

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАВЛАНОВ ШУХРАТЖОН РАВШАН ЎҒЛИ**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТЛАРДА ЛЕСБОХОЛНИНГ  
ЖИГАР ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИ ТИКЛАШДАГИ  
САМАРАДОРЛИГИ**

**14.00.17- Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

<b>Мавланов Шухратжон Равшан ўғли</b> Экспериментал гепатитларда Лесбохолнинг жигар функционал ҳолатини тиклашдаги самарадорлиги.....	3
<b>Мавланов Шухратжон Равшан ўғли</b> Эффективность Лесбохола в коррекции нарушений функционального состояния печени при экспериментальных гепатитах .....	21
<b>Mavlanov Shukhratjon</b> The efficiency of Lesbokhol in correction of the functional condition of liver in experimental hepatitis .....	41
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	45

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАВЛАНОВ ШУХРАТЖОН РАВШАН ЎҒЛИ**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГЕПАТИТЛАРДА ЛЕСБОХОЛНИНГ  
ЖИГАР ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИ ТИКЛАШДАГИ  
САМАРАДОРЛИГИ**

**14.00.17- Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси ўзбекистон республикаси вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги олий аттестация комиссиясида в2017.3.phd/tib282 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyounet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Раҳманов Алишер Худайбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:**

**Аминов Салахитдин Джураевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Хушбақтова Зайнаб Абдурахмановна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент Тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.Tib.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс (99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент Тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ҳқув бино «б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_куни тарқатилди.  
(2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г.Гадаев**

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

**Б.Х.Шагазатова**

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

**А.В.Якубов**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Бутун Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра «2015 йилда вирусли гепатитлар бутун дунё бўйича 1,34 миллион одамнинг ўлимига сабабчи бўлган»<sup>1</sup>. Вирусли гепатитлар келтириб чиқарган ўлимлар сони йилдан йилга кўпайиб бормоқда. Сурункали равишда алкоголь қабул қилиш ташхиси билан госпитализация қилинган беморларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатганки, жигар биопсияси ўтказилганда, уларнинг 44,9% стеатоз, 34,4% алкогольли гепатит ва 10,2% жигар циррози аниқланган. «Тахминан 1000 тага яқин дори воситалари гепатитлар ривожланишига сабаб бўлиши мумкин, улардан 200 тадан кўпроғи эса гепатотоксик таъсирга эга. Бутун дунё бўйича дори воситалари сабаб бўлган гепатитлар билан касалланишни йиллик кўрсаткичи 100000 аҳолига 13,9-24,0 ташкил этади. АҚШ да ўткир жигар етишмовчилигига энг кўп дори воситалари сабаб бўлган. Кореяда эса, университет клиникаси маълумотларига кўра, касалланишни йиллик кўрсаткичи 12/100000 кишини ташкил этади»<sup>1</sup>.

Жаҳонда гепатобилиар тизим хасталиklarини ташхислаш ва даволаш усуллари тақомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Гепатобилиар тизим хасталиklarини фармакологик воситалар ёрдамида даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан ушбу хасталиklarдан келиб чиқаётган асоратлар кўрсаткичи юқориликча қолмоқда. Маълумки, «доривор ўсимликлар орагнизмнинг хасталиklar натижасида келиб чиққан турли хил физиологик бузилишларни бартараф этиш хоссасига эгадирлар»<sup>2</sup>. Бу борада синтетик дори воситаларига нисбатан организмга ножўя таъсири кам бўлган, доривор ўсимликлар асосида тайёрланган янги дори воситаларини яратиш, фармакологик хоссаларини ўрганиш ва амалиётга тадбиқ қилиш фармакологиянинг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишда, аҳоли орасида турли касалликларини эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган дастурларни амалга оширишда кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда, натижада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш бўйича ижобий самараларга эришилмоқда. Аммо, ушбу эришилаётган ютуқларга қарамасдан соғлиқни сақлаш тизимида ҳал этилиши лозим бўлган бир қатор муаммолар мавжуд бўлиб, улар орасида гепатобилиар тизим хасталиklarини даволаш ва асоратлар ривожланишини олдини олиш муҳим аҳамиятга эга. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори

<sup>1</sup> Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization.-2017.-68pp.

<sup>2</sup> Stickel F., Hellerbrand C. Herbs to treat liver diseases: More than placebo?//Clinical Liver disease.-2015.-Vol.6, №6.- P.136-138.

воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш...»<sup>3</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада жигар хасталиklarини даволаш учун маҳаллий хом-ашёлар асосида тайёрланган, импорт ўрнини босувчи юқори самарадор дори воситаларини яратиш ва амалиётга кенг тадбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»даги ПҚ-3071-сонли қарорлари ҳамда мазкур 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.** Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Доривор ўсимликларни жигар касалликларида иммунологик бўзилишларига таъсирини ўрганиш бўйича изланишлар ўтказилаёпти (Balaban Y. N., Seylan Aka, Ufuk Koca-Caliskan, 2017), сурункали гепатитлар ва жигар циррозини даволаш учун потенциал дори воситаларини доривор ўсимликлар орасидан излаш (Nor Aziyah Mat-Rahim, Tong-Hye Lim, Nur-Asyura Nor-Amdan et al. 2017), доривор ўсимликлар дунёси орасидан дорилар таъсирида чақирилган гепатитларни даволаш учун воситалар қўллаш самарадорлиги (Talib Hussain, Gehad M. Subaiea, Hina Firdous, 2018), алкоғолли гепатитларни даволашда доривор ўсимликлар экстрактини таъсирини ўрганиш (Huang Q-H, Xu L-Q, Liu Y-H, et al. 2017), вирусли гепатитларни даволашда доривор ўсимликлар таъсирини молекуляр механизмларини ўрганиш (Varma S. R., Sundaram R., Gopumadhavan S., 2013), экспериментал гепатитларда доривор ўсимликларни жигарни ҳимояловчи таъсирини яллиғланишга қарши таъсир билан ўзаро боғлиқлиги (Fernández-Martínez, Eduardo et al., 2017), доривор ўсимликларни вирусли гепатит С даволашдаги роли (Elsebai M. F., Koutsoudakis G., Saludes V. et al., 2016), экспериментда ноалкоғол стеатогепатоз даволашда доривор ўсимликларни роли ўрганилган (Takahashi Y., Sugimoto K., Soejima Y. et al. 2015).

Шунингдек Республикамизда ушбу патологиянинг муаммоларини ечиш бўйича бир қатор экспериментал изланишлар олиб борилмоқда (Ҳакимов З.З. ва бошқ., 2017). Маҳаллий хом-ашёдан тайёрланган ўсимлик препаратлари флоралин, танацехолни екпериментда жигарни алкоғолли зараланишида самарадорлиги ўрганилган (Сыров В.Н, Юсупова С.М., 2008). Токсик гепатитда гепатин ва «БХ йиғмасини» сафро ҳайдовчи таъсири ўрганилган (Тулаганов

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикасини Президентининг 2017 йил 7 февралдаги 2017-2021 йилларда «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

Р.Т., 2008). Шунингдек, интерферон индуктори- цеагрипни гепато-билиар тизимга таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб бориляпти (Хакимов З.З., Махмудов С.С., 2018).

Жигар хасталикларини даволаш учун янги самарали препаратларни яратишда доривор ўсимликлар бебаҳо манбаъа ҳисобланади. Бундан ташқари, доривор ўсимликлар инсон организмга кам зарарли, минимал ножўя таъсирга эгаллиги билан бошқа турдаги дори воситаларидан устун туради. Доривор ўсимликларни самарадолиги ва хавфсизлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар жигарнинг турли хасталикларини самарали даволаш учун қўлланиладиган воситалар арсеналини тўлдириш имконини беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот режасига мос холда АДСС 15.27.6 «Маҳаллий доривор ўсимликлар йиғмасидан янги гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи восита яратиш» (2015-2017 й.) доирасида амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** доривор ўсимликлар - дала чой (*Hipericum scabrum* L.), кийик ўти (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), алқор ўти (*Mediizia macrophylla*) ва ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизи йиғмаси курук экстрактини жигарнинг ўткир ва сурункали хасталикларини турли моделларида жигарнинг функционал ҳолатига таъсирини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

скрининг тадқиқотларда сафро ҳайдовчи фаоллиги бўйича кўпроқ самарадор ва истиқболли экстракт композициясини ажратиб олиш;

курук экстракт Лесбохолни ўткир ва сурункали захарлилигини баҳолаш;

ўткир токсик гепатитда Лесбохолни жигарнинг сафро ажратиш фаолияти жадаллигига ва ферментлар фаолилигига таъсирини таҳлил қилиш, шунингдек унинг энг самарадор дозасини аниқлаш;

ўткир токсик гепатитда Лесбохолни липидларни перекисли оксидланиш жараёнига, цитоллиз, оксил ва углевод алмашинуви кўрсаткичлари таъсирига баҳо бериш;

жигарнинг турли хил шикастланишида унинг функционал ҳолати бузилишларини бартараф этишда Лесбохолнинг самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида тажриба ҳайвонлари бўлиб, 450 та жинсий етилган зотсиз оқ каламушлар, 60 та оқ сичқонлар ва улардан 21 та Шиншилла зотли қуёнлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети.** Доривор ўсимликлардан тайёрланган курук экстрактлар композицияси, сафро, периферик қон, қон зардоби, ички аъзолар тўқималари намуналари ва Лесбохолни тажрибада тиббий биологик хавфсизлигини баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини амалга оширишда фармако-токсикологик, биокимёвий, морфологик, фармакодинамик ва фармакокинетик усулари ва шунингдек статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи ўсимликлардан ажратилган қуруқ экстрактни сафро ҳайдаш хусусияти мавжудлиги ва самарадорлик даражаси аниқланган;

доривор ўсимликлар- дала чой (*Hipericum scabrum* L.), кийик ўти (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), алқор ўти (*Mediizia macrophylla*) ва ширинмия (*Glycyrhiza glabra* L.) илдизи йиғмасидан ажратилган қуруқ экстракт машҳур дори воситаси ЛИВ-52 дан кўра кўпроқ сафро ҳайдовчи таъсирга эга эканлиги аниқланган;

жигарни ўткир зарарланишини турли тажриба моделларида, Лесбохол гепатоцитларда моддалар алманишувини асосий турларини тикловчи, липидларни перекисли оксидланиши жадаллигини сусайтирувчи, цитоллиз ва холестазни йўқотувчи таъсири, шунингдек сафро ва унинг кимёвий таркиби секрециясини стимуллаши ва жигарда метаболизмга учровчи препаратларни фармакодинамикасини тиклаши аниқланган;

илк бор Лесбохолни ўткир ва сурункали захарлилиги бўйича ўтказилган токсикологик тадқиқотларда унинг зарарсизлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

маҳаллий ўсимликлар йиғмасидан тайёрланган композициянинг қуруқ экстракти бўлган - Лесбохолни сафро ҳайдовчи фаоллиги, унинг самарадор дозаси экспериментал жониворларда аниқланган;

Лесбохол зарарсиз модда эканлиги исботланган;

тадқиқот натижалари Лесбохолни ўткир ва сурункали жигар хасталикларини даволашда самардор дори воситаси эканлиги исботланган;

таклиф қилинаётган маҳаллий хом ашёдан тайёрланган қуруқ экстракт импорт қилинаётган аналоглардан 3 марта арзонроқ, бу эса тадқиқотнинг охириги маҳсулоти юқори иқтисодий самарадорликка эга эканлигини кўрсатилган;

Лесбохолни антиоксидантлик хоссаси, зардоб ферментлари фаоллигини сусайтириши, жигарда углевод ва ёғ алмашинувини яхшилаши, шунингдек жигарни детоксикациялаш фаолиятини кучайтириши исботланган;

маҳаллий ўсимликлар йиғмасидан тайёрланган қуруқ экстракт Лесбохолни тадқиқ қилишдан олинган натижалар жигарнинг ўткир ва сурункали патологияларини даволаш учун келажаги порлоқ дори воситаларини яратиш учун янги имониятлар очиб бериш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** экспериментал изланишларда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонларининг сонининг етарлилиги, фармако-токсикологик, биокимёвий, фармакодинамик, фармакокинетик, гистоморфологик, статистик усуллар мос қўлланилганлиги ва асосланганлиги, шунингдек, олинган натижалар сафро ҳайдовчи самарадорлиги бўйича хорижий препаратга таққослангани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор гепатитнинг турли экспериментал моделларида маҳаллий доривор ўсимликлар асосида



тайёрланган куруқ экстракт - Лесбохолнинг сафро ҳайдовчи фаоллиги кенг қўлланиладиган ЛИВ-52 билан қиёсий ўрганилди. Лесбохолни яққол сафро ҳайдовчи фаолликка эга эканлиги экспериментал исботланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ушбу маҳаллий хом-ашёдан тайёрланган дори воситасини тиббиёт амалиётида сафро ҳайдовчи дори воситаси сифатида ишлаб чиқариш ва қўллашга имкон беради.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Тажрибавий гепатитларда Лесбохолни самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий натижалар асосида:

«Сафро ҳайдовчи восита»сига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05334 11.01.2017 й.). Натижада доривор ўсимликлар - дала чой (*Hipericum scabrum* L.), кийик ўти (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), алқор ўти (*Mediazia macrophylla*) ва ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизи йиғмасидан ажратилган куруқ экстракт жигарни ўткир ва сурункали жароҳатланишида специфик фаоллик намоён қилиши аниқланган;

тадқиқот натижалари Тошкент тиббиёт академиясининг олий ўқув юртлариаро илмий текшириш лабораторияси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 19 июндаги 8Н-д/149-сон маълумотномаси). Натижада маҳаллий хом ашёдан тайёрланган куруқ экстракт импорт қилинаётган аналоглардан арзонроқ бўлишига, тадқиқотнинг охириги маҳсулоти юқори иқтисодий самарадорликка эга бўлишига имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий халқаро иштирок билан анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, шундан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган. 1 ихторо учун патент олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган текширувнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технолгогияларининг устивор йўналишларинга мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тўзилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Замонавий гепатопротекторлар ва сафро ҳайдовчи воситалар**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар

асосида жигар хасталикларини фармакотерапияси ва дори воситалари ёрдамида даволашнинг замонавий муаммолари чуқур таҳлил қилинган. Турли хил этиологияли жигар хасталиклари билан дунёда касалланиш кўрсаткичлари ҳолати ва янги дори воситаларини яратиш ва ишлаб чиқаришда доривор ўсимликларни ўрни ҳақида илмий-амалий маълумотлар берилган.

Янги самарадор, арзон, қимматбаҳо импорт препаратларини ўрнини боса оладиган миллий дори воситаларини амалий тиббиётга тадбиқ қилиш мақсадида уларнинг фармакологик ва токсикологик хусусиятларини ўрганишни муҳимлиги илмий асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Изланишларнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларининг тавсифи келтирилган бўлиб, унда тажрибалар 450 та тана вазни 170-210 г булган оқ зотсиз эркак каламушлар, вазни 18-22 г булган 60 та оқ сичқонлар ва 21 та Шиншилла зотли вазни 2500-3000 г булган қуёнларда ўтказилган. Ўткир токсик гепатит (ЎТГ) моделлари: ўткир тетрахлорметанли ( $CCl_4$ ) гепатит жониворларга 50%ли ёғли эритмасини 0,5 мл 100 г тана вазнига 4 кун давомида тери остига юбориш орқали чақирилди, жигарни дори воситасида шикастланиши тетрациклинни ошқозонга 500 мг/кг дозада 5 кун давомида юбориш орқали моделлаштрилди, алкоғолли гепатит 40% этанол эритмасини 21 кун давомида 0,7 мл 100 г тана вазнига оғиз орқали кунига 1 мартаба юбориш ёрдамида чақирилди, жигарни гелиотриндан ўткир зарарланиш модели янги тайёрланган алкалоид эритмасини тери остига 250 мг/кг дозада бир марта юбориш орқали ҳосил қилинди, шунингдек сурункали гепатит модели гелиотрин эритмасини 5 мг/100 г дозада тери остига ҳафтада бир марта 6 ҳафта давомида юбориш орқали чақирилди.

Лесбоҳолни ўткир заҳарлилиги иккала жинсдаги оқ сичқонларда қуруқ экстрактни ошқозонга 1000, 2000, 3000, 5000, 8000 ва 10000 мг/кг дозада юбориш орқали ўрганилди. Бунда, жониворларнинг умумий ҳолати 14 кун давомида кузатилди. Қуруқ экстрактни сурункали заҳарлилигини ўрганиш учун оқ каламушларга (суткада бир марта овқат беришдан олдин) 25 (ўртача терапевтик доза), 250 ва 500 мг/кг дозада 2 ой давомида меъдага юборилди, охириги марта юборилгандан эртаси куни ҳамма гуруҳ жониворларини гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлари ва ички аъзоларни морфологик тузилиши ўрганилди.

Жигарни заҳарларни парчалаш (детоксикация) фаолияти тест-препаратлар бўлмиш этаминал ва хлоралгидрат воситасида ўтказилган тажриба натижаларига кўра баҳоланди. Бунда, лаборатория жониворларига этаминал натрий 40 мг/кг ва хлоралгидратни 300 мг/кг дозада қорин бўшлиғига юбориш орқали чақирилган «ёнбош ҳолати» давомийлиги қараб баҳо берилди. Гепатоцит монооксигеназа фермент системасининг (МОС) фаоллиги амалиётда кенг қўлланувчи «антипирин синамаси» воситасида аниқланди. Антипиринни фармакокинетикасига (ФК) баҳо бериш учун антипиринни янги тайёрланган сувли эритмасини вена ичига 25 мг/кг дозада юборилди. Сўнгра, бўйинтуруқ венасидан 30 мин, 120 мин ва 240 мин ўтгандан кейин олинган қон зардобиди спектрофотометрик усулда антипирин концентрацияси аниқланди. Ярим элиминация даври  $T_{1/2}$ , эхтимолий таксимланиш ҳажми ( $aVd$ ), препаратни

метаболик клиренси (MCR), препаратни элиминация константаси ( $k_{el}$ ), фармакокинетика эгри чизиги остидаги майдон юзаси (AUC) ҳисобланди.

Қон зардобидаги аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), ишқорий фосфотаза (ИФ) ва гамма глутаматтрансфераза (ГГТ) ферментлари фаоллиги, билирубин, умумий оқсил ва альбумин миқдори фотометрик усулда яримавтомат биокимёвий анализаторда Mindray (China, 2014 г) Human (Германия) ва Cypress diagnostics (Бельгия) фирмалари тест жамламалари ёрдамида, шунингдек сафрони кимёвий таркиби (сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубин), қондаги малондеальдегиди (МДА) миқдори, жигардаги гликоген миқдори биокимёвий усуллар ёрдамида аниқланди. Олинган натижаларни статистик ишлов беришда таҳлил қилишнинг компьютер дастурлари қўллаган ҳолда амалга оширилган бўлиб, унда ўртача арифметик киймат (М), ўртача квадрат оғиш ( $\delta$ ), стандарт хатолик (m), нисбий катталиқ (частота %) катталиқларини ҳисоблаш йўли билан амалга оширилди. Статистик белгиларни ўзгариши  $P < 0,05$  бўлганда ишончли даражани қабул қилди.

Диссертациянинг «**Лесбохолни ўткир тетрахлорметанли гепатит сафро секретияси ва унинг асосий таркибига таъсири**» деб номланган учинчи бобида доривор ўсимликлар - даладой, кийик ути, алкор ути ва ширинмия илдизи турли хил нисбатдаги композицияларини: 1,25:1,0:1,25:1,5 (А), 1,0:1,0:1,0:1,0 (Б), 1,25:1,25:1,25:1,0 (В) и 1,25:1,0:1,5:1,25 (Г) ўткир гепатит моделида сафро хайдаш ва гепатопротекторлик хусусиятларини ўрганиш бўйича тажрибилар натижалари баён этилган.

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики (1-жадвал),  $CCl_4$  билан чақирилган ўткир гепатитда жигарни экскретор фаолияти сезиларли сусаяди. Охириги марта  $CCl_4$  юборилгандан уч кун ўтиб 4 соат давомида ажралган сафро 59%, жигар таркибидаги гликоген миқдори-52,4% интакт гуруҳга нисбатан статистик ишонарли даражада камайган, АлАт ферменти фаоллиги эса 290% ошганлиги қайд этилди.

Доривор ўсимликлар турли хил нисбатдаги йиғмасининг куруқ экстрактлари билан даволагандан сўнг жигарнинг сусайган функционал ҳолати сезиларли тикланган. Таркибида доривор ўсимликларни А, Б, В ва Г нисбатда сақловчи куруқ экстрактлар композицияларини 3 кун давомида 50 мг/кг дозада юборганда сафро ажралиши тезлиги назорат гуруҳга нисбатан мос равишда- 55,9%, 72,9%, 66,1% ва 91,5%, жигардаги гликоген миқдори эса- 54,0%, 62,6%, 59,6% ва 86,0% ортган. АлАТ фаоллиги эса даволанмаган гуруҳга нисбатан 52,7%, 46,8%, 48,2% ва 52,9% пасайган.

Шундай қилиб, куруқ экстрактлар таркибидаги доривор ўсимликларни нисбатини ўзгартириш орқали гепатоцитларни жароҳатланишини бартараф этувчи таъсирини бир канча орттирди. Энг юқори фаоллик таркибида доривор ўсимликларни 1,25:1,0:1,25:1,5 нисбатда сақловчи Г композицияни (шартли равишда Лесбохол деб номланган) қўллаганда кузатилди.

1- жадвал

**Қурук экстрактларнинг гепатитли жониворларда сафро ажралиши, АЛАТ ферменти фаоллиги ва жигардаги гликоген миқдори таъсири (M±m)**

Гуруҳлар, экстрактдаги ўсимликлар нисбати	Кўрсаткичлар		
	Сафро, мл	АЛАТ, Ед/л	Гликоген, г%
Интакт	1,44±0,07	39,0±1,9	5,06±0,43
Назорат	0,59±0,04*	152,2±10,0*	2,65±0,42*
1,0:1,0:1,0:1,0 (А)	0,92±0,05* а	73,5±3,0 * а	4,08±0,33 <sup>а</sup>
1,25:1,25:1,25:1,0 (Б)	1,02±0,05* а	81,0±1,5* а	4,31±0,32 <sup>а</sup>
1,25:1,0:1,5:1,25 (В)	0,98±0,04* а	78,8±4,4* а	4,23±0,28 <sup>а</sup>
1,25:1,0:1,25:1,5 (Г)	1,13±0,09 а	71,7±2,8*, <sup>а</sup>	4,93±0,15 <sup>а</sup>

Изох: \*- фарқлар интакт гуруҳига нисбатан аҳамиятли (P< 0,05);

<sup>а</sup> - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (P< 0,05).

Лесбохолни самарадор дозасини аниқлаш бўйича ўтказилган тажрибалар натижалари шуни кўрсатдики, СС<sub>4</sub> воситасида чақирилган ўткир гепатитда жигарнинг экскретор фаолияти сезилари бўзилади, унинг даражаси тажриба ўтказилиш муддатига боғлиқ. Лесбохолни уч кун давомида 10, 25 ва 50 мг/кг дозада меъдага юборилганда ажратилган сафро миқдори даволанмаган гуруҳга нисбатан 67,8%, 145,8% ва 91,5% мос равишда ошди, 6 кун даволангандан сўнг эса 19,7%, 96,6% ва 46% ортиклиги аниқланди. Натижалар энг самарали доза 25 мг/кг эканлигини кўрсатди. Сафрони умумий миқдори ошиши билан бир қаторда унинг асосий таркибий қисмларини ҳам ортиши кузатилди. Сафро таркибидаги жавҳарлар, холестерин ва билирубин миқдори Лесбохол билан 3 кун давомида 10 мг/кг дозада даволанганда назорат гуруҳига нисбатан статистик ишонарли даражада 32,1%, 138,5% ва 59%га, 25 мг/кг дозада - 77,9%, 101,5% ва 71,1%га, шунингдек 50 мг/кг дозада эса - 50,6%, 75,97% ва 44,2%га мос равишда ортди (2-жадвал).

Олти кун даволанганда ушбу кўрсаткичлар кўпроқ ошиши аниқланди, яъни даволанмаган жониворларга нисбатан 10 мг/кг дозада- 32,7%, 93,3% ва 68,5%га, 25 мг/кг дозада- 101,6% , 158,3% ва 77,9%га, 50 мг/кг дозада эса- 64,2%, 112,6% ва 81,6%га ошган. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, даволаш муддатини катталаштириш билан препаратнинг ижобий таъсири ортиши кузатилади

Шундай қилиб, Лесбохол жигарнинг ўткир зарарланишида унинг ташқи секрециясига яққол тикловчи таъсир кўрсатади ва сафронинг кимёвий таркибини тиклайди, энг самарали таъсир 25 мг/кг дозада 6 кун давомида қўллаганда кузатилди.

**Лесбохолни ўткир тетрахлорметанли гепатитда сафро ажралиши ва унинг кимёвий таркибига таъсири, (M±m)**

Гуруҳ	Сафро, мл	Сафро жавҳарлари, мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг
Соғлом	1,44±0,07	8,59±0,53	0,309±0,016	112,4±7,5
Назорат (ЎТГ)	<u>0,59±0,04*</u> 0,87±0,06*	<u>3,40±0,29*</u> 4,95±0,31*	<u>0,129±0,012*</u> 0,151±0,011*	<u>60,2±7,0*</u> 61,3±6,4*
ЎТГ+Лесбохол 10 мг/кг	<u>0,99±0,11*,a</u> 1,04±0,06*	<u>4,49±0,66*</u> 6,57±0,32*,a	<u>0,31±0,040<sup>a</sup></u> 0,29±0,035 <sup>a</sup>	<u>103,3±5,1<sup>a</sup></u> 34,0±10,8 <sup>a</sup>
ЎТГ+Лесбохол 25 мг/кг	<u>1,45±0,06<sup>a</sup></u> 1,71±0,09 <sup>a</sup>	<u>6,05±0,41*,a</u> 9,98±0,75 <sup>a</sup>	<u>0,26±0,028<sup>a</sup></u> 0,39±0,035 <sup>a</sup>	<u>102,9±14,4<sup>a</sup></u> 109,1±5,9 <sup>a</sup>
ЎТГ+Лесбохол 50 мг/кг	<u>1,13±0,09*,a</u> 1,27±0,06 <sup>a</sup>	<u>5,12±0,32*,a</u> 8,13±0,38 <sup>a</sup>	<u>0,23±0,029*,a</u> 0,321±0,017 <sup>a</sup>	<u>86,8±11,4</u> 95,7±8,8 <sup>a</sup>

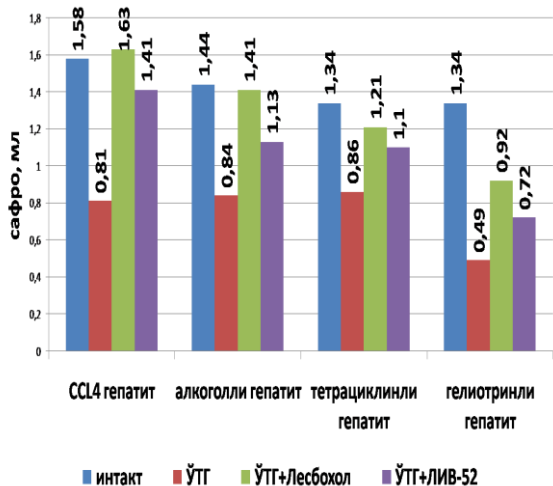
Изоҳ: Сурагда- 3 кун лесбохол қабул қилган гуруҳ маълумотлари;  
махражда- 6 кун лесбохол қабул қилган гуруҳ маълумотлари;  
\*- фарқлар интакт гуруҳига нисбатан аҳамиятли (P < 0,05);  
a - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (P < 0,05).

Диссертациянинг «Лесбохолни каламушларда турли этиологияли токсик гепатитлар кечишига таъсири» деб номланган тўртинчи бобда ўткир ва сурункали гепатит моделларида синалаётган янги дори воситасини жигарнинг ташқи секретор фаолияти ва қон зардобини биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш бўйича ўтказилган тажриба натижалари берилган.

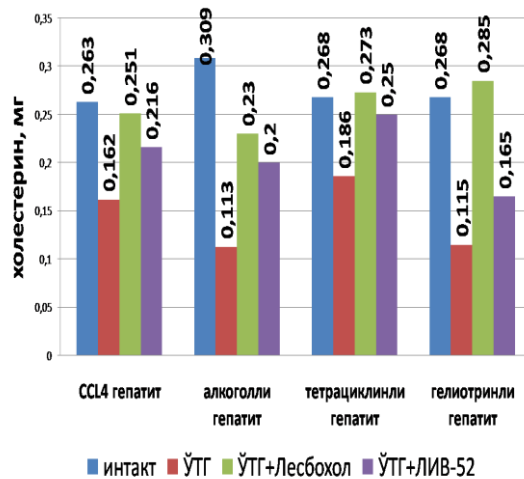
Лесбохолни ўткир CCl<sub>4</sub> гепатит моделида жигарнинг сафро ҳосил қилиш фаолиятига таъсири ЛИВ-52 билан солиштирма жиҳатдан ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики (1-4 расмлар), Лесбохолни 25 мг/кг дозада қўллаганда 4 соат давомида ажралган сафро миқдори даволанмаган жониворларга нисбатан 101,2%, ЛИВ-52 (100 мг/кг) таъсирида эса 74,1%га статистик ишонарли ортган. Даволанмаган гуруҳда ажралган сафро жавҳарлари интакт жониворларга кўра 45,1%га камайган, Лесбохол таъсирида эса назорат гуруҳига нисбатан статистик ишонарли 86,0%га ва ЛИВ-52 қўлланганда 68%га ошганлиги аниқланди. Ўткир токсик гепатитда сафро таркибида холестерин ва билирубин секрецияси 36,7% ва 67,2% пасайди, Лесбохол билан даволанганда кўрсаткичлар назорат гуруҳга солиштирилганда ишонарли 54,9% ва 63,5%, ЛИВ-52 даволанганда эса 25% ва 41,6% ошганлиги аниқланди.

Жигар тетрациклин билан жароҳатланганида унинг сафро ҳосил қилиш функцияси бўзилиш кузатилади. Хусусан, сафро ажралиш тезлиги соғлом жониворлар билан солиштирилганда статистик ишонарли 35,8%га камайиши аниқланди. Бир вақтнинг ўзида сафро таркибида ажратилган сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубин миқдори соғлом жониворларга нисбатан мос равишда

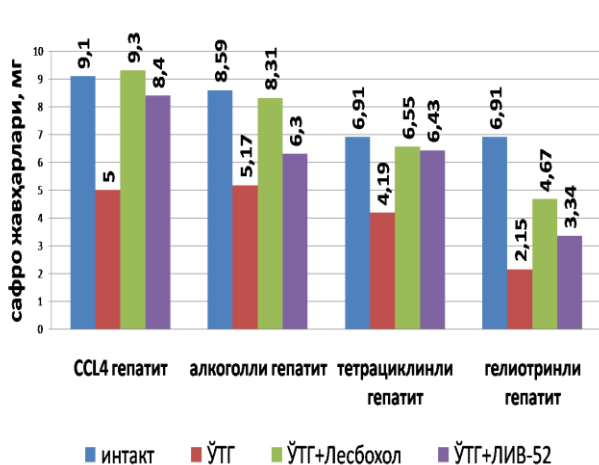
39,4%, 30,6% ва 43,1%га камайиши аниқланди. Олти кун даволангандан сўнг сафро ажралиши статистик ишонарли 40,7% га ошди, бундан ташқари Лесбохол билан даволаш сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубинни мос равишда 56,3%, 46,8% ва 57,2%га ортишига олиб келди. ЛИВ-52 билан 100 мг/кг дозада даволаш назорат гуруҳига нисбатан ажратилган сафро миқдорини 27,9%га, сафро жавҳарларини 53,5% га, холестеринни 34,4%га ва билирубинни 33,5% га ортишига олиб келди (1-4 расмлар).



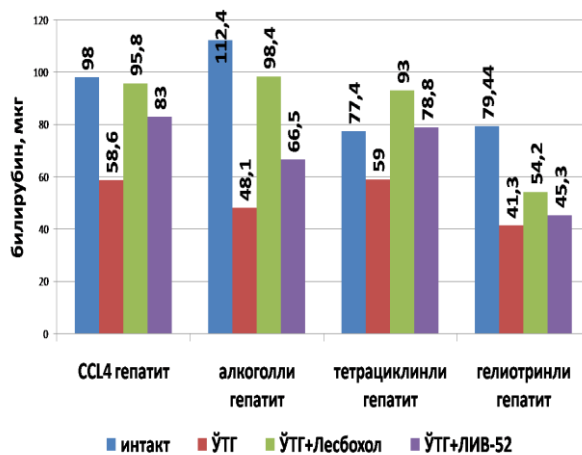
**1-расм.** Лесбохолни сафро ажралиш тезлигига таъсири



**2-расм.** Лесбохолни сафро таркибидаги холестерин миқдорига таъсири



**3-расм.** Лесбохолни сафро таркибидаги сафро жавҳарлари миқдорига таъсири



**4-расм.** Лесбохолни сафро таркибидаги билирубин миқдорига таъсири

Жигарни этанол билан жароҳатланишида, унинг сафро ҳосил қилиш функцияси бузилиши кузатилади. Хусусан, сафро ажратиш соғлом жониворларникига кўра статистик ишонарли 41,7% камайиши аниқланди. Бир вақтнинг ўзида сафро тақибида ажратилган жавҳарлари, холестерин ва билирубин миқдори соғлом жониворларга нисбатан мос равишда 39,8%, 63,4% ва 57,2% га камайиши аниқланди. Олти кун давомида Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволашда сафро ажралиш тезлиги даволанмаган гуруҳга солиштирганда статистик ишонарли 67,9% ва 34,5%га ошди, бундан ташқари Лесбохол билан даволаш сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубинни мос равишда 60,7%,

103,5% ва 104,6% ортишига олиб келди. ЛИВ-52 билан тажрибавий даволаш назорат гуруҳига нисбатан сафро жавҳарлари миқдори 21,9%, холестерин 77,0% га ва билирубин 38,3% га ва 33,5% га ортишига олиб келди. Шунини таъкидлаш лозимки, Лесбохол билан даволаганда олинган натижалар соғлом жониворлар кўрсаткичларида фарқ қилмаганлиги аниқланмади (1-4 расмлар).

Жигарни гелиотрин билан ўткир жароҳатланишида олинган натижалар шунини кўрсатдики (1-4 расмлар), ушбу моделда унинг функционал ҳолати кучли даражада бузилади. Хусусан, сафро ажралиши статистик ишонарли даражада - 63,4%га камайиши аниқланди. Бир вақтнинг ўзида сафро тақибда сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубин мос равишда 68,9%, 57,1% ва 60,2%га камайиши кузатилди. Олти кун давомида Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволангандан сўнг сафро ажратиш даволанмаган гуруҳга кўра статистик ишонарли 87,6% ва 46,9%га ошди. Бундан ташқари Лесбохол билан даволаш сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубинни мос равишда 117,2%, 147,8% ва 31,2% ортишига олиб келди. ЛИВ-52 билан даволаш назорат гуруҳига нисбатан сафро жавҳарлари миқдори 90,7%, холестерин 13,8% га ва билирубин 9,7% га ортишига олиб келди.

Шундай қилиб, турли моддалар воситасида ривожланган ўткир токсик гепатит моделларида жигарнинг ташқи секретор функцияси сезиларли сусаяди, бу эса сафро тақибдаги жавҳарлар, холестерин ва билирубин миқдори камайиши билан намоён бўлади. Лесбохол ЛИВ-52дан фарқли ўларок ушбу бузилишларни самаралироқ бартараф этди ва жигарни функционал ҳолатини яхшироқ тикланишига олиб келади.

Биокимёвий тадқиқотлар натижалари шунини кўрсатдики (3-жадвал), жониворларда токсик гепатитни ривожланиши қон зардобдаги АЛАТ, АсАТ, ИФ ва ГГТ ферментларининг фаоллиги 273,1%, 83,0%, 89,4% ва 53,1% га, умумий ва бевосита билирубинни 82,2% ва 286,5%га мос равишда ошишига, умумий оқсил ва альбуминни эса 20,5% ва 25,4%га камайишига олиб келади. Олинган натижалар  $CCl_4$  билан чақирилган ўткир токсик гепатитда яққол ифодаланган цитоллиз ривожланиши, шунингдек ИФ ошиши билан намоён бўлувчи холестаза ривожланишини кўрсатди.

Лесбохол билан даволаш гиперферментемия, гипербилирубинемия, холестаза даражасини камайтирди, бу эса ИФ фаоллиги назорат гуруҳига нисбатан 37,7%га пасайиши билан ифодаланди. Бундан ташқари гипопротениемия ва гипоальбуминемия сезиларли бартараф этилди. Лесбохол билан даволаш самарадорлиги бўйича ЛИВ-52дан кўра устунроқ эканлиги аниқланди.

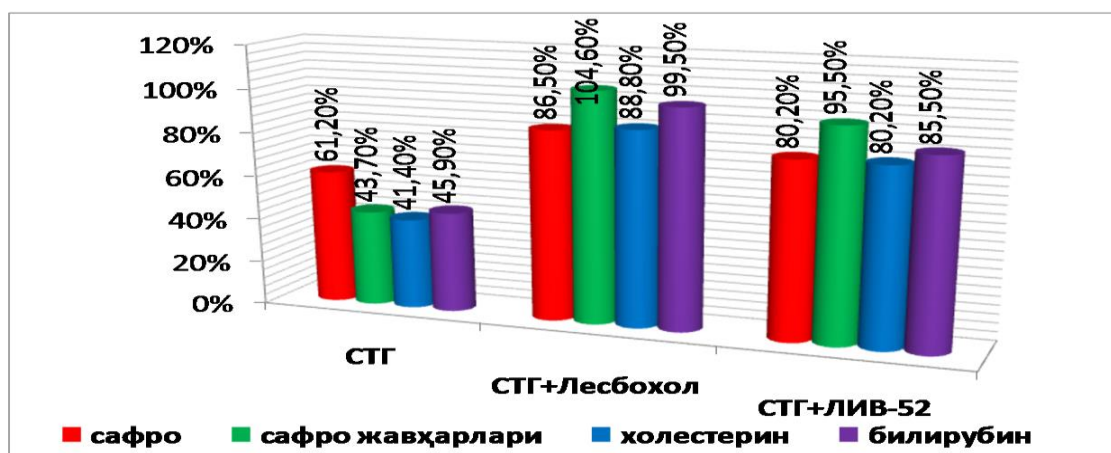
Шундай қилиб, ўткир токсик гепатитни Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволаш қондаги биокимёвий ўзгаришларни: гиперферментемия, гипербилирубинемия ва гипопротениемия даражасини сезиларли бартараф этди, бу эса ўсимлик асосида тайёрланган дори воситаларини юқори даволовчи самарага эга эканлигини кўрсатади. Ушбу тадқиқотлар натижаларига асосланиб шунини ҳулосалаш мумкинки, ҳудди ЛИВ-52ни қўллаш учун кўрсатмаларига мувофиқ равишда Лесбохолни ҳам цитоллиз, холестаза ва гипопротениемия билан кечувчи ўткир жигар хасталикларида қўллашга тавсия этиш мумкин.

Лесбохол ва ЛИВ-52 ни  $CC1_4$  билан чақирилган ўткир гепатитда қони биокимёвий маркерларига таъсири, ( $M \pm m$ )

Кўрсаткич	Кузатув гуруҳи			
	Интакт	Назорат (ЎТГ)	ЎТГ+Лесбохол	ЎТГ+ЛИВ-52
АЛАТ Ед/л	39,0±1,9	145,5±11,8*	45,4±3,8 <sup>a</sup>	51,6±6,1 <sup>a</sup>
АсАТ Ед/л	63,7±3,6	116,6±13,3*	60,9±4,8 <sup>a</sup>	63,1±3,0 <sup>a</sup>
ЩФ Ед/л	327,8±32,1	621,0±53,0*	389,3±32,2 <sup>a</sup>	463,9±19,3 <sup>a</sup>
ГГТ Ед/л	2,60±0,22	3,98±0,38*	2,72±0,15 <sup>a</sup>	2,88±0,21 <sup>a</sup>
Умумий билирубин мкмоль/л	11,8±1,2	21,5±1,5*	14,3±1,5 <sup>a</sup>	15,8±1,6 <sup>a</sup>
бевосита билирубин мкмоль/л	3,7±0,5	14,3±0,5*	3,9±0,4 <sup>a</sup>	5,7±0,9 <sup>a</sup>
билвосита билирубин мкмоль/л	8,1±1,0	7,2±1,3	10,4±1,7	10,1±1,4
Умумий оксил г/л	79,9±2,3	63,5±1,9*	73,3±2,2 <sup>a</sup>	74,7±2,1 <sup>a</sup>
Альбумин г/л	45,7±1,2	34,1±1,1*	42,5±1,3 <sup>a</sup>	39,6±0,9 <sup>a</sup>

Изоҳ : \* - фарқлар интакт гуруҳига нисбатан аҳамиятли ( $P < 0,05$ );  
а- фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли ( $P < 0,05$ ).

Гелиотрин билан чақирилган сурункали токсик гепатитда (СТГ) жигарнинг сафро ажратиш функцияси бузилиши аниқланди. Хусусан, ажратилган сафро микдори статистик ишонарли 38,8%га ва унинг таркибида жавҳарлари, холестерин ва билирубинни соғлом жониворларга нисбатан мос равишда 56,3%, 58,6% ва 54,1%га камайиши аниқланди (5-расм).



5-расм. Лесбохолни сурункали токсик гепатитда жигарнинг ташқи секретор фаолиятига таъсири.

Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволашда сафро ажратиш даволанмаган гуруҳга солиштирганда статистик ишонарли мос равишда 41,5% ва 26,8%га



ошди, бундан ташқари Лесбохол билан даволаш сафро жавҳарлари, холестерин ва билирубинни мос равишда 139,4%, 110,6% ва 116,8%га ортишига олиб келди. ЛИВ-52 билан даволаш эса сафро жавҳарлари миқдорини 102,3%, холестеринни 100,9% га ва билирубин 76,3%га ортишига олиб келди. Лесбохол билан даволаганда сўнг ўрганилаётган кўрсаткичлар соғлом жониворлар кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилмади.

Биокимёвий тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатдики, сурункали токсик гепатит ривожланишида қон зардобиди АлАТ, АсАТ, ИФ фаоллиги ва умумий билирубин миқдорини соғлом гуруҳга нисбатан ишонарли ортишига олиб келди, яъни ушбу кўрсаткичлар мос равишда 81,7±4,6 Ед/л, 123,3±6,7 Ед/л, 23,9±1,4 мкмоль/л ва 533,0±28,1 Ед/л ташқил қилди. Натижалардан кўриниб турибдики, Лесбохол билан даволаш гиперферментемия ва гипербилирубинемияни, шунингдек холестази даражасини бартараф этади, булар эса АлАТ, АсАТ, ИФ фаоллиги ва билирубин миқдорини мос равишда 46,0±3,1 Ед/л, 67,9±4,4 Ед/л, 392,3±14,7 Ед/л и 14,6±1,2 мкмоль/л гача камайишига олиб келади. Шунингдек, ўхшаш самара ЛИВ-52 билан даволанганда ҳам кузатилди, бироқ унинг самараси Лесбохолга нисбатан камроқ ифодаланди.

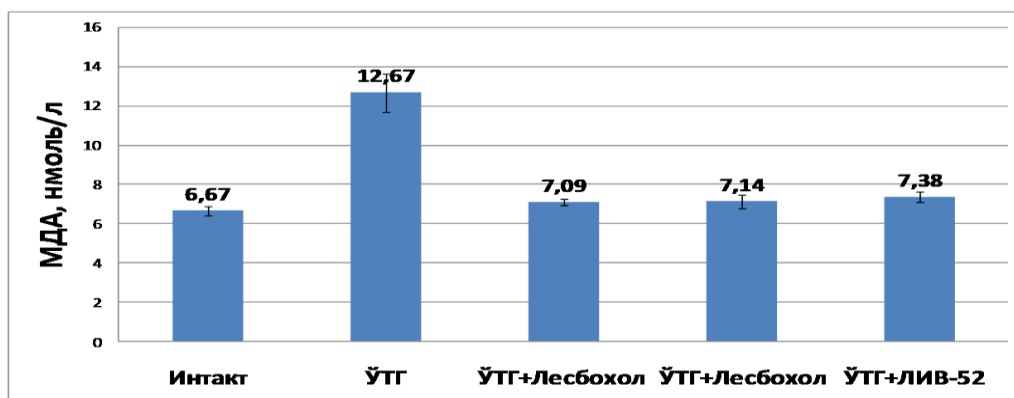
Шундай қилиб, сурункали гелиотринли токсик гепатит жигарнинг ташқи секретор фаолиятини сезиларли сусайишига ва қон зардобиди цитолиз ва холестази кўрсаткичларини ошишига олиб келади. Лесбохол сезиларли равишда нафақат қондаги ферментлар фаоллигини камайтиради, балки жигарнинг сафро ажратиш фаолиятини яққол рағбатлантирди.

Диссертациянинг бешинчи **«Лесбохолни жигарнинг функционал ҳолатини баъзи кўрсаткичларига таъсири»** деб номланган бешинчи бобиди ўткир токсик гепатит моделида ёғларни эркин-радикал оксидланиши жадаллигига, қон зардобидидаги умумий оқсил, альбумин ва умумий холестерин миқдорига таъсири, шунингдек жигарнинг детоксикацияловчи фаолиятига таъсирини ўрганиш бўйича ўтказилган тажрибалар натижалари кўрсатиб ўтилган. СС<sub>4</sub> билан чақирилган ўткир токсик гепатитда МДАни миқдори деярли икки марта ортиши кузатилди (6-расм), бу эса токсик гепатит ривожланиш патогенезида эркин-радикал оксидланиш жараёнлари асосий эканлигини тасдиқлайди. Булардан фарқли ўларок Лесбохол билан 25 ва 50 мг/кг доза ва ЛИВ-52 билан 100 мг/кг дозада даволаганда МДА миқдори қон зардобидида назорат гуруҳга нисбатан мос равишда 44,0%, 43,6% ва 41,7% камайиши аниқланди. Шундай қилиб, ЛИВ-52 ва Лесбохол ўткир токсик гепатитда эркин-радикал жараёнлар жадаллигини сусайтирувчи таъсир кўрсатди, бунда Лесбохол биров бўлса-да, ЛИВ-52дан кўра самаралироқ эканлиги аниқланди.

Тетрахлорметан билан чақирилган ўткир токсик гепатитда статистик ишонарли тарзда қон зардобидида умумий оқсил ва альбуминни 1,28 ва 1,34 марта соғлом гуруҳга нисбатан камайиши кузатилди.

Лесбохол билан ўтказилган тажрибавий фармакотерапияда умумий оқсил ва альбумин миқдорини назорат жониворларга нисбатан 1,15 ва 1,25 марта

ортишига, ЛИВ-52 билан даволаганда эса 1,18 ва 1,16 марта ортишига олиб келди. Уларнинг кўрсаткичлари соғлом хайвон кўрсаткичларига яқинлашди.

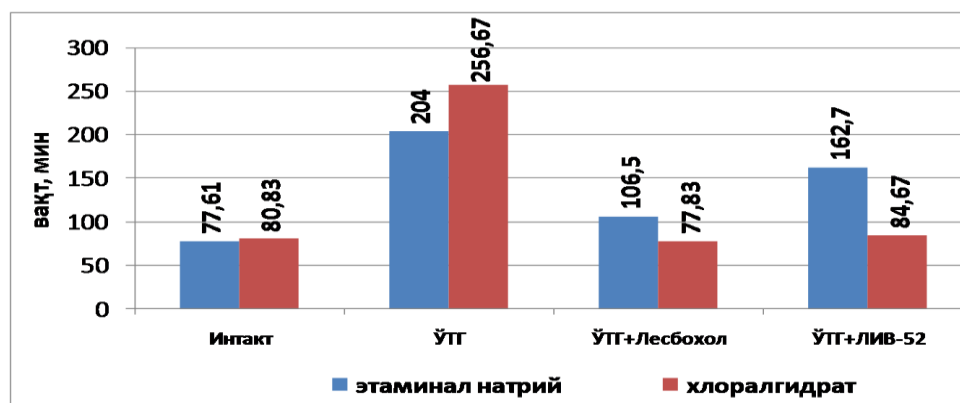


**6-расм.** Лесбохолни ёглари перекисли оксидланиш даражасига таъсири ( $M \pm m$ ).

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўткир токсик гепатитда жониворларда умумий холестерин миқдорини қон зардобидида соғлом гуруҳга нисбатан 28,7% ошишига олиб келди. Лесбохол билан 6 кун давомида даволаш умумий холестеринни назорат жониворларга нисбатан статистик ишонарли 11,7%га камайишига, ЛИВ-52 эса 8,3% камайишига сабаб бўлди.

Шундай қилиб, ЎТГ билан зарарланган жониворларни Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволаш умумий оқсил, альбумин ва умумий холестерин миқдорини тикланишига олиб келади, бу эса жигарни оқсил синтезлаш функцияси ва ёғ алманишуви яхшилангандан далолат беради.

Кейинги тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики,  $CCl_4$  билан чақирилган ўткир гепатодистрофияда жигарда метаболизмга учровчи тест-препаратларининг фармакодинамикасида сезиларли ўзгаришлар юзага келади. Ўткир токсик гепатитли жониворларда этаминал натрий ва хлоралгидрат билан чақирилган уйқу соғлом гуруҳга нисбатан мос равишда 2.6 ва 3.2 марта давомлироқ бўлди (7-расм).



**7-расм.** Лесбохолни этаминал ва хлоралгидратли уйқу давомийлигига ЛИВ-52 билан солиштирма таъсири ( $M \pm m$ ).

Диққатга сазовор ҳолат шундаки, Лесбохол ва ЛИВ-52 билан даволаш этаминал ва хлоралгидратни фармакологик таъсири давомийлигини қисқаришига олиб келди. Лесбохол билан даволанган жониворларда назорат гуруҳга нисбатан уйқу давомийлиги 2,0 ва 3,3 марта, ЛИВ-52 билан

даволанганда эса 1,3 ва 3,0 марта мос равишда статистик ишонарли қисқароқ бўлди.

Шундай қилиб, ўткир гепатодистрофияларда дори воситаларининг биотрансформацияси ва қонъюгацияси жаддалиги сезиларли сусайди, ЛИВ-52 айниқса Лесбохол билан даволаш ушбу бузилишларни бартараф этилиши жигарнинг детоксикациялаш функциясини тикланганлигидан далолат берди.

Жигарнинг монооксигеназа ферментлар тизими экзо- ва эндотоксинлар метаболизми учун асосий жавобгар тизим ҳисобланади. Шунга кўра, жигарни детоксикацияловчи қобилятини *in vivo* шароитда баҳолаш учун антипирин синамаси кенг қўлланилади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики (4-жадвал),  $CCl_4$  билан чақирилган ўткир гепатитда антипиринни фармакокинетикаси сезиларли ўзгаришга учрайди.

#### 4-жадвал

#### Лесбохол ва ЛИВ-52 тетрахлорметанли гепатитда антипирин фармакокинетикасининг баъзи кўрсаткичларига таъсири, ( $M \pm m$ )

Антипирин фармакокинетикасининг кўрсаткичлари	Гуруҳлар			
	Интакт	Назорат (ЎТГ)	ЎТГ + Лесбохол	ЎТГ + ЛИВ-52
$t_{1/2}$ , ч	$2,00 \pm 0,12$	$2,91 \pm 0,18^*$	$2,06 \pm 0,13^{*a}$	$2,55 \pm 0,20^*$
$aVd$ , мл/кг	$1660,2 \pm 169,2$	$1449,5 \pm 61,5$	$1594,3 \pm 67,7$	$1521,6 \pm 40,6$
MCR, мл/кг.ч	$571,9 \pm 41,6$	$350,7 \pm 25,4^*$	$544,1 \pm 38,9^{*a}$	$426,4 \pm 12,81^*$
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	$0,35 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02^*$	$0,34 \pm 0,02^{*a}$	$0,28 \pm 0,03^*$
AUC, мкг/мл.ч	$95,5 \pm 6,7$	$153,3 \pm 11,8^*$	$97,0 \pm 5,8^{*a}$	$126,6 \pm 11,6^*$

Изох: \*- фарқлар интакт гуруҳига нисбатан аҳамиятли ( $P < 0,05$ );

<sup>a</sup> - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли ( $P < 0,05$ ).

Антипириннинг ярим элиминация вақти соғлом жониворларникига кўра 1,45 марта ортиши, метоболик клиренс 38,7% ва элиминация тезлиги қонстантаси эса 31,4%га камайиши аниқланди. Таксимланишнинг эҳтимолий ҳажми бироз камайган, фармакокинетика эгри чизиғи ости майдони эса 60,5% катталашган. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, Лесбохол билан даволаш ярим элиминация вақти ва фармакокинетика эгри чизиғи ости майдони назорат гуруҳ жониворларига солиштирганда 29,2% ва 36,7%га камайди, метоболик клиренс ва элиминация тезлиги қонстантаси мос равишда 55,1% ва 41,7%га ошди.

ЛИВ-52 қўлланганда антипиринни ярим элиминация вақти 12,4%, фармакокинетика эгри чизиғи ости майдони 17,4%га даволанмаган гуруҳга нисбатан камайганлиги, метоболик клиренс, таксимланишнинг эҳтимолий ҳажми ва элиминация қонстантаси кўрсаткичлари мос равишда 21,6%, 5,0% ва 16,7%га баланд бўлганлиги аниқланди.

Демак, ўткир токсик гепатитда антипиринни фармакокинетик кўрсаткичлари сезиларли бузилар экан ва уларни бартараф этишда ЛИВ-52 дан кўра Лесбохол кўпроқ самарадор бўлган. Аҳамиятли томони шундаки,

Лесбохол билан даволаш антипирин фармакокинетикаси бузилишларини бартараф этиб, уларни соғлом жониворлар даражасигача тиклайди.

Диссертациянинг «**Лесбохолни ўткир ва сурункали захарлилигини ўрганиш**» деб номланган олтинчи бобида Лесбохолни ўткир ва сурункали захарлилигини ўрганиш бўйича ўтказилган тажрибалар натижалари келтирилган. Лесбохолни ўткир захарлилиги жинсий етук эркак ва урғочи каламушлар, шунингдек сичқонларга турли дозаларини оғиз орқали юбориб (1000 мг/кг, 2000 мг/кг, 3000 мг/кг, 4000 мг/кг, 5000 мг/кг, 8000 мг/кг ва 10000 мг/кг) ўрганилди. Препарат жониворларда ўлим ривожлантирмади. Демак, Лесбохол амалий захарсиз моддалар гуруҳига мансубдир.

Лесбохол сурункали қўлланганда барча ўрганилган дозаларда (25, 250 ва 500 мг/кг) қонни гематологик, биокимёвий кўрсаткичларига, шунингдек жониворлар аъзо ва тўқималари гистологик структурасига салбий таъсир кўрсатмаганлиги қайд этилди. Шундай қилиб, тажрибада олинган натижалардан шуни хулосалаш мумкинки, Лесбохол такрорий қўлланганда организмга захарли таъсир кўрсатмайди.

## ХУЛОСА

1. Скрининг тадқиқот натижалари доривор ўсимликлар - далачой, кийик ўти, алқор ўти ва ширинмия илдизидан олинган куруқ экстрактлар турли нисбатларда жигарнинг сафро ҳосил қилиш ва сафро ажратиш фаолиятига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади. Ўрганилган композициялар орасида шартли равишда- Лесбохол деб номланган куруқ экстракт энг самарали таъсирга эга.

2. Тетрахлорметан, гелиотрин, тетрациклин ва алкохол билан жигарни ўткир жароҳатланишида, Лесбохол жигарнинг функционал ҳолатига ЛИВ-52дан кўра самаралироқ тикловчи таъсир кўрсатади, бу эса жигарнинг экскретор функцияси ва сафрони кимёвий таркиби тикланишида намоён бўлади.

3. Лесбохол жигарни детоксикацияловчи фаолияти бўзилишларини бартараф этади, бу эса тест-препаратларни биотрансформацияси ва қонъюгацияси жараёнлари жадалашиши билан ифодаланади. Ушбу таъсири бўйича у ЛИВ-52 дан устун туради.

4. Лесбохол экспериментал ўткир гепатитда цитолитик ва холестатик синдромини бартараф этади, бу эса гиперферментемия ва гипербилирубинемия даражасини пасайишида ўз ифодасини топган.

5. Жигарининг ўткир жароҳатланишида Лесбохол кондаги малондиальдегиди миқдорини пасайтиради, жигарда гликоген ҳосил қилиш, детоксикациялаш ва қонъюгациялаш функцияларини оширади.

6. Лесбохол захарли эмас, катта фармакологик кенгликка эга ва даволаш учун янги сафро ҳайдовчи восита сифатида тавсия берилиши мумкин.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**МАВЛАНОВ ШУХРАТЖОН РАВШАН УГЛИ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕСБОХОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТАХ**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.PhD/Tib282.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета и информационно-образовательного портала «ZiyoNet» по адресу: [www.ziyo.net/uz](http://www.ziyo.net/uz)

**Научный руководитель:** **Рахманов Алишер Худайбердиевич**  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

**Официальные оппоненты:** **Аминов Салахитдин Джураевич**  
доктор медицинских наук  
**Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентский фармацевтический институт**

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного Разового совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби - 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года).

**А. Г. Гадаев**  
Председатель разового научного совета  
по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**Б. Х. Шагазатова**  
Ученый секретарь разового научного  
совета по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**А. В. Якубов**  
Председатель разового научного  
семинара при разовом научном совете по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения «в 2015 году вирусный гепатит был причиной 1,34 миллиона смертей во всем мире. Число смертей, вызванным вирусным гепатитом, увеличивается год за годом»<sup>1</sup>. В исследованиях, изучающих госпитализированных злоупотребляющих алкоголь в биопсиях печени выявлялся у 44,9% пациентов стеатоз, у 34,4% алкогольный гепатит, у 10,2% больных цирроз печени. «Приблизительно 1000 наименований лекарств может быть причиной лекарственного гепатита, более 200 из которых потенциально гепатотоксичны. Во всем мире, годовой показатель коэффициента заболеваемости лекарственным гепатитом составляет 13,9-24,0 на 100000 жителей. Лекарственный гепатит является самой частой причиной острой печеночной недостаточности в США. В Корее, годовой показатель заболеваемости, по данным университетской клиники составляет 12/100000 человек в год»<sup>1</sup>.

Во всем мире выполняется ряд научно-исследовательских работ для оптимизации методов диагностики и лечения заболевания гепатобилиарной системы. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболеваний гепатобилиарной системы фармакологическими средствами, показатели развития осложнений от патологии остаются высокими. Известно, что «лекарственные растения нормализуют физиологические функции организма, которые нарушены вследствие различных заболеваний»<sup>2</sup>. В этом аспекте, создание новых лекарственных средств растительного происхождения, имеющие меньше побочных эффектов, чем синтетические препараты, изучение фармакологических свойств и внедрение их в практику является одной из актуальных задач фармакологии.

В нашей стране проводятся коренные, широкомасштабные преобразования системы здравоохранения, посвященные ранней диагностике, лечению и сокращению осложнений заболеваний, в результате которых получены определенные положительные результаты по улучшению качества медицинской услуги населению. Однако, несмотря на полученные положительные результаты, в этой сфере имеется ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важным являются лечение и профилактика развития различных осложнений заболеваний гепатобилиарной системы. В соответствии со Стратегией действия по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы для поднятия на новый уровень определены важные задачи «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и

---

<sup>1</sup>Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization.-2017.-68pp

<sup>2</sup>Stickel F., Hellerbrand C. Herbs to treat liver diseases: More than placebo?//Clinical Liver disease.-2015.-Vol.6, №6.-P.136-138.

изделиями медицинского назначения»<sup>3</sup>, направленные на улучшение медицинских услуг, предоставляемых населению. В этом направлении, создание и внедрение в практику высокоэффективных, импортозамещающих средств на основе местных лекарственных растений имеет важное значение для лечения заболевания печени.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования 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.** Проводится изучение влияния лекарственных растений на иммунологические нарушения при заболеваниях печени (Balaban Y. N., Ceylan Aka, Ufuk Koca-Caliskan, 2017), поиск потенциальных лекарственных растений для лечения хронических гепатитов и цирроза печени (Nor Aziyah Mat-Rahim, Tong-Hye Lim, Nur-Asyura Nor-Amdan et al., 2017), эффективность применения средств из растительного мира при лечении лекарственных гепатитов (Talib Hussain, Gehad M. Subaiea, Hina Firdous, 2018), изучение влияния экстрактов из лекарственных растений для лечения алкогольного гепатита (Huang Q-H, Xu L-Q, Liu Y-H, et al., 2017), изучение молекулярных механизмов лекарственных растений при лечении гепатитов вирусной этиологии (Varma S. R., Sundaram R., Gopumadhavan S., 2013), связь противовоспалительной активности лекарственных растений с гепатозащитными свойствами при экспериментальных гепатитах (Fernández-Martínez, Eduardo et al., 2017), роль растительных препаратов при лечении вирусного гепатита С (Elsebai M. F., Koutsoudakis G., Saludes V. et al., 2016), роль лекарственных растений для лечения неалкогольного стеатогепатоза в эксперименте (Takahashi Y., Sugimoto K., Soejima Y. et al., 2015).

Для решения проблем этих патологий, в Узбекистане также проводится ряд экспериментальных исследований (Хакимов З.З. и соавт., 2017). Изучены растительные препараты из местного сырья флоралин, танацехол при алкогольном поражении печени в эксперименте (Сыров В.Н, Юсупова С.М., 2008). Изучены желчегонное действие препарата «гепатин» и «сбора БХ» при токсическом гепатите (Тулаганов Р.Т., 2008). Проводятся исследования по

---

<sup>3</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по пяти приоритетными направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».



изучению влияния целагрипа-индуктора интерферона на гепато-билиарную систему (Хакимов З.З., Файзиева З.Т., Махмудов С.С., 2017).

Лекарственные растения являются жизненно важным источником потенциально полезных новых соединений для разработки эффективных препаратов для борьбы с проблемами заболевания печени. Кроме того, растительные продукты имеют преимущества: более доступны и приемлемы, совместимы с организмом человека и имеют минимальные побочные эффекты. Комплексные научные исследования по изучению безопасности и эффективности лекарственных растений дают возможность пополнить арсенал средств для эффективного лечения различных заболеваний печени.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии АДСС 15.27.6 «Разработка нового гепатопротекторного и желчегонного препарата из сбора местных лекарственных растений» (2015-2017 гг.).

**Цель исследования** заключается в изучении специфической активности сухого экстракта из сбора лекарственных растений зверобоя шероховатистого (*Hypericum scabrum* L.), зизифоры цветоножечной (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), медиазии крупнолистной (*Mediizia macrophylla*) и солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) на функциональное состояние печени при различных моделях острого и хронического токсического поражения.

**Задачи исследования:**

выявить наиболее эффективную и перспективную композицию экстракта с желчегонной активностью в скрининговых исследованиях;

оценить острую и хроническую токсичность сухого экстракта Лесбохол;

изучить влияние Лесбохол на интенсивность желчевыделительной функции печени и активность ферментов, а также установить наиболее эффективную его дозу при остром токсическом гепатите;

оценить влияние Лесбохол на процессы перекисного окисления липидов, цитолиза, показатели белкового и углеводного обмена в печени при остром гепатите;

определить эффективность Лесбохол в коррекции нарушений функционального состояния печени при различных её поражениях.

**Объектом исследования** явились экспериментальные животные - 450 половозрелые белые крысы массой тела 160-220 г, 60 белые мыши массой тела 18-22 г и 21 кроликов породы Шиншилла массой тела 2500-3000 г.

**Предметом исследования** явилась композиция сухих экстрактов из лекарственных растений, образцы желчи, периферической крови, сыворотки крови, тканей внутренних органов и материалы оценки медико-биологической безопасности Лесбохола в эксперименте.

**Методы исследования:** в работе были использованы фармако-токсикологические, биохимические, гистоморфологические, фармакодинамические, фармакокинетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые проведено изучение сухого экстракта, выделенного из флоры Узбекистана, на наличие и выраженность у них желчегонной активности.

выявлено, что сухой экстракт, выделенный из растений – зверобоя шероховатистого (*Hypericum scabrum* L.), зизифоры цветоножечной (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), медиазии крупнолистной (*Mediizia macrophylla*) и солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), оказывает наиболее выраженное желчегонное действие по сравнению с известным лекарственным средством ЛИВ-52;

впервые на различных экспериментальных моделях острых поражений печени установлено, что Лесбохол оказывает фармакокорректирующее действие на все основные виды обмена веществ в гепатоцитах, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, устраняет явления цитолиза и холестаза, а также фармакодинамику препаратов, метаболизирующихся в печени, стимулирует секрецию желчи и ее химический состав;

впервые установлена безвредность Лесбохола в острых и хронических токсикологических экспериментах.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

эффективная композиция и доза экстракта - Лесбохол из сбора местных растений с желчегонной активностью установлены на экспериментальных животных;

доказана безвредность субстанции Лесбохол в экспериментах;

доказана эффективность лекарственного вещества Лесбохола в лечении острых и хронических заболеваний печени по результатам экспериментов;

доказано, что предложенный отечественный сухой экстракт в 3 раза дешевле импортных аналогов, что позволяет констатировать высокую экономическую эффективность конечного продукта исследований;

доказано, что Лесбохол снижает активность сывороточных ферментов, улучшает углеводный и липидный обмен в печени, усиливает детоксицирующую функцию печени, а также обладает антиоксидантной активностью;

результаты экспериментального изучения суммы экстрактов из местных растений Лесбохол открывают новые перспективы в создании эффективных препаратов для лечения острых и хронических патологий печени.

**Достоверность результатов исследований** подтверждена применением в исследованиях современных фармакологических, токсикологических, спектрофотометрических, гисто-морфологических, биохимических, гематологических, фармакодинамических, фармакокинетических методов, достаточным количеством экспериментальных животных, обоснованным набором методов статистического анализа и их корректным применением. Полученные

результаты основываются на сравнении с зарубежными препаратами с желчегонной активностью. Полученные результаты подтверждены Заключением полномочных структур.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что впервые изучена желчегонная активность сухого экстракта - Лесбохол, выделенного из местных лекарственных растений по сравнению с известным препаратом ЛИВ-52. Доказан выраженный желчегонный эффект Лесбохола в эксперименте.

Практическая значимость результатов исследования определяет возможность производства и применения данной эффективной композиции из местного сырья в качестве желчегонного средства в медицинской практике.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по оценкам эффективности Лесбохол при экспериментальных гепатитах:

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение «Желчегонное средство» (№ IAP 05334 от 11.01.2017 г). Данным способом получен сухой экстракт из сбора растений зверобоя шероховатистого (*Hipericum scabrum* L.), зизифоры цветоножечной (*Ziziphora pedicellata* Pazij Vved.), медиазии крупнолистной (*Mediizia macrophylla*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), проявляющий специфическую активность при острых и хронических токсических поражениях печени;

результаты исследования внедрены в практику Межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8Н-д/149 от 19.06.2018 г.). Результаты внедрения позволяют получать дешевое средство из местного сырья по сравнению с импортными аналогами, что позволяет констатировать высокую экономическую эффективность конечного продукта исследований.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2-х международных и 6-ти Республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 9 журнальных статей, 8 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций, получен 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Основное содержание диссертации изложено на 114 страницах.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные гепатопротекторы и желчегонные средства»** приведен обзор литературы на основе отечественной и зарубежной литературы, проанализированы современное состояние проблемы фармакотерапии заболеваний печени и способы лечения лекарственными средствами. Приведены исчерпывающие научно-практические сведения о состоянии заболеваемости гепатитами различной этиологии во всем мире и место растений при создании и разработке новых лекарственных веществ.

Обоснована важность исследования фармакологических и токсикологических свойств соединений, полученных из лекарственных растений с целью внедрения в медицинскую практику новых эффективных, доступных отечественных препаратов взамен дорогостоящих импортных средств.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** приведены материалы и методы фармако-токсикологического исследования, опыты проводились на 450 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 170-210, на 60 белых мышах обоего пола массой тела 18-22 г и 21 кроликах породы Шиншилла массой тела 2500-3000 г. Модели токсического гепатита: острый тетрахлорметановый (CCl<sub>4</sub>) гепатит вызывали у животных путем подкожного введения 50% масляного раствора CCl<sub>4</sub> в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела в течение 4 дней, тетрациклиновое поражение печени моделировалось путем внутрижелудочного введения тетрациклина в дозе 500 мг/кг в течение 5 дней, алкогольный гепатит воспроизводили введением 40% этанола животным в течение 21 дня по 0,7 мл на 100 г массы тела животных один раз в сутки, гелиотриновую модель поражения печени воспроизводили путем введения свежеприготовленного раствора алкалоида подкожно в дозе 25 мг/кг на 100 г массы тела, а модель хронического токсического гепатита (ХТГ) вызывали введением раствора гелиотрина в дозе 5 мг/100 г массы тела подкожно один раз в неделю в течение 6 недель.

Острую токсичность Лесбохол изучали на белых мышах обоего пола, сухой экстракт вводили однократно внутрижелудочно в дозах 1000, 2000, 3000, 5000, 8000 и 10000 мг/кг, далее наблюдали за состоянием животных в течение 14 дней. В опытах по изучению хронической токсичности изучаемый субстрат вводили интрагастерально ежедневно (один раз в сутки до кормления) крысам в дозах 25 (средняя терапевтическая доза), 250 и 500 мг/кг в течение 2 месяцев, через сутки после последнего введения препарата у животных всех групп

определяли гематологические и биохимические показатели крови и изучали гисто-морфологические изменения внутренних органов.

Детоксицирующую функцию печени оценивали по результатам этаминалового и хлоралгидратового теста. Сон у 60 лабораторных животных вызывали путем внутривентрального введения этаминала натрия в дозе 40 мг/кг и хлоралгидрата 300 мг/кг. О фармакологической активности испытуемых тест-препаратов судили по продолжительности пребывания крыс в «боковом» положении после введения препарата. Влияния средств на активность ферментов монооксигеназной системы (МОС) гепатоцитов, судили по такому классическому тест-препарату, как антипирин. Для оценки фармакокинетики (ФК) антипирина свежеприготовленный водный раствор препарата вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг. Затем в сыворотке крови, взятой из яремной вены через 30 минут, два и четыре часа после введения антипирина, определяли его содержание спектрофотометрическим методом. Рассчитывали период полуэлиминации  $T_{1/2}$ , объем кажущегося распределения (aVd), метаболический клиренс препарата (MCR), скорость константы элиминации препарата ( $K_{el}$ ), площадь под фармакокинетической кривой (AUC).

С помощью биохимических методов исследования определена активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма глутаматтрансферазы (ГГТ), уровень содержания билирубина, общего белка, альбумина в сыворотке крови фотометрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray (China, 2014 г) с использованием наборов фирмы Human (Германия) и Cypress diagnostics (Бельгия), а также химический состав (желчные кислоты, холестерин и билирубин) желчи, уровень малонового диальдегида (МДА) крови, содержание гликогена в печени.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

В главе три диссертации **«Влияние Лесбохол на секрецию желчи и её компонентов при остром тетрахлорметановом токсическом гепатите»** приведено описание результатов изучения желчегонных и гепатопротекторных свойств экстрактов в различных соотношениях растений - зверобой шероховатистый, зизифора цветоножечная, медиазия крупнолистная, солодка голая: 1,25:1,0:1,25:1,5 (А), 1,0:1,0:1,0:1,0 (Б), 1,25:1,25:1,25:1,0 (В) и 1,25:1,0:1,5:1,25 (Г) соответственно.

Результаты экспериментов показали (табл. 1), что при остром токсическом гепатите (ОТГ), вызванном введением  $CCl_4$ , наблюдаются значительные нарушения экскреторной функции печени. Так, через трое суток после последнего введения  $CCl_4$ , количество желчи, выделенное за 4 часа опыта и содержание гликогена в печени, статистически значимо снижается на 59,0% и

52,4% соответственно, а уровень активности фермента АлАТ повышается на 290% по сравнению с интактными животными.

У леченых крыс сухими экстрактами отчетливо восстанавливались показатели функционального состояния печени, нарушенные при остром токсическом гепатите. При внутрижелудочном введении сухих экстрактов, содержащие в составе лекарственные растения в соотношении А, Б, В и Г в течение 3 дней в дозе 50 мг/кг наблюдается повышение выделения желчи на 55,9%, 72,9%, 66,1% и 91,5%, по сравнению с нелечеными крысами, соответственно. А уровень гликогена в печени достоверно повышается на 54,0%, 62,6%, 59,6% и 86,0%, при этом активность фермента АлАТ статистически значимо снижается на 52,7%, 46,8%, 48,2% и 52,9% по сравнению с нелечеными животными.

Таким образом, с изменением соотношения лекарственных растений в составе сухих экстрактов их положительный восстанавливающий эффект на пораженные гепатоциты несколько возрастает. При этом наилучший эффект отмечен при применении сухого экстракта, который содержит лекарственные растения в соотношении 1,25:1,0:1,25:1,5 (условно названный Лесбохол).

**Таблица 1**

**Влияние сухих экстрактов на интенсивность секреции желчи, активность АлАТ и содержание гликогена в печени у крыс с острым гепатитом, (M±m)**

Группы животных, соотношение экстрактов растений	Показатели		
	Желчь, мл	АлАТ, Ед/л	Гликоген, г%
Здоровые	1,44±0,07	39,0±1,9	5,06±0,43
Гепатит	0,59±0,04*	152,2±10,0*	2,65±0,42*
1,0:1,0:1,0:1,0 (А)	0,92±0,05* а	73,5±3,0 * а	4,08±0,33 <sup>а</sup>
1,25:1,25:1,25:1,0 (Б)	1,02±0,05* а	81,0±1,5* а	4,31±0,32 <sup>а</sup>
1,25:1,0:1,5:1,25 (В)	0,98±0,04* а	78,8±4,4* а	4,23±0,28 <sup>а</sup>
1,25:1,0:1,25:1,5 (Г)	1,13±0,09 а	71,7±2,8*, <sup>а</sup>	4,93±0,15 <sup>а</sup>

Примечание: \*- по сравнению с контролем (P< 0,05);

а - по отношению к не леченной группе (P< 0,05).

Результаты экспериментов по определению эффективной дозы Лесбохол показали, что при остром гепатите, вызванном введением CCl<sub>4</sub> наблюдаются значительные нарушения экскреторной функции печени, степень которых находится в прямой зависимости от сроков исследования. При внутрижелудочном введении Лесбохол в течение 3 дней в дозах 10, 25, 50 мг/кг наблюдается повышение выделения желчи на 67,8%, 145,8% и 91,5% по

сравнению с нелечеными крысами, а после шестидневного лечения на 19,7%, 96,6% и 46%. Самые эффективные результаты отмечены при дозе 25 мг/кг. Наряду с повышением общего количества желчи через трое суток лечения, отмечается увеличение содержания ее компонентов. Так, статически значимое повышение количества желчных кислот, холестерина и билирубина в составе желчи, выделенной за 4 часа опыта, отмечено при лечении Лесбохол в дозе 10 мг/кг на 32,1%, 138,5% и 59% соответственно, в дозе 25 мг/кг - на 77,9%, 101,5% и 71,1%, а в дозе 50 мг/кг - на 50,6%, 75,97% и 44,2% соответственно (табл. 2).

После шестидневного лечения показатели химического состава желчи увеличивались в большей мере и составили 32,7%, 93,3% и 68,5% - в дозе 10 мг/кг, 101,6%, 158,3% и 77,9% - в дозе 25 мг/кг, в дозе 50 мг/кг - 64,2%, 112,6% и 81,6% по сравнению с нелеченной группой. Из приведенных данных видно, что с увеличением срока лечения отмеченный положительный эффект препарата несколько возрастает.

Следовательно, Лесбохол обладает отчетливым восстанавливающим действием на внешнесекреторную функцию печени при ее остром поражении и нормализует содержание основных компонентов желчи у животных с острым гепатитом, при этом наилучший эффект отмечен при применении Лесбохола в дозе 25 мг/кг в течение 6 дней.

**Таблица 2**

**Влияние различных доз Лесбохол на интенсивность секреции желчи и ее химический состав у крыс с острым CCl<sub>4</sub> гепатитом (за 4 ч опыта на 100 г массы тела), (M±m)**

Группа животных, доза	Желчь, мл	Желчные кислоты, мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг
Здоровые	1,44±0,07	8,59±0,53	0,309±0,016	112,4±7,5
Острый гепатит	<u>0,59±0,04*</u> 0,87±0,06*	<u>3,40±0,29*</u> 4,95±0,31*	<u>0,129±0,012*</u> 0,151±0,011*	<u>60,2±7,0*</u> 61,3±6,4*
Лесбохол, 10 мг/кг	<u>0,99±0,11*,a</u> 1,04±0,06*	<u>4,49±0,66*</u> 6,57±0,32*,a	<u>0,31±0,040<sup>a</sup></u> 0,29±0,035 <sup>a</sup>	<u>103,3±5,1<sup>a</sup></u> 34,0±10,8 <sup>a</sup>
Лесбохол, 25 мг/кг	<u>1,45±0,06<sup>a</sup></u> 1,71±0,09 <sup>a</sup>	<u>6,05±0,41*,a</u> 9,98±0,75 <sup>a</sup>	<u>0,26±0,028<sup>a</sup></u> 0,39±0,035 <sup>a</sup>	<u>102,9±14,4<sup>a</sup></u> 109,1±5,9 <sup>a</sup>
Лесбохол, 50 мг/кг	<u>1,13±0,09*,a</u> 1,27±0,06 <sup>a</sup>	<u>5,12±0,32*,a</u> 8,13±0,38 <sup>a</sup>	<u>0,23±0,029*,a</u> 0,321±0,017 <sup>a</sup>	<u>86,8±11,4</u> 95,7±8,8 <sup>a</sup>

Примечание: Числитель - данные группы получавших препарат в течение 3 дней;  
Знаменатель - данные группы получавших препарат в течение 6 дней;  
\*- по сравнению с контролем (P<0,05);  
a - по сравнению с не леченной группой (P<0,05).

В главе четыре диссертации «Влияние Лесбохол на течение токсических гепатитов различной этиологии у крыс» приведены результаты сравнительного исследования эффективности Лесбохол и ЛИВ-52 на внешнесекреторную функцию печени и биохимические показатели сыворотки крови при различных моделях острого и хронического токсического гепатита.

Результаты изучения влияния Лесбохол и ЛИВ-52 на желчеобразовательную функцию печени при тетрахлорметановом гепатите показали (рис. 1-4), что при применении Лесбохол (25 мг/кг) объем желчи, выделенной за 4 часа опыта, статистически значимо возрастал на 101,2%, а - ЛИВ-52 (100 мг/кг) на 74,1% относительно показателей контрольной группы. Так, у нелеченных животных наблюдалось снижение уровня экскретируемых желчных кислот на 45,1% по сравнению с интактной группой, а под влиянием Лесбохол статистически достоверно увеличивается на 86% и ЛИВ-52 на 68% по сравнению с контрольной группой. Острый токсический гепатит сопровождался снижением экскреции холестерина и билирубина в составе желчи на 36,7% и относительно контрольных животных.

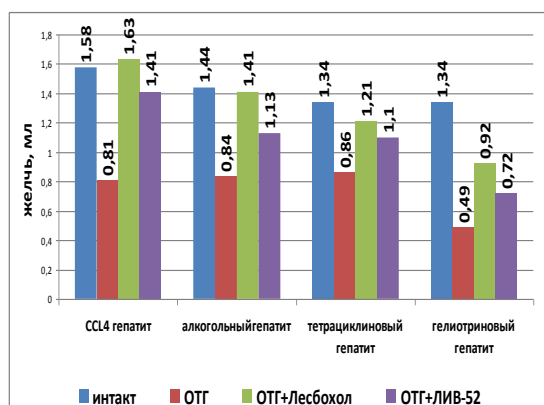


Рис.1. Влияние Лесбохол на объем выделения желчи

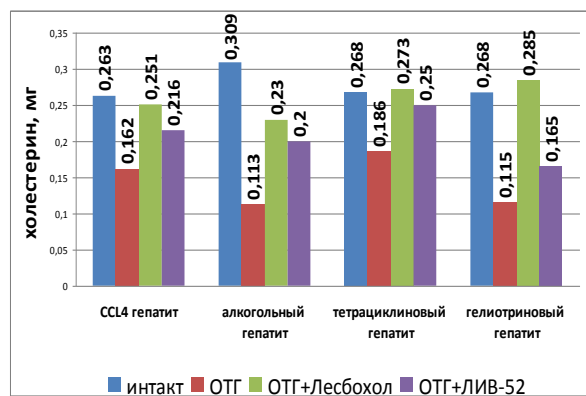


Рис. 2. Влияние Лесбохол на содержание холестерина в составе желчи

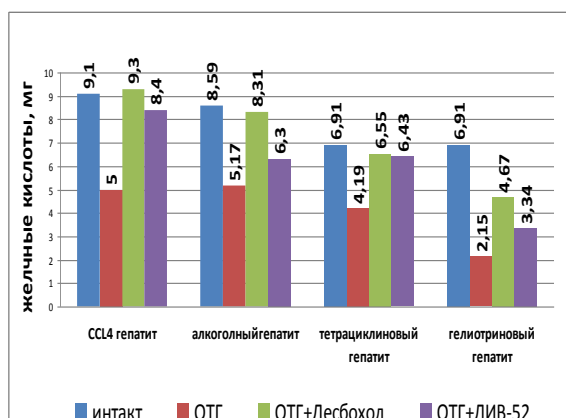


Рис.3. Влияние Лесбохол на содержание желчных кислот в составе желчи

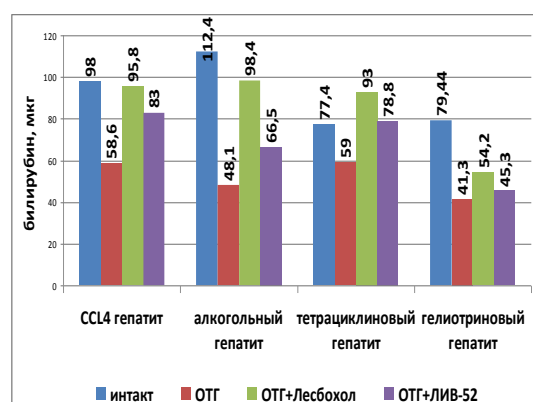


Рис.4. Влияние Лесбохол на содержание билирубина в составе желчи

При поражении печени, вызванном тетрациклином у крыс отмечается угнетение желчевыделительной функции печени. В частности скорость



секреции желчи по сравнению со здоровыми животными за 4 часа опыта статически значимо снижалась в среднем на 35,8%. Одновременно отмечалось снижение содержания в желчи желчных кислот на 39,4%, холестерина - на 30,6% и билирубина – на 43,1% по сравнению со здоровыми животными. После шестидневного лечения по сравнению с нелеченной группой желчевыделение увеличилось на 40,7%. Кроме того Лесбохол увеличивает выделение в составе желчи желчных кислот, холестерина и билирубина на 56,3%, 46,8% и 57,2% соответственно. Экспериментальная терапия с ЛИВ-52 в дозе 100 мг/кг устраняла нарушения желчевыделительной функции печени при лекарственном гепатите. Скорость желчевыделение увеличилась на 27,9%, количество желчных кислот на 53,5%, холестерина на 34,4% и билирубина на 33,5% по сравнению с нелеченной группой животных (рис. 1-4).

При токсическом поражении печени вызванном этанолом у крыс отмечается угнетение внешнесекреторной функции печени. Так, скорость секреции желчи у контрольных крыс по сравнению с здоровыми животными за 4 часа опыта статически значимо снижалась в среднем на 41,7%. Одновременно отмечалось снижение содержания в желчи желчных кислот на 39,8%, холестерина - на 63,4% и билирубина – на 57,2% по сравнению с здоровыми животными. После 6 дневного лечения Лесбохолом и ЛИВ-52 желчевыделение увеличилось на 67,9% и 34,5% по сравнению с нелеченной группой. Кроме того, Лесбохол повышал выделение в составе желчи желчных кислот, холестерина и билирубина на 60,7%, 103,5% и 104,6%, а ЛИВ-52 –на 21,9%, 77,0% и 38,3% относительно показатели нелеченной группы, соответственно. При этом, как видно из рисунков значения леченных Лесбохолом и здоровых животных существенно не отличаются между собой (рис. 1-4).

Как показали результаты исследования при остром поражении печени гелиотрином (рис. 1-4), у крыс отмечается значительное угнетение желчевыделительной функции печени. В частности, объем секреции желчи за 4 часа опыта статически значимо снижался в среднем на 63,4%, которая сопровождалась со снижением содержания в ней желчных кислот на 68,9%, холестерина - на 57,1% и билирубина– на 60,2% по сравнению с здоровыми животными. После шестидневного лечения Лесбохол и ЛИВ-52 по сравнению с контролем желчевыделение увеличивал на 87,6% и 46,9%. Лесбохол повышал выделения в составе желчи желчных кислот, холестерина и билирубина на 117,2%, 147,8% и 31,2% относительно нелеченной группы, а ЛИВ-52 на 90,7%, 13,8% и 9,7%, соответственно.

Таким образом, при моделях острого токсического гепатита внешнесекреторная функция печени значительно подавляется и сопровождается уменьшением количества желчных кислот, холестерина и билирубина в составе желчи. В отличие от ЛИВ-52 Лесбохол более выражено устраняет эти нарушения, что указывает на его более высокую эффективность в коррекции функционального состояния печени при данной патологии.

Как показали анализы результатов биохимических исследований (табл. 3), развитие токсического гепатита у животных характеризуется увеличением активности в сыворотке крови АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ на 273,1%, 83,0%, 89,4% и 53,1% соответственно, повышением содержания общего и прямого билирубина на 82,2% и 286,5%, а содержание общего белка и альбумина снижается на 20,5% и 25,4% по сравнению с интактными животными. Из приведенных данных видно, что ОТГ, воспроизведенный введением СС14 приводит к выраженному развитию цитолиза, сопровождающийся холестаазом, на что указывает повышение активности ЩФ.

**Таблица 3**

**Влияние Лесбохола и ЛИВ-52 на биохимические маркеры крови при остром СС14 гепатите, (M±m)**

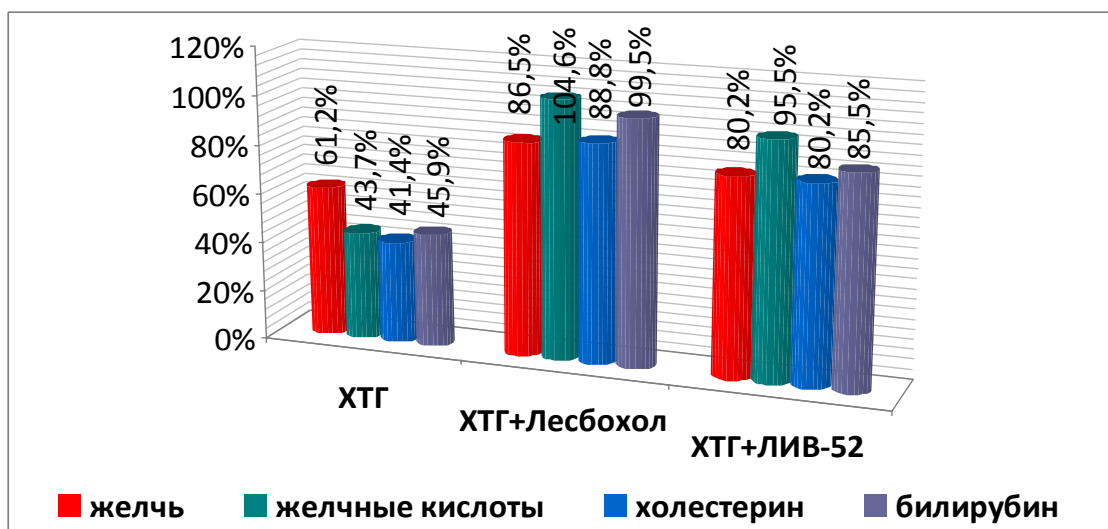
Показатель	Группа наблюдения			
	Интактная	ОТГ+вода	ОТГ+Лесбохол	ОТГ+ЛИВ-52
АлАТ Ед/л	39,0±1,9	145,5±11,8*	45,4±3,8 <sup>a</sup>	51,6±6,1 <sup>a</sup>
АсАТ Е/л	63,7±3,6	116,6±13,3*	60,9±4,8 <sup>a</sup>	63,1±3,0 <sup>a</sup>
ЩФ Е/л	327,8±32,1	621,0±53,0*	389,3±32,2 <sup>a</sup>	463,9±19,3 <sup>a</sup>
ГГТ Е/л	2,60±0,22	3,98±0,38*	2,72±0,15 <sup>a</sup>	2,88±0,21 <sup>a</sup>
Общей билирубин мкмоль/л	11,8±1,2	21,5±1,5*	14,3±1,5 <sup>a</sup>	15,8±1,6 <sup>a</sup>
Прямой билирубин мкмоль/л	3,7±0,5	14,3±0,5*	3,9±0,4 <sup>a</sup>	5,7±0,9 <sup>a</sup>
Непрямой билирубин мкмоль/л	8,1±1,0	7,2±1,3	10,4±1,7	10,1±1,4
Общий белок г/л	79,9±2,3	63,5±1,9*	73,3±2,2 <sup>a</sup>	74,7±2,1 <sup>a</sup>
Альбумин г/л	45,7±1,2	34,1±1,1*	42,5±1,3 <sup>a</sup>	39,6±0,9 <sup>a</sup>

Примечание: \*- по сравнению с контролем (P<0,05);  
а - по сравнению с не леченной группой (P<0,05).

Лечение Лесбохолом устраняет явления гиперферментемии, гипербилирубинемии, которые сопровождаются с устранением явлений холестаза, на что указывает снижение активности ЩФ на 37,7% по сравнению с показателями контрольных животных, также явления гипопроteinемии и гипоальбуминемии отчетливо устраняются. При этом эффективность лечения Лесбохолом несколько превышает таковую лечения ЛИВ-52.

Таким образом, лечение Лесбохолом и ЛИВ-52 при ОТГ сопровождающийся выраженной гиперферментемией, гипербилирубинемией и гипопроотеинемией, отчетливо устраняет выявленные нарушения биохимических параметров крови, что свидетельствует о высокой лечебной активности использованных средств растительного происхождения. На основании результатов проведенных исследований можно заключить, что Лесбохол может быть использован по тем же показаниям, что и ЛИВ-52: острые заболевания печени, сопровождающиеся явлениями цитолиза, холестаза и гипопроотеинемии.

Установлено, что при хроническом токсическом поражении печени, вызванном гелиотрином у крыс отмечается угнетение желчевыделительной функции печени. В частности, скорость секреции желчи у контрольных крыс по сравнению с интактными животными за 4 часа опыта статистически значимо снижалась в среднем на 38,8%. Одновременно отмечалось снижение содержания в желчи желчных кислот на 56,3%, холестерина на 58,6% и билирубина на 54,1% по сравнению с здоровыми животными (рис. 5).



**Рис. 5.** Влияние Лесбохол на внешнесекреторную функцию печени при хроническом гелиотриновом гепатите.

Введение Лесбохол в дозе 25 мг/кг и ЛИВ-52 в дозе 100 мг/кг крысам с хроническим токсическим гепатитом способствовало восстановлению желчевыделительной функции печени. После 14-ти дневного лечения желчевыделение увеличилось на 41,5% и 26,8% по сравнению с нелеченной группой. Кроме того, Лесбохол повышал выделение в составе желчи желчных кислот, холестерина и билирубина на 139,4%, 110,6% и 116,8%, а ЛИВ-52 –на 102,3%, 100,9% и 76,3% соответственно. При этом, показатели леченных Лесбохолом и интактных животных существенно не отличаются между собой.

Как показали анализы результатов биохимических исследований, развитие ХТГ у животных характеризуется увеличением активности в сыворотке крови АлАТ, АсАТ, общего билирубина и ЩФ по сравнению с интактными

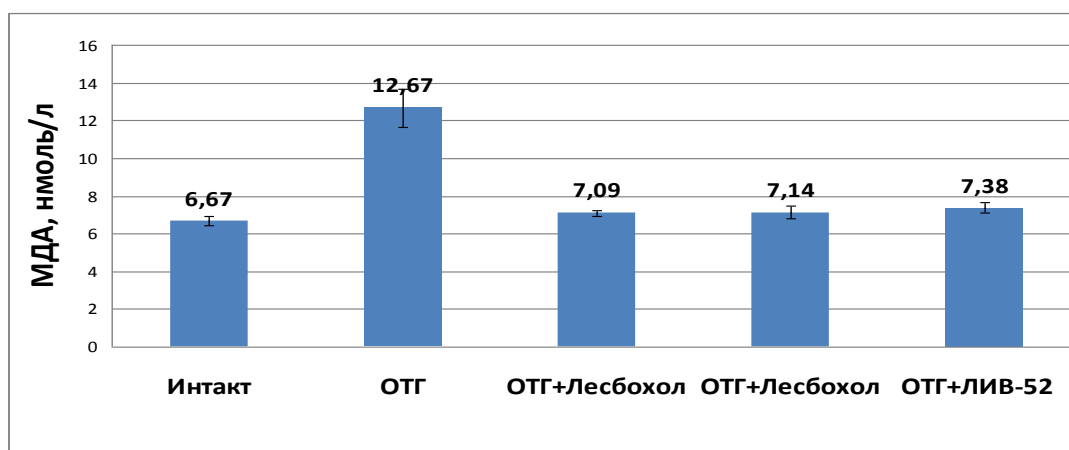
животными и показатели составили  $81,7 \pm 4,6$  Ед/л,  $123,3 \pm 6,7$  Ед/л,  $23,9 \pm 1,4$  мкмоль/л и  $533,0 \pm 28,1$  Ед/л, соответственно. Лечение Лесбохолом устраняет явления гиперферментемии, гипербилирубинемии, которые сопровождаются с устранением явлений холестаза, на что указывает снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и содержания общего билирубина до значений  $46,0 \pm 3,1$  Ед/л,  $67,9 \pm 4,4$  Ед/л,  $392,3 \pm 14,7$  Ед/л и  $14,6 \pm 1,2$  мкмоль/л соответственно по сравнению с показателями контрольных животных. Примечательно, что подобный эффект нами установлен и у животных, леченных ЛИВ-52, однако его эффективность была несколько менее выраженной по сравнению с Лесбохолом.

Таким образом, при хроническом токсическом гелиотриновом гепатите значительно подавляется внешнесекреторная функция печени, сопровождающаяся уменьшением количества желчных кислот, холестерина и билирубина в составе желчи и повышением показателей цитолиза и холестаза в сыворотке крови. Лесбохол обладает отчетливым свойством не только устранять нарастание активности ферментов крови, но и стимулировать внешнесекреторную функцию печени при ее хроническом поражении.

В главе пять диссертации **«Исследование влияния Лесбохол на некоторые параметры функционального состояния печени»** приведены результаты изучения влияния на интенсивность свободно-радикального окисления липидов, на содержание общего белка, альбумина и общего холестерина в сыворотке крови, а также на детоксицирующую функцию печени при остром токсическом гепатите. Так, биохимические показатели при ОТГ, вызванном  $CCl_4$  (рис.6), сопровождались почти двукратным увеличением содержания МДА в крови, что подтверждает патогенетическую роль свободнорадикального окисления в развитии токсического гепатита при воздействии  $CCl_4$ . В отличие от этого у леченных животных уровень МДА в сыворотке крови снижается на 44,0%, 43,6% и 41,7% соответственно после применения Лесбохол в дозах 25 и 50 мг/кг, а также ЛИВ-52 в дозе 100 мг/кг. Следовательно, ЛИВ-52 и Лесбохол оказывают угнетающее действие на интенсивность свободно-радикальных процессов при остром гепатите, при этом Лесбохол хотя и слабо, но превосходит ЛИВ-52.

Результаты проведенных биохимических исследований показали, что острый токсический гепатит, вызванный тетрахлорметаном, сопровождается статистически значимым снижением содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови в 1,28 раза и 1,34 раза относительно значений интактных крыс.

Экспериментальная фармакотерапия Лесбохолом в дозе 25 мг/кг в течение 6 дней приводит к увеличению содержания общего белка и альбумина в 1,15 и 1,25 раза, а при лечении ЛИВ-52 в дозе 100 мг/кг в 1,18 и 1,16 раза относительно значений контрольной группы животных. Значения их имеют тенденцию к приближению к показателям интактных крыс.

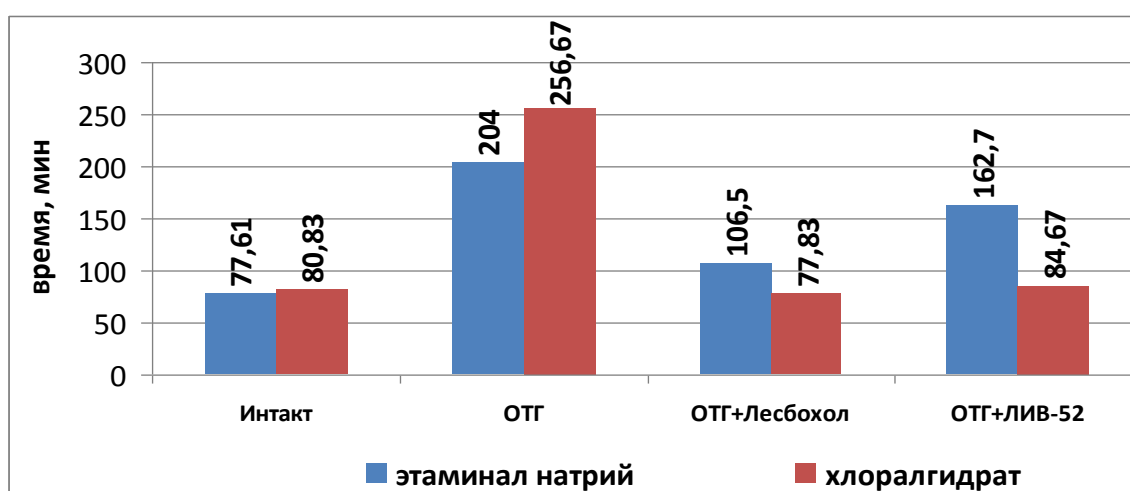


**Рис. 6.** Влияние Лесбохол на перекисное окисление липидов при ОТГ ( $M \pm m$ ).

Полученные результаты исследования показали, что у крыс с ОТГ, вызванном острым отравлением  $CCl_4$ , отмечается существенное повышение содержания общего холестерина на 28,7% по сравнению с показателем здоровых крыс. Экспериментальная терапия Лесбохолом в дозе 25 мг/кг в течение 6 дней приводит к статистически значимому снижению содержания общего холестерина на 11,7%, а при лечении ЛИВ-52 в дозе 100 мг/кг на 8,3% относительно значений контрольной группы животных.

Таким образом, экспериментальная терапия Лесбохолом и ЛИВ-52 крыс с острым поражением печени восстанавливает содержание общего белка, альбумина и общего холестерина в сыворотке крови, что указывает на восстановление белок-синтезирующей функции печени и липидного обмена.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что у крыс с острой гепатодистрофией, вызванной острым отравлением  $CCl_4$ , отмечается существенное нарушение фармакодинамики тест-препаратов, метаболизирующихся в печени. Продолжительность сна, вызванного этаминалом натрия и хлоралгидрата, у крыс с ОТГ была в 2,6 и 3,2 раза соответственно более продолжительной, чем у здоровых животных (рис.7).



**Рис.7.** Влияние Лесбохол в сравнения с ЛИВ-52 на продолжительность этаминалового и хлоралгидратового сна ( $M \pm m$ ).

Лечение животных с острой гепатодистрофией Лесбохолом и ЛИВ-52 приводило к сокращению длительности фармакологического действия этаминала натрия и хлоралгидрата. Так, продолжительность сна у крыс, леченных Лесбохолом по сравнению с контрольным укорачивалась почти в 2,0 и 3,3 раза, а у леченных ЛИВ-52 в 1,3 и 3,0 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой животных.

Таким образом, при острой гепатодистрофии интенсивность биотрансформации и конъюгации лекарственных средств существенно ослабевает, а лечение ЛИВ-52 и, особенно, Лесбохолом в полной мере устраняет эти нарушения, что указывает на восстановление детоксицирующей потенции печени.

Основной системой ответственной за метаболизм экзо- и эндотоксинов является монооксигеназная ферментная система печени. Исходя, из этого в плане исследования детоксицирующей потенции печени в условиях *in vivo*, широкое применение находит антипириновая проба. Результаты исследований показали (табл. 4), что острый токсический гепатит, воспроизведенный введением  $CCl_4$ , приводит к значительным изменениям фармакокинетики антипирина.

**Таблица 4**

**Параметры фармакокинетики антипирина при остром  $CCl_4$  гепатите у кроликов, ( $M \pm m$ )**

Показатели фармакокинетики антипирина	Группы			
	Интактные	ОТГ	ОТГ+Лесбохол	ОТГ+ЛИВ-52
$t_{1/2}$ , ч	$2,00 \pm 0,12$	$2,91 \pm 0,18^*$	$2,06 \pm 0,13^{*a}$	$2,55 \pm 0,20^*$
$aVd$ , мл/кг	$1660,2 \pm 169,2$	$1449,5 \pm 61,5$	$1594,3 \pm 67,7$	$1521,6 \pm 40,6$
MCR, мл/кг.ч	$571,9 \pm 41,6$	$350,7 \pm 25,4^*$	$544,1 \pm 38,9^{*a}$	$426,4 \pm 12,81^*$
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	$0,35 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02^*$	$0,34 \pm 0,02^{*a}$	$0,28 \pm 0,03^*$
AUC, мкг/мл.ч	$95,5 \pm 6,7$	$153,3 \pm 11,8^*$	$97,0 \pm 5,8^{*a}$	$126,6 \pm 11,6^*$

Примечание: \* - по сравнению с интактной группой при  $P < 0,05$ ;

<sup>a</sup> - по сравнению с ОТГ группой при  $P < 0,05$ .

Так, значение периода полуэлиминации антипирина превышало на 1,45 раза по сравнению со здоровыми животными. При этом наблюдалось снижение метаболического клиренса на 38,7% и константы скорости элиминации на 31,4%. Снижение объема кажущегося распределения на 12,7% от показателей нормы оказалось статистически незначимым, а площадь под фармакокинетической кривой увеличилась на 60,5%. Как видно из данных, после лечения Лесбохолом снижение значений периода полуэлиминации и площади подфармакокинетической кривой составили 29,2% и 36,7% по сравнению с показателями нелеченных животных. При этом метаболический

клиренс и константа скорости элиминации увеличились на 55,1% и 41,7% соответственно.

При применении ЛИВ-52 наблюдалось снижение периода полуэлиминации антипирина на 12,4%, а площади подфармакокинетической кривой на 17,4% по сравнению с нелечеными показателями. Значения метаболического клиренса, объема кажущегося распределения и константы скорости элиминации превышали соответствующие нелеченные показатели на 21,6%, 5,0% и 16,7%.

Таким образом, результаты исследований показывают, что у животных острые токсические гепатиты, сопровождаются значительными нарушениями фармакокинетических показателей антипирина. В плане устранения выявленных нарушений наиболее эффективным средством оказался Лесбохол, под действием которого нормализовались все показатели ФК антипирина.

В главе пять диссертации «**Изучение острой и хронической токсичности Лесбохол**» приведены результаты изучения острой и хронической токсичности Лесбохол. Проведенные исследования по изучению острой токсичности Лесбохол на половозрелых крысах - самках и самцах, а также на половозрелых мышах показали, что при внутрижелудочном введении различных доз сухого экстракта (1000 мг/кг, 2000 мг/кг, 3000 мг/кг, 4000 мг/кг, 5000 мг/кг, 8000 мг/кг и 10000 мг/кг) не вызывает гибели животных. Следовательно, исследуемый сухой экстракт является практически нетоксичным.

На основании результатов собственных исследований в условиях хронического опыта установлено, что Лесбохол во всех изученных дозах (25, 250 и 500 мг/кг) не оказывает отрицательного воздействия на гематологические, биохимические показатели крови, а также функциональные структуры органов и тканей животных. Проведенное сравнительное морфологическое исследование внутренних органов крыс контрольной и опытных групп не выявило каких-либо различий в их гистологическом строении. Результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии при применении Лесбохол патоморфологических изменения, указывающих на наличие хронической токсичности.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. На основании скрининговых исследований по выявлению желчегонных свойств установлено, что сухие экстракты лекарственных растений - зверобой шероховатистый, зизифора цветоножечная, медиазия крупнолистная и солодка голая в различных соотношениях, обладают стимулирующим влиянием на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени. Среди изученных композиций наибольшей эффективностью обладает сухой экстракт условно названный Лесбохол.

2. Лесбохол более эффективно, чем ЛИВ-52 оказывает коррегирующее влияние на функциональное состояние печени при его остром повреждении

тетрахлорметаном, гелиотрином, тетрациклином и алкоголем, что проявляется в восстановлении экскреторной функции печени и химического состава желчи.

3. Лесбохол устраняет нарушения детоксицирующей функции печени, обусловленные усилением процессов биотрансформации и конъюгации тест-препаратов. По такому действию он заметно превосходит ЛИВ-52.

4. У экспериментальных животных с острым токсическим гепатитом Лесбохол устраняет явления цитолитического и холестазного синдрома, что проявляется в снижении степени гиперферментемии, гипербилирубинемии.

5. У животных с острым токсическим поражением печени Лесбохол снижает уровень малонового диальдегида в крови, повышает гликогенообразовательную, детоксицирующую и конъюгирующую функции печени.

6. Лесбохол не является токсичным соединением, обладает большой широтой фармакологического действия и может быть рекомендован в качестве нового желчегонного средства.



**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE  
SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**MAVLANOV SHUKHRATJON RAVSHAN UGLI**

**THE EFFICIENCY OF LESBOKHOL IN CORRECTION  
OF THE FUNCTIONAL CONDITION  
OF LIVER IN EXPERIMENTAL HEPATITIS**

**14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology**

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

**TASHKENT – 2019**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Tib282.**

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english) languages on the website of the Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Scientific leader:** **Rakhmanov Alisher Khudayberdievich**  
Doctor of Medicine, professor

**Official opponents:** **Aminov Salakhitdin Juraevich**  
Doctor of Medicine

**Khushbaktova Zaynab Abdurakhmanovna**  
Doctor of biology, professor

**The leading organization:** **Tashkent pharmaceutical institute**

Defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: [mail@tashpmi/uz](mailto:mail@tashpmi/uz))

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Tashkent medical academy (registered under № \_\_\_\_\_) Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Room 7, floor 1, learning campus 2 wing B, Tashkent medical academy Tel./Fax: (99871) 150-78-25.

The abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019.

(Registry record No \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019).

**A.G. Gadaev**

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, MD, professor

**B.Kh. Shagzatova**

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, MD professor

**A.V. Yakubov**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, MD professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work:** To study the specific activity of dry extract from the collection of medicinal plants *Hypericum scabrum* L., *Ziziphora pedicellata* Pazij Vved., *Mediazia macrophylla* and *Glycyrrhiza glabra* in various models of acute and chronic toxic damage of liver.

**The tasks of the research are:**

to identify the most effective and promising composition of the extract on choleric activity in screening studies.

to assess the acute and chronic toxicity of the dry extract of Lesbokhol.

to study the influence of Lesbokhol to the intensity of the bile excretion function of the liver and the activity of enzymes, as well as to establish its most effective dose in acute toxic hepatitis.

to assess the influence of Lesbokhol to lipid peroxidation, cytolysis, protein and carbohydrate metabolism in the liver in acute hepatitis.

to determine the effectiveness of Lesbokhol in correcting of the alterations of the functional state of the liver in various models of hepatitis.

**The object of the research:** experimental animals - 450 adult white rats weighing 160-220 g, 60 white mice weighing 18-22 g and 21 Chinchilla rabbits weighing 2500-3000 g.

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

For the first time, the choleric activity of the dry extract from the flora of Uzbekistan was studied.

It has been shown that the dry extract prepared from plants – *Hypericum scabrum* L., *Ziziphora pedicellata* Pazij Vved., *Mediazia macrophylla* and *Glycyrrhiza glabra* has expressed choleric effect in comparison with the known medicine LIV-52;

for the first time, on various experimental models of acute liver damage it was established that Lesbokhol has a pharmaco-corrective effect on all major types of metabolism in hepatocytes, inhibits lipid peroxidation, eliminates the expression of cytolysis and cholestasis, as well as corrects the pharmacodynamics of drugs metabolizing in the liver, stimulates bile secretion and its chemical composition.

for the first time, the harmlessness of Lesbokhol has been established in acute and chronic toxicological experiments.

**The practical results of research** are as follows:

the effective composition and dose of extract - Lesbokhol from gathering of local plants with the choleric activity are established on experimental animals;

harmlessness of a substance of Lesbokhol is proved in experiments;

the efficiency of medicinal substance of Lesbokhol in treatment of acute and chronic diseases of liver is proved;

it is shown that the offered domestic dry extract 3 times more cheaply than imported analogues, which allows to ascertain high economic efficiency of end-product of research;

it is proved that Lesbokhol reduces the activity of blood enzymes, improves carbohydrate and lipid metabolism in liver, strengthens detoxication function of liver, and also possesses antioxidant activity;

results of experimental studies of the sum of extracts from local plants Lesbokhol allowed to open new prospects in development of effective local preparation for the treatment acute and chronic pathologies of liver.

**Implementation of the research results.** On the basis of the received scientific results on estimations of efficiency of Lesbokhol at experimental hepatitises:

The patent Agency on Republic Uzbekistan intellectual property on the invention «Cholagogue preparation» (No IAP 05334 from 1/11/2017) is obtained. As result it is determined that a dry extract from sum of plants *Hipericum scabrum* L., *Ziziphora pedicellata* Pazij Vved., *Mediizia macrophylla* and *Glycyrrhiza glabra* L. demonstrated specific activity in acute and chronic toxic damage of liver;

Results of research are introduced in practice interuniversity research laboratory of the Tashkent medical academy (the conclusion of the Ministry Republic Uzbekistan public health No8n-d/149 from 19.06.2018 year). Results of introduction have allowed to develop cheap means from local raw materials in comparison with imported analogues that ascertains high economic efficiency of an end-product of researches.

**Publication of the research results.** On the theme of dissertation materials a total of 18 scientific works, including 9 articles were published. Of these 8 articles were published in republican and 1 article in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertation.

**The structure and scope of the thesis.** The thesis work consists of introduction, six chapters, conclusion, list of references. The main content of the thesis is presented on 114 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Ходжиматов О.К. «Сафро хайдовчи восита». Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги ихтиро учун патенти №IAP 05334 11.01.2017 й.

2. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З. Функциональное исследование влияние Лесбохола на желчевыделительную функцию печени при ее алкогольном поражении//Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2013. – №5. – С.77-81. (14.00.00; №15)

3. Хакимов З.З., Мавланов Ш.Р., Ходжиматов О.К. Изучение влияния Лесбохола на внешнесекреторную функцию печени при ее остром лекарственном поражении//Медицинский журнал Узбекистана. – 2014. – №1. – С.105-107. (14.00.00; №8)

4. Хакимов З.З., Мавланов Ш.Р., Рахманов А.Х., Ходжиматов О.К. Экспериментал ўткир токсик гепатитда Лесбохолни жигарнинг сафро ажратиш фаолиятига таъсирини ўрганиш//Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2014. – №6.195-196. (14.00.00; №15)

5. Mavlanov Sh. R.,Khakimov Z. Z.,Rakhmanov A. Kh., Khodzimatov O. K. The Importance Dry Extract from Plants of Central Asia for Eliminating Alterations of Functional State of Liver in Its Alcoholic Lesion. //American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2015. – №5(5). – pp. 260-263. (14.00.00; №2)

6. Мавланов Ш.Р. Оценка эффективности Лесбохола в коррекции функционального состояния печени при ее хроническом поражении//Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2015. – №1. – С.16-18. (14.00.00; №13)

7. Мавланов Ш.Р., Рахманов А.Х. Изучение влияния сухого экстракта из лекарственных растений на желчевыделительную функцию печени при экспериментальном гелиотриновом гепатите//Медицинский журнал Узбекистана. 2015. – №2. – С.114-117. (14.00.00; №8)

8. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Влияние Лесбохола на некоторые биохимические показатели крови при острой интоксикации тетрахлорметаном у крыс//Инфекция, Иммунитет и фармакология. 2016. – №6. – С.180-183. (14.00.00; №15)

9. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Влияние Лесбохола на содержание гликогена в печени при её остром токсическом поражении // Инфекция, Иммунитет и Фармакология. – 2017. – №1. – С.129-134. (14.00.00; №15)

10. Мавланов Ш. Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Гильдиева М.С. Доклиническое токсикологическое исследование «Лесбохол» - смеси сухих экстрактов из местной флоры // Фармацевтический Вестник Узбекистана. – 2017. – №2. – С.74-81. (14.00.00; №6)

## II бўлим (II часть; II part)

11. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Ходжиматов О.К. Влияние Лесбохола на желчевыделительную функцию печени при ее остром поражении // Тезисы докладов, V съезде микробиологов Узбекистана. Ташкент. 2012. – С.119-120.

12. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Ходжиматов О.К. Эффективность Лесбохола В коррекции нарушений желчевыделительной функции печени при экспериментальном гепатите // Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «XXI век – век интеллектуальной молодежи» Ташкент. 2012.-С.46-47.

13. Mavlanov Sh.R. The influence of Lesbokhol to the bile excretory function of liver at its acute damage//Сборник научных трудов по медицине «Интеллектуальная молодёжь – будущее нашей Родины». Ташкент. 2012. – С. 181-187.

14. Хакимов З.З., Мавланов Ш.Р., Ходжиматов О.К. Изучение влияния Лесбохола на внешнесекреторную функцию печени при экспериментальном гепатите // II научно – практическая конференция по проблемам инфекционных заболеваний. Ташкент. – 2012. – С.66-67.

15. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Эффективность Лесбохола В коррекции нарушений желчевыделительной функции печени при экспериментальном алкогольном гепатите // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гастроэнтерологи». – Андижан. – 2013. – С.193-195.

16. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Пайзиева Л.А. IX международная научно-практическая конференция: «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени». Россия, г. Екатеринбург, 2015 г. – С.71-73.

17. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Пайзиева Л.А. XV международная научно-практическая конференция: «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия». Россия, г. Новосибирск, 16-17 октябрь, 2015 г. – С.64-68.

18. Мавланов Ш.Р., Рахмонов А.Х., Пайзиева Л.А. Коррекция нарушений желчевыделительной функции печени Лесбохолом при экспериментальном поражении печени этанолом в эксперименте//Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажак. Илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами. Тошкент. – 2016. – б.204.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахбаротномаси» журнали  
тахририятида таҳрирдан ўтказилди (30.12.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: 04.01.2019 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № \_\_\_\_\_.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.