ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АТАЖАНОВА НАРГИЗ МАШАРИБОВНА

ГЛИЦИРОФИТНИНГ ИММУНОМОДУЛЛОВЧИ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

УЎК: 612.017.11-615.375-576.1

Фалсафадоктори (PhD) диссертациясиавтореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Атажанова Наргиз Машарибовна
Глицирофитнинг иммуномодулловчи
хусусиятларини ўрганиш..... 3

Атажанова Наргиз Машарибовна
Изучение иммуномодулирующих
свойств глицирофита.....…….. 21

Atajanova Nargiz Masharibovna
The study of the immunomodulatory
properties of glycyrophyte...…..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
Listofpublishedworks.....…..……..……..….. 39

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АТАЖАНОВА НАРГИЗ МАШАРИБОВНА

ГЛИЦИРОФИТНИНГ ИММУНОМОДУЛЛОВЧИ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib1014 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида(www.immunology.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Батирбеков Акрам Анварович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Уразметова Маиса Дмитриевна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Ахмедова ХолидаЮлдашевна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация биланИммунологиява инсон геномикаси институтинингАхборот-ресурс марказидатанишишмумкин (____рақамибиланрўйҳатгаолинган). (Манзил: 100060, Тошкентшаҳри, Я.Ғуломовкўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____» _____кунитарқатилди.
(2021 йил _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиётфанлари доктори, профессор, академик

Н.Я Файзуллаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

У.П.Набиева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда ўсимликлар хом-ашёсидан олинган дори воситалари турли этиологияли касалликларини даволашда кенг қўлланилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...жаҳон миқиёсида аҳолини даволашда ўсимликлар хом-ашёсидан тайёрланган янги дори воситаларини қўллаш кейинги 10 йилликда 60% га ортиши прогноз қилинмоқда»[1]. Ушбу йўналишда дунёнинг кўплаб мамлакатлари соғлиқни сақлаш ташкилотлари янги ўсимликлар хом-ашёсидан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида дори воситалари ишлаб чиқаришга катта эътибор қаратмоқда. Бу борада, айниқса, иммун тизим фаолиятига таъсир қилувчи, яллиғланишга қарши ва яллиғланишга қарши ва иммунмодулловчи дори воситаларини ишлаб чиқаришга талаб ўсиб бормоқда.

Бугунги кунда ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосидаги препаратлар кўпаймоқда. Янги дори воситаларининг турли иммунопатологик жараёнларида иммун тизимга бевосита ёки билвосита таъсир қилишини аниқлашга эътибор ортмоқда.Бу борада биологик фаол моддаларнинг тажрибавий ҳайвонлар аъзолари, ҳужайра ва ҳужайра ичи даражасида таьсир механизмини аниқлаш; иммунотроп дори воситаларини ҳужайра антиоксидант тизимига таъсирини аниқлаш; турли ўсимликлардан Alcea rosea L (пушти бахмалгул) ва Glycerrhiza glabra L (қизилмия илдизи) ажратилган фаол моддаларини қўшиш асосида олинган (глицирофит) иммунмодулловчи, яллиғланишга қарши дори воситаларини иммун тизимга таъсир механизмини аниқлаш; маҳаллий шароитда ўсадиган ўсимликлардан тайёрланган дори воситаларини амалиётга тадбиқ қилишилмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилаш, фармацевтика саноатини ривожлантириш ва такомиллаштиришда сезиларли натижаларга эришилди ва махаллий хомашёлар бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида«...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш» [2] каби вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, иммунмодулловчи хусусиятли ўсимликлардан иммунмодулловчи таъсири юқори бўлган моддаларни ажратиб олиш ва уларни иккиламчи иммунтанқислик холатларида қўллашни ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

---

[1]World Health Organization website, 2014

[2]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707«2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»гифармонлари, 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»,2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислоҳотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда ушбу фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хозирги вақтда ўсимликлар хар хил фармакологик фаолликка эга бўлган биологик фаол препаратлар олинадиган хом-ашё сифатида тадқиқотчилар диққатини ўзига жалб қилиб қолмоқда (Itoh K et al., 2009; Dore C.M. et al.,2014; Tanaka T.,2014., Bo R. et al., 2016). ЖССТ прогнозига қараганда, яқин 10 йил ичида фитопрепаратларининг улуши дори воситалари умумий ҳажмининг 60%дан ортиғига тўғри келиши кутилмоқда (ВОЗ, 2010).Тадқиқотчилар M. Ahmadi, A.K. Rad, Z. Rajaei, M.A.R. Hadjzadeh, N. Mohammadian, Tabasi (Эрон) Alcea rosea L. илдизи экстрактини каламушларда этиленгликол билан чақирилган уролитиазни олдини олувчи ва даволовчи восита сифатида ўрганишган. О.Д. Барнаулов, О.А. Маничева, Н.А. Трухаева, И.С. Кожина, Н.Е. Фокина, И.Л. Дроздоваларнинг илмий ишлари Alcea rosea L. ни полисахаридлар манбаи сифатида ўрганишга бағишланган. Пушти баҳмалгул ўсимлиги асосида дори препаратларни яратишда Ўзбекистонлик олимлар Х.Х. Холматов, С.А. Салихов, Д.А. Рахимов, У.М. Азизов, Х.У. Алиев ва Д.Б.Миракиловалар катта ҳисса қўшганлар.

Ҳозирги кунда дунё миқёсида турли хил аллергик ва иммунитетга боғлик касалликларда иммуномодулловчи воситалар ва сифатли таъсирини баҳолаш мақсадида кўпгина тадқиқотлар олиб борилмокда, шунингдек препаратларнинг биологик обьектларга таъсирига қаратилган мақсадларни аниқлаш, шу билан бирга, дори воситаларининг таъсир механизмини ўрганиш аъзо, ҳужайра ва ҳужайра ичи даражасида, шу жумладан ўсимлик воситаларининг кимёвий гуруҳлари билан ўзаро таъсир қилувчи хар хил турдаги ҳужайралардаги рецепторларни ўрганиш.

Н.Р.Землянский ва хаммуалифдошларининг хабарида (2012) фаол моддаси яллиғланишга қарши ва вирусга қарши таъсирга эга глициризин кислота бўлган «Глицитоген» препаратининг иммуномодулловчи хусусиятларини аниқлаш бўйича маълумотлар келтирилган. Препарат организмнинг иммунологик реактивлигини, иммун тизимнинг марказий

(тимус, суяк кўмиги) ва периферик (лимфа тугунлари) аъзоларидаги ҳужайралар сонини, шунингдек сичқонлар қонидаги лейкоцитлар сонини сезиларли даражада ошириши аниқланди. Д.Б.Миракилова ва бошқалар(2009) пушти бахмалгул ва қизилмия асосида ярага қарши янги препарат – глицирофитни ишлаб чиқардилар. Худди шу муаллифлар глицирофит капсулаларини стандартлаштириш буйича ёндашувларни батавсил тавсифладилар (Миракилова Д.Б. ва бошқ., 2011).

Айни пайтгача физиологик нормал ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида глицирофитнинг организм иммун тизимига таъсир механизмини аниқлаш бўйича чуқурлаштирилган тадқиқотлар амалга оширилмаган. Маҳаллий хом-ашё асосида олинадиган янги ўсимлик ва синтетик иммунмодулловчи хусусиятларга эга бўлган дори воситаларини яратиш муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.Мазкур тадқиқот шу муаммоларни бирини аниқлашга бағишланган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқФТҚФ Т.8-12 «Ўсимликлардан олинган янги дори воситаларини иммун статус ва иммун аъзолар морфофункционал ҳолатига таъсир механизми» (2012-2013 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади иккиламчи иммунтанқислик холатларида глицирофитнинг иммуномодулловчи таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

глицирофитнинг яллиғланишга қарши таъсирини аниқлаш;

физиологик меъёр шароитида глицирофит ва унинг компонентларини иммун реактивликка ва қон яратувчи ўзак ҳужайралар пролиферациясига таъсирини аниқлаш;

ўткир токсик гепатит, гемолитик камқонлик ва нурланиш касалликларида глицирофит ва унинг компонентларини иммуногенезга таъсирини аниқлаш;

меъёр ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида глицирофитнинг иммун тизим кўрсаткичлари корреляцион боғлиқлигига таъсирсамарасини баҳолаш;

ўткир токсик гепатитдаглицирофит ва унинг компонентларининг иммун аъзолар морфологиясига таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 144 та оқ зотсиз каламушлар, 228 та оқ зотсиз сичқонлар ва 20 та денгиз чўчқалари олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ҳайвонларнинг периферик қони, зардоби, тимуси, суяк кўмиги, талоғи ва лимфа тугунлари иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда иммунологик, гематологик, морфологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор меъёрда ва иккиламчи иммунтанқисликнинг учта моделида (ўткир токсик гепатит, гемолитик камқонлик, нурланиш касаллиги)

глицирофит ва унинг компонентлари (пушти бахмалгул ва қизилмия илдизи экстрактлари) формалин билан чақирилган экспериментал артритда яллиғланиш жараёнини кучайииши, кечишининг давомийлиги ва зўрайишига қарши таъсири ва интакт ҳайвонларда эса иммунитет кўрсаткичларини холатига иммуномодулловчи таъсири аниқланган;

илк бор глицирофит иккиламчи иммунтанқислик ҳолатида бўлган сичқонларнинг периферик қонида қўй эритроцитларига қарши антитаналар сонини кўпайтириши орқали пасайган иммунологик жавоб холатини қайта тиклаш қобилиятига эга эканлиги исботланган;

турлисабабли (ўткир токсик гепатит, гемолитик камқонлик, нурланиш касаллиги) келиб чиқадиган иккиламчи иммунтанқислик холатларида глицирофитнингмарказий (тимус, суяк кўмиги) ва периферик (лимфа тугунлар) иммунитет аъзолари ҳужайралари хамда қондаги эритроцитлар ва лейкоцитлар камайган сонини мутаносиб равишда қайта тиклаши исботланган;

глицирофит интакт сичқонларда иммунологик ва гематологик кўрсаткичларнинг мавжуд бўлган ўзаро корреляцион боғлиқликлари умумий сонини камайтириши ва унинг таркибидагипушти бахмалгул экстракти (компоненти)боғлиқликлар умумий сони ва миқдорини юқори даражада кўпайтириши аниқланган;

ўткир токсик гепатитда глицирофит ва унинг таркибидаги компонентлари (хар бирининг алоҳида таъсирида ҳам) иммун аъзолардаги (жигар, тимус, талоқ ва лимфа тугунлар)юзага келган морфологик ўзгаришларини қайта тиклашга ижобий таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

глицирофит иммун тизими бўғинларидаги бузилишларда йўналтирилган иммунмодуляцияловчи восита эканлиги асосланган;

глицирофитамалий тиббиётда иммун тизими ўзгаришлари билан кечадиган патологияларда яллиғланишга қарши кўлланилиши асосланган;

глицирофитin vitro ва in vivo тестида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунокомпетент ҳужайралар сонини ошириши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба хайвонлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тажрибада иккиламчи иммун танқислигида яллиғланишга қарши восита глицирофитни иммуномодулловчи хусусиятларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган; глицирофит ва унинг компонентлари иммунмодулловчи таъсири антитана ҳосил бўлиш жараёнини тезлаштириши;

иккиламчи иммунтанқисликда жониворлар талоғида антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар сонини in vivo и in vitro тизимида ошириши; иммунитетнинг марказий ва периферик аъзоларида ҳужайралар миқдорининг орттириши; эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини кўпайтириши; иммунологик ва гематологик кўрсаткичларини мутаносиб равишда меъёрлаштириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, яллиғланишга қарши восита глицирофитнинг иммуномодуляция хусусиятларини аниқлаш амалий тиббиётда иммун тизими ўзгаришлари билан кечадиган патологияларда қўллашга асос яратган; глицирофитнинг in vitro ва in vivo тестида иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунокомпетент ҳужайраларига таъсирини баҳолаш усули орқали иммунмодулловчи препаратларни синаш муаммоларини ҳал этиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажрибада иккиламчи иммун танқислик холатларида глицирофитнинг иммуномодулловчи хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Гепатитларда иммунокоррегирлаш усуллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 ноябрдаги 8н-д/226-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши янги яллиғланишга қарши ўсимликлар йиғмалари иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида иммун тизим холатини иммунокоррегирлаш учун хизмат қилган;

иккиламчи иммун танқислик холатларида глицирофитнинг иммуномодулловчи хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториялари ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали экспериментал лабораториялари амалиётларига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 24 февралдаги 8н-з/42-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши иммуномодулловчи фаолликка эга бўлган глицирофит каби дори воситаларини ишлаб чиқаришга асос бўлади, иккиламчи иммунтанқислик жараёнларида ўткир токсик гепатит, гемолитик камқонлик, нурланиш касаллигида иммунологик ва гематологик кўрсаткичлар ҳолатини меъёрлашга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 4 та, жумладан 2 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш ва 1 монография нашр этилган бўлиб, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГАСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Пушти бахмалгул, қизилмия илдизи ва уларнинг хосилаларининг биологик фаоллиги»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган, унда пушти бахмалгул экстракти, қизилмия илдизи ва глицирофитнинг физико-кимёвий ва биологикхусусиятлари туғрисида маълумотлар ёритилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот объектлари тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»**деб номланган иккинчи бобида тайинланган вазифаларни ечимини таъминлайдиган турли хил усуллар ва услубий ёндошувлар, тадқиқот объекти характеристикаси келтирилган. Тадқиқот 2012 йилдан 2016 йилгача олиб борилган.

Тажрибада оғирлиги 150-190 г оқ зотсиз каламушлардан ва оғирлиги 18-20 г. зотсиз оқ сичқонларда ўтказилди. Ҳайвонлар виварийнинг стандарт рационида сақланди. Ҳамма муолажалар экспериментал ва бошқа мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш туғрисидаги Европа конвенциясида қабул қилинган (Страсбург, 1986) тегишли қоидалар асосида ўтказилди.

Иммунологик тадқиқотларда тимусга боғлик антиген – қўй эритроцитлари (ҚЭ) қўлланилди. ҚЭ билан иммунизация қилинган сичқонлар талоғида антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар (АХҚҲ) сони бевосита талоқда локал гемолиз ҳосил булиши, JerneN.R. ва NordinA.A. (1963) усулида аниқланди.

Асептик яллиғланишформалин (2% эритма), гистамин (0,1% эритма), серотонин (0,2% эритма) ва декстран (6% эритма)биланчақирилди. Ушбу флагогенмоддаларнингэритмалари 0,15-0,2 мл миқдордакаламушларнинг тупиқ бўғими апоневрозининг орқа юзасигакиритилди. Ўрганилгандориларфлагогендориларкиритилишидан 45 дақиқа олдин оғиз орқали юборилди.

Алоҳида кетма-кет экспериментлардаглицирофитнингошқозон-ичакнингнейро-рефлектор ярасигатаъсириорқали олдиндан24 соаточ

қолган каламушларни мажбуран иммобилизация қилиш усули билан ўрганилди (Аничков С.В. ва авторд., 1965).

Глицирофитнинг флагоген (формалин, гистамин ва декстран) моддалар қўзгатадиган яллиғланишга таъсири хар икки жинсдаги 170-190 г оғирликдаги каламушларда ўрганилган. Ўрганилган дориларнинг самарали дозаларини танлаш дастлабки тадқиқотлар билан боғлик ҳолда олиб борилди.

Иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларини моделлаштириш.

1) Ўткир токсик гепатит (ЎТГ) сичқонларда(20-22г) гепатотроп захар – тўртхлорли углерод- CCl_4, ёрдамида чақирилди, уни 20% ли ёғли эритмаси 0,2 млдан 3 кун давомида тери остига юборилди.

2) Гемолитик камқонликни хлорид кислотали фенилгидразин (Петров Р. В. ва авторд., 1984) ёрдамида чақирилди.

3) Нур касаллигини моделлаштириш учун сичқонлар 5 Гр дозада тотал нурлантирилди. 3 кундан кейин қорин парда ичига ҚЭ билан иммунизация килинди ва 4 кундан кейин талоқда АХҚҲ сони, ҚЭ нисбатан антитана титри, тимус, суяк кўмиги, лимфа тугунлари ҳужайралари сони, қондаги эритроцитлар ва лейкоцитлар сони аниқланди.

Морфологик тадқиқотлар учун жигар, талоқ, тимус ва лимфа тугунлари бўлакчалари 48 соат давомида 10%ли нейтрал формалинда фиксация қилинди, оқар сувда 2-4 соат ювилгандан кейин спиртнинг кучайиб борувчи концентрациясида ва хлороформда сувсизлантириш ўтказилди, воскли парафинга жойлаштирилди. Парафинли блоклардан 5-8 мкм қалинликдаги гистологик кесмалар тайёрланди, улар гистологик усулда бўялди: умумий морфология учун қўлланиладиган гемотоксилин ва эозин билан.

Тадқиқот объекти бўлиб қуйидаги ўсимлик воситалари хизмат қилди:1) пушти бахмалгул экстракти; ҳайвонларга 75,0 ва 100,0 мг/кг дозада меъда ичига юборилди; 2) қизилмия илдизи экстракти; ҳайвонларга 75,0 ва 100,0 мг/кг дозада меъда ичига юборилди;3) бир неча тажрибаларда худди шу дозада моноаммон тузи глициризин кислотаси глицирамданфойдаланилди; 4) глицирофитқизилмия илдизи ва пушти бахмалгул экстрактларининг 1:1 нисбатдаги аралашмаси; хайвонларга 75,0 ва 100,0 мг/кг дозада меъда ичига юборилди;

Диссертациянинг**«Глицирофитнинг яллиғланишга қарши самарасини аниқлаш»**деб номланганучинчи бобида тажрибаларнинг биринчи босқичида препаратларнинг формалинли яллиғланишга таъсири ўрганилди. Формалин билан чақирилган экспериментал артрит тез ривожланиши, кечишининг давомийлиги ва характерига кўра инсонларда кузатиладиган яллиғланиш жараёнларига яқинлиги билан ажралиб туради. Оқ каламушларда ўтказилган тажрибалар кўрсатадики, глицирофит таъсирида артритларни ривожланиши интенсивлиги сезиларли секинлашади. Назорат гуруҳидаги ҳайвонларга формалин юборилганда 3 соатдан кейин панжалари хажми ўртача 102% бўлса, 75,0 ва 125,0 мг/кг дозада глицирофит қабул қилган каламушлар панжалари ҳажми ўртача мос равишда 58,33% ва 54,2% ни ташкил этди. Шу шароитда облепиха ёғи ва глицерам таъсирида панжалар ҳажми ўртача мос равишда 64,28% ва 61,43% ни ташкил этди.

Шунинг учун глицирофитнинг 75,0 ва 125,0 мг/кг дозадаги яллиғланишга қарши таъсири 41,67% ва 45,8% га тенглаштирилади, облепиха ёғи ва глицерам эса мос равишда 35,72% ва 38,57% ҳисобланади.

Тажриба асосида олинган натижаларда аниқланишича, глицирофит урганилган дозаларда яккол яллигланишга карши таъсир курсатади ва бу жихатдан облепиха ёғи ва глицерамдан қолишмайди. Формалинли яллиғланишни орқага қайтиш жараёни динамикасини кузатганимизда, глицирофит таъсирида каламуш панжалари олдинги ҳолатига назорат гуруҳига нисбатан 3-5 кун эртароқ қайтади. Шундай қилиб глицирофит формалинли яллиғланишни кечиктирибгина қолмасдан, балки сезиларли даражада орқага қайтиш жараёнини қисқартиради.

Тажрибаларнинг иккинчи босқичида препаратларнинг гистаминли яллиғланишга таъсири ўрганилди. Организмга гистамин киритилгандан кейин яллиғланиш тезда ривожланади ва етарлича тез ўтади. Аникландики, назорат гуруҳидаги ҳайвонларга гистамин юборилганда 60 дақиқадан кейин панжалари ҳажми бошланғич ҳолатга нисбатан солиштирилганда 100% га катталашди. Глицирофитни профилактик юборилганда формалинли яллиғланишдагидек, яллиғланиш жараёни ривожланишини кечиктиради.

75,0 мг/кг дозадаги глицирофитни олдиндан юборганимизда назорат гуруҳидаги каламушлар панжаси бошланғич ҳолатга нисбатан ўртача 56,3% га, 125,0 мг/кг дозада эса 53,5% га катталашди. Гистамин билан чақирилган яллиғланишни глицирофитнинг ўрганилган дозалари мос равишда 43,7% ва 46,5% га камайтиради. Шу шароитда маълум препаратлар яққол яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди: облепиха ёғи - 33,8% га ва глицирам - 39,7% га.Шунинг учун глицирофитнинг гистаминли яллиғланиш ривожланишини тўхтатиш қобилияти облепиха ёғи ва глицирамдан устунлик қилади.

Тажрибаларнинг учинчи босқичида глицирофитнинг серотонинли яллиғланишни кечишига таъсири ўрганилди. Адабиётлардан маълумки томирлар деворини ўтказувчанлигини бузилиши яллиғланиш жараёнларини юзага келишини бошланишида кузатилади, бу тўқималардан серотонин ажралиб чиқиши билан кўп жиҳатдан боғлик, чунки серотонин яллиғланишни фаол медиатори ҳисобланади. Серотониннинг киритилиши худди гистаминдек шиш чақиради. Тажриба шуни кўрсатадики, 75,0 мг/кг ва 125,0 мг/кг дозадаги глицирофит каламушлар тупиғи апоневрози остига юборилган серотонин билан чақирилган яллиғланишни яққол сусайтиради. Агарда назорат гуруҳидаги ҳайвонлар панжаси 60 дақиқадан кейин ҳажми бошлангич ҳолатга нисбатан солиштирилганда 99,5% ни ташкил қилса,глицирофит юборилган тажриба ҳайвонларида бу кўрсаткич 75,0 мг/кг дозада 55,1%, 125,0 мг/кг дозада эса 52,2% га тенглашди. Шунинг учун глицирофитнинг яллиғланишга қарши таъсири мос равишда 44,9% ва 47,8% ҳисобланади. Шу шароитда яллиғланишга қарши таъсир облепиха ёғида 37,2%, 75,0 мг/кг дозадаги глицирамда эса 41,4% га тенг бўлди. Олинган маълумотларни қиёсий таҳлили кўрсатадики, серотонинли яллиғланишда

глицирофитнинг яллигланишга қарши таъсири тахминан облепиха ёғидан 8,5% фаол ва глицерам билан тенгдир.

Тажрибаларнинг тўртинчи босқичида глицирофитнинг декстранли яллиғланишга таъсири ўрганилди.Декстран кучли флогоген воситалар қаторига киради. Декстран чақирилган яллиғланиш кучли бошланиши, лекин қисқа кечиши билан фарқланади. Каламушларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики ўрганилган дозадаги, олдиндан киритилган глицирофит декстранли яллиғланиш ривожланишини ишончли сусайтиради. Агарда декстран юборилган назорат гуруҳидаги ҳайвонлар панжаси 30 дақиқадан кейин ҳажми бошланғич холатга нисбатан солиштирилганда 104% ва ундан кўпроқни ташкил қилса, глицирофит юборилган тажриба ҳайвонларида бу кўрсаткич 75,0 мг/кг дозада 59,9%, 125,0 мг/кг дозада эса56,9% га тенглашди. Шунинг учун глицирофитнинг яллиғланишга қарши таъсири мос равишда 44,9% ва 47,8% ҳисобланади. Шу шароитда декстранли яллиғланишни 2,5 мл/кг дозадаги облепиха ёғида 34,8%, 75,0 мг/кг дозадаги глицирамда эса 40,3% га сусайтирди. Шунингдек, декстранли яллиғланишда ўрганилаётган препарат глицирофитнинг яллиғланишга қарши таъсири тахминан облепиха ёғидан 17,2% ва глицерамдан 11,0% га устунлик қилади.

Шундай қилиб, глицирофитнинг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганишда формалин, гистамин, серотонин ва декстран билан чақирилган асептик яллиғланишни ривожланишига яққол тўхтатувчи таъсир кўрсатиши исботланди. Бу жиҳатдан глицирофитнинг солиштирма препаратлар – облепиха ёғи ва глицерамдан устунлиги сезилади.

Юкорида кўрсатилгандек, ностероид яллиғланишга қарши препаратлари таъсирида меъда - ичак йўли шиллиққаватининг ярали зарарланиши ва унинг қайталанишида хавфли қон кетишлари энг хавфли асоратлар қаторига киради. Юкоридагиларни инобатга олган ҳолда биз меъда яраси кечишига глицирофитнинг таъсириниўргандик. Шу мақсадда ҳайвонларга стресс таъсирида чақирилган ошқозон-ичакнинг нейро-рефлектор ярасининг кечишига глицирофитнинг таъсири ўрганилди.

Каламушларда ўтказилган тажрибалар кўрсатадики, назорат гуруҳи меъдаси шиллиққаватида 100% яра аниқланди. 75,0 мг/кг ва 125,0 мг/кг дозадаги глицирофит киритилганда меъда шиллиққавати структурасини бузилиши сезиларли пасайди. 75,0 мг/кг дозадаги глицирофит меъда ярасини ўртача 50% гача, 125,0 мг/кг дозадагиси эса 60% гача пасайтиради. Шу билан бирга меъда шиллик қавати яралганган майдони мос равишда 5,2 мм^{2}дан 1,0 ва 1,1 мм^2 гача қисқаради. Натижада назорат гуруҳига нисбатан Паульс индекси ишончли пасаяди. Агарда Паульс индекси назорат гуруҳида 5,2 ни ташкил этса, тажриба гуруҳида эса мос равишда 0,5, 0,44 гача пасаяди.

Шундай қилиб, глицирофит яллиғланишга қарши таъсири қаторида, кўплаб яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларига нисбатан яраларга қарши сезиларли ижобий таъсир кўрсатиши билан фарққилади. Яллиғланишга ва ярага қарши таъсирини муваффақиятли комбинацияси глицирофитни эррозив-ярали турли хилдаги патологик ҳолатларда кенг қўлланилишига имкон беради. Маҳаллий препарат глицирофит юқори

фаоллиги туфайли табиий яллиғланишга қарши восита сифатида қизиқиш уйғотиши мумкин.

Диссертациянинг **«Физиологикмеъёрда ва иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида глицирофитнинг иммун холатга таъсири»**деб номланган тўртинчи бобида биринчи босқичда ҚЭ га нисбатан соғлом сичқонлардаги бирламчи иммун жавобга ўсимликлардан олинган воситаларнинг таъсири ўрганилди. Тадқиқ қилинган ўсимликлардан олинган воситалар турли даражада иммуностимулловчи таъсир кўрсатади. Пушти бахмалгул олган сичқонларда ҚЭ нисбатан иммун жавоб 1,80 марта, глицирофитда эса 2,59 марта ишончли ошади.

1-жадвалдан куриниб турибдики, ТЯСХ умумий сони назорат гуруҳида $123{,}8 \pm 4{,}9 \times 10^6$ га тенг. Барча ўсимликлардан олинган воситалар талоқда умумий ҳужайралар сонини ишончли оширади: пушти бахмалгул экстракти 1,15 марта, глицирофит эса 1,24 марта.

1- жадвал

Ўсимлик воситаларини сичқонлардаги қўй эритроцитларига нисбатан иммун жавобга таъсири. (M±m)

Гуруҳ	Доза, мг/кг да	ТЯСҲС миқдори $\times 10^6$	ҚИ	ТАҲҚҲ миқдори			
				талоқда	ҚИ	Талоқнинг 10^6хужайраси	ҚИ
1.назорат (n=6)	-	123,8 ± 4,9	-	2175,0 ±134,0	-	17,8 ±1,5	-
2.пушти бахмалгул экстракти (n=6)	100,0	142,4 ± 5,6[а]	+1,15	3925,0 ±252,9[а]	+1,80	30,7 ±3,0[а]	+1,71
3.глицирофит (n=6)	100,0	153,5 ± 6,1[а]	+1,24	5641,7 ±351,1[аб]	+2,59	40,1 ±3,3[а]	+1,83

Изоҳ: ТЯСҲС – талоқда ядро сақловчи ҳужайралар сони, назорат гуруҳига нисбатан -ҚИ, а - 1 гр.нисбатан ишончли (P<0,05), б - 2 гр.нисбатан ишончли (P<0,001).

Сичқонларга пушти бахмалгул экстракти юборилганда иммунизацияланган сичқонларнинг периферик қонида ҚЭ га нисбатан антитана титри назорат гурухига солиштирганда 1,21 марта, глицирофда эса 1,41 мартага ишончли оширади. Барча ўсимлик воситалари иммунизацияланган сичқонларнинг тимусидаги умумий хужайралар сонини ишончли оширади: пушти бахмалгул экстракти 1,22 марта, глицирофит эса 1,28 марта. Ўрганилган ўсимлик воситалари суяк кўмиги умумий ҳужайралари сонини ишончли оширади: пушти бахмалгул экстракти 1,15 марта, глицирофит эса 1,22 марта. Шунингдек, марказий иммун аъзолар (тимус, суяк кўмиги) ўрганилган ўсимлик воситаларини стимуляция қилувчи таъсирига нисбатан сезгир экан. Ўсимлик воситалари лимфа тугунлари

умумий ҳужайралари сонини ишончли оширади: пушти бахмалгул экстракти 1,25 марта, глицирофит эса 1,31 марта. Стимулловчи фаоллиги буйича ўсимлик воситалари бир-биридан фарк қилмайди. Глицирофит эритроцитлар сонини 1,17 мартага ишончли оширади. Бир вактнинг ўзида иммунизация қилинган сичқонлар периферик қонида лейкоцитлар сонини ишончли кўпайтиради: пушти бахмалгул экстракти 1,20 марта, глицирофит эса 1,24 марта.

Олинган маълумотлар асосида хулоса қилиш мумкинки, ўрганилган ўсимлик воситалари ҚЭ нисбатан иммун жавобни, периферик қонда ҚЭ нисбатан антитана титрини, марказий (суяк кўмиги, тимус) ва периферик (лимфа тугунлари) иммун аъзолар ҳужайралари сонини ва иммунланган сичқонлар периферик қонида эритроцитлар ва лейкоцитлар микдорини ишончли оширади.

Биз қон яратувчи ўзак ҳужайралар пролиферациясига глицирофитни таъсирини тадқиқ қилдик. Аниқландики, назорат гуруҳидаги сичқонлар талоғида КоБ 4,9±0,4 (жадв.2) хосил булади.

2-жадвал

Ўсимлик воситаларини кон яратувчи узак хужайралар пролиферациясига таъсири. (M±m)

Гуруҳ	Доза, мг/кг	Талоқдаги КоБ миқдори	ҚИ
1.назорат (n=8)	-	4,9 ± 0,4	-
2.пушти бахмалгул экстракти (n=8)	100,0	11,4 ± 1,2[аб]	+2,33
3. глицирам (n=8)	100,0	9,9 ± 0,7 [аб]	+2,0
4. глицирофит(n=8)	100,0	15,0 ± 0,7[абв]	+3,10

Изоҳ: КоБ –колония ҳосил қилувчи бирлик, назорат гуруҳига нисбатан-ҚИ, а - 1 гр.нисбатан ишончли P≤0,02, б - 2 гр.нисбатан ишончли (P≤0,01), в - 3 гр.нисбатан ишончли (P≤0,002), кавс ичида –сичконлар сони

Пушти бахмалгул экстракти, глицирам ва глицирофит таъсирида талоқда қон яратувчи ўзак ҳужайралар сони мос равишда 2,33, 2,0 ва 3,10 мартага кўпаяди. Глицирофитнинг фаоллиги пушти бахмалгул экстракти ва глицирамдан ишончли устунликка эга. Ўзак ҳужайралар иммун ва қон яратиш тизимининг ҳужайрали элементларининг авлод ҳужайралари бўлганлиги сабабли, патологик ҳолатларда иммун тизим ишининг бузилишларида глицирофитни қабул қилиш ижобий терапевтик таъсирга эга бўлиши мумкин деб тахмин қилиш мумкин. Шундай қилиб глицирофит ва унинг компонентлари қон яратувчи ўзак ҳужайраларни кўпайиш хусусиятларини рағбатлантиришгақодир.

Кейин иккиламчи иммунтанқислик моделларига ўсимлик воситаларини фармакологик фаоллигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. 3 та ўсимлик воситаларини иммуномодулловчи хусусиятлари ўрганилди:1) пушти бахмалгулни қуруқ экстракти; 2) қизилмия илдизи қуруқ экстракти (препарат

глицирам); 3) глицирофит - пушти бахмалгул ва кизилмия илдизини қуруқ экстрактлории 1:1 нисбатда. Сичқонларни ҚЭ билан иммунизация қилингандан бир кун ўтиб, барча ўсимлик воситалари 75 мг/кг дозада 4 кун давомида меъда ичига юборилди. ЎТГ шароитида чуқур иккиламчи иммунтанқислик ҳолати ривожланади: сичқонлар талоғида АХҚҲ сони 4,82 мартага камаяди. Пушти бахмалгул олган сичқонларда ҚЭга нисбатан иммун жавоб 1,80 марта, глицирофитда эса 2,59 марта ишончли ошади. Пушти бахмалгул экстракти қабул қилган ЎТГ ли ҳайвонларда ҚЭга нисбатан иммун жавоб 2,20 мартага, қизилмия илдизи экстрактида2,30 мартага, глицирофитда эса 3,27 мартага ошади. Глицирофит ўзининг иммуностимулловчи фаоллиги бўйича пушти бахмалгулни экстракти ва қизилмия илдизи экстрактидан ишончли устунликка эга. Учта ўрганилган ўсимлик воситаларининг барчаси етарли даражада фаол иммуностимулловчи хисобланади, ЎТГ да иммун статусдаги бузилишларни коррекциялаш қобилиятига эга.

Аникландики, учта ўрганилган ўсимлик воситаларининг таъсирида ЎТГли хайвонлар тимуси умумий ҳужайралари сони ишончли ошиши кузатилади, бу воситаларни стимулловчи фаоллиги бир-биридан фарқ қилмайди. Пушти бахмалгул экстракти таъсирида тимоцитлар сони 1,26 мартага,қизилмия илдизи экстрактида 1,30 мартага, глицирофитдаэса 1,35мартага ошади.

Олинган маълумотлар асосида хулоса килиш мумкинки, ўрганилган ўсимлик воситалари марказий ва периферик иммун аъзоларга стимулловчи таъсир кўрсатиш қобилиятига эга.Олинган маълумотларпушти бахмалгул, қизилмия илдизи, шунингдек уларни аралашмаси (глицирофит) ЎТГлисичқонлар периферик қонида эритроцитлар ва лейкоцитлар миқдорини ошириш қобилиятига эга эканлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ЎТГ шароитида ўрганилган ўсимлик воситалари иммун ва қон яратиш тизимидаги бузилишларни қайта тиклаш қобилиятига эга. Шунга ўхшаш маълумотлар гемолитик камқонлик ва нур касаллиги моделларида ҳам олинди.

In vitro шароитида синовдан ўтган воситалар маълум бир антигенга, хусусан, ҚЭ га қарши антитаналар ишлаб чиқарадиган плазматик хужайралар билан бевосита алоқада бўлгандаги холат катта қизиқиш уйғотмоқда. Шунга асосланиб, биз нормал сичқонларда хам, иккиламчи иммунтанқислиги бор хайвонларда хам in vitro тизимида глицирофит ва унинг компонентларининг иммунологик реактивликка таъсирини ўргандик.

Иммунизация қилинган сичқонлар талоғидан (нормал ёки иккиламчи иммунтанқислик билан) ҳужайра суспензиясини тайёрладик, уларни 1 млда 1 млн.гача олиб келдик. Ҳужайра суспензиясига текширилаётган воситани қўшдик (мкг/мл), +37^{0}С ҳароратда 30 дақиқа инкубация қилдик ва кейин Jerne ва Nordin (1963) усулида талоқдаги антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар (АХҚҲ) сонини аниқладик.

Пушти бахмалгул экстракти таъсирида АХҚҲ сони 1,40 мартага, глицирофитда эса 1,71мартага ошади. Воситалар ўртасида стимулловчи

фаолликни ишончли фарқи топилмади. Шунинг учун спланоцитлар билан ўсимлик воситаларининг 30 дақиқали алоқаси тулиқ иммунитетли сичқонларда АХҚҲ популяциясини кўпайтиради.

Ўрганиш қизиқиш уйғотади. Агарда ЎТГли сичқонлардан олинган талоқдаги ҳужайралар суспензиясига in vitro шароитида ўсимлик воситаларини қўшсак, унда АХҚҲ сони иммунтанқислиги бор гуруҳ билан солиштирилганда ишончли ошади.

Олинган маълумотлар асосида хулоса қилиш мумкинки, ўрганилган ўсимлик воситалари invitro шароитида нормал ва иккиламчи иммунтанқислиги бор ҳайвонлар (ЎТГ, гемолитик камқонлик, нур касаллиги) талоқ ҳужайралари суспензиясидаги АХҚҲ сонини ошишигатаъсир кўрсатиш қобилиятига эга (3-жадвал).

3-жадвал

Ўсимлик воситаларининг invitro шароитида иккиламчи иммунтанқислиги бор сичқонлар талоғидаги АХҚҲ сонига таъсири (M±m)

Гуруҳ	Доза, мкг/мл	1 млн. спленоцитдаги АХҚҲ сони	ҚИ
Ўткир токсик гепатит (УТГ)			
1.назорат(n=7)	-	18,1 ± 1,6	-
2.ЎТГ (n=7)	-	6,3 ± 0,5[а]	-2,87
3.ЎТГ + пушти бахмалгул экстракти (n=7)	75,0	7,8 ± 0,4[аб]	+1,24
4.ЎТГ+ қизилмия илдизи экстракти (n=7)	75,0	8,2 ± 0,5[аб]	+1,32
5.ЎТГ + глицирофит(n=7)	75,0	8,8 ± 0,6[аб]	+1,40
Гемолитик камқонлик			
1.назорат(n=8)	-	28,3 ± 2,0	-
2.камқонлик(n=8)	-	5,9 ± 0,5[а]	-4,80
3.камқонлик + пушти бахмалгул экстракти (n=8)	100,0	8,5 ± 0,6[аб]	+1,44
4.камқонлик+ қизилмия илдизи экстракти (n=8)	100,0	7,9 ± 0,6[аб]	+1,34
5.камқонлик + глицирофит(n=8)	100,0	9,5 ± 0,7[аб]	+1,61
Нур касаллиги (НК)			
1.назорат (n=8)	-	27,1 ± 2,4	-
2.НК (n=8)	-	12,3 ± 0,8[а]	-2,20
3.НК + пушти бахмалгул экстракти (n=8)	100,0	16,1 ± 0,7[аб]	+1,31
	100,0	15,3 ± 0,7[аб]	+1,24
5.НК + глицирофит(n=8)	100,0	16,7 ± 0,8[аб]	+1,36

Изоҳ: қиёсий индекс-ҚИ, назорат гуруҳига нисбатан- (-), (+) – тегишли 2 гр.га нисбатан, а - 1 гр.нисбатан ишончли, б - 2 гр.нисбатан ишончли, қавс ичида –сичқонлар сони

Диссертациянинг **«Глицирофит ва унинг компонентларини иммун ва қон яратиш тизимидаги ўзаро корреляцион муносабатларга таъсири»**деб номланган бешинчи бобида кўрсатиладики, иммуномодулловчи восита олган сичқонлар иммунологик ва гематологик кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғланишни ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Ўрганилган 9 та кўрсаткичлар ўртасидаги боғланишни 7 таси иммунологик, 2 таси гематологикдир: 1) талоқдаги умумий АХҚҲ сони (АХҚҲ/тал); 2) 1 млн. талоқ ҳужайрасидаги АХҚҲ сони (АХҚҲ/1млн); 3) талоқдаги ядро сақловчи ҳужайраларнинг умумий сони (ТЯСХС); 4) периферик қонда ҚЭ га нисбатан антитана титри (АТ титри); 5) тимус ҳужайралари сони (ТХ); 6) лимфа тугунлари ҳужайралари сони (ЛТХ); 7) суяк кўмиги ҳужайралари сони (СКХ); 8) периферик қондаги эритроцитлар миқдори; 9) периферик қондаги лейкоцитлар миқдори.

Диссертациянинг **«Глицирофит ва унинг компонентларини жигар касалликларида иммун аъзолари морфологиясига таъсири»** деб номланган олтинчи бобида, микроскопик текширув натижада жигар тукимаси марказида нисбатан кенг марказ томирлари жойлашган учбурчак, пирамидашаклининг алохида сегментлари билан ифодаланганлиги аниқланди. Лобулаларатрофида деяри барча бўлакларни ўраб турган бириктируви тўқималарнинг ингичка қатламлари мавжудлиги аниқланди. Лобулалар орасида хужайралараро артерия, томир ва ўт йўлидан иборат учлик бор, улар хам ингичка бириктирувчи тўқима қатлами билан ўралган, перипортал жойлашган ва радиал нурларни хосил қилади. Марказий томир атрофида жойлашган гепатоцитлар каттароқ ва енггил цитоплазмаси билан перипортал гепатоцитларга нисбатан кичик ва зич жойлашган.

Адабиётлардан маълумки, жигар бу ички аъзолар ичида юқори миқдорда захарли метоболитларни тўпланиши туфайли ва кимёвий захарли моддаларнинг асосий метаболизми содир бўладиган аъзодир. Натижада, жигарда паренхиматоз ва стромаваскуяр шикастланишлар содир буади.

CCl_4 киритилганда жигарнинг асосий таркибий қисмлари дистрофик, некротик, деструктив, яллигланиш жараёнларининг ривожланиши билан намоён бўладиган барча ферментатив тизимларнинг ингибирланиши билан бевосита ва билвосита зарарланади.

Купфер хужайраларининг гипертрофияси уларнинг цитоплазмасида жигар ранг пигмент, хам липидоген, хам билирубиноген келиб чиқиши билан қайд этилади. Шу билан бирга, кўп миқдордаги макрофаглар дистрофик не кротик ўзгарган гепатоцитар атрофида тўқималарнинг шикастланиши марказида тўпланиб, хужайра гиперплазиясига олиб келади ва бу жигарранг липофусцин туфайли цитоплазманинг бўялишига олиб келади.

Баъзи холларда жигар тўқималарида, гепатоцитларнинг диффуз ёгли дегенерацияси устун бўлиб, уларнинг цитопазмасининг шиши ва вакуолизациясига, хужайраларнинг трабекуляр жойлашуви бузилишига олиб

келади. Шу билан бирга, перисинусоидал бўшлиқларда цитоплазмадаги липидоген қўшимчаларнинг юқори миқдори бўлган липоцитлар гиперплазияи қайд этилади. Гепатоцитлар ядролари ажин ва “бўш ядролар” шаклида вакуолланиш холатида баьзида центролобуляр липоген некроз ўчоклари пайдо бўлади.

Жигар лобулаларининг учинчи функционал зонасида оқсил-вакуолалар дистрофияси ва некрозининг ривожланиши қайд қилинган. Некроз атрофида гепатоцитларнинг нурланиш тартибини бузган холда синусоидлар бўшлиқлари ва диссе маконининг сезиларли кенгайиши кузатилади. Гепатоцитларда цитоплазма ва ядроларнинг “бўш ядролар” шаклида вакуолланиш ўчоклари борлиги аниқланади.

Синусоидлар томонидан жигар лобулаларининг иккинчи функционал зонасида паралитик кенгайиши,, перисинусоидал бўшлиқнинг аниқшиши билан деворининг вайрон бўлиши, баьзиларда битта нейтрофил ва эозинофилл лейкоцитлар аниқланади. Ушбу зонада гепатоцитлар бир томондан, эдематоз синусоидлар томонидан сиқилади, бошқа томондан, улар вакуол ва фокал ёг дегенерациясига учрайди. Ушбу гепатоцитларнинг ядролари карилиозис ва кариопикноз холатида. Бу ерда гепатоцитлар нурланиш тартибини сақлаб колиш билан деярли тўлиқ тикланади, улардаги ядро тузилмалари бир хил тузилиш ва тартибга эга. Цитоплпзма эозин билан бир хилда бўялган, бу «глицирофит» таьсири остидагепатоцитларнинг структуравий ва функционал элементларининг тикланишини кўрсатади.

Ўткир захарли гепатитни моделлаштириш ва глицирофит билан даволаш пайтида жигарни морфологик текшириш натижалари шуни кўрсатадики, кўп холларда гепатоцитларда аралаш характердаги дистрофик ўзгаришларнинг давомийлиги аниқанади.

Изланишлар натижасида шундай хулосага келдик: яллиғланишга қарши глицирофитниЎзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фармакология қўмитасидан рўйхатдан ўтказилгандан сўнг, клиник текширувларда турли патологик ҳолатларда иммуномодулятор препарат сифатида тавсия этиш мумкин.

ХУЛОСА

1.Формалинли,гистаминли, серотонинли ва декстранли яллиғланиш моделларида глицирофитнинг облепиха ёғи ва глицирамдан қолишмайдиганяллиғланишга қарши яққол таъсир кўрсатиши аниқланди. Глицирофит сезиларни даражада ярага қарши таъсирга эга эканлиги кўрсатилди.

2.Пушти бахмалгул экстракти соғлом сичқонларда АХҚҲ сонини 1,80 мартага, глицирофит эса 2,59 мартага оширади хамдаталоқ, тимус, суяк кўмиги, лимфа тугунларидаги умумий ҳужайралари сонини ишончли оширади. Глицирофит қондаги эритроцитлар ва лейкоцитлар сонини хам ишончли ошириши аниқланди.

3.Гицирофит ва унинг компонентлари сублетал нурланган сичқонлар қон яратувчи ўзак ҳужайралар етилишини кучайтириш қобилиятига эга эканлиги исботланди.

4.Иккиламчи иммунтанқислик ҳолатлари моделларида (ўткир токсик гепатит, гемолитик камқонлик, нур касаллиги) пушти бахмалгул экстракти, қизилмия илдизи ва глицирофит иммун тизимдаги бузилишларни коррегирлаши аниқланди. Глицирофитнинг фаоллиги унинг таркибига кирувчи компонентлари фаоллигидан ишончли юқори эканлиги асосланди.

5.Глицирофит ва унинг таркибига кирувчи компонентлариinvitro тизимида нормал ва иммунтанқислиги бор ҳайвонлар антителогенезини ошириш қобилиятига эга эканлиги аниқланди.

6. Глицирофит ва унинг таркибига кирувчи компонентлари интакт ва иммунтанқислиги бор ҳайвонлардаги иммун холат кўрсаткичларидаги ўзаро корреляцион боғлиқликларига ижобий таъсир кўрсатиши исботланди.

7.Ўткир токсик гепатитли сичқонлар жигари, тимуси, талоғи ва лимфа тугунларидаги морфологик ўзгаришлар ўсимлик воситалари таъсириданормаллашуви гистологик текширувлар билан исботланди. Марказий ва периферик иммун аъзолар морфофункционал ҳолатига глицирофит яхшироқ таъсир кўрсатиши асосланди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АТАЖАНОВА НАРГИЗ МАШАРИБОВНА

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ГЛИЦИРОФИТА

14.00.36 - Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ –2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.2.PhD/Tib1014

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz)и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Батырбеков Акрам Анварович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальныеоппоненты: **Уразметова Маиса Дмитриевна**
доктор медицинских наук, профессор

Ахмедова Халида Юлдашевна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №…..) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «____» _____ 2021 года).

Т. У. Арипова
Председатель научного совета
по присуждениюучёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Н.Я.Файзуллаева
Ученый секретарь научного совета
по присуждениюучёных степеней,
доктор медицинских наук

У.П.Набиева
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.В мире препараты, полученные из растительного сырья, широко используются при лечении заболеваний различной этиологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в течении ближайших 10-ти лет ожидается, что доля новых препаратов, изготовленных из растительного сырья, превысит 60% от общего объема лекарственных препаратов»[3]. Среди препаратов особое внимание уделяется тем, которые обладают иммуномодулирующим действием. В связи с этим организации здравоохранения многих стран мира уделяют большое внимание производству препаратов на основе биологически активных веществ, извлеченных из местного растительного сырья. В результате растет спрос на производство противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, особенно тех, которые влияют на активность иммунной системы.

В настоящее время наблюдается увеличение выпуска препаратов на основе биологически активных веществ, выделенных из растений. Растет интерес к определению влияния новых иммуномодулирующих препаратов на иммунопатологические процессы, определению прямого или косвенного воздействия новых лекарств на иммунную систему при различных иммунопатологических состояниях, а также определению влияния иммунотропных препаратов на антиоксидантную систему клетки; изучению механизма действия иммуномодулирующих, противовоспалительных препаратов, полученных на основе добавления активных веществ(глицирофит), выделенных из различных растений Alcea rosea L (шток роза) и Glycerrhiza glabra L (корень аниса).Одним из приоритетных направлений исследований остается применение препаратов из растений, выращенных в местных условиях.

Достигнуты значительные результаты в повышении качества медицинских услуг, оказываемых населению страны, развитии и совершенствовании фармацевтической отрасли, принимаются комплексные меры по обеспечению отечественного рынка качественными новыми растительными и синтетическимисредствами, полученных на основе местного сырья.Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы включает в себя «... меры по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению поставок дешевых и качественных лекарств, медикаментов населению и медицинским учреждениям, способствовать предотвращению неоправданного роста цен на лекарства»[4]. Поэтому выделение иммуномодулирующих активных веществ из растений местного сырья и разработкаспособов их применениянри вторичных иммунодефицитных

[3]World Health Organization website, 2014

[4] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

состояниях,является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед специалистами в данной области.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит при осуществлении задач, намеченных Указами Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан» и УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О мерах по дальнейшему ускорению развития фармацевтической промышленности в 2019-2021 годах», ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению поставок лекарственных средств и предметов медицинского назначения» и ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформы фармацевтической промышленности Республики Узбекистан»,а также другими нормативно-правовыми документами, относящимся к данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время растения продолжают привлекать внимание исследователей как сырье для производства биологически активных препаратов с различной фармакологической активностью (Itoh K et al., 2009; Dore CM et al., 2014; Tanaka T., 2014., Bo R. et al., 2016). Согласно прогнозу ВОЗ, доля фитопрепаратов в ближайшие 10 лет должна превысить 60% от общего объема лекарств (ВОЗ, 2010). Исследователи М. Ахмади, А.К. Рад, З. Раджаи, M.A.R. Хаджзаде, Н. Мохаммадян, Табаси (Иран) Экстракт корня Alcea rosea L. предотвращает мочекаменную болезнь, вызванную этиленгликолем, у крыс и изучался как терапевтический инструмент. О. Барнаулов, О.А. Маничева, Н.А. Труксаева, И. Кожина, Н. Фокина, и научная работа Дроздовой посвящена изучению Alcea rosea L. как источника полисахаридов. Узбекские ученые Х.Х. Ксолматов, С.А. Салихов, Д.А. Раксимов, У. Азизов, X.U. Алиев и Д.Б. Миракилова внесли большой вкладпри разработке препаратов на основе растения шток розы.

В настоящее время во всем мире проводятся многочисленные исследования для оценки качественных эффектов иммуномодулирующих агентов при различных аллергических и иммунных заболеваниях, а также для определения мишеней воздействия лекарств на биологические участки, а также для изучения механизма действия лекарств на органный, клеточный и внутриклеточный уровни, включая изучение рецепторов в различных типах клеток, которые взаимодействуют с химическими группами растительных агентов.

В докладе Н.Р. Землянского с соавторами (2012) действующим веществом является глицирризиновая кислота, обладающая противовоспалительным и противовирусным действием, данные об определении иммуномодулирующих свойств препарата. Установлено, что

препарат значительно увеличивает иммунологическую реактивность организма, количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунной системы, а также количество лейкоцитов в крови мышей. Д.Б. Миракилова и др. (2009) разработали новый противоязвенный препарат на основе шток розы и корня солодки - глицирофит. Эти же авторы подробно описали подходы к стандартизации глицирофитовых капсул (Миракилова Д.Б. и др., 2011).

На сегодняшний день не проводились углубленные исследования для определения механизма действия глицирофита на иммунную систему организма в случаях физиологически нормального и вторичного иммунодефицита. Проблема создания новых растительных и синтетических иммуномодулирующих препаратов на основе местного сырья актуальна и очень важна с практической точки зрения, и данное исследование направлено на выявление иммуномодулирущих свойств глицирофита.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего учебного заведения, где выполнена диссертация.Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках практического проекта ФПФИ Т.8-12 «Механизмы действия новых препаратов растительного происхождения на иммунный статус и морфофункциональный статус иммунных органов »(2012-2013гг.).

Целью исследованияявляется определение иммуномодулирующего действия глицирофита при вторичных иммунодефицных состояниях.

Задачи исследования:

определитьпротивовоспалительное действия глицирофита;

определить влияние глицирофита и его компонентов на иммунную реактивность и пролиферацию кроветворных стволовых клеток при физиологических нормах;

определить влияние глицирофита и его компонентов на иммуногенез при остром токсическом гепатите, гемолитической анемии и лучевой болезни;

оценить влияние глицирофитаи его компонентов на соотношение параметров иммунной системы при норме и вторичном иммунодефицитном состоянии;

определить влияние глицирофитаи его компонентовна морфологию иммунных органовпри остром токсическом гепатите.

Объектом исследования были 144 белых крыс, 228 белых мышей и 20 морских свинок.

Предметом исследования дляиммунологическихисследований были получены периферическая кровь, сыворотка, тимус, костный мозг, селезенка и лимфатические узлы животных.

Методы исследования. В исследовании использовались иммунологические, гематологические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования:

впервые определено, что глицирофит и его компоненты (экстракты шток розы и корня солодки)оказывают противодействие длительности течения и усилению воспалительного процессав норме и на трех моделях вторичных иммунодефицитных состояниях (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая болезнь) при экспериментальном артритевызванном формалином, а также иммуномодулирующее действие на показателииммунитета у интактных животных;

впервые было определено, что глицирофит повышает сниженный иммунный ответ при вторичных иммунодефицитах у мышей за счет увеличения количества антител против эритроцитов барана в периферической крови;

доказано, что глицирофит при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными причинами (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая болезнь) соответственно восстанавливает сниженные количества клеток центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органов иммунитета, а также количество эритроцитов и лейкоцитов впериферической крови;

выявлено, что глицирофит снижает общее количество существующих корреляций между иммунологическими и гематологическими параметрами у интактных мышей, а в его составе (компонент)экстракт шток розы увеличивает общее количество зависимостей;

установлено, что при остром токсическом гепатите глицирофит и его компоненты (даже при индивидуальном воздействии каждого) положительно влияют на восстановление морфологических изменений в иммунных органах (печени, тимусе, селезенке и лимфатических узлах).

Практические результаты исследования следующие:

обосновано, что глицирофит является целевым иммуномодулирующим средством при нарушениях звеньев иммунной системы;

обосновано использование глицирофита при практической медицине как противовоспалительного средства при патологиях, связанных с изменением иммунной системы;

доказано, что глицирофит при вторичных иммунодефицитных состояниях увеличивает количества иммунокомпетентных клеток в тестах in vitro и in vivo.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, применяемых в исследовании, соответствии теоретических данных с полученными результатами, методологической правильности проведенных исследований, достаточности количества исследуемых, обработки с использованием методов статистического обследования, а также сопоставимости результатов исследования с международными и местными данными, утверждение выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатовисследования.Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение иммуномодулирующих свойств

глицирофита при вторичном иммунодефиците на эксперименте заложило основу для будущих углубленных исследований в стране. Иммуномодулирующее действие глицирофита и его компонентов ускоряет процесс образования антител; увеличение количества антителопродуцирующих клеток в селезенке животных при вторичном иммунодефиците in vivo и in vitro; увеличение количества клеток в центральных и периферических органах иммунитета; увеличение количества эритроцитов и лейкоцитов; объясняется пропорциональной нормализацией иммунологических и гематологических показателей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определение иммуномодулирующих свойств противовоспалительного средства глицирофита положило начало его применению в прикладной медицине при патологиях, связанных с изменениями в иммунной системе; обосновано использование глицирофита в практической медицине как противовоспалительное средство при патологиях, связанных с изменением иммунной системы; доказано, что глицирофит при вторичных иммунодефицитных состояниях увеличивает количество иммунокомпетентных клеток в тестах in vitro и in vivo.

Внедрение результатов исследований. На основании результатов, полученных в эксперименте по определению иммуномодулирующих свойств глицирофита при вторичных иммунодефицитных состояниях:

утверждены методические рекомендации «Методы иммунокоррекции при гепатитах» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д / 226 от 30 ноября 2020 года). Внедрение научных результатов показало, что новые противовоспалительные растительные сборы служат для иммунокоррекции состояний иммунной системы при вторичных иммунодефицитных процессах;

полученные результаты по определению иммуномодулирующих свойств глицирофита при вторичных иммунодефицитах внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в экспериментальные лаборатории Института иммунологии и геномики человека и Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/42 от 24 февраля 2021 года). Внедрение научных результатов в клиническую практику станет основой для разработки препаратов, таких как, глицирофит с иммуномодулирующей активностью, которые могут нормализовать иммунологические и гематологические показатели при вторичных иммунодефицитных состояниях - острый токсический гепатит, гемолитическая анемия и лучевая болезнь.

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ и1 монография,в том числе7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных

результатов диссертаций, из них 6 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Биологическая активность шток розы, корня солодки и их производных»**диссертацииизложен обзор литературы, в которой представлена информация о физико-химических и биологических свойствах экстракта шток розы, корня солодки и глицирофита.

Во второй главе**«Описание объектов исследования и прикладных методов исследования**» диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследования проводились с 2012 по 2016 год.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах массой тела 150-190 г, на белых беспородных мышах массой тела 18-22 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария. Все манипуляции с ними проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986).

В иммунологических исследованиях использовали тимусзависимый антиген - эритроцита барана (ЭБ). Число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке иммунизированных ЭБ мышей,определяли прямым методом локального гемолиза в селезенке по JerneN.R. и NordinA.A. (1963).

Асептическое воспаление вызывали формалином (2% раствор), гистамином (0,1% раствор), серотонитом (0,2% раствор) и декстраном (6% раствор). Растворы этих флагогенных веществ вводили в количестве 0,15-0,2 мл в тыльную поверхность апоневроза голеностопного сустава крыс. Изучаемые препараты вводили орально за 45 минут до введения флагогенных веществ.

В отдельной серии опытов изучали влияние глицирофита на течение нейро-рефлекторных язв желудка методом насильственной иммобилизации крыс, предварительно голодавших в течение 24 часов (Аничков С.В. с соавт., 1965). Влияние глицирофита на воспаление, обусловленное флагогенными

(формалин, гистамин и декстан) веществами изучена на крысах массой 170-204 г обоего пола. Выбор эффективных доз изученных препаратов обусловлен предварительными исследованиями.

Моделирование вторичных иммунодефицитных состояний.

1) Острый токсический гепатит (ОТГ) вызывали у мышей (20-22г) с помощью гепатотропного яда - четыреххлористого углерода - CCl_4, который вводили подкожно в течение 3-х дней в 20% масляном растворе по 0,2 мл.

2) Гемолитическую анемию вызывали с помощью солянокислого фенилгидразина (Петров Р. В. с соавт., 1984).

3)Для моделирования лучевой болезни мышей тотально облучали в дозе 5 Гр. Через 3 дня их внутрибрюшинно иммунизировали ЭБ и еще через 4 дня определяли число АОК в селезенке, титр антител к ЭБ, количество клеток в тимусе, костном мозге, лимфатических узлах, число эритроцитов и лейкоцитов крови.

Для морфологических исследований кусочки селезенки, тимуса и лимфатические узлы фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов, после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа; проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены следующими гистологическим и гистохимическими методами: для обшей морфологии гематоксилином и эозином.

Объектом исследования служили следующие растительные средства: 1) экстракт шток-розы; вводили животным внутрижелудочно в дозах 75,0 и 100,0 мг/кг; 2) экстракт корня солодки; вводили животным внутрижелудочно в дозах 75,0 и 100,0 мг/кг; 3) в некоторых опытах в тех же дозах использовали грицирам, полученный из моноаммониевой лоли глицирризиновой кислоты; 4) глицирофит, представляющий собой смесь экстрактов корня солодки и шток-розы в соотношении 1:1; вводили животным внутрижелудочно в дозах 75,0 и 100,0 мг/кг.

В третьей главе **«Изучение противовоспалительного эффекта глицирофита»**диссертации были изучены противовоспалительные свойства глицирофита.В первой серии опытов изучали влияние препаратов на формалиновое воспаление. Экспериментальный артрит, вызванный формалином, отличается быстротой развития, длительностью течения и по характеру он ближе к воспалительному процессу, наблюдаемому у человека. Опыты, проведенные на белых крысах, показали, что под влиянием глицирофита интенсивность развития артритов значительно задерживается. Так, если у животных контрольной группы при введении им формалина средний прирост объема латок через 3 часа составляет 102%, то у крыс, профилактически получавших глицирофит в дозах 75,0 и 125,0 мг/кг, средний прирост объема лапок равняется 58,33% и 54,2% соответственно. В аналогичных условиях под влиянием облепихового масла и глицирама прирост объема лапок составляет соответственно 64,28% и

61,43%.Следовательно, противовоспалительный эффект глицирофита в дозах 75,0 и 125,0 мг/кг равняется 41,67% и 45,8%, а облепихового масла и глицирама - 35,72% и 38,57%, соответственно. При сопоставлении полученных результатов опыта выявлено, что глицирофит в изученных дозах обладает выраженным противовоспалительным действием и в этом отношении он не уступает облепиховому маслу и глицираму.Наблюдение за динамикой обратного развития формалинового воспаления показало, что под влиянием глицирофита объем воспаленной лапки крыс возвращается к исходному уровню на 3-5 дня раньше, чем у контрольных животных. Следовательно, глицирофит не только задерживает развитие формалинового воспаления, но и заметно ускоряет его обратное развитие.

Во второй серии опытов изучали влияние препаратов на гистаминовое воспаление. При введении в организм гистамина воспаление развивается быстро и протекает достаточно быстро. Установлено, что у животных контрольных групп объем лапок через 60 минут после введения гистамина увеличивается по сравнению с исходным уровнем на 100%. Профилактическое введение глицирофита отчетливо задерживает развитие воспалительного процесса, как при формалиновом воспалении. При предварительном введении глицирофита в дозе 75,0 мг/кг объем лапок у крыс опытных групп увеличивается по сравнению с исходным уровнем в среднем на 56,3%, а в дозе 125,0 мг/кг - на 53,5%. Глицирофит уменьшает воспаление, вызванное гистамином в изученных дозах, соответственно на 43,7% и 46,5%. А аналогичных условиях выраженный противовспалительный эффект проявили известные препараты: облепиховое масло - на 33,8% и глицирам - на 39,7%. Следовательно, глицирофит по способности тормозить развитие гистаминового воспаления заметно превосходит облепиховое масло и глицирам.

В третьей серии опытов изучали влияние глицирофита на течение серотонинового воспаления. Из литературы известно, что нарушение проницаемости стенки сосудов, наблюдаемое в начале возникновения воспалительного процесса, во многом связано с выделением из тканей серотонина, так как серотонин является активным медиатором воспаления. Введение серотонина, подобно гистамину, вызывает отек. Опыты показали, что глицирофит в дозе 75,0 мг/кг и 125,0 мг/кг выражено подавляет воспаление, вызванное серотонином, который вводился под апоневроз голеностопного сустава крыс. Так, если у контрольных животных средний прирост объема лапок через 60 минут составляет по отношению к исходному 99,5%, то у подопытных крыс под влиянием глицирофита этот показатель равнялся при дозе 75,0 мг/кг 55,1%, а в дозе 125,0 мг/кг - на 52,2%. Следовательно, противовоспалительное действие глицирофита составляет соответственно 44,9% и 47,8%. В аналогичных условиях противовоспалительное действие облепихового масла был равен 37,2%, а у препарата глицирам в дозе 75,0 мг/кг - на 41,4%. Сравнительный анализ полученных данных показал, что глицирофит по противовоспалительному

действию при серотониновом воспалении примерно в 8,5% активнее облепихового масла и равен глицираму.

В четвертой серии опытов было изучено влияние глицирофита на декстрановое воспаление. Декстран относится к числу сильных флогогенных веществ. Воспаление, вызванное декстраном, отличается бурным, но сравнительно не продолжительным течением. Проведенные исследования на крысах показали, что предварительное введение глицирофита в изученных дозах достоверно подавляет развитие декстранового воспаления. Если у контрольных животных прирост объема лапок через 30 минут после введения декстрана по отношению к исходному было 104% больше, то у опытных крыс, получавших глицирофит в дозе 75,0 мг/кг, средний прирост объема лапок у крыс равнялся на 59,9%, а при дозе 125,0 мг/кг - на 56,9%. В аналогичных условиях облепиховое масло в дозе 2,5 мл/кг подавлял декстрановое воспаление на 34,8%, а глицирам в дозе 75,0 мг/кг - на 40,3%.

Следовательно, изучаемый препарат глицирофит по силе торможения декстранового воспаления превосходит облепиховое воспаление на 17,2%, а глицирама - 11,0%.

Таким образом, изучение противовоспалительных глицирофита показало, что он оказывает выраженное тормозящее влияние на развитие асептических воспалений, вызванных формалином, гистамином, серотонином и декстраном. В этом отношении глицирофит заметно превосходит препараты сравнения - облепиховое масло и глицирам.

Как было показано выше, к числу наиболее опасных осложнений нестероидных противовоспалительных препаратов относится язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и его обострение с опасными кровотечениями. Учитывая вышеизложенное, мы изучали влияние глицирофита на течение язв желудка. С этой целью изучали влияние глицирофита на течение нейро-рефлекторные язвы желудка, вызванные стрессовым воздействием на животных.

Опыты, проведенные на крысах, показали, что в контрольной группе количество крыс с язвами на слизистой оболочке желудка составляет 100%. На фоне введения глицирофита в дозах 75,0 мг/кг и 125,0 мг/кг деструкция слизистой оболочки желудка заметно снижается. Так, глицирофит в дозе 75,0 мг/кг снижает средне количество язв в желудке до 50%, а в дозе 125,0 мг/кг - до 60%. Параллельно уменьшается площадь изъязвления слизистой оболочки желудка соответственно от 5,2 мм^2 до 1,0 и 1,1 мм^2. В результате индекс Паульса достоверно снижается по отношению к контрольному. Так, если в контрольной группе индекс Паульса составляет 5,2, то в опытной группе она снижается до 0,5, 0,44 соответственно. Таким образом, глицирофит наряду с выраженным противовоспалительным действием обладает заметным противоязвенным эффектом, чем и выгодно отличается от многих нестероидных противовоспалительных средств. Удачное сочетание противовоспалительного и противоязвенного действия глицирофита дает возможность успешно применять его при различных патологических состояниях с эрозивно-язвенными явлениями. Отечественный препарат

глицирофит в связи с высокой активностью может иметь практический интерес как потенциальное природное противовоспалительное средство.

В четвертой главе **«Влияние глицирофита на иммунный статус в норме и при вторичных иммунодефицитах»**диссертации представлены этапы исследования, в первой серии изучен эффект растительных средств на первичный иммунный ответ к ЭБ у интактных мышей. Изученные растительные средства в различной степени обладают иммуностимулирующей активностью. У мышей, получавших шток-розу, иммунный ответ к эритроцитам барана достоверно повышается в 1,80 раза, глицирофит - в 2,59 раза.

Как видно из таблицы1 общее число ЯСКС в контроле равно $123{,}8 \pm 4{,}9 \times 10^6$. Все растительные средства достоверно повышают общее число клеток в селезенке: экстракт-шток розы в 1,15 раза, глицирофит - в 1,24 раза.

Таблица 1.

Влияние растительных средств на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей (M±m)

Группа	Доза, в мг/кг	Кол-во ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на			
				селезенку	ИС	10^6 клеток Селезенки	ИС
1.контроль (n=6)	-	123,8 ± 4,9	-	2175,0 ±134,0	-	17,8 ±1,5	-
2.экстракт шток-розы (n=6)	100,0	142,4 ± 5,6[а]	+1,15	3925,0 ±252,9[а]	+1,80	30,7 ±3,0[а]	+1,71
3.глицирофит (n=6)	100,0	153,5 ± 6,1[а]	+1,24	5641,7 ±351,1[аб]	+2,59	40,1 ±3,3[а]	+1,83

Примечание: ЯСКС - ядросодержащие клетки селезенки, ИС - индекс соотношения к контролю, а - достоверно к 1 гр., б - достоверно к 2 гр.

При введении мышам экстракта шток-розы титр антител к ЭБ по сравнению с контрольной группой достоверно повышается в 1,21 раза, а глицирофита - в 1,41 раза. Все растительные средства достоверно повышают общее число клеток в тимусах иммунизированных мышей: экстракт шток-розы в 1,22 раза, глицирофит - в 1,28 раза. Изученные растительные средства достоверно повышают общее число клеток в костном мозге: экстракт шток-розы - в 1,15 раза, глицирофит - в 1,22 раза. Следовательно, центральные органы иммунитета (тимус, костный мозг) оказались чувствительными к стимулирующему воздействию изученных растительных средств. Растительные средства достоверно повышают число клеток в лимфоузлах: экстракт шток-розы - в 1,25 раза, глицирофит - в 1,31 раза. По стимулирующей активности растительные средства не отличаются друг от друга. Глицирофит достоверно в 1,17 раза повышает число эритроцитов. В то

же время растительные средства достоверно повышают число лейкоцитов периферической крови иммунизированных мышей: экстракт шток-розы - в 1,20 раза, глицирофит - в 1,24 раза.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что изученные растительные средства достоверно повышают иммунный ответ к ЭБ, титр антител к ЭБ в периферической крови, число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета и число лейкоцитов в периферической крови. Глицирофит достоверно повышает количество эритроцитов в периферической крови иммунизированных мышей.

Нами было изучено влияние глицирофита на пролиферацию кроветворных стволовых клеток. Установлено, что в селезенках мышей контрольной группы образуется 4,9±0,4 КОЕ (табл.2).

Таблица 2.

Влияние растительных средств пролиферацию кроветворных стволовых клеток (M±m)

Группа	Доза, мг/кг	Кол-во КОЕ на селезенку	ИС
1.контроль (n=8)	-	4,9 ± 0,4	-
2.экстракт шток-розы (n=8)	100,0	11,4 ± 1,2[аб]	+2,33
3. глицирам (n=8)	100,0	9,9 ± 0,7 [аб]	+2,0
4. глицирофит(n=8)	100,0	15,0 ± 0,7[абв]	+3,10

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы, ИС - индекс соотношения к контролю, а - достоверно к 1 гр., б -достоверно к 2 гр., в -достоверно к 3 гр., в скобках - число мышей

Под воздействием экстракта шток-розы, глицирама и глицирофита число кроветворных стволовых клеток в селезенках повышается соответственно в 2,33, 2,0 и 3,10 раза. Активность глицирофита достоверно превосходит таковую у экстракта шток-розы и глицирама. Поскольку стволовые клетки являются клетками-предшественниками всех клеточных элементов иммунной и кроветворной систем, можно предположить, что применение глицирофита при патологических состояниях с нарушением работы иммунной системы может оказывать положительный терапевтический эффект. Таким образом, глицирофит и его компоненты способны стимулировать пролиферативные свойства кроветворных стволовых клеток.

Далее были проведены исследования по изучению фармакологической активности растительных средств на моделях вторичных иммунодефицитных состояний. Изучены иммуномодулирующие свойства 3 растительных средств: 1) сухой экстракт шток-розы; 2) сухой экстракт корни солодки (препарат глицорам); 3) глицирофит - смесь экстрактов шток-розы и корня солодки в соотношении 1:1. Все растительные средства вводили в дозе 75 мг/кг внутрижелудочнов течение 4 дней спустя сутки после иммунизации мышей ЭБ. При ОТГ развивается глубокое вторичное иммунодефицитное состояние: число АОК в селезенке у мышей уменьшается в 4,82 раза.

У животных с ОТГ, получавших экстракт шток-розы, иммунный ответ к ЭБ достоверно повышается в 2,20 раза, экстракта корня солодки - в 2,30 раза, глицирофита - в 3,27 раза. По своей иммуностимулирующей активности глицирофит достоверно выше, чем экстракт шток-розы и экстракта корня солодки. Все три изученные растительные средства являются достаточно активными иммуностимуляторами, способными корригировать нарушения в иммунном статусе при ОТГ.

Установлено, что под воздействием всех трех изученных растительных средств происходит достоверное повышение общего количества клеток в тимусе животных с ОТГ, причем стимулирующая активность средств не отличалась друг от друга. Под воздействием экстракта шток-розы число тимоцитов повышается в 1,26 раза, экстракта корня солодки - в 1,30 раза, глицирофита - в 1,35 раза. На основании полученных результатов можно придти к заключению, что изученные растительные средства обладают способностью оказывать стимулирующий эффект на центральные и периферические органы иммунитета.

Полученные результаты свидетельствуют о способности экстрактов шток-розы, корня солодки, а также их смеси (глицирофит) повышать число эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови мышей с ОТГ.

Таким образом, изученные растительные средства обладают способностью восстанавливать нарушения в иммунной и кроветворной системах при ОТГ.

Схожие данные получены на моделях гемолитической анемии илучевой болезни.

Большой интерес представляют исследования в условиях in vitro когда тестируемые средства непосредственно контактируют с плазматическими клетками, продуцирующие антитела к конкретному антигену, в частности к ЭБ. Исходя из этого, нами изучен эффект глицирофита и его компонентов на иммунологическую реактивность в системе in vitro как у нормальных мышей, так и животных с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Из селезенок иммунизированных мышей (нормальные или с вторичными иммунодефицитами) готовили суспензии клеток, доводили их до 1 млн. в 1 мл. К суспензиям клеток добавляли исследуемые средства (в мкг/мл), инкубировали 30 минут при температуре $+37^0$С и затем определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке по методу Jerne и Nordin (1963).

Под воздействием экстракта шток-розы число АОК повышается в 1,40 раза, а глицирофита - в 1,71 раза. Достоверной разницы между стимулирующими активностями средств не обнаружено. Следовательно, кратковременный 30-ти минутный контакт растительных средств со спленоцитами повышает популяцию АОК у мышей с полноценной иммунной системой.

Представлял интерес изучить влияние растительных средств на число АОК в селезенке invitro при вторичных иммунодефицитных состояниях. Если в суспензию клеток селезенки, взятых от мышей с ОТГ, invitrodобавить

растительные средства, то число АОК по сравнению с иммунодефицитной группой достоверно повышается.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что изученные растительные средства обладают способностью повышать число АОК в суспензии клеток селезенки в системе invitro у нормальных мышей и у животных с вторичными иммунодефицитными состояниями (ОТГ, гемолитическая анемия, лучевая болезнь(табл.3).

Таблица 3.

Влияние растительных средств на количество АОК в системе invitro у мышей с вторичными иммунодефицитами (M±m)

Группа	Доза, мкг/мл	Число АОК на 1 млн. спленоцитов	ИС
Острый токсический гепатит (ОТГ)			
1.контроль(n=7)	-	18,1 ± 1,6	-
2.ОТГ (n=7)	-	6,3 ± 0,5[а]	-2,87
3.ОТГ + экстракт шток-розы (n=7)	75,0	7,8 ± 0,4[аб]	+1,24
4.ОТГ+ экстракт корня солодки (n=7)	75,0	8,2 ± 0,5[аб]	+1,32
5.ОТГ + глицирофит(n=7)	75,0	8,8 ± 0,6[аб]	+1,40
Гемолитическая анемия			
1.контроль(n=8)	-	28,3 ± 2,0	-
2.анемия(n=8)	-	5,9 ± 0,5[а]	-4,80
3.анемия + экстракт шток-розы (n=8)	100,0	8,5 ± 0,6[аб]	+1,44
4.анемия + глицирам(n=8)	100,0	7,9 ± 0,6[аб]	+1,34
5.анемия + глицирофит(n=8)	100,0	9,5 ± 0,7[аб]	+1,61
Лученная болезнь (ЛБ)			
1.контроль (n=8)	-	27,1 ± 2,4	-
2.ЛБ (n=8)	-	12,3 ± 0,8[а]	-2,20
3.ЛБ + экстракт шток-розы (n=8)	100,0	16,1 ± 0,7[аб]	+1,31
4.ЛБ + глицирам(n=8)	100,0	15,3 ± 0,7[аб]	+1,24
5.ЛБ + глицирофит(n=8)	100,0	16,7 ± 0,8[аб]	+1,36

Примечание: ИС - индекс соотношения к контролю, (-) - по отношению к контролю, (+) - по отношению к соответствующей 2 гр., а - достоверно к 1 гр., б - достоверно к 2 гр., в скобках - число проб

В пятой главе **«Влияние глицирофита и его компонентов на корреляционные взаимосвязи в иммунной и кроветворной системах»**диссертации показано,что были проведены исследования по изучению корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и гематологическими показателями у мышей, получавших иммуномодулирующие средства. Изучены связи между 9 показателями, из которых 7 иммунологических и 2 - гематологических: 1) общее число АОК на селезенку (АОК/сел); 2) число АОК на 1 млн. клеток селезенки (АОК/1млн); 3) общее число ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС); 4)

титр антител к ЭБ в периферической крови (титрАТ); 5) число клеток тимуса (КТ); 6) число клеток лимфатических узлов (КЛУ); 7) число клеток костного мозга (ККМ); 8) количество эритроцитов периферической крови; 9) количество лейкоцитов периферической крови.

Корреляционные исследования показали следующее: 1) у интактных животных стимулирующая активность обнаружена у экстракта шток розы (число сильных связей повышается в 2,5 раза - с 2 до 5); 2) при ОТГ наиболее выраженным стимулирующим эффектом обладает экстракт шток-розы, меньший эффект оказывает экстракт корня солодки, а глицирофит незначительно уменьшает общее число взаимосвязей и число сильных связей; 3) У анемичных мышей растительные средства обладают способностью, не влияя на общее число корреляционных связей между иммунологическими и гематологическими показателями, повышать число сильных связей. Причем в большей степени такой активностью обладают глицирофит и глицирам; 4) После лучевого воздействия наиболее выраженным эффектом на корреляционные взаимосвязи обладает экстракт шток-розы; затем по степени убывания активности идут глицирофит и глицирам; 5) Модулирующая активность глицирофита и его компонентов зависит вида вторичного иммунодефицита (гепатит, анемия, облучение).

В шестой главе **«Влияние глицирофита и его компонентов на морофологию органов иммунитета при патологии печени»** диссертации представлены результаты морфологических исследований.

При микроскопическом исследовании установлено, что ткань печени представлена отдельными дольками треугольной, пирамидальной формы, в центре которых расположены относительно широкие центральные вены. Вокруг долек определяется наличие тонких прослоек соединительной ткани, окружающих почти все отделы долек. Между дольками расположены триады, состоящие из междольковой артерии, вены и желчного протока, которые также окружены тонкой прослойкой соединительной ткани. Среди клеточных элементов перипортальной соединительной ткани встречаются лимфоидные клетки, единичные гранулярные лейкоциты. Клетки печенирасположены плотно и формируют радиально расположенные балки. Гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, более крупные и со светлой цитоплазмой, перипортальныегепатоциты относительно мелкие и расположены более плотно.

Из литературы известно, что печень является органом, в котором происходит основной метаболизм химических токсических веществ, за счет накопления в больших концентрациях в данном органе токсических метаболитов. В результате этого печень становится главной мишенью, где развиваются различные токсические поражения как паренхиматозных, так и стромососудистых компонентов.

В диссертации установлено, что при введении CCl_4 основные структурные компоненты печени получают и непосредственные, и опосредованные повреждающие воздействии с ингибированием всех ферментативных систем, которые проявляются развитием дистрофических,

некротических, деструктивных, воспалительных процессов. При моделировании ОТГ, вызванного введением CCl_4, отмечается развитие в цитоплазме гепатоцитов паренхиматозной жировой дистрофии

Жировая дистрофия гепатоцитов часто охватывает центральную и промежуточную зоны дольки печени . Отмечается гипертрофия клеток Купфера с появлением в их цитоплазме коричневого пигмента, как липидогенного, так и билирубиногенного происхождения. При этом в очаге поражения ткани вокруг дистрофических некротических измененных гепатоцитов скапливается большое количество макрофагов, что и приводит кклеточной гиперплазии, сопровождающейся окрашиванием цитоплазмыза счет липофусцина в коричневый цвет.

Во второй функциональной зоне долек печени со стороны синусоидов отмечается паралитическое расширение просвета, разрушение стенки с выраженным отеком перисинусоидального пространства, в некоторых из них выявляются единичные нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. В данной зоне гепатоциты, с одной стороны, сдавлены отечными синусоидами, с другой - подвергнуты вакуольной и очаговой жировой дистрофии. Ядра этих гепатоцитов в состоянии кариолизиса и кариопикноза. Здесь гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения, ядерные структуры в них имеют равномерное строение и расположение, цитоплазма окрашена эозином равномерно, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных элементов гепатоцитов под действием «Глицирофита».

В третьей функциональной зоне долек печени отмечается развитие белково-вакуольной дистрофии и колликвационного некроза. В окружности некроза отмечается значительное расширение как просвета синусоидов, так и пространства Диссе с нарушением балочного расположения гепатоцитов. В гепатоцитах выявляется наличие очагов вакуолизации цитоплазмы и ядер в виде «пустых ядер».

В отдельных случаях в ткани печени преобладает диффузная жировая дистрофия гепатоцитов с набуханием и вакуолизацией их цитоплазмы, нарушением трабекулярного расположения клеток. При этом в перисинусоидальных пространствах отмечается гиперплазия липоцитов или клеток. Ито с высоким содержанием липидогенных включений в цитоплазме. Ядра гепатоцитов в состоянии сморщивания и вакуолизации в виде «пустых ядер», иногда появляются очаги центролобулярноголипогенного некроза.Результаты морфологического исследования печени при моделировании ОТГ и лечении «Глицирофитом» показали, что в большинстве случаев в гепатоцитах выявляется сохранение дистрофических изменений смешанного характера.

По результатам исследований заключаем следующее: противовоспалительный препарат глицирофит после регистрации в Фармакологическом комитете МЗ РУз и проведения клинических испытаний могут быть рекомендованы в качестве иммуномодулирующих препаратов при различных патологических состояниях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1.На модели формалинового, гистаминого, серотонинового и декстранового воспаления выявлено, что глицирофит обладает выраженным противовоспалительным действием и не уступает облепиховому маслу и глицираму. Глицирофит обладает заметным противоязвенным эффектом.

2.Экстракт шток-розы у интактных мышей в 1,80 раза повышает число антителообразующих клеток, а глицирофит - в 2,59 раза и достоверно повышают общее число клеток в селезенке, тимусе, костном мозге, лимфатических узлах. Глицирофит достоверноповышает число эритроцитов и лейкоцитов.

3.Глицирофит и его компоненты обладают способностью стимулировать пролиферацию кроветворных стволовых клетоку сублетально облученных мышей.

4.На моделях вторичных иммунодефицитных состояний (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая болезнь) установлено, что экстракт шток-розы, корень солодки и глицирофит корригируют нарушения в иммунной системе. Активность глицирофита достоверно выше, чем у компонентов, входящих в его состав.

5.Растительные средства способны повышать антителогенез в системе invitro у нормальных и иммунодефицитных животных.

6.Корреляционные исследования у интактных и иммунодефицитных животных показали положительный эффект растительных средств на взаимосвязи в иммунном статусе.

7.Гистологические исследования в печени, тимусе, селезенке и лимфатических узлах у мышей с острым токсическим гепатитом показали, что под воздействием растительных средств происходит нормализация морфологических нарушений в органах иммунитета. Глицирофитоказывает наибольший эффект на морфофункциональное состояние центральных и периферических органов иммунитета.

SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

TASHKENTMEDICALACADEMY

ATAJANOVA NARGIZMASHRIBOVNA

THI STUDY OF THE IMMUNOMODULATORY PROPERTIESOF GLYCYROPHYTE

14.00.36- Allergy and immunology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan underB2019.2.PhD/Tib1014

The dissertation was completed at the TashkentMedicalAcademy

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume) languages on the website of the Scientific Council at (www. immunology.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Batirbekov Akram Anvarovich** Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	**Urazmetova Maisa Dmitrievna** Doctor of Medical Sciences
	Ahmedova Holida Yuldachevna Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	**Tashkent Pediatric Medical Institute**

Protection will be held "_____" _____ 2021 at _____ o'clock atthe meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01at the Institute of immunlogy and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ___) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2021 y.
(Mailing report number ___ on «_____» _____ 2021 y).

T.U. Aripova
Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

N.Y.Fayzullaeva
Scientific secretary of the scientific council awarding scientificdegrees, doctor of medical sciences

U. P. Nabieva
Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research.The aim of the research was to study the anti-inflammatory and immmunomodulatory effects of glycyrophyte and its components in normal conditions, as well as to assess their effect on the morphofunctional state of the immune system in acute toxic hepatitis.

The object of the research there was 144 white outbred rats, 228 white mice and 20 guinea pigs. Peripheral blood, serum, thymus, bone marrow, spleen, and lymph nodes of animals were obtained for immunological and morphological studies as an object of

The scientific novelty of the study is as follows:

in the first normal and in three models of secondary immunodeficiency (acute toxic hepatitis, hemolytic anemia, radiation sickness) glycyrophyte and its components (pink velvet and licorice root extracts) in experimental arthritis caused by formalin the immunomodulatory effect on the state of immune indicators was determined;

for the first time, glycyrophyte has been shown to be able to restore a decreased immune response state by increasing the number of antibodies against sheep erythrocytes in the peripheral blood of mice in a state of secondary immunodeficiency;

in cases of secondary immunodeficiency caused by various causes (acute toxic hepatitis, hemolytic anemia, radiation sickness), the proportional recovery of glycyrrhophyte decreased central (thymus, bone marrow) and peripheral (lymph nodes) immune cells and erythrocytes and leukocytes in the blood;

glycyrophyte has been found to reduce the total number of existing correlations between immunological and hematological parameters in inactive mice and to increase the total number and amount of pink velvet extract (component) dependencies in its composition;

in acute toxic hepatitis glycyrophyte and its components (even under the influence of each) have a positive effect on the restoration of morphological changes in the immune system (liver, thymus, spleen and lymph nodes).

Implementation of the research results Based on the results obtained in the experiment to determine the immunomodulatory properties of glycyrophyte in secondary immunodeficiency:

he methodological recommendation "Methods of immunocorrection for hepatitis" was approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 226 of November 30, 2020). The introduction of scientific results has shown that new anti-inflammatory herbal supplements are used to immunocorrect the state of the immune system in secondary immunodeficiency processes;

the results obtained to determine the immunomodulatory properties of glycyrophyte in secondary immunodeficiency were applied in the health care system, including the laboratories of the Institute of Immunology and Human Genomics and the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy (certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 42 dated February 24, 2021). The introduction of scientific results into clinical practice will become the basis for the development

of drugs such as glycyrophyte, which has immunomodulatory activity. Immunological and hematological indications for acute toxic hepatitis, hemolytic anemia, radiation sickness in the process of secondary immunodeficiency.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the thesis is 111 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.Батырбеков А.А., Алиев Х.У., Атажанова Н.М. Влияние глицирофита на иммуногенез и морфофункциональное состояние органов иммунитета в норме и при вторичных иммунодефицитах // Монография. – «Ўзбекистон миллий энциклопедияси» - Ташкент, 2013. - 100 с.

2. Атажанова Н.М., Батырбеков А.А., Алиев Х.У., Адылов М.О. Иммуномодулирующие свойства глицирофита // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011. - №7. - С.10-12. (14.00.00; №3).

3. Батырбеков А.А., Алиев Х.У., Атажанова Н.М. Коррекция иммуногематологических нарушений при экспериментальном гепатите с помощью глицирофита в системе invivoinvitro // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013. - №2. - С.22-24. (14.00.00; №3).

4. Алиев Х.У., Батырбеков А.А., Аскаров Т.А., Атажанова Н.М. Влияние глицирофита на антителообразование в норме и при вторичных иммунодефицитах в системе invitro // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013. - №3. - С.14-16. (14.00.00; №3).

5. Батырбеков А.А., Атажанова Н.М., Алиев Х.У., Аскаров Т.А. Коррекция иммунного статуса облученных мышей глицирофитом // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013 - №3. - С.17-19. (14.00.00; №3).

6. Батирбеков А.А., Атажанова Н.М., Ашурова Ф.К., Алиев Х.У., Хожанвзарова С.Ж. Влияние глицирофита на морфологию органов иммунитета при остром токсическом гепатите // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013 - №4. - С.29-32. (14.00.00; №3).

7. Атажанова Н.М., Адылов М.А., Алиев Х.У., Батырбеков А.А. Изучение противовоспалительной активности глицирофита // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013 - №4. - С.36-39.(14.00.00; №3).

8. Atajanova N.M., Batirbekov A.A. The influence Glicerofite and hiscomponents on organs immunity at secondary immunedeficits // European science review. Vienna. №11-12. 2018. Volume 2. November-December.–С.75-77.(14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; II part)

9. Атажанова Н.М. Коррекция вторичного иммунодефицита при остром токсическом гепатите с помощью растительных средств в эксперименте //Вісник проблем біологіі медицини. Украина.- 2012. Вип.2, том 2 (93). – С.43-45.

10. Атажанова Н.М. Изучение иммуномодулирующих свойств глицирофита. // Материалы конференции молодых ученых «Актуальных

проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. Ташкент. -2012. – С.74.

11. Атажанова.Н.М Влияние растительных средств на иммуногенез при остром токсическом гепатите // Материалы конференции молодых ученых «Актуальнык проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад.С.Ю. Юнусова. Ташкент.-2012. – С.73.

12. Атажанова Н.М., Алиев Х.У., Батырбеков А.А. Коррекция вторичного иммунодефицита у облученных мышей с помощью глицирофита //Доклады Академии наук Республики Узбекистан.- 2016. - №4. - С.83-85.

13. Atajanova N.M. The influence of Glicerofit to antibody production in vitro//LI International Sciencific and Practical conference. Boston. USA. November 22-23. 2018.–P.114-116. Conference site: HTTP: Sciencific conference. com.

14. АтажановаН.М. Батырбеков.А.А. «Способ иммунокорекции при гепатитах». // Методические рекомендации. Ургенч. 2020. –22с.

15. Атажанова Н.М. Батырбеков.А.А «Влияние растительных средств на иммуногенез и органы иммунной системы при экспериментальной гемолитической анемии». // XCI Международная научно-практическая конференция «Развитие естественных наук и распространение современных технологий как прогрессивные тенденции в образовании». 2020. Казань, Россия.-С.346

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳririятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.