна и практическая значимость» впервые научно обосновано, что комплексы народной медицины активируют реполяризацию макрофагов по направлению M2→M1, и согласно результатам исследования, под влиянием природных комплексов «Мажмуи Рахмоний» и «Аскальций» макрофаги перепрограммируются в направлении M2 → M1, активируются апоптотические пути, и рост опухолевых клеток подавляется. На основе которого была разработана модель «иммуноморфологического таргетирования». *Суть модели* является принцип одновременного таргетированного управления иммунными и апоптотическими механизмами с помощью природных фитокомплексов. Модель включает следующую пятиуровневую цепочку таргетированных воздействий.

#### *Научная новизна модели*

1. Впервые разработана модель иммуноморфологического таргетирования на основе средств народной медицины.

2. Научно обосновано одновременное воздействие природных комплексов на поляризацию макрофагов (M1/M2) и механизмы апоптоза.

3. Установлена многоуровневая взаимосвязь между апоптотическими маркерами (Annexin V-FITC, Caspase-3/9) и цитокиновым профилем (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ).

4. Предложен механизм “мягкого таргетирования” опухолевых клеток природными комплексами без индукции некроза.

Инновационные особенности модели

1. Интегративная система: CD39/CD73, M1/M2, Вах/Vcl-2, Caspase-3 и цитокиновый профиль объединены в единый механизм.

2. Иммуноморфологическое таргетирование: морфология макрофагов используется как индикатор терапевтического эффекта.

3. Впервые доказана естественная модуляция пуринергической оси (CD39/CD73/A<sub>2</sub> A-R) природными комплексами.

4. Созданы новые иммунорегуляторные индексы на основе соотношений IL-10/TNF- $\alpha$ , IL-6/IL-10 и TGF- $\beta$ /IFN- $\gamma$ .

5. Предложено применение природных препаратов совместно с химиотерапией как мягкой таргетной иммунопротективной терапии.

6. Создана новая модель иммуномодуляции рака на основе национальной фитотерапии.

7. Модель объединила диагностику и терапию, позволяя оценивать триаду “цитокины–апоптоз–морфология” в единой системе.

8. “Иммуноморфологическая фитотерапия” сформирована как новая научная парадигма таргетной природной иммуномодуляции в Узбекистане.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Научно доказано, что природные комплексы «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» селективно модулируют экспрессию маркеров CD80, CD86, CD163 и CD206 у макрофагов, активируя фенотип M1 и подавляя фенотип M2.

2. Установлено, что комплексы изменяют цитокиновый профиль: повышают уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , снижают содержание IL-10 и VEGF, тем самым восстанавливая иммунорегуляторный баланс.

3. Научно обосновано, что препараты обладают антирадикальными и антиоксидантными свойствами, обеспечивая редокс-стабильность за счёт активации SOD и GPx, снижения уровня MDA и нейтрализации радикала DPPH.

4. В моделях глиобластомы *in vivo* установлено, что данные препараты подавляют ангиогенез, усиливают инфильтрацию иммунных клеток и уменьшают массу опухоли и число метастазов, проявляя выраженный противоопухолевый и иммунорегуляторный эффект.

5. Подтверждена токсикологическая безопасность природных комплексов (LD<sub>50</sub>, АЛТ, АСТ, креатинин, билирубин), определены безопасные дозы для клинического применения, а также научно обосновано их антиоксидантное и иммуногомеостатическое действие.

6. Доказано, что комплексы способствуют восстановлению метаболического гомеостаза: нормализуют уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина и креатинина, а также восстанавливают баланс ионов Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>.

7. Доказано, что комбинация «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» по противоопухолевой эффективности превосходит доксорубицин в 1,6–1,8 раза и характеризуется в 2 раза меньшей токсичностью.

8. Выявлено синергическое действие биологически активных компонентов «Мажмуий Рахмоний» и «Аскальций» с доксорубицином, на основе чего разработан новый комбинированный терапевтический подход, повышающий цитотоксическую эффективность и снижающий токсические осложнения.

9. Установлено, что препараты подавляют опухолевый ангиогенез, усиливают инфильтрацию иммунных клеток, уменьшают опухолевую массу и метастазы, а также снижают токсичность химиотерапии.

10. На основании полученных результатов создана научно обоснованная фитотерапевтическая модель для применения в иммунотерапии онкологических заболеваний; в условиях Узбекистана определены местные, нетоксичные и эффективные природные иммуномодулирующие средства и рекомендованы к внедрению в практику.

*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 DEGREE GRANDER AT ANDIJAN STATE MEDICAL  
INSTITUTE DSc.06/2025.27.12.Tib.02.02 SCIENTIFIC COUNCIL**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**ULUGBEKOVA GULRUKHAN JURAEVNA**

**THE EFFECT OF TRADITIONAL HERBAL ANTICANCER REMEDIES  
ON MACROPHAGE MORPHOLOGY**

**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 4817.

The dissertation completed at Andijan State Medical institute.

The dissertation abstract is 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.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Scientific adviser:</b>   | <b>Mamatova Irodakhon Yusupovna</b><br>Doctor of chemical science (DSc), professor  |
| <b>Official opponents:</b>   | <b>Nusratillo Kh. Fattakhov</b><br>Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor<br><b>Mirmaxmud M. Mirsaydullayev</b><br>Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor<br><b>Muminjon Yu. Ismoilov</b><br>Doctor of Chemical Sciences (DSc), Professor |
| <b>Leading organization:</b> | <b>Bukhara state medical institute</b>  |

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 ~~19~~ Address: 170127, Andijan, Yu. Atabekova street, 1; Tel/fax: (+998) 74-223-94-50, e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz))

The dissertation can be viewed at the Information Resource Center of Andijan State Medical institute (registered under the number \_\_\_ (Address: 170127, Andijan, Yu. Atabekova street, 1; Tel/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)))

The abstract of the dissertation was distributed on 07.02 2026.  
(Report of the digital register N 2 - dated 07.02 2026).



**M.M.Muminjanov**  
Vice-chairman of the scientific council  
to award of scientific degrees, Doctor of  
Chemical Sciences, Associate of professor

**J.A.Botirov**  
Scientific secretary of the scientific council  
to award of 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

**The aim of the research work.** The aim of the research is to establish scientific and practical foundations for developing effective and safe therapeutic agents by determining the effects of traditional anticancer remedies on the morphology and functional state of macrophages.

**The object of the study.**

The object of the scientific research includes cancer cell lines, experimental animals (rats and mice), and the traditional medicine-based natural complexes ‘Majmuy Raxmoniy’ and ‘Askaltsiy’. These objects were used to investigate the effects of the natural complexes on macrophage morphology, proliferation, and immune activity.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

For the first time, the effects of the traditional medicine-based natural complexes “Majmuy Raxmoniy” and “Askaltsiy” on the expression of macrophage markers CD80, CD86, CD163, and CD206 were identified, demonstrating their ability to activate the pro-inflammatory M1 phenotype and suppress the immunosuppressive M2 phenotype.

Under *in vivo* conditions, using glioblastoma cell co-culture systems and glioblastoma animal models, “Majmuy Raxmoniy” and “Askaltsiy” were proven to possess pronounced antitumor and immunoregulatory activity, manifested by suppression of angiogenesis, enhancement of immune cell infiltration, and reduction of tumor mass and metastatic burden. Based on these findings, a macrophage-mediated apoptosis-immunoregulatory integration model was developed.

The toxicological safety of the traditional natural complexes (LD<sub>50</sub>, ALT, AST, creatinine, bilirubin) was established, and non-toxic, clinically safe therapeutic doses were determined. In addition, the complexes were shown to enhance antioxidant activity, restore the balance of inflammatory mediators (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10), and normalize immune homeostasis via the IL-10/TNF- $\alpha$  ratio, providing a solid scientific rationale for their immunomodulatory effects.

A synergistic interaction between the natural complexes and doxorubicin was identified, leading to increased cytotoxic efficacy while reducing toxic side effects, and forming the basis for a novel combination therapeutic approach.

Based on the obtained results, a scientifically grounded phytotherapeutic model for application in cancer immunotherapy was developed, and under the conditions of Uzbekistan, local, non-toxic, and effective natural immunomodulatory agents were identified for practical use.

**Implementation of Research Results:**

**Approval of the research results of the study.** The findings of this study were discussed at 7 scientific and practical conferences, including 2 international and 5 republican scientific-practical events.

**Publication of the research results.** Totally 30 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing dissertation results. Among them are 13 articles

published at the national level and 6 scientific articles published in foreign journals.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, final remarks, a list of references, and appendices. The total volume of the dissertation is 140 pages.

*I express my deep gratitude to my supervisor, Doctor of Chemical Sciences, Professor Asqarov Ibroximjon Rahmonovich, for his close guidance and invaluable assistance in the completion of this dissertation work.*

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

**I bo'lim ( I часть; I part)**

1. Asqarov I.R., Mamatova I.Yu., Ulugbekova G.J. Толлподобные рецепторы и их влияние на пролиферацию макрофагов // Монография. "Omadbek print number one". -Andijan, - 2025. ISBN: 978-9910-08-828-5.
2. Ulug'bekova G.J., Mamatova I.Yu., Adhamov Sh.A., Rustamov Ya.U. Onkologik kasalliklarni davolashda o'simliklardan olingan biofaol moddalarni o'smalarga qarshi faolligini kuchaytirish usuli // Patent. O'zbekiston Respublikasi adliya vazirligi. FAP № 2762 20250007.
3. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Xalq tabobati vositalarining makrofaglarga ta'siri: mavjud tadqiqotlar sharhi // Tibbiyotda yangi kun. -2025, - №8 (82), -B.479-483. (14.00.00; №22).
4. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Makrofaglarning morfologiyasi: nazariy asoslar va baholash mezonlari // Tibbiyotda yangi kun. - 2025, -№9 (83), -B. 506-508. (14.00.00;№22).
5. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Melissa officinalis va salvia splendens o'simliklarining polifenol tarkibi va antitumor faolligini hplc usulida baholash // Tibbiyotda yangi kun. -2025, -№10 (84), -B. 839-843. (14.00.00; №22).
6. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Aszafir va Asmair moddalarining o'tkir zaharliligini baholash // Tibbiyotda yangi kun. -2025, -№10 (84), -B.836-838. (14.00.00; №22).
7. Mamajonov Z.A., Ulug'bekova G.J., Asqarov I.R., Mamatova I.Yu. AsZaffir va Asmair moddalarining xar xil dozalarida yallig'lanishga qarshi faollikka ega dozani aniqlash // Tibbiyotda yangi kun. -2025, №10 (84), -B. 832 - 835. (14.00.00; №22).
8. Mamajonov Z.A., Ulug'bekova G.J., Mamatova I.Yu. Purinergic receptor antagonists in cancer: focus on p2x7 and p2y12 pathways // Tibbiyotda yangi kun. -2025, №10 (84), -B.69-71. (14.00.00; №22).
9. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Saraton bilan bog'liq makrofaglar (tams) va ularning biologik funktsiya // Tibbiyotda yangi kun. - 2025, №10 (84), -B.50-52. (14.00.00; №22).
10. Ulug'bekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Plantago bargi ekstrakti tabiiy antioksidant manbai sifatida // *Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine*. -2025, №4(4), -P.111–114. (14.00.00; №84).
11. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. Glioblastomali ayyollarda biokimyoviy ko'rsatkichlar tahlili va ularning prognostik ahamiyati // *Journal Of Chemistry Of Goods And Traditional Medicine*. -2025, №4(4), -P.124–127. (14.00.00; №84).
12. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. Ayollarda glioblastoma patogenezida sitokinlarning disbalansini roli // *Journal of chemistry of goods and traditional medicine*. -2025, №4(4), -P. 136-138. (14.00.00; №84).

13. 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, -В.75-78. (14.00.00. ОАК rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-sonli qarori).

14. Mamajonov Z.A., Ulug'bekova G.J., Mamatova I.Yu. Kompleks-1 moddasining eksperimental yallig'lanish modelida antiiekssudativ samaradorlik // Профилактическая медицина и здоровья. -2025. -№4, -В. 151-153. (14.00.00. ОАК rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-sonli qarori).

15. Mamajonov Z.A., Ulug'bekova G.J., Mamatova I.Yu. Saraton bilan bog'liq makrofaglar (TAMs) va ularning biologic funksiyasi // Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, J Chem Good Trad Med, Volime 4, Issue 5, 2025, P. 132-143 (14.00.00; №84).

16. Mamatova I.Yu., Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., Asqarov I.R. Immunometabolic landscape of glioblastoma – a comparative analysis of circulating cytokines and biochemical markers. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. -2025; -№29(4), -P. 386-391. <https://doi.org/10.5114/wo.2025.155978> (Scopus Q1).

17. Mamatova I.Yu., Mamajonov Z.A., Asqarov I.R., Ulugbekova G.J. Molecular and Translational Pharmacology of Melissa Officinalis: Targeting Nrf2/ARE, NF-κB/MAPK, and Purinergic Receptors. Asian Journal of Green Chemistry, -2026, -№10 (3), -P. 483-499. <https://doi.org/10.48309/ajgc.2026.559064.1865> (Scopus Q2).

18. Ulugbekova G.J., Asqarov I.R., Mamatova I.Yu. The role of macrophages in cancer progression: M1, M2 subtypes, and their impact on tumor microenvironment // International Journal of Innovative Research and Scientific Studies, -2025, -8(3), -P. 3960-3969. <https://doi.org/10.53894/ijirss.v8i3.7423> (Scopus Q3).

## **II bo'lim ( I часть; I part)**

19. Ulugbekova G.J. Glioblastoma terapiyasida xalq tabobati vositalarining klinik qo'llanilishi // Uslubiy tavsia. - Termiz, -2025. - 20b.

20. Ulugbekova G.J. Sitokin profilni aniqlash bo'yicha uslubiy tavsia // Uslubiy tavsia. - Termiz, -2025. - 16b.

21. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. Evaluation of the apoptotic effect of the natural complex “Aszafir” in synergy with doxorubicin (combination model). // International Journal of Medical Sciences, -2025, - №5(12), -P. 236-239.

22. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. Apoptotic effect of Majmui Raxmoniy and Askaltsiy complexes in glioblastoma cells // Journal of Multidisciplinary Sciences and Innovations, -2025, -№4 (11), -P. 331-335.

23. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., & Mamatova I.Yu. Use of folk medicine and modern methods in the treatment of brain cancer // Journal of Multidisciplinary Sciences and Innovations, -2025, 4(11), -P. 336-342.

24. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Биохимические изменение при раке: механизмы и клиническое значение // *Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi XII - Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. (I TOM) Andijon, -2025, -B.182-184.*

25. Ulugbekova G.J., Mamatova I.Yu. Macrophages in homeostatic tissues versus the tumor microenvironment: a comparative analysis // *Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi XII - Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya tezizlar to‘plami. (I TOM) Andijon, -2025, -B. 184-186.*

26. Ulugbekova G.J., Mamatova I.Yu., Asqarov I.R. Основные морфологические изменения в раковых клетках // *Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi XII - Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. (II TOM) Andijon, -2025, -B. 28-31.*

27. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Цитокины и злокачественные новообразования: механизмы и клиническое значение // *Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi XII - Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. (II TOM) Andijon, -2025, -B. 162-164.*

28. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Апоптоз при онкологии: механизмы, уклонение и терапевтические перспективы // *Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi XII - Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. (II TOM) Andijon, -2025, -B. 271-273.*

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

30. Ulugbekova G.J., Mamajonov Z.A., Mamatova I.Yu. Effect of Folk Medicine Resources on Macrophages: A Review of Existing Studies // *International Congresson Biological, Physical And Chemical Studies // 2025-10-15.*

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. Adadi: 100. Buyurtma: № 30/10.

---

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