

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ Ph.D.30.08.2018.V.02.08
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАКУЛОВ СОБИТЖОН ОЛТИНОВИЧ

**ГЕПАТИТДА ЖИГАР МИТОХОНДРИЯСИДА ЭНЕРГИЯ
АЛМАШИНУВИ ВА ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШНИ ФЛАВОСАН
ВА ДАДЗИН БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

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

Самарқанд - 2019

УДК: 576.311:616.03: 591.436+661.729

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзакулов Собитжон Олтинович

Гепатитда жигар митохондриясида энергия алмашинуви ва перекисли оксидланишни флавосан ва дадзин билан коррекциялаш..... **3**

Мирзакулов Собитжон Олтинович

Энергетический обмен и перекисное окисление митохондрий печени при гепатите и их коррекция флавосаном и дадзином..... **21**

Mirzakulov Sobitjon Oltinovich

Energetic metabolism and peroxidation of liver mitochondria at hepatitis and its correction by flavosan and daidzin..... **39**

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... **43**

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.30.08.2018.V.02.08 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАКУЛОВ СОБИТЖОН ОЛТИНОВИЧ

**ГЕПАТИТДА ЖИГАР МИТОХОНДРИЯСИДА ЭНЕРГИЯ
АЛМАШИНУВИ ВА ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШНИ ФЛАВОСАН
ВА ДАДЗИН БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

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

Самарқанд - 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/B88 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси www.samdu.uz манзилига ҳамда «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алматов Карим Тажибаевич

биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Матчанов Азат Таубалдиевич

биология фанлари доктори, профессор

Алиев Дилмурод Давронович

биология фанлари номзоди

Етакчи ташкилот:

Низомий номидаги Тошкент давлат педагогика университети

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат университети ҳузуридаги PhD.30.08.2018.B.02.08 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15-уй, Самарқанд давлат университети Биология факультети биноси, 2-қават мажлислар зали. Тел.: (+99866) 239-11-40, факс: (+99866) 239-11-40, E-mail: devonxona@samdu.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15-уй, Ахборот-ресурс маркази. Тел.: (+99866) 239-11-51), E-mail: m_nasrullayeva@mail.ru).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «__» _____даги ____ рақамли реестр баённомаси).

З.Т.Ражамуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, б.ф.д., профессор

М.С.Кузиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, биология бўйича фалсафа доктори

Х.Қ.Хайдаров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда жигар касалликлари, жумладан, гепатитнинг кенг тарқалиши табиий гепатопротектор воситаларига бўлган талабнинг ҳам ошишига олиб келмоқда. Бу ўринда, жигар касалликларини даволашда ҳужайранинг метаболик жараёнларини коррекцияловчи ўсимлик субстанцияларининг етишмаслиги биологик фаол моддаларнинг алоҳида гуруҳларининг гепатопротекторлик хусусиятларини аниқлашни ва амалиётга тадбиқ этишни тақозо этмоқда. Шунга кўра, гепатит касаллигини даволаш самарадорлигини оширувчи биологик фаол моддаларни аниқлаш ва уларни жигар ҳужайралари фаолиятини яхшилашдаги аҳамиятини асослаш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Жаҳонда жигар тўқимаси фаолиятини бузилиши билан борадиган касалликларни даволашда ҳужайра митохондрияларининг энергия алмашинуви ва липидларнинг перекисли оксидланишини турли биологик фаол моддалар билан коррекциялашга катта эътибор қаратилмоқда. Таъкидлаш лозимки, табиий гепатопротекторлар ичида полифенол бирикмалари, жумладан, флавоноид унумлари, касалланган шароитда ҳужайра оксидазалари синтезини нормаллаштириш, оксил синтези ва антиоксидант ферментлар фаоллигини кучайтириш йўли билан ҳужайраларга антиоксидант ва метаболик таъсир кўрсатиши алоҳида аҳамиятга эга. Бугунги кунда ўсимлик турларидан ажратиб олинган флавоноид унумларининг хилма-хиллиги ва уларни ҳужайралар фаолиятига таъсир этиш кўламининг кенглиги улар орасидан гепатопротектор таъсирга эга бўлган гуруҳларини ажратиш, жигар митохондрияси фаолиятини яхшилашдаги аҳамиятини асослаш ҳамда ишлаб чиқаришга жорий этишни талаб этмоқда. Шунга кўра, жигар касалликларини даволашда қўлланиладиган флавоноид унумларини аниқлаш, уларни жигар митохондрияси энергия алмашинуви ва липидларнинг перекисли оксидланишни коррекциялашдаги ўрнини асослаш ҳамда флавоноидлар асосида янги самарадор доривор препаратлар ишлаб чиқаришга тавсиялар муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга.

Ҳозирда республикамизда жигар фаолияти билан боғлиқ касалликларни олдини олиш ва уларни даволаш самарадорлигини ошириш учун янги авлод дори воситалари ишлаб чиқаришга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, жумладан, флавоноидлар асосида гепатопротектор фаолликка эга бўлган табиий субстанциялар ажратиб олинди, маҳаллий ўсимлик хом ашёларидан жигар касалликларини даволашда қўлланиладиган дори препаратлари ишлаб чиқиш йўлга қўйилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

воситалари билан таъминлаш» вазифалари белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган флавосан ва дадзин флавоноидларини жигар касалликларида гепатоцитлар митохондриясида энергия алмашинуви ҳамда липидларнинг перекисли оксидланишини коррекциялашдаги аҳамиятини исботлаш ҳамда уларни тиббий амалиёт учун жорий этиш илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ -3532-сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда хорижий давлатларда гепатит касаллигини даволашда самарали таъсирга эга бўлган ўсимлик моддаларидан силимариннинг жигарда антиоксидант ферментлар фаоллигини ошириши Abou Z.S. (2012) томонидан аниқланган. Шунингдек, кверцетин флавоноидининг жигар токсикологиясида митохондрияларда АТФ-синтаза фаоллигига, кислород истеъмолига ва оксидатив стресс жараёнига самарали таъсир этиши исботланган (Guzy et al., 2004). Сурункали гепатит касаллигини ривожланиши ва уни коррекциялашдаги фармакологик ёндашувларда жигар тўқималари ва митохондрия мембраналарининг бузилиши муҳим рол ўйнаши аниқланган (Ravikumar et al., 2011; Yu et al., 2016; Miltonprabu et al., 2017; González et al., 2017).

МДХ мамлакатлари олимлари Ю.А. Кучерявий ва б. (2012), Ю.В. Зимин ва б. (2001) томонидан гепатитни даволаш учун ишлатиладиган гепатопротектор воситалар, ҳамда гепатотоксик моддаларнинг организмга таъсирини ўрганиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бироқ, гепатотоксик моддалар билан заҳарланиш натижасида жигардаги ўзгаришларни даволаш билан боғлиқ бўлган бир қатор саволлар ечимсиз қолмоқда.

Ўзбекистонда мазкур йўналишда олиб борилган тадқиқотларда хаплогенин-7-гликозидни тажриба ҳайвонларига юборилганда гелиотрин, тетрахлорметан ва этанолни гепатотоксик таъсирини камайтириши кўрсатилган. Бу ҳолат қон зардобиди АлАт, АсАТ, ИФ и ЛДГ ферментлари фаоллигининг пасайиши, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия ва

гиперхолестеринемиянинг бартараф этилишида намоён бўлиши аниқланган (В.Сыров, З. Хушбактова ва бошқ., 2010). Шунингдек, *in vivo* тажрибаларда ўсимлик моддаларининг оксидатив стресс шароитларида гепатоцитлар ва нерв хужайраларига антигипоксанти фаоллик намоён қилиши аниқланган (М.И.Асраров ва бошқ., 2012; К.Т.Алматов, 2016). Бу ўсимлик моддаларини стрессни коррекцияловчи таъсирлари митохондриялар даражасида амалга ошириши билан тушунтирилган. Мазкур йўналишдаги илмий изланишлар долзарб ҳисобланиб, илмий-амалий аҳамият касб этади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг «Организмдаги турли физиологик-биокимёвий жараёнларга юқори ҳароратни ва токсик моддаларнинг таъсир механизмини ўрганиш ва уларни қайта тиклаш йўллари излаш» (2011-2017 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали гепатит моделида жигар хужайралари ва митохондриялари функционал ҳолатининг бузилишларини аниқлаш ҳамда уларни флавосан субстанцияси ва дадзин флавоноиди билан коррекциялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гелиотринли гепатит шароитида каламушлар жигари митохондрияларидаги аденин нуклеотидлар миқдори, ноорганик фосфат ва фосфат потенциалига флавосан ҳамда дадзиннинг таъсирини ўрганиш;

сурункали гепатит шароитида экспериментал ҳайвонлар жигари митохондриялари мембраналаридаги фосфолипидлар миқдорини аниқлаш ва аниқланган ўзгаришларни флавосан ҳамда дадзин флавоноидлари ёрдамида тиклаш;

гелиотринли гепатит шароитида каламуш жигари митохондрияларида оксидланишли фосфорланиш (ОФ) жараёни бузилишларини флавосан ва дадзин флавоноидлари билан коррекциялаш;

сурункали гепатит шароитида жигар митохондрияларининг ферментлари: ротенонга сезгир ҳамда ротенонни сезмайдиган НАДН-оксидазалар, АТФ-синтаза фаолликларига флавосан ва дадзиннинг таъсирини аниқлаш;

сурункали гепатит моделида жигар гомогенати ва митохондрия мембраналарида липидларнинг пероксидланиш жараёнига флавосан ҳамда дадзин флавоноидларининг таъсирини аниқлаш;

гелиотринли гепатит моделида флавосан субстанцияси ва дадзин флавоноидининг гепатопротектор фаоллигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида оқ эркак калмушлар, жигар гепатоцитлари, жигар митохондриялари ҳамда флавосан субстанцияси ва дадзин флавоноидлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети гелиотрин таъсиридаги сурункали гепатит шароитида *in vivo* тажрибаларда митохондриянинг нафас олиши, ОФ, антиоксидант ферментлар фаоллиги, ЛПО жараёнларига флавосан субстанцияси ва дадзин флавоноидининг таъсир механизми ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда дифференциал центрифугалаш, фотоэлектрокалориметрия, рН-метрия, спектрофотометрия, полярография, биокимёвий ҳамда статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

флавосан ва дадзиннинг сурункали гепатит шароитида жигар митохондрияларининг аденин нуклеотидлари миқдорига, ноорганик фосфат ва фосфат потенциалига самарали таъсир этиши асосланган;

in vivo шароитида сурункали гепатитни ривожланиш динамикасига боғлиқ равишда флавосан ва дадзинни жигар митохондрияси оксидаза ферментлари фаолликларини ўзгартириши ва нафас коэффициентини пасайтириши аниқланган;

флавосан ва дадзинни гепатит шароитида жигар митохондрияларидаги липидларнинг перекисли оксидланишини камайтириши ва оксидланишли-фосфорланиш самарадорлигини ошириши аниқланган;

гепатит шароитида флавосан ва дадзинни жигар митохондрияси ферментлари фаоллигини сусайишига ижобий таъсир этиши ва гепатоцитларнинг энергетик метаболизмини тиклаши исботланган;

флавосанни жигар митохондрияси мембрана структурасининг бутунлигини сақлаши аниқланган ва гепатит натижасида ўзгарган фосфолипидлар миқдорини коррекцияловчи таъсири асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали гепатит шароитида флавоноид унумларини жигар митохондрияларининг дисфункциясини коррекцияловчи таъсири исботланган;

флавосан ва дадзин флавоноидлари асосида гепатопротектор хоссага эга дори препаратлари яратиш учун тавсиялар ишлаб чиқиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий биофизикавий-биокимёвий тадқиқот усуллари қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Назорат ва тажрибада олинган ўртача қийматлар орасидаги фарқ Стьюдент t-тести ёки вариацион таҳлил (ANOVA) бўйича ҳисобланди ва қийматлар фарқининг статистик ишончлилиги $P < 0,05$ даражасида ифодаланди, натижалар таҳлили ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (OriginLab Pro) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти флавоноидларнинг митохондриялар энергия алмашинуви ва ундаги липидларнинг пероксидланишига таъсирини аниқланганлиги, флавосан ва дадзинларни гепатит шароитида жигар митохондрияларининг дисфункциясини коррекцияловчи хоссаларини асосланганлиги, флавоноидларни жигар касалликларини даволашдаги аҳамиятини очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигар касалликларида хужайра мембраналарининг энергетик ва фермент фаолликларини

флавоноидлар асосида коррекциялаш, гепатитнинг турли шакллари комплекс даволашга йўналтирилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ҳамда маҳаллий ўсимлик флавоноидлари асосида самарали гепатопротектор дори воситалари яратишга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гепатитда жигар митохондриясида энергия алмашинуви ва липидларнинг перекисли оксидланишини флавосан ва дадзин билан коррекциялаш бўйича олинган натижалар асосида:

флавосан ва дадзин флавоноидларини жигар митохондриялари мембранавий бузилишларига ва фермент фаолликларига гепатопротектор таъсири А-11-10 рақамли «Митохондрия касалликларга қарши дори препаратларини яратиш ва ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий лойиҳада *in vivo* шароитида митохондрия мембранаси липидларининг перекисланиш маҳсулотлари ва антиоксидант тизими ферментлари хоссаларини тавсифлашда фойдаланилган (Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2018 йил 20 декабрдаги 89-03-4388-сон маълумотномаси). Натижада, флавосан ва дадзин флавоноидлари таъсирида малон диальдегиди ва диен конъюгатлари миқдори, супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликларидаги ижобий ўзгаришларни аниқлаш ҳамда митохондрия функционал параметрларининг стабиллашини асослаш имконини берган;

флавосан ва дадзин флавоноидларининг митохондрия функционал фаолликларига самарали таъсири Сургут давлат университетининг «Ханти-Мансийск автоном округидаги ёввойи ўсимликлар полифенолларини ажратиш олиш, идентификация қилишнинг инновацион технологиялари ва уларни гепатопротектор хоссаларини шимолнинг ёшга боғлиқ касалликларида тадқиқ қилиш» мавзусидаги лойиҳада флавоноидларни мембранастабилловчи хусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Сургут давлат университетининг 2019 йил 11 февралдаги 12-03/329-сон маълумотномаси). Натижада, ёшга боғлиқ касалликларда юқори биологик фаолликка эга бўлган табиий полифенолларнинг гепатопротекторлик хусусиятларини механизмларини асослаш имконини берган;

флавосан ва дадзин флавоноидларини гепатопротектор хоссалари ФА-А10-Т086 рақамли «Алкоголизм ва унга боғлиқ асоратларни даволаш ва олдини олишнинг янги услубларини ишлаб чиқиш» фундаментал лойиҳасида флавосан ва дадзиндан алкогольдан заҳарланиш шароитида юрак ва силлик мускул ҳужайралари ион каналлари дисфункциясини коррекция қилишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 28 январдаги 4/1255-189-сон маълумотномаси). Натижада, сурункали алкогольдан заҳарланишда флавосанни нейропротектор хоссасини намоён қилишини аниқлаш ҳамда нерв ҳужайралари ион каналлари бузилишларини коррекция қилишини асослаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация

мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижалари чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 7 та мақола, шулардан 5 та республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Гепатит шароитида жигар гепатоцитлари ва митохондрияларининг структуравий, функционал бузилишлари ва уларга флавоноидларнинг таъсири бўйича замонавий тадқиқотлар»** деб номланган биринчи бобида жигар хужайраларини гепатотоксинлар билан зарарланишининг баъзи бир ўзига хосликлари, хужайра фаолиятида митохондриянинг роли, гепатитда хужайраларда липидларнинг перекисли оксидланишини ўзгариши ва гепатопротекторлар тўғрисида замонавий тушунчалар ёритилган. Флавоноидларни хужайранинг тузилиши ва фаолиятига кўрсатадиган таъсири батафсил шарҳланган. Шунингдек, флавосан ва дадзинни организмнинг физиологик-биокимёвий кўрсаткичларига таъсири тўғрисидаги энг сўнгги адабиёт маълумотлари берилган.

Диссертациянинг **«Хайвонларда гепатит моделини яратиш, жигардан митохондрияларни ажратиш олиш ва улардаги ўзгаришларни аниқлаш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш тартиби ва ўтказиш шароитлари, фойдаланилган материаллар ва усуллар, хусусан, экспериментал гепатит моделини яратиш, жигар митохондрияларини дифференциал центрифугалаш усулида ажратиш, митохондрияларда АТФ-синтаза ва НАД.Н-оксидазаларнинг фаолликларини аниқлаш, полярография усули ёрдамида митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги ва ОФни аниқлаш, ЛПО маҳсулотлари миқдори ва антиоксидант ферментлар фаоллиги, ҳамда митохондриялардаги оқсил миқдорини аниқлаш, натижаларни статистик қайта ишлаш услублари ёритилган.

Диссертациянинг **«Экспериментал гепатитда жигарда энергетик метаболизмини ўзгариши ва уларни флавосан ва дадзин билан коррекциялаш»** деб номланган учинчи бобида ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти профессори З.А.Хушбактова томонидан тақдим этилган ва

Thermopsis alterniflora (Афсонак) доривор ўсимлигининг ер устки қисмларидан ажратиб олинган флавосан субстанцияси ва *Puerariae radix* (Пуэрэрия дольчатая) ўсимлигидан ажратиб олинган изофлавонон – дадзиннинг гепатитда жигар тўқималаридаги аденин нуклеотидлар миқдорига, жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсири тадқиқ қилинган. Шунингдек, флавосан ва дадзиннинг жигар митохондрияларида АТФ-синтаза ва НАД.Н-оксидазаларининг фаолликларига таъсири ўрганилган. Ўрганилган флавосан субстанциясининг асосини флавононлар - лютеолин, хризозеолин, апигенин ва цинорозид, ҳамда изофлавонон – формонононетин (Хушбақтова, 1997) ташкил қилади.

Флавосан ва дадзинни гепатитда жигар тўқималаридаги адениннуклеотидлар миқдорида таъсири. Ҳайвонлар организмига гелиотринни юборгандан кейин жигар тўқимасида аденин нуклеотидлар ва ноорганик фосфат миқдори аста-секинлик билан ўзгара бошлади. Тажрибанинг 15-, 30-, 45- ва 60-кунларида АТФ миқдори назорат даражасига нисбатан мос равишда камайди. Бунда АМФ ва ноорганик фосфатнинг миқдори эса, аксинча, сезиларли даражада ошди. Бироқ, тажрибанинг 15- ва 30-кунлари аденин нуклеотидларининг миқдори ўзгармади, 40- ва 60-кунларга келиб эса, назоратга нисбатан 17,6 ва 15,5% га камайди. Бунда фосфат потенциалининг тажрибанинг давомийлигига қараб ошиб бориши кузатилди. Маълумки, фосфат потенциалининг катталиги кўпинча оксидланишли фосфорланиш ҳолатини акс эттиради, шунинг учун у аденин нуклеотидлар ташувчисининг функциясини ўзгаришларига сезгир бўлади. Аденин нуклеотидларининг митохондриядаги ички концентрацияси транслоказа ва АТФ-синтаза фаолликларини назорат қилиб, шу орқали нафас олиш тезлиги ва АТФ генерациясини белгилаб беради.

Флавосан ёки дадзин гепатитли ҳайвонларнинг танасига юборилганда жигар тўқималарида АТФ миқдори тажрибани давомийлигига мос ҳолда меъёрдаги кўрсаткичларга яқинлашади. Гелиотрин гепатитли ҳайвонларда тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида улардаги АТФ миқдори назорат кўрсаткичларига нисбатан 30,2; 30 ва 28,8% ларга камайиб кетиши аниқланди. Бу эса гепатитли ҳайвонларнинг жигари хужайраларида АТФ синтези бузилганлигидан далолат беради. Гепатит моделидаги ҳайвон гуруҳларини флавосан ва дадзин билан 10, 20 ва 30 кун давомида даволаганимизда, уларнинг жигаридаги АТФ миқдори (мос равишда флавосанда 23,7; 18,9 ва 7,6% га ва дадзинда 25,2; 30,8 ва 14,2% га) аста-секин назорат кўрсаткичларига яқин келиши қайд қилинди. Флавосан ва дадзин АТФ миқдорига деярли таъсир қилмайди, бироқ АМФ ва фосфат потенциалини сезиларли даражада тиклайди. Агар тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида гепатит моделидаги ҳайвонлардаги АМФ миқдори назоратга нисбатан мос равишда 88,9; 117,6 ва 72,2% га ошадиган бўлса, флавосан иштирокида 66,6; 58,8 ва 38,9% га, дадзин билан эса 70,8; 63,4 ва 44,8% ларга ошганлиги кузатилди. Гепатитни флавосан ва дадзин билан даволашдан кейин жигар хужайраларининг юқори энергияланиши цитозолда ва митохондрияларда пиридин нуклеотидларининг кучсиз тикланиши билан

боради ва бунинг оқибатида гликолиз, уч карбон цикли ва пентоза занжирининг тикланувчи қисми фаоллашиши мумкин.

Флавосан ва дадзинни гепатитда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсири. Гелиотринни организмга юборилиши жигар митохондриясида энергетик метаболизмни бузилишини тезлашишига олиб келди. Гелиотрин таъсирида митохондрияларда V₂ ва V₄ метаболик ҳолатлардаги оксидланишни кучайиши, V₃ ҳолатдаги нафас тезлигининг пасайиши, хужайрада АТФ синтезини пасайиб, иссиқлик ажралиб чиқишини кучайганидан далолат беради. Демак, гелиотрин таъсирида жигар тўқималарининг энергия билан таъминланишини бузилиши, митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини НАДга боғлиқ субстратлар оксидланганида оксидланишли фосфорланиш парчалана бошлайди.

Кейинги тажрибамизда гепатитли каламушларнинг жигар митохондрияларида сукцинатни ҳар хил метаболик ҳолатлардаги нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига флавосан ва дадзиннинг таъсири ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

Гепатитда жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишига флавосан ва дадзинни таъсири (M±m; n=12)

Тадқиқотни ўтказиш муддатлари, кун	Кўрсаткичлар	Назорат	Гелиотринли гепатит	Гелиотринли гепатит+ флавосан	Гелиотринли гепатит+ дадзин
10	Нафас олиш тезлиги, <i>нанограмм атом O₂/мин мг оқсил</i>				
	V ₂	40,03±3,75	56,08±2,94 ^{****}	30,42±3,02 ^{**}	35,32±2,41
	V ₃	140,0±5,43	111,58±6,11 ^{**}	89,88±5,27 ^{****}	95,30±3,41 ^{**}
	V ₄	39,74±3,80	56,11±3,67 ^{****}	30,64±4,44 ^{**}	31,04±3,22 [*]
	НК _ч	3,52±0,12	2,47±0,15 ^{**}	2,93±0,14 ^{**}	3,07±0,12 ^{**}
АДФ/О	1,87±0,08	1,57±0,07 [*]	1,7±0,08 [*]	1,65±0,09 ^{**}	
20	V ₂	44,28±4,21	47,29±4,75	38,26±4,44	35,12±1,36 [*]
	V ₃	150,14±6,2	106,78±7,45 ^{**}	113,50±8,42 ^{**}	110,25±4,01 ^{**}
	V ₄	42,20±3,36	44,48±3,72	39,09±0,12	38,77±2,22
	НК _ч	3,56±0,17	2,40±0,14 ^{****}	2,90±0,16 [*]	2,85±0,14 ^{**}
	АДФ/О	1,90±0,10	1,58±0,07 ^{**}	1,74±0,08	1,67±0,31
30	V ₂	42,71±3,84	41,00±4,14 [*]	39,42±3,82	36,64±2,14
	V ₃	146,20±5,8	100,00±7,57 ^{**}	119,74±9,89 ^{**}	118,47±4,21 ^{**}
	V ₄	41,00±3,42	38,99±4,49 ^{****}	37,72±4,12	38,33±2,41 ^{**}
	НК _ч	3,56±0,16	2,56±0,12 ^{****}	3,17±0,15 [*]	3,09±0,07 [*]
	АДФ/О	1,87±0,09	1,55±0,06 ^{**}	1,77±0,05	1,65±0,09 [*]

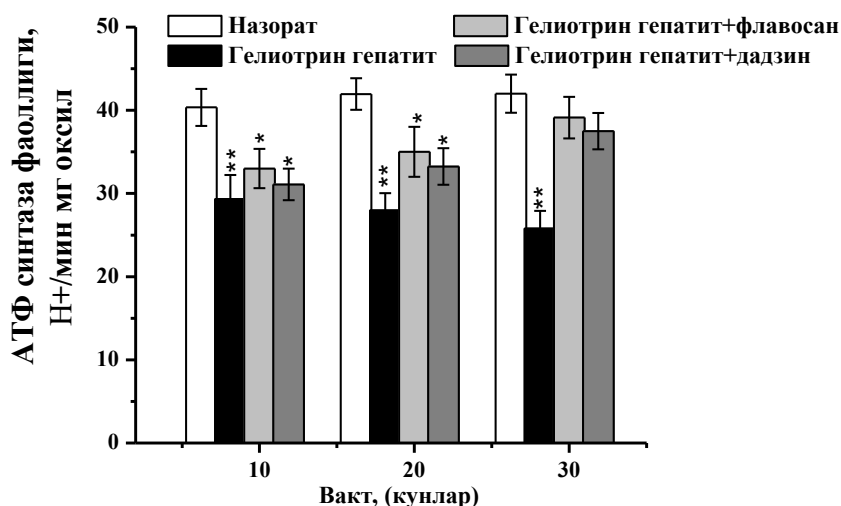
Изоҳ: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001

Флавосан ва дадзин таъсирида нафас назорати ва АДФ/О қиймати бирозгина қайта тикланди. Тажрибанинг 30-кунига бориб, флавосан ва дадзин гепатитли ҳайвонларнинг жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишини ва оксидланишли фосфорланиш жараёнининг самарадорлигини сезиларли даражада яхшилади. Флавосан ва дадзинни

гелиотринли гепатитни даволаш самараси асосан НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида кузатилади.

Флавосан ва дадзинни гепатитда электронларни нафас олиш занжири бўйлаб ташилишини пасайтириши орқали таъсир қилиши биологик нуқтаи назардан мақсадга мувофиқ ҳисобланади, чунки сурункали гепатит шароитида кислород сарфини кучайиши тўқималардаги гипоксияни янада чуқурлашишига олиб келиши мумкин. Бизнинг фикримизча, флавосан ва дадзинни мембраналарни стабилловчи, антиоксидантлик ва антигипоксанти таъсири кислород ва субстратларни тежамли сарфлаш хусусияти борлигидан дарак беради. Тажрибаларимиз натижасида дадзинга нисбатан флавосанни қайта тиклаш самараси кучлироқ эканлиги аниқланди.

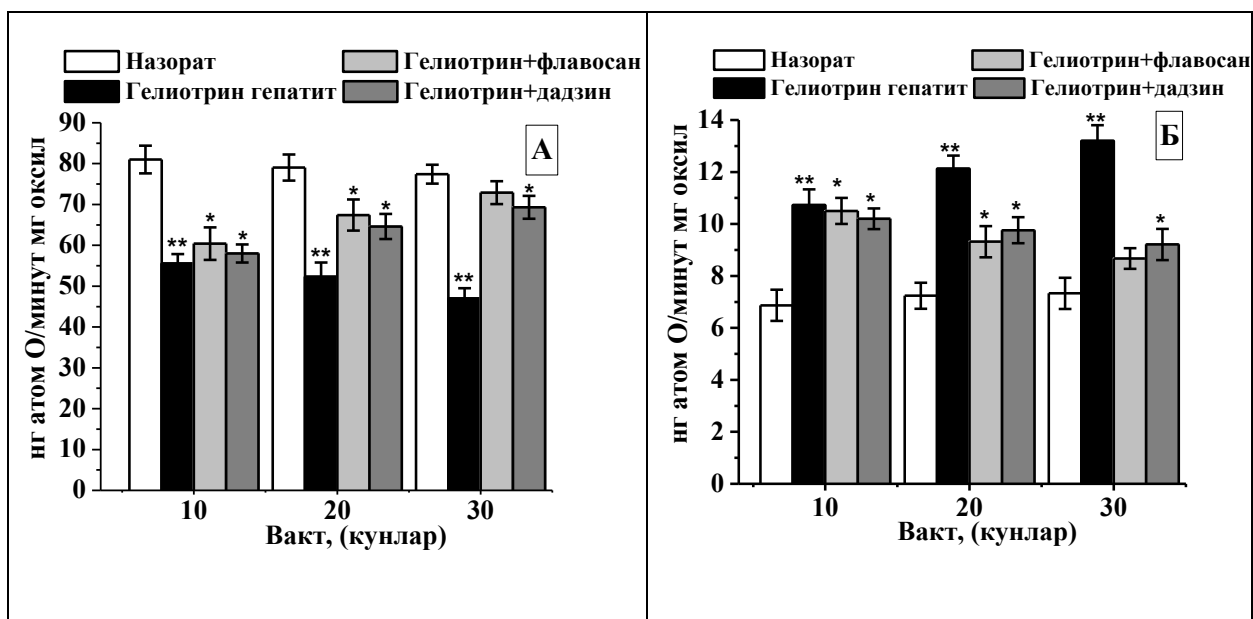
Флавосан ва дадзинни жигар митохондрияларида АТФ-синтаза фаоллигига таъсири. Ҳайвонлар организмига гелиотрин юборилганида митохондрияларда АТФ-синтазанинг фаоллиги пасаяди ва у тажрибанинг давомийлигига боғлиқ бўлади. Тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунлари гелиотринли гепатит гуруҳидаги Ҳайвонларнинг жигар митохондриясидаги АТФ-синтазанинг фаоллиги назоратга нисбатан мос равишда 27,2; 33,4 ва 38,7% камайиб кетиши аниқланди. Ҳайвонларда сурункали гепатитни ривожланиши билан уларнинг жигар митохондрияси мембрана тизимида жиддий бузилишлар бошланганлиги АТФ-синтаза фаоллигини сусайишидан ҳам далолат беради. Гелиотринли гепатит Ҳайвонларни флавосан ва дадзин билан фармакологик даволаганимизда уларнинг жигар митохондриясидаги АТФ-синтаза ферментининг фаоллиги аста-секин қайта тикланиши қайд этилди. Флавосан юборилган Ҳайвонларда тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида АТФ-синтазанинг фаоллиги гепатитли Ҳайвонларга нисбатан мос равишда 9,1; 16,8 ва 31,8% га, дадзин иштирокида эса – 4,3; 12,6 ва 28,0% га қайта тикланганлиги аниқланди (1-расм).



1-расм. Гепатитда жигар митохондрияларидаги АТФ-синтаза фаолликларининг флавосан ва дадзин таъсиридаги ўзгаришлари (*P<0,05; **P<0,01: n=6)

Бу ҳолат флавосан ва дадзин митохондрия матрикси ва цитозоли ўртасида махсус транспорт тизими – транслоказа томонидан амалга оширилувчи аденин нуклеотидлар (АТФ⁴⁻/АДФ³⁻) алмашинувини стимуллашани кўрсатади. Агар иккита флавоонни солиштирадиган бўлсак, флавосан дадзинга нисбатан самарали равишда гелиотринли гепатитдаги ферментнинг фаоллигини қайта тиклайди.

Флавосан ва дадзинни гепатитда жигар митохондрияларида ротенонга сезгир ва ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазаларнинг фаолликларига таъсири. Гелиотринли гепатитда митохондрия мембраналари бузила бошлайди, натижада ички мембранадан цитохром с десорбцияланиб мембраналар оралиғига чиқиши ротенонни сезадиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини пасайишига, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини эса ошишига олиб келади. Бундай шароитда флавин цитохром в ва цитохром-оксидаза тизимларини қўшилиши содир бўлади. Ундан ташқари ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг тормозланиши флавинонуклеотиддан электронларни КоQ га ташилишини пасайиши билан боғлиқ бўлиши ҳам мумкин (Бодрова и др., 2000). Шу вақтгача дадзин ва флавосанни гепатитда жигар митохондрияси оксидазаларининг фаолликларига таъсири ўрганилмаган. Гепатитда тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунлари жигар митохондриясининг ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги назоратга нисбатан мос равишда 33,4; 31,3 ва 39,3% ларга пасайиши қайд этилди. Флавосан юборилган ҳайвонларнинг жигар митохондриясининг ротенонга сезгир НАД.Н-оксидаза фаоллиги тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида патологик гуруҳга нисбатан 6,8; 16,5 ва 33,5% ларга қайта тиклаши аниқланди. Дадзин таъсирида эса ротенонга сезгир НАД.Н-оксидаза 4,2; 12,7 ва 28,9% ларга фаолланганлиги аниқланди (2-расм, А).



2-расм. Гепатитда жигар митохондрияларидаги ротенонга сезгир (А) ва ротенонни сезмайдиган (Б) НАД.Н-оксидаза фаолликларига флавосан ва дадзиннинг таъсири (*P<0,05; **P<0,01; n=6)

Кейинги тажрибаларда гепатит чақирилган ҳайвонлар жигар митохондриясидаги ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидаза фаоллиги ўрганилди. Гепатитда тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунлари ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги назоратга нисбатан мос равишда 56,2; 67,5 ва 79,9% ларга ортиши кузатилган бўлса, флавосан таъсирида – гепатитга нисбатан 13,5; 38,7 ва 60,7% ларга камайиши аниқланди. Ана шундай ўзгариш гепатит касалига учратилган ҳайвонларга дадзин берилганда ҳам кузатилди. Тажрибанинг 10, 20 ва 30 кунлари ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги дадзин таъсирида гепатитга нисбатан мос равишда 7,7; 32,6 ва 54,1% ларга камайиши аниқланди (2-расм, Б).

Демак, флавосан ёки дадзин гепатитда жигар митохондрияларида ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини аста-секин ошира бошлайди, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини эса, аксинча пасайтира бошлайди. Дадзинга нисбатан флавосанни гелиотринли гепатитни қайта тиклаши сезиларли бўлди.

Диссертациянинг «**Гепатитда флавосан ва дадзинни жигар митохондрия мембранасидаги липидларни перекисли оксидланишига таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида гепатит шароитида каламуш жигари гомогенатидаги МДА миқдори ва антиоксидант ферментлар фаоллигининг ўзгариш динамикаси ва уларга флавосан ва дадзиннинг таъсири ўрганилди. Шунингдек, гелиотринли гепатитда жигар митохондрияларидаги МДА миқдори ва антиоксидант ферментлар фаоллигига флавосан ва дадзиннинг таъсири қисқача баён қилинган.

Гелиотринли гепатитда жигар митохондрияларидаги МДА миқдори ва антиоксидант ферментлар фаоллигига флавосан ва дадзиннинг таъсири. Ҳозирда гепатит шароитида жигар митохондрияси мембраналаридаги липидларни перекисли оксидланишини камайтирадиган ўсимлик моддалари тадқиқ қилинмоқда (Bjørndal et al., 2018). Ана шундай ўсимлик моддаларидан флавосан ва дадзин гелиотринли гепатит шароитида жигар митохондрияси ЛПО жараёнига ва антиоксидант ферментлар фаоллигига самарали таъсир этиши *in vitro* тажриба шароитларида ўрганилди. Гелиотринли гепатит ҳайвонлар жигари митохондрияларидаги МДА миқдори тажриба кунларида соғлом ҳайвонларга нисбатан мос равишда ортиб кетганлиги аниқланди. Митохондриялардаги диен конъюгатлари миқдори ҳам тажриба кунларига мос равишда ошганлиги қайд қилинди. Гепатит чақирилган ҳайвонларга флавосан субстанциясини 100 мг/кг миқдоридаги эритмасидан ҳар куни икки мартадан перорал усулда юборилган ва тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунларида жигар митохондрияларида МДА ва диен конъюгатлари миқдорларини камайиши аниқланди. Сурункали гепатит чақирилган ҳайвонларга дадзин флавоноидидан суткасига бир марта 100 мкг/кг дозада мускул орасига инъекция қилинганда, уларнинг жигар митохондриясидаги МДА ва диен конъюгатлари миқдори тажриба кунларига мос равишда гепатитли ҳайвон кўрсаткичларига нисбатан камайганлиги аниқланди (2-жадвал).

Демак, гелиотрин билан чақирилган гепатитли ҳайвонлар жигари митохондрияларида ЛПО жараёни кучайиб, эркин ҳолдаги зарарли таъсирга

эга бўлган маҳсулотларни ортиши кузатилади. Ҳосил бўлган МДА ва конъюгиранган диенлар жигар митохондрияси мембранасини емирилишига олиб келади. Флавосан ва дадзин гепатит шароитидаги митохондрия мембранасида бўладиган ЛПО жараёнлари дисфункциясини коррекция қилиши мумкин.

Навбатдаги тажрибамизда гепатит шароитида жигар митохондриясидаги антиоксидант ферментлар - супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликларинг ўзгариши ва уларга флавосан ва дадзиннинг таъсири ўрганилди.

2-жадвал

Гепатитда жигар митохондрияларида липидларнинг перекисли оксидланиши ва антиоксидант тизимига флавосан ва дадзиннинг таъсири ($M \pm m$; $n = 6$)

Кўрсаткичлар	Тажриба кунлари	Назорат	Гелиотринли гепатит	Гелиотринли гепатит+ флавосан	Гелиотринли гепатит+ дадзин
МДА, мкмоль/г	10	18,96±1,77	42,90±3,88**	38,32±4,15**	40,69±4,02**
	20	18,80±1,70	45,21±4,92**	33,56±4,09*	36,09±4,76**
	30	19,05±1,97	44,94±5,85**	25,78±3,80*	27,75±3,00*
Диен конъюгати, мкмоль/г	10	55,55±5,08	136,34±10,4**	124,14±8,82***	129,76±7,7**
	20	54,96±4,77	135,98±11,0**	113,22±7,78***	121,46±6,8**
	30	55,00±5,22	129,99±12,2**	98,95±9,11**	102,68±5,9**

Изох: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,00

Гелиотринли гепатитни ривожланишида жигар митохондрияларида супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликлари тажрибада назоратга нисбатан камайиши аниқланди. Гелиотринли гепатит ҳайвонларга флавосан субстанциясини юборилиши натижасида уларнинг жигар митохондриясидаги супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликлари тажрибада патологик гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ортиши аниқланди. Дадзин флавоноидини гепатит гуруҳи ҳайвонларига 10 кун давомида юборилиши натижасида уларнинг жигар митохондрияларидаги супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликларида ўзгариш кузатилмади. Тажрибанинг 20- ва 30-кунларида эса гепатит гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан антиоксидант фермент фаолликлари ортиши аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Гепатитда жигар митохондрияларида антиоксидант тизими фаоллигига флавосан ва дадзиннинг таъсири ($M \pm m$; $n = 6$)

Кўрсаткичлар	Тажриба кунлари	Назорат	Гелиотринли гепатит	Гелиотринли гепатит+ флавосан	Гелиотринли гепатит+ дадзин
Супероксид- дисмутаза, Е/мг оқсил	10	4,4±0,25	2,4±0,12*	2,8±0,13***	2,5±0,33***
	20	4,3±0,30	2,3±0,10**	3,2±0,12***	2,8±0,19***
	30	4,3±0,27	2,2±0,11**	3,6±0,09**	3,1±0,15**
Каталаза, моль H ₂ O ₂ минут	10	90,0±5,89	67,6±5,55***	72,4±4,00***	68,3±4,86***
	20	92,3±6,03	70,1±4,70***	75,8±3,14**	74,2±5,03**
	30	91,0±6,00	66,9±5,07***	85,6±2,09*	80,6±6,06

Изох: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

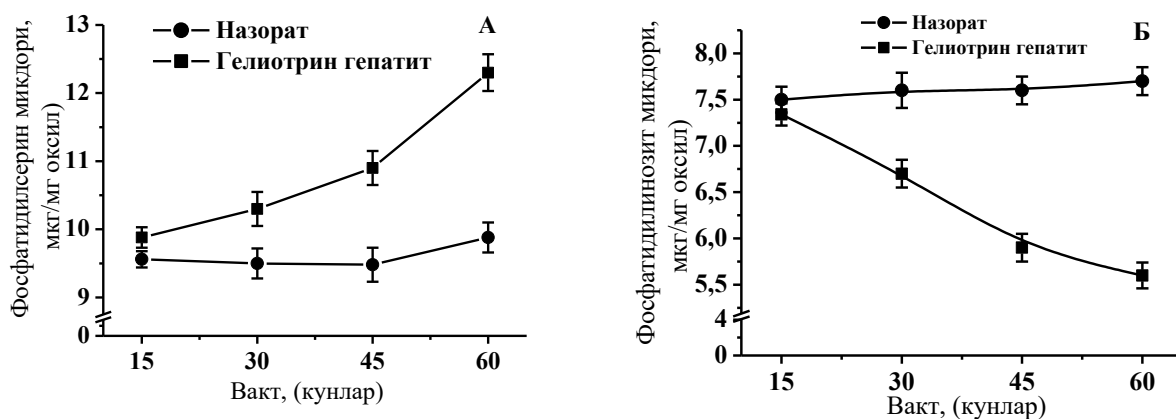
Олинган натижаларни таҳлил қилиб шундай хулосага келиш мумкинки, гелиотринли гепатитда жигар митохондрияларида ЛПО жараёнларининг жадаллиги ошса, супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликлари эса, аксинча пасаяди. Бу ўзгаришлар тажриба муддатларининг узайтирилиши билан кучаяди. Бунда патологиянинг кучайиши билан водород пероксидининг ҳосил бўлиши ҳам кучаяди, супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликлари эса, аксинча пасаяди. Гепатитли ҳайвонлар организмга флавосан ва дадзинни юборганда жигар митохондрияларида ЛПО интенсивлиги пасаяди, антиоксидантлар фаоллиги ошади ва флавосанни юбориш муддатининг узайтирилиши билан соғлом ҳайвонларнинг кўрсаткичларига яқинлашади. Шунинг учун, антиоксидант таъсирга эга бўлган гепатотроп моддаларни яратиш, ўрганиш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш долзарб муаммолардан биридир.

Диссертациянинг «Гелиотрин гепатитда жигар митохондриясида фосфолипидлар миқдорининг ўзгаришлари ва уларни флавосан билан коррекциялаш» деб номланган бешинчи бобида гелиотринли гепатитда жигар митохондрияларида фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришлари ва уларга флавосаннинг таъсири ўрганилди.

Липидлар мембраналардаги кўплаб функционал жараёнларда: энергетик ташилиш, сигналларни узатилишида ва ҳар хил патологик ҳолатларда ҳам муҳим роль ўйнайди (Дятловицкая и др., 1998). Шу сабабли биз ўз олдимизга биринчидан, гелиотринни организмга оз миқдордан сурункали юбориб, жигар митохондрия мембраналарида жойлашган фосфатидилсерин ва фосфатидилинозитлардаги ўзгаришлар динамикасини аниқлаш ва иккинчидан, гепатитда бу фосфолипидларга флавосан қандай таъсир кўрсатишини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик. Олинган натижаларга кўра, гелиотрин юборилгандан кейин 15 ва 30 кун ўтгандан кейин, тажриба гуруҳидаги ҳайвонлар жигари митохондрияларидаги фосфатидилсерин миқдори назоратга нисбатан мос равишда 4,2 ва 8,4%ларга ортганлиги аниқланди. Гелиотрин юборилгандан 45 ва 60 кун ўтиб, ҳайвонлар жигари митохондрияси мембранасидаги фосфатидилсерин миқдори назорат кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 17,0 ва 25,5% га ортганлиги қайд қилинди (3-расм, А).

Гепатитли ҳайвонлар жигари митохондрияси мембранасидаги фосфатидилинозит миқдорида эса назоратга нисбатан тажрибанинг 15-кунига келиб ҳеч қандай ўзгариш кузатилмаган бўлса, 30-, 45- ва 60-кунларига келиб эса, назоратга нисбатан мос равишда 11,8; 22,4 ва 27,3% га камайганлиги аниқланди (3-расм, Б). Бу олинган натижалар адабиётлардаги маълумотларга мос келади (Алматов и др., 1986).

In vivo тажрибамизда гепатитни флавосан билан даволаганда жигар митохондрияларида фосфатидилсериннинг миқдори патологик ҳайвонлардаги кўрсаткичга нисбатан камайиб, фосфатидилинозитнинг миқдори эса аксинча, кўпайиб назорат ҳайвонлардаги кўрсаткичга яқинлашади.



3-расм. Гелиотрин билан заҳарланган каламушлар жигари митохондриялари мембраналаридаги фосфатидилсерин (А) ва фосфатидилинозитлар (Б) миқдорларининг ўзгариш динамикаси ($P < 0,05$; $n = 8$)

Бизнинг фикримизча, гелиотринли гепатитда, флавосан жигар митохондриялари мембранасидаги фосфатидилсериннинг синтези секинлаштириб, фосфатидилинозит синтезини эса тезлаштириши мумкин.

Гелиотринли гепатитда жигар митохондриялари мембраналарида фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин ва уларнинг лизошакллариининг миқдорий ўзгаришлари ва уларга флавосаннинг таъсири. Ҳайвонларга гелиотрин юборилгандан кейин 15 кун ўтиб, жигар митохондрияларида фосфатидилхолиннинг миқдори деярли ўзгармади, аммо патологияни ривожланиш динамикасига боғлиқ равишда соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга нисбатан ортиши кузатилди. Ҳайвонларга гелиотрин юборилгандан 15 кундан кейин жигар митохондрияларида лизофосфатидилхолиннинг миқдори деярли ўзгармади, аммо, 30-; 45- ва 60-кунларда лизофосфатидилхолиннинг миқдори соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга нисбатан 9,5; 16,6 ва 25,0% га камайди.

Гелиотринли гепатит чақирилган ҳайвонларда фосфолипидлар ўзгаришига флавосаннинг таъсири аниқланди. Олиб борилган *in vivo* тажрибаларимизда гепатитли ҳайвонлар тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунлари жигар митохондрияларида фосфатидилхолиннинг миқдори 13,9; 12,7 ва 15,8% га кўпайган бўлса, 10 кун давомида флавосан юборилгандан кейин 8,6%га пасайди, 20-куни назоратга яқинлашди, 30-куни эса назорат кўрсаткичига тенглашди. Гепатитда жигар митохондрияларида лизофосфатидилхолиннинг миқдори тажрибанинг 10-, 20- ва 30-кунлари 26,5; 22,2 ва 31,0% га камайган бўлса, флавосан юборилган ҳайвонлар жигари митохондрияларидаги лизофосфатидилхолиннинг миқдори аста-секин кўпайиб (10- ва 20-кунлари 15,2 ва 10,4% гагина камайди), тажрибанинг 30-куни, назоратдаги кўрсаткичга тенглашди. Демак, флавосан гепатитда жигар митохондрияларида лизофосфатидилхолиннинг миқдорини кўпайтириб, нормадаги кўрсаткичга тенглаштирди.

Кейинги тажрибамизда гепатит шароитида жигар митохондрияларида фосфолипидлар миқдори назоратга нисбатан камайганлиги, флавосан билан даволаганда фосфатидилэтанолламин ва лизофосфатидилэтанолламиннинг миқдори назорат ҳайвонлардаги кўрсаткичга тенглашганлиги аниқланди. Гелиотринли гепатитда жигар митохондрияларида фосфатидилэтанолламин ва лизофосфатидилэтанолламинларнинг миқдорлари камаяди. Бизнинг фикримизча, гепатитда жигар митохондрияларида фосфатидилэтанолламиннинг миқдорини камайишини сабаби 2 хил бўлиши мумкин. Биринчиси, фосфатидилсериндан фосфатидилэтанолламиннинг синтезини секинлашишидан бўлса, иккинчиси, эндоген фосфолипаза А₂ нинг фосфатидилэтанолламинга нисбатан фаолликларини ошишидан бўлиши мумкин (Алматов, 1990). Гепатитда митохондрия мембраналарида лизофосфатидилэтанолламиннинг миқдорини камайиши фосфолипидларни трансациллаш жараёнида ҳосил бўлишини кучайиши ёки эндоген фосфолипаза А₁ нинг лизофосфатидилэтанолламинга нисбатан гидролитик фаоллигини ошиб кетишидан бўлиши мумкин.

Демак, флавосан субстанцияси жигар митохондриялари мембранаси структурасининг бутунлигини сақланишида муҳим роль ўйнаши ва гепатит натижасида ошган фосфолипидлар миқдорини камайтириб, камайган фосфолипидларнинг миқдорларини кўпайтириши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳайвон организмига гелиотринни сурункали юборилиши АТФ миқдори ва аденин нуклеотидлар йиғиндисининг пасайишига, АМФ, ноорганик фосфат ва фосфат потенциалининг эса ошишига олиб келиб, флавосан ва дадзинлар таъсирида ушбу кўрсаткичлар миқдорини қайта тикланиши содир бўлади.

2. Сурункали гепатитда жигар митохондриялари мембранасидаги фосфолипидлар миқдорининг тажриба давомийлигига мос равишда ўзгаради. Флавосан ва дадзинларнинг модел ҳайвонлар организмига юборилишида мавжуд ўзришларни қайта тикланиши, флавоноидларни митохондриялар мембранасидаги фосфолипидлар миқдорига самарали таъсир қилишини изоҳлайди.

3. Сурункали гепатит билан касалланиш гепатоцитлар митохондрияларидаги оксидланишли фосфорланиш жараёнини ажралишига олиб келиб, гепатитли ҳайвонларни флавосан ва дадзин бирикмалари ёрдамида коррекция қилиниши гелиотрин асоратини бутунлай йўқолишини тامينлайди.

4. Сурункали гепатит шароитида жигар митохондриялари ферментлари – НАД·Н-оксидазалар, АТФ-синтаза фаолликларининг ўзгариши кузатилиб, бу гепатитда жигар митохондрияларининг энергетик ҳолатини сусайишидан далолат беради. Бундай шароитда организмга флавоноидларнинг давомий киритилиши митохондрияларнинг энергетик тизимининг барқарорлигини оширади.

5. Гелиотринни организмга юборилиши жигар хужайралари гомогенати ва митохондрияларида ЛПО жараёни кўрсаткичларини нисбатан оширади. Мазкур шароитда хужайранинг антиоксидант тизими ферментлари – супероксиддисмутаза ва каталаза фаолликлари сезиларли даражада пасаяди. Флавосан ва дадзин таъсирида МДА ва диен конъюгатлари миқдори ҳамда антиоксидант ферментлар фаоллигини нормаллашуви флавоноидларни жигар хужайраларига мембранафаол таъсирини изохлайди.

6. Сурункали гепатит шароитида жигар митохондрияларида кузатиладиган дисфункцияларни коррекциялашда флавосан субстанциясининг гепатопротекторлик фаоллиги дадзинга нисбатан юқори бўлганлиги учун лютеолин, цинарозид, апигенин, хризоеариол, формононетин флавоноидлари асосида сурункали гепатит касаллигини даволашда қўлланиладиган табиий дори воситаларини ишлаб чиқариш тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.30.08.2018.В.02.08 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

МИРЗАКУЛОВ СОБИТЖОН ОЛТИНОВИЧ

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ
МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
ФЛАВОСАНОМ И ДАДЗИНОМ**

03.00.08 – Физиология человека и животных

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

Самарканд - 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.2.PhD/В88.

Диссертационная работа выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.samdu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Алматов Карим Тажибаевич**
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Матчанов Азат Таубалдиевич**
доктор биологических наук, профессор

Тапилов Тапил Тапилович **Алиев Дилмурод Давронович**
кандидат биологических наук

Ведущая организация: **Ташкентский государственный педагогический университет имени Низами**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ____ часов на заседании Научного совета PhD.30.08.2018.В.02.08 при Самаркандском государственном университете (Адрес: 140104, г. Самарканд, Университетский бульвар, дом 15. Конференц-зал факультета Биологии Самаркандского государственного университета. Тел.: (+99866) 239-11-40, факс: (+99866) 239-11-40, E-mail: devonxona@samdu.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного университета (зарегистрировано под № ____). Адрес: 140104, г. Самарканд, Университетский бульвар, дом 15, Центр информационных ресурсов. Тел.: (+99866) 239-11-51. E-mail: m_nasrullayeva@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № «___» _____ 2019 года)

З.Т. Ражамуродов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

М.С Кузиев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, PhD

Х.К. Хайдаров

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., доц.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире распространение гепатита, т.е. заболевания печени, приводит к особым требованиям, предъявляемым к природным гепатопротекторным средствам. В этом отношении, дефицит растительных субстанций, корригирующих метаболические процессы в клетке при лечении заболеваний печени, требует выявления гепатопротекторных свойств отдельных групп биологически активных веществ и внедрение их в терапию. Исходя из этого, выявление биологически активных веществ, повышающих эффективность лечения гепатита и обоснование их значения при улучшении функций клеток печени, приобретает научно-практическую значимость.

В мире особое внимание уделяется коррекции энергетического метаболизма митохондрий и перекисного окисления липидов при лечении заболеваний, обусловленных нарушениями функций тканей печени различными биологически активными веществами. Следует отметить, что среди природных гепатопротекторов полифенольные соединения, в частности производные флавоноидов, обладают антиоксидантным и метаболическим действиями на клетки в патологических состояниях, нормализуя синтез оксидаз клеток, усиливая синтез белка и повышая антиоксидантную активность ферментов. На сегодняшний день разнообразие производных флавоноидов растительного происхождения и широкий спектр их действия на клеточные функции требует выявления среди них групп с гепатопротекторными свойствами, обоснования их значения в улучшении функций митохондрий печени, а также внедрения в практику. В связи с этим, выявление производных флавоноидов, используемых при лечении заболеваний печени, обоснование их роли в коррекции энергетического метаболизма митохондрий печени и перекисного окисления липидов, а также рекомендации по разработке более эффективных лекарственных препаратов на основе флавоноидов имеет важную научно-практическую значимость.

Сегодня в нашей республике особое внимание уделяется созданию нового поколения лекарственных средств для профилактики и повышения эффективности лечения заболеваний, связанных с функциями печени. В этом отношении, в частности, на основе флавоноидов выделены природные субстанции с гепатопротекторной активностью, налажено производство лекарственных препаратов из местного растительного сырья, применяемых для лечения заболеваний печени. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан² намечены задачи «о дальнейшем развитии фармацевтической промышленности и улучшении обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Исходя из этих задач, в частности, доказательство значения флавоноидов флавосана и дадзина,

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года

выделенных из местного растительного сырья, при коррекции энергетического метаболизма и перекисного окисления липидов митохондриях гепатоцитов при заболеваниях печени, а также внедрение их для медицинской практики приобретают научно-практическую значимость.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время за рубежом Abou Z.S. (2012) обнаружено, что растительное вещество – силимарин, обладающий эффективным действием при терапии гепатита, повышает активность антиоксидантных ферментов. А также доказано эффективное действие флавоноида кверцетина на активность АТФ-синтазы, потребление кислорода и оксидативный стресс при токсическом поражении печени (Guzy et al., 2004). При развитии хронического гепатита и фармакологической коррекции его выявлена важная роль мембранных нарушений митохондрий и тканей печени (Ravikumar et al., 2011; Yu et al., 2016; Miltonprabu et al., 2017; González et al., 2017).

Учеными стран СНГ Ю.А. Кучерявым и др. (2012), Ю.В. Зиминим и др. (2001) ведутся научные исследования по изучению действия гепатопротекторных средств, а также гепатотоксических веществ, применяемых для лечения гепатита, на организм. Но, ряд вопросов, связанных с лечением обнаруженных изменений в печени в результате интоксикации гепатотоксическими веществами остаются не решенными.

В Узбекистане при проведении исследований по данному направлению показано, что введение в организм опытных животных хаплогенина-7-гликозида приводит к ингибированию гепатотоксического действия гелиотрина, тетрахлорметана и этанола, что отражается в ингибировании ферментативных активностей АлАт, АсАТ, ЩФ и ЛДГ сыворотки крови, при устранении гипопроотеинемии, гипербилирубинемии и гиперхолестеринемии (В.Сыров, З.Хушбактова и др., 2010). А также, показано проявление антигипоксантажной активности растительных веществ в отношении гепатоцитов и нервных клеток печени в опытах *in vivo* (М.И.Асраров, К.Т.Алматов, 2016). Антистрессовый эффект данных

растительных веществ объясняется тем, что он реализуется на митохондриальном уровне. Научные исследования в данном направлении считаются актуальными и приобретают научно-практическую значимость.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами вуза, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления Национального университета Узбекистана по теме «Изучение механизма действия высокой температуры и токсических веществ на различные физиолого-биохимические процессы организма и поиск путей их восстановления» (2011-2017 гг).

Целью исследования является выявление нарушений функционального состояния гепатоцитов и митохондрий печени крыс на модели хронического гепатита, а также их коррекция субстанцией флавосана и флавоноида дадзина.

Задачи исследования:

изучение влияния флавосана и дадзина на содержание адениновых нуклеотидов, неорганического фосфата и фосфатного потенциала в митохондриях печени крыс в условиях гелиотринового гепатита;

определение содержания фосфолипидов мембран митохондрий печени экспериментальных животных при хроническом гепатите и коррекция обнаруженных нарушений флавоноидами флавосаном и дадзином;

изучение процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс в условиях гелиотринового гепатита и исследование корректирующего влияния флавоноидов флавосана и дадзина;

изучение действия флавоноидов флавосана и дадзина на ферментативную активность: ротенон-чувствительной и ротенон-нечувствительной НАД.Н-оксидазы, АТФ-синтазы митохондрий в условиях хронического гепатита;

исследование действия флавоноидов флавосана и дадзина на перекисное окисление липидов в гомогенате печени и на мембранах митохондрий в моделях хронического гепатита;

оценка гепатопротекторной активности субстанции флавосана и флавоноида дадзина в модели гелиотринового гепатита.

Объектом исследования выбраны самцы белых крыс, гепатоциты печени, митохондрии печени, субстанция флавосана и флавоноид дадзина.

Предметом исследования являлись дыхание митохондрий, окислительное фосфорилирование, активность антиоксидантных ферментов, механизм действия субстанции флавосана и флавоноида дадзина на процессы ПОЛ в опытах *in vivo* в условиях гелиотрин-индуцируемого хронического гепатита.

Методы исследования. В исследованиях использовались методы дифференциального центрифугирования, фотокалориметрия, рН-метрия, спектрофотометрия, полярография, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обосновано эффективное влияние флавосана и дадзина на содержание нуклеотидов, неорганического фосфата и фосфатный потенциал в

митохондриях печени в условиях хронического гепатита;

в опытах *in vivo* обнаружено, что в зависимости от динамики развития хронического гепатита флавосан и дадзин изменяют ферментативную активность оксидаз и снижают дыхательный коэффициент митохондрий печени;

выявлено, что флавосан и дадзин ингибируют перекисное окисление липидов в митохондриях печени и увеличивают эффективность окислительного фосфорилирования;

доказано положительное влияние флавосана и дадзина на пониженную активность митохондриальных ферментов печени и на восстановление энергетического метаболизма гепатоцитов;

обнаружено, что флавосан сохраняет целостность структуры мембран митохондрий печени и обосновано его корректирующее влияние на измененное содержание фосфолипидов, в результате гепатита.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано корректирующие свойства производных флавоноидов дисфункций митохондрий печени в условиях хронического гепатита;

на основе флавоноидов флавосана и дадзина могут быть разработаны рекомендации для создания лекарственных средств с гепатопротекторной активностью.

Достоверность результатов исследования обосновывается полученными данными с применением современных биофизико-биохимических методов. Различия между средними значениями, полученными в контрольной и опытной группе, вычислены с помощью t-теста Стьюдента или вариационного анализа (ANOVA), статистическая достоверность различия значений выражалась на уровне $P < 0,05$, анализ данных и рисунки произведены с помощью компьютерной программы OriginPro 7,5 (OriginLab Pro). Результаты исследований представлены обсуждением полученных результатов на республиканских и международных научных конференциях в виде публикаций в рецензированных научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что флавоноиды были использованы для определения влияния митохондрий на энергетический обмен и перекисное окисление липидов, а также раскрыто значение использования флавосана и дадзина для коррекции дисфункции митохондрий печени при гепатите.

Практическая значимость результатов исследования заключается в фармакодинамической коррекции энергетической и ферментативной активности клеточных мембран при заболеваниях печени, и заключается в разработке мероприятий, направленных на комплексное лечение различных форм гепатита, и создание эффективных гепатопротекторных лекарственных средств на основе местных растительных флавоноидов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных данных по изучению коррекции флавосаном и дадзином энергетического

обмена и перекисного окисления липидов в митохондриях печени при гепатите:

мембранокорректирующий и гепатопротекторный эффект флавоноидов флавосана и дадзина на ферментативную активность митохондрий печени были использованы в прикладном проекте А-11-10 на тему: “Разработка и производство лекарственных препаратов против митохондриальных заболеваний” при характеристике свойств продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы *in vivo* (справка №89-03-4388 от 20 декабря 2018 года Министерства Высшего и среднего специального образования). Результаты дали возможности обосновать положительные сдвиги в содержании малонового диальдегида и диеновых конъюгатов и активностей супероксиддисмутазы и каталазы, а также стабилизации функциональных параметров митохондрий под влиянием флавоноидов флавосана и дадзина;

эффективное влияние флавосана и дадзина на функциональные активности митохондрий были использованы для определения мембраностабилизирующих свойств флавоноидов в проекте Сургутского государственного университета на тему: «Инновационные технологии выделения и идентификации полифенолов из лекарственных дикорастущих растений Ханты-Мансийского автономного округа, и исследование их гепатопротекторных свойств при возрастных заболеваниях Севера» (справка № 12-03/329 Сургутского государственного университета от 11 февраля 2019 года). Результаты позволили обосновать механизмы гепатопротекторных свойств естественных полифенолов с высокой биологической активностью при возрастных заболеваниях;

гепатопротекторные свойства флавосана и дадзина были использованы в прикладном проекте ФА-А10-Т086. «Разработка новых подходов профилактики и лечения алкоголизма и связанных с ним осложнений» для коррекции дисфункций ионных каналов сердечно-сосудистых и гладкомышечных клеток при алкогольной интоксикации (справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-189 от 28 января 2019 года). В результате выявлено нейропротекторное действие флавосана при алкогольной интоксикации, что дало возможности им коррегировать нарушений ионных каналов нервных клеток.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, научно-практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Структурные и функциональные нарушения гепатоцитов и митохондрий печени и современные методы изучения влияния флавоноидов в условиях гепатита»** проанализированы современные понятия о некоторых особенностях поражения клеток печени гепатотоксинами, роль митохондрий в жизнедеятельности клеток, изменении перекисного окисления липидов в клетках при гепатите и о гепатопротекторах. Подробно описано действие флавоноидов на структуру и жизнедеятельность клеток. Также приведены литературные данные последних лет о действии флавосана и дадзина на физиолого-биохимические показатели организма.

Во второй главе диссертации **«Моделирование гепатита у животных, выделение митохондрий из печени и методы определения изменений в них»** приведены этапы и условия проведения исследований, использованные материалы и методы, в частности моделирование экспериментального гепатита, выделение митохондрий из печени методом дифференциального центрифугирования, определение активностей АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы в митохондриях, полярографический метод определения скорости дыхания и окислительного фосфорилирования, методы определения концентраций продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов, а также содержания белков в митохондриях, и методы статистической обработки данных.

В третьей главе диссертации **«Изменение энергетического метаболизма в печени при экспериментальном гепатите и их коррекция флавосаном и дадином»** изучено влияние субстанции флавосана, выделенного из надземной части лекарственного растения *Thermopsis alterniflora* (местное название Афсонак), и дадзина, выделенного из растения *Puerariae radix* (Пуэрария дольчатая), на содержание адениновых нуклеотидов в тканях печени, дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени при гепатите. Также изучено влияние флавосана и дадзина на активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидаз митохондрий печени. Флавоноиды были предоставлены профессором Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан Хушбаковой З.А. Основу субстанции флавосана составляют флавоны - лютеолин, хризоэриол, апигенин и цинорозид, а также изофлавоны – формононетин (Хушбакова, 1997).

Влияние флавосана и дадзина на содержание адениновых нуклеотидов в тканях печени в условиях гепатита. После введения в организм животных гелиотрина наблюдалось постепенное изменение в содержании адениновых нуклеотидов и неорганического фосфата в тканях печени. На 15-, 30-, 45-, и 60-день эксперимента количество АТФ соответственно уменьшается от уровня контроля. При этом содержание АМФ и неорганического фосфата, напротив, заметно повышается. Однако, сумма адениновых нуклеотидов на 15- и 30- день эксперимента не изменяется, но через 40- и 60-день эксперимента уменьшается на 17,6 и 15,5% от уровня контроля. При этом фосфатный потенциал повышается, и с увеличением продолжительности эксперимента усиливается. Как известно, величина фосфатного потенциала в большей степени отражает состояние окислительного фосфорилирования, поэтому более чувствительна к изменениям функции переносчика адениновые нуклеотиды. Таким образом, внутримитохондриальная концентрация адениновых нуклеотидов является регулятором, контролирующей активности транслоказы и АТФ-синтазы, предопределяя тем самым скорости дыхания и генерации АТФ.

После введения флавосана или дадзина в организм гепатитных животных содержание АТФ в тканях печени приближается к контрольным показателям в зависимости от продолжительности экспериментов. Обнаружено снижение содержания АТФ в ткани печени на 10-, 20- и 30-день экспериментов гепатитных животных соответственно на 30,2; 30 и 28,8%, относительно контроля, что свидетельствует о нарушении синтеза АТФ в гепатоцитах гепатитных животных. При лечении группы модельных животных с гепатитом флавосаном и дадзином в течении 10, 20, 30 дней, то содержание АТФ в печени постепенно приближается к показателям здоровых животных (флавосаном соответственно на 23,7; 18,9 и 7,6% и дадзином на 25,2; 30,8 и 14,2 %). Флавосан и дадзин почти не влияют на содержание АДФ, но заметно восстанавливают количество АМФ и фосфатный потенциал. Если на 10-, 20- и 30-день эксперимента содержание АМФ в группе гепатитных моделей по сравнению со здоровыми животными повышается соответственно на 88,9; 117,6 и 72,2%, то в присутствии флавосана – на 66,6; 58,8 и 38,9%, дадзина – соответственно на 70,8; 63,4 и 44,8%. Высокая энергизация клеток печени после лечения гепатита флавосаном и дадзином сопровождается низкой степенью восстановленности пиридиновых нуклеотидов в цитозоле и в митохондриях, как следствие этого - активирование гликолиза, трикарбонового цикла и восстановительной части пентозного шунта.

Влияние флавосана и дадзина на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени при гепатите. Введение в организм гелиотрина привело к быстрому нарушению энергетического метаболизма в митохондриях печени. Усиление окислительного процесса в метаболических состояниях V_2 и V_4 и ингибирование скорости дыхания в состоянии V_3 при действии гелиотрина свидетельствует об усилении теплообразования, снижая тем самым, синтез АТФ в клетке. Значит, нарушение

энергообеспечения печёночных тканей при влиянии гелиотрина начинается с разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий от окислительного фосфорилирования в НАД-зависимых субстратов.

В следующих экспериментах изучено влияние флавосана и дадзина на дыхание и окислительное фосфорилирование в различных метаболических состояниях при окислении сукцината в митохондриях печени крыс с гепатитом (табл.1).

Таблица 1

Влияние флавосана и дадзина на окисление сукцината в митохондриях печени при гепатите (M+m; n =12).

Сроки проведения исследований, дни	Показатели	Контроль	Гелиотриновый гепатит	Гелиотриновый гепатит+ флавосан	Гелиотриновый гепатит+ дадзин
10	<i>Скорость дыхания, нанограмм атом O₂/мин мг белка</i>				
	V ₂	40,03±3,75	56,08±2,94 ^{****}	30,42±3,02 ^{**}	35,32±2,41
	V ₃	140,0±5,43	111,58±6,11 ^{**}	89,88±5,27 ^{****}	95,30±3,41 ^{**}
	V ₄	39,74±3,80	56,11±3,67 ^{****}	30,64±4,44 ^{**}	31,04±3,22 [*]
	НК _ч	3,52±0,12	2,47±0,15 ^{****}	2,93±0,14 ^{**}	3,07±0,12 ^{**}
АДФ/О	1,87±0,08	1,57±0,07 [*]	1,7±0,08 [*]	1,65±0,09 ^{**}	
20	V ₂	44,28±4,21	47,29±4,75	38,26±4,44	35,12±1,36 [*]
	V ₃	150,14±6,2	106,78±7,45 ^{**}	113,50±8,42 ^{**}	110,25±4,01 ^{**}
	V ₄	42,20±3,36	44,48±3,72	39,09±0,12	38,77±2,22
	НК _ч	3,56±0,17	2,40±0,14 ^{****}	2,90±0,16 [*]	2,85±0,14 ^{**}
	АДФ/О	1,90±0,10	1,58±0,07 ^{**}	1,74±0,08	1,67±0,31
30	V ₂	42,71±3,84	41,00±4,14 [*]	39,42±3,82	36,64±2,14
	V ₃	146,20±5,8	100,00±7,57 ^{**}	119,74±9,89 ^{**}	118,47±4,21 ^{**}
	V ₄	41,00±3,42	38,99±4,49 ^{****}	37,72±4,12	38,33±2,41 ^{**}
	НК _ч	3,56±0,16	2,56±0,12 ^{****}	3,17±0,15 [*]	3,09±0,07 [*]
	АДФ/О	1,87±0,09	1,55±0,06 ^{**}	1,77±0,05	1,65±0,09 [*]

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001.

Под воздействием флавосана и дадзина дыхательный контроль и значение АДФ/О незначительно восстановились. К 30-дню экспериментов наблюдалось значительное улучшение окисления сукцината и эффективности окислительно-восстановительного процесса в митохондриях печени крыс с гепатитом при действии флавосана и дадзина. Эффективность лечения гелиотринового гепатита флавосаном и дадзином в основном наблюдается при окислении НАД-зависимых субстратов.

С биологической точки зрения эффективное влияние флавосана и дадзина путем снижения транспорта электронов по дыхательной цепи считается целесообразным, так как усиление потребления кислорода при хроническом гепатите может привести к углублению гипоксии в тканях. Наш взгляд мембраностабилизирующее, антиоксидантное и антигипоксическое действия флавосана и дадзина указывают на то, что они обладают свойствами экономно расходовать кислорода и субстратов. При этом флавосан больше проявляет восстанавливающий эффект чем дадзин.

Влияние флавоноса и дадзина на активность АТФ-синтазы в митохондриях печени. Введение в организм животных гелиотрина подавляет активность АТФ-синтазы митохондрий и с увеличением длительности эксперимента ингибирующий эффект усиливается. На 10, 20, 30-день эксперимента активность АТФ-синтазы снижается соответственно на 27,2; 33,4 и 38,7%, относительно контроля.

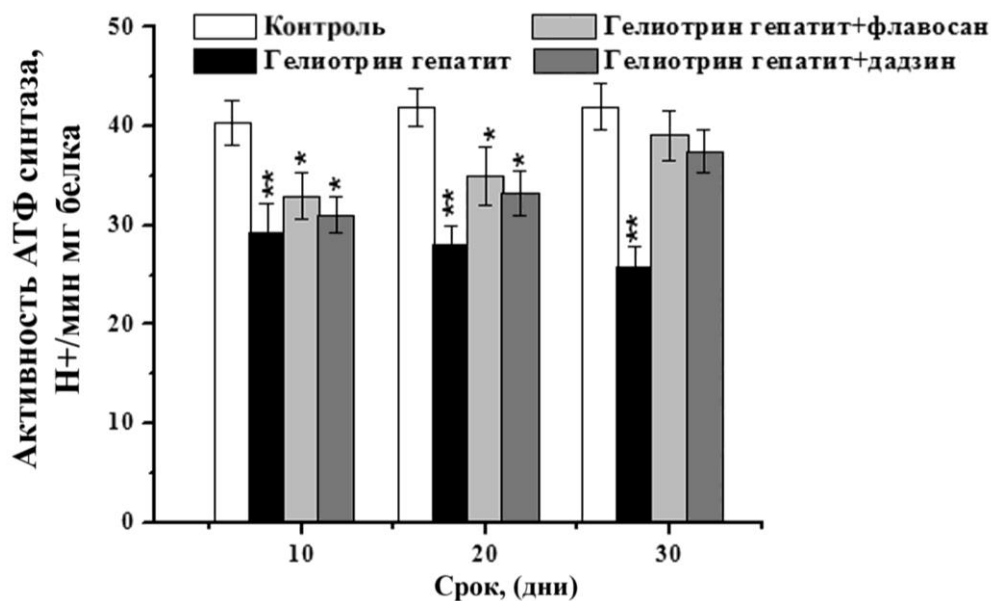


Рис.1. Изменения активности АТФ-синтазы в митохондриях печени под воздействием флавоноса и дадзина при гепатите (*P<0,05; **P<0,01, n=6)

Серьезные нарушения в системе митохондриальной мембраны печени, связанные с развитием хронического гепатита у животных, также свидетельствуют о снижении активности АТФ-синтазы. При фармакотерапии гелиотрин-индуцированных гепатитных животных флавоносом и дадзином отмечается постепенное восстановление ферментативной активности АТФ-синтазы в митохондриях печени. Обнаружено, что у животных, получавших флавонол, на 10, 20, 30-день экспериментов активность АТФ-синтазы у гепатитных животных восстанавливается соответственно на 9,1; 16,8 и 31,8%, а в присутствии дадзина – 4,3; 12,6 и 28,0% (рис.1). Это означает, что флавонол и дадзин стимулируют обмен адениновых нуклеотидов (АТФ⁴⁻/АДФ³⁻) между митохондриальным матриксом и цитозолем, осуществляемый специальной транспортной системой – транслоказой.

Если сравнивать два флавонола, то флавонол более эффективно восстанавливает ферментативную активность при гелиотриновом гепатите, чем дадзин.

Влияние флавоноса и дадзина на активность ротенон-чувствительной и ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы митохондрий печени при гепатите. При гелиотриновом гепатите развиваются нарушения митохондриальных мембран, т.е. выход в межмембранное пространство

путем десорбции цитохрома c приводит к снижению активности НАДН-оксидазы и повышению активности ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы. В таких условиях происходит слияние систем цитохрома v и цитохром-оксидазы. Кроме того, торможение ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы может зависеть от снижения переноса электронов от флавиномононуклеотида (ФМН) на КоQ (Бодрова и др., 2000). До сих пор не изучено влияния дадзина и флавосана на активность оксидаз митохондрий печени при гепатите.

Обнаружено, что при гепатите на 10-, 20- и 30-день активность ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы снижается соответственно на 33,4; 31,3 и 39,3%. Активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы на 10-, 20- и 30-день экспериментов у животных при введении флавосана, восстановилась на 6,8; 16,5 и 33,5% соответственно. С дадзином активность ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы увеличилась на 4,2; 12,7 и 28,9% (рис. 2А).

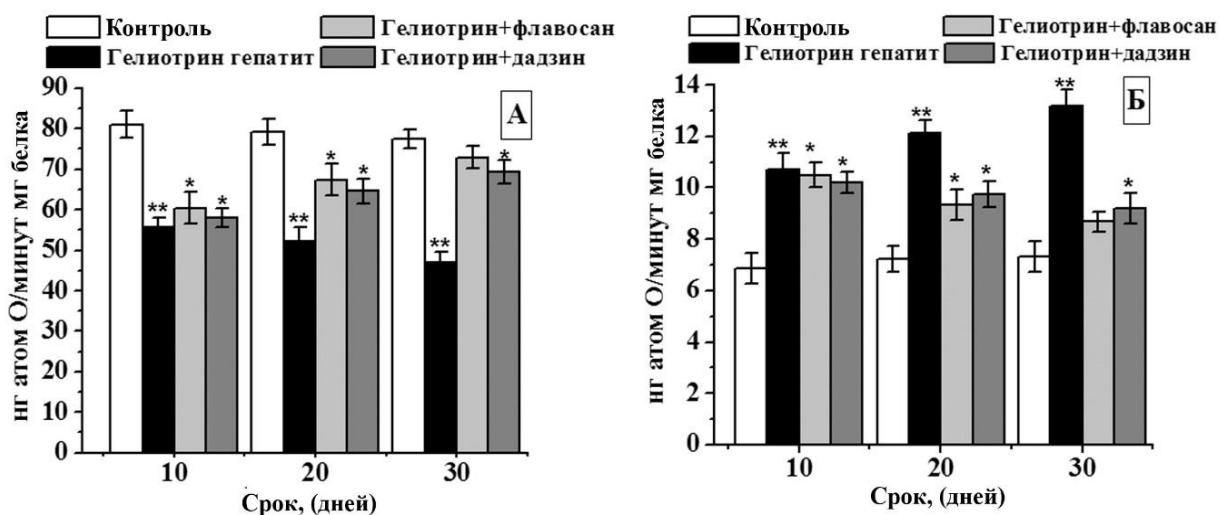


Рис. 2. Влияние флавосана и дадзина на активности ротенон-чувствительной (А) и ротенон-нечувствительной (Б) НАДН-оксидазы митохондрий печени при гепатите (*-P<0,05; **-P<0,01; n=6)

В следующих сериях экспериментов исследована активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы митохондрий печени у гепатит-индуцированных животных.

Если при гепатите наблюдается повышение активности ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы на 56,2; 67,5 и 79,9%, то с флавосаном снижается на 13,5; 38,7 и 60,7% относительно гепатита. Такие же изменения наблюдались при введении дадзина животным, с моделью гепатита. На 10-, 20- и 30-день эксперимента активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы снизилась соответственно на 7,7; 32,6 и 54,1% относительно к моделированному гепатиту (рис. 2Б).

Таким образом, при гепатите под воздействием флавосана и дадзина начинают постепенно увеличиваться активности ротенон-чувствительной

НАДН-оксидазы митохондрий печени, а активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы, напротив, снижается. Дадзин по сравнению с флавосаном значительно лучше корректировал гелиотриновый гепатит.

В четвёртой главе диссертации «Влияние флавосана и дадзина на перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий печени при гепатите» нами исследованы динамика изменений в концентрации МДА и активности антиоксидантной ферментной системы гомогенатов печени крыс и действия флавосана и дадзина на них. Также вкратце описано действие флавосана и дадзина на содержание МДА и активность антиоксидантной ферментной системы митохондрий печени при гелиотриновом гепатите.

Влияние флавосана и дадзина на концентрацию МДА и антиоксидантную ферментативную активность в митохондриях печени в условиях гелиотринового гепатита. В настоящее время исследуются вещества растительного происхождения, ингибирующие перекисное окисление липидов мембран митохондрий печени в условиях гепатита (Bjørndal et al., 2018). Из числа таких растительных веществ было исследовано эффективное влияние флавосана и дадзина на процессы ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов при гелиотриновом гепатите в условиях *in vitro*. Обнаружена высокая концентрация МДА в митохондриях печени у животных с гелиотриновым гепатитом соответственно дню экспериментов по сравнению с контрольной группой. Содержание диеновых конъюгатов в митохондриях тоже увеличилось соответственно дню эксперимента. При ежедневном двухразовом пероральном введении флавосана в дозе 100 мг/кг гепатит индуцированным животным на 10-, 20- и 30-день экспериментов выявлено уменьшение концентрации МДА и диеновых конъюгатов. У животных с хроническим гепатитом одноразовая внутримышечная инъекция флавоноида дадзина в дозе 100 мкг/кг приводила к снижению концентрации МДА и диеновых конъюгатов соответственно дню эксперимента по сравнению с показателями у гепатитных животных (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние флавосана и дадзина на перекисное окисление липидов митохондрий печени при гепатите ($M \pm m$; $n = 6$)

Показатели	Дни экспериментов	Контроль	Гелиотриновый гепатит	Гелиотриновый гепатит+ флавосан	Гелиотриновый гепатит+ дадзин
МДА, мкмоль/г	10	18,96±1,77	42,90±3,88**	38,32±4,15**	40,69±4,02**
	20	18,80±1,70	45,21±4,92**	33,56±4,09*	36,09±4,76**
	30	19,05±1,97	44,94±5,85**	25,78±3,80*	27,75±3,00*
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	10	55,55±5,08	136,34±10,4**	124,14±8,82***	129,76±7,7**
	20	54,96±4,77	135,98±11,0**	113,22±7,78***	121,46±6,8**
	30	55,00±5,22	129,99±12,2**	98,95±9,11**	102,68±5,9**

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Таким образом, у животных с гелиотрин-индуцированным гепатитом

наблюдается усиление процесса ПОЛ в митохондриях печени, и увеличение свободно токсичных продуктов. Образование МДА и конъюгированных диенов приводит к разрушению митохондриальной мембраны печени. Флавосан и дадзин могут коррегировать процессы ПОЛ, происходящие в митохондриальной мембране в условиях гепатита.

В следующих экспериментах было исследовано изменение в активностях антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы и влияния флавосана и дадзина на них. При этом обнаружено, что при развитии гелиотринового гепатита активности супероксиддисмутазы и каталазы митохондрий печени в опытной группе сравнительно уменьшается относительно контроля.

При введении в организм гепатитных животных флавосана отмечается повышение активностей супероксиддисмутазы и каталазы в митохондриях печени по сравнению с показателями в группе с патологией. В результате введения флавоноида дадзина животным с гепатитом в течение 10 дней активности супероксиддисмутазы и каталазы в митохондриях печени оставались без изменений, а на 20- и 30-дни экспериментов по сравнению с показателями гепатитной группы выявлено повышение антиоксидантной ферментной активности (табл. 3).

Таблица 3

Влияние флавосана и дадзина на оксидантную систему митохондрий печени при гепатите ($M \pm m$; $n=6$)

Показатели	Дни экспериментов	Контроль	Гелиотриновый гепатит	Гелиотриновый гепатит+ флавосан	Гелиотриновый гепатит+ дадзин
Супероксиддисмутаза, Е/мг белка	10	4,4±0,25	2,4±0,12*	2,8±0,13***	2,5±0,33***
	20	4,3±0,30	2,3±0,10**	3,2±0,12***	2,8±0,19***
	30	4,3±0,27	2,2±0,11**	3,6±0,09**	3,1±0,15**
Каталаза, моль H ₂ O ₂ минут	10	90,0±5,89	67,6±5,55***	72,4±4,00***	68,3±4,86***
	20	92,3±6,03	70,1±4,70***	75,8±3,14**	74,2±5,03**
	30	91,0±6,00	66,9±5,07***	85,6±2,09*	80,6±6,06

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Анализируя полученные результаты можно заключить, что при гелиотриновом гепатите интенсивность перекисного окисления липидов митохондрии печени повышается, а активности супероксиддисмутазы и каталазы, напротив, уменьшаются. Эти изменения развиваются с увеличением продолжительности эксперимента. При этом с увеличением тяжести патологии, образование перекисного водорода заметно усиливается, активности супероксиддисмутазы и каталазы, напротив, замедляются.

Введение в организм гепатитных животных флавосана и дадзина приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов в митохондриях печени и к повышению активности антиоксидантов, и при введении флавосана они приближаются к показателям здоровых животных. В связи с этим, создание, исследование и внедрение в медицинскую клинику гепатотропных веществ с антиоксидантной активностью является одним из

актуальных проблем.

В пятой главе диссертации «Количественные изменения фосфолипидов митохондрий печени при гепатите и их коррекция флавоаном» исследовано влияние количественное изменение фосфолипидов митохондрий печени при гелиотриновом гепатите и действие флавоанана на них.

Липиды играют важную роль во многих функциональных процессах, происходящих в мембранах: энергетическом транспорте, передачи сигналов, а также при различных патологических состояниях (Дятловицкая и др., 1998). В связи с этим, нами была поставлена цель, во-первых, определение динамики изменений количества фосфатидилсерина и фосфатидилинозита в митохондриях печени, при введении гелиотрина в организм в малых концентрациях, и во-вторых, исследование действия флавоанана на данные фосфолипиды. По полученным данным отмечено, что через 15 и 30 дней после введения гелиотрина количество фосфатидилсерина в митохондриях печени у животных контрольной группы повышается на 4,2 и 8,4%. Через 45 и 60 дней после введения гелиотрина количество фосфатидилсерина в митохондриях печени повышается соответственно на 4,2 и 8,4% по сравнению с контрольной группой (рис.3А).

Если к 15-дню экспериментов содержание фосфатидилинозита в митохондриях печени у гепатитных животных по сравнению с контрольной группой остается без изменений, то на 30-, 45- и 60-день экспериментов снижается соответственно на 11,8, 22,4 и 27,3% (рис.3Б), что соответствуют литературным данным (Алматов и др., 1986).

В опытах *in vivo* при коррекции гепатита флавоаном содержание фосфатидилсерина в митохондриях печени снижается у патологических животных, содержание фосфатидилинозита, наоборот, повышается, приближая к показателям контрольной группы.

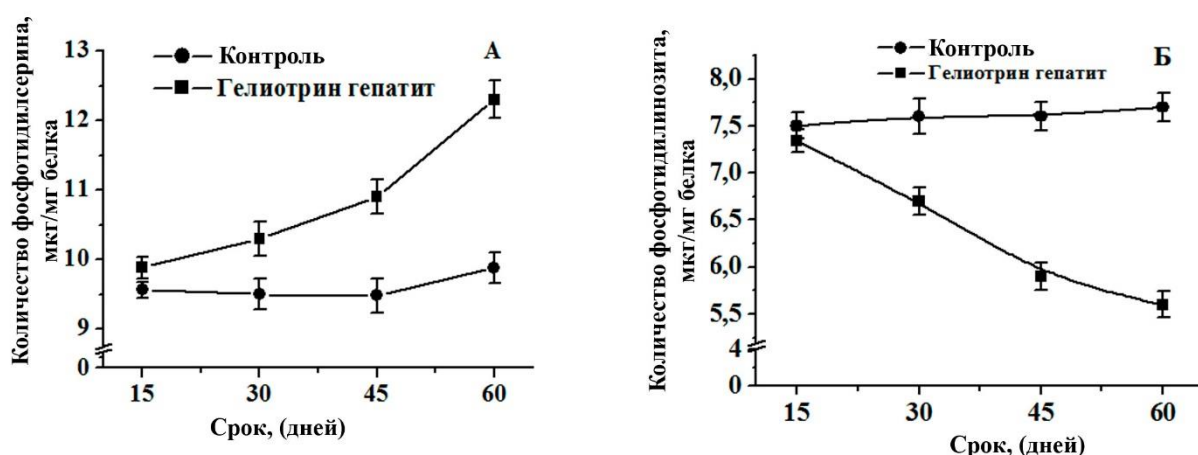


Рис. 3. Динамика изменений содержания фосфатидилсерина (А) и фосфатидилинозита (Б) в митохондриях печени при интоксикации крыс гелиотрином ($P < 0,05$; $n = 8$)

На наш взгляд, при гелиотриновом гепатите, флавоанан может замедлить

синтез фосфатидилсерина и ускорить синтез фосфатидилинозита в митохондриях печени.

Количественное изменение фосфотидилхолина, фосфотидилэтаноламина и их лизоформ при гелиотриновом гепатите и влияние на них флавосана. Через 15 дней после введения гелиотрина животным содержание фосфатидилхолина в митохондриях печени почти не изменяется, но наблюдается увеличение показателей по сравнению с здоровыми животными в зависимости от динамики развития патологии.

На 15-день после введения животным гелиотрина в содержании лизофосфатидилхолина в митохондриях печени почти не наблюдалось изменений, но на 30-, 45- и 60-день содержание лизофосфатидилхолина уменьшилось на 9,5, 16,6 и 25,0% от показателей здоровых животных.

Изучено действие флавосана на изменение содержания фосфолипидов у гелиотрин-индуцированных животных.

В экспериментах *in vivo* при гепатите было отмечено, что в митохондриях печени на 10-, 20- и 30-день опытов уровень фосфатидилхолина увеличился на 13,9; 12,7 и 15,8%, а через 10 дней введения флавосана этот показатель снизился на 8,6%, 20 дней были ближе к контролю, а 30 дней к показателям контроля. Количество лизофосфатидилхолина в митохондриях печени при гепатите на 10-, 20- и 30-дни снизилось на 26,5, 22,2 и 31,0%, а при введении флавосана этот показатель постепенно увеличивался (на 10- и 20-дни составил 15,8 и 10,4%), на 30-день экспериментов достиг до уровня контрольной. Таким образом, флавосан увеличивает содержание лизофосфатидилхолина в митохондриях печени при гепатите и приближает к показателям контрольной группы.

В следующих экспериментах нами было обнаружено, что при гепатите уменьшается содержание фосфолипидов в митохондриях печени относительно контроля, при коррекции флавосаном содержание фосфатидилэтаноламина и лизофосфатидилэтаноламина приравнивается к показателям группы контрольных животных. При гелиотриновом гепатите содержание фосфатидилэтаноламина и лизофосфатидилэтаноламина в митохондриях печени уменьшается. На наш взгляд, это может происходить по двум причинам: - первая замедление синтеза фосфатидилэтаноламина из фосфатидилсерина; вторая – повышение активности эндогенной фосфолипазы A_2 по сравнению с активностью фосфатидилэтаноламина (Алматов, 1990). Причиной снижения количества лизофосфатидилэтаноламинов в митохондриальных мембранах может быть усиление образования фосфолипидов в процессе трансацилирования или повышение гидролитической активности лизофосфатидилэтаноламина по сравнению с эндогенной фосфолипазой A_1 .

Таким образом, субстанция флавосан играет большую роль в сохранении целостности митохондриальных мембран печени, и может увеличить пониженного количества фосфолипидов, снижая количества повышенных фосфолипидов в результате гепатита.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение в организм животных гелиотрина приводит к снижению содержания АТФ и общего количества адениннуклеотидов, повышению содержания АМФ, неорганического фосфата и фосфатного потенциала. В этих условиях под воздействием флавосана и дадзина наблюдается восстановление изученных показателей.

2. Выявлено количественное изменение фосфолипидов мембран митохондрий соответственно продолжительности экспериментов при хроническом гепатите. Флавосан и дадзин эффективно влияют на содержание фосфолипидов, восстанавливая обнаруженные изменения у модельных животных.

3. Интоксикация, возникающая при хроническом гепатите, приводит к разобщению процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов. Коррекция в течение 30 дней гепатитных животных флавосаном и дадзином полностью устраняет осложнения после применения гелиотрина.

4. Были обнаружены изменения в активности митохондриальных ферментов: ротенон-чувствительных и ротенон-нечувствительных НАДН-оксидаз, АТФ-синтаз, что свидетельствует об ингибировании энергетического состояния митохондрий печени при гепатите. В таких условиях введение изучаемых флавоноидов в организм стабилизирует энергетическую систему митохондрий.

5. В результате хронического введения гелиотрина в организм крыс наблюдалось повышение показателей процесса ПОЛ в гомогенате клеток печени и митохондриях по сравнению с показателями контрольных групп животных. В таких условиях активность ферментов антиоксидантной системы клетки – супероксиддисмутазы и каталазы значительно понижаются. Под воздействием флавосана и дадзина нормализуется количество МДА и диеновых конъюгатов, и показатели приближаются к значениям контрольной группы.

6. Флавосан и дадзин проявляют гепатопротекторные свойства, оказывая коррегирующее влияние на повышенное количество продуктов ПОЛ, ингибирование активности антиоксидантных ферментов и функциональное состояние митохондрий. При этом доказана повышенная гепатопротекторная активность флавосана по сравнению с флавоноидом дадзином.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
PhD.30.08.2018.B.02.08 AT SAMARKAND STATE UNIVERSITY**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

MIRZAKULOV SOBITJON OLTINOVICH

**ENERGETIC METABOLISM AND PEROXIDATION OF LIVER
MITOCHONDRIA AT HEPATITIS AND ITS CORRECTION BY
FLAVOSAN AND DAIDZIN**

03.00.08 – Human and animal physiology

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

Samarkand - 2019

The title of the doctoral dissertation (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2017.2.PhD/B88.

The dissertation has been carried out at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the webpage of the Scientific Council (www.samdu.uz) and on the website of «Ziyonet» Information - educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Almatov Karim Tajibaevich

Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents:

Matchanov Azat Taubaldiyevich

Doctor of Biological Sciences, Professor

Tapilov Tapil Tapilovich

Aliyev Dilmurod Davronovich

Candidate of Biological Sciences

Leading organization:

**Pedagogical State university of Tashkaent
named after Nizami**

The defence of the dissertation will take place on «_____» _____ 2019 year in ___ at the meeting of Scientific council PhD.30.08.2018.B.02.08 at Samarkand State University (address: 140104, Samarkand city, University Blvd, 15, Department of Biology 2nd floor, room 208. Phone: (+99866) 239-11-40, Fax: (+99866) 239-11-40, E-mail: devonxona@samdu.uz).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of the Samarkand State University №___ (address: 140104, Samarkand city, University Blvd, 15, IRC, Phone: (+99866) 239-11-51 E-mail: m_nasrullayeva@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on «_____» _____ 2019.
(Protocol at the register _____ dated «_____» _____ 2019)

Z.T.Rajamuradov

Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees, Doctor of
Biological Sciences, Professor

M.S.Kuziev

Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding of the scientific degrees, PhD

Kh.Q.Khaydarov

Chairman of the Scientific Seminar under
Scientific Council for awarding the scientific
degrees, Doctor of Biological Sciences,
docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to identify violations of the functional status of hepatocytes and rat liver mitochondria on the model of chronic hepatitis, as well as their correction with the substance of flavosan and flavonoid dadzin.

The object of research is white male rats, liver hepatocytes, liver mitochondria and flavosan substance and flavonoids of dadzine

The scientific novelty of the research is as follows:

the effective influence of flavosan and dadzin on the content of adenine nucleotides, inorganic phosphate and phosphate potential in liver mitochondria in conditions of chronic hepatitis was justified;

it was found that, depending on the dynamics of the development of chronic hepatitis, flavosan and dadzin alter the enzymatic activity of oxidases and decrease the respiratory coefficient of the liver mitochondria in the condition of *in vivo* were determined;

flavosan and dadzin were determined to reduce peroxide oxidation of lipids in liver mitochondria in hepatic conditions and increase the efficacy of oxidative phosphorylation;

It has proven that flavosan and dadzin effects positively to reduce activity of enzymes in liver mitochondria in hepatic condition and restore hepatic energy metabolism;

it was determined that flavosan maintains the integrity of the liver mitochondrial membrane structure and justifies its correcting effect on the altered phospholipid content resulting from hepatitis.

Implementation of the research results.

On the basis of the results obtained in the description of the properties of the flavosan substance and dadzin in correction of hepatitis in liver homogenate and mitochondria as well as hepatoprotective effects:

the results obtained by flavosan and dadzin flavonoids on the effect of hepatoprotector on membrane defects and enzyme activity of liver tissue and mitochondria was used in the A-11-10 "Creating and developing drugs against mitochondrial diseases" practical project to describe lipid peroxidation products in mitochondrial membranes and the characteristics of the antioxidant system enzymes (reference number 89-03-4388 of the Ministry of Higher and Secondary Specialized Education of 20 December 2018). As a result, flavosan and dadzin flavonoids have influenced to the amount of malon dialdehyd and dienic conjugates, as well as positive changes in superoxidismutase and catalase activity and to substantiate stabilization of myocardial fungal parameters.

results obtained by the effects of flavosan and dadzin extract to the cells on the energetic state of adenine nucleotides in liver tissue were used in Surgut State University's practical project "Innovative technologies for studying the characteristics of age-dependent geroprotecting properties in the wild, from identification and identification of polyphenols from wild Siberian wildlife and the X MAD Ugra" (Reference of Surgut State University, dated February 11, 2019) As a result, it allowed to substantiate mechanisms of hepatoprotective properties of

natural polyphenols with high biological activity in age-related diseases.

the results of the research on the hepatoprotector effect of flavosan and dadzin flavonoids were used in FA-A10-T086 "Development of new methods of treatment and prevention of alcoholism and related complications" practical project for correction of dysfunction of ion channels of the heart and smooth muscle cells in the conditions of alcohol poisoning (Reference 4 / 1255-189 of 28 January 2019 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan). As a result, in experimental alcoholism condition flavosan demonstrated the role of neurotransmitter and corrects the nerve cells's ion channels degradation.

The structure and volume of the thesis. The structure of the thesis consists of the introduction, five chapters, conclusion, the list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Гепатитда жигар митохондрияларининг энергетик метаболизмига флавоксаннинг таъсири // ЎзМУ Хабарлари. – Тошкент, 2014. – №3/1. – Б. 7-12. (03.00.00; №9).

2. Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Гепатитда жигар митохондрияларидаги НАДН-оксидаза ва сукцинатоксидазаларнинг фаолликларини флавоксан таъсирида ўзгариши // ЎзМУ Хабарлари. – Тошкент, 2015. – №3/2. – Б. 87-91. (03.00.00; №9).

3. Мирзакулов С.О., Каримова Г.М. Влияние флавоксана на перекисное окисление липидов и антиоксидантной системы печени при гепатите // Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2016. – №3. – С. 12-16. (03.00.00; №5).

4. Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Гелиотрин гепатитда жигар митохондрияларида фосфатидилсерин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорларини ўзгариши ва уларни флавоксан билан коррекциялаш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2016. – №4. – Б. 111-117. (03.00.00; №7).

5. Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Гелиотрин гепатитда жигар митохондрияларида фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин ва уларнинг лизошакллариининг миқдорий ўзгаришлари ва уларни флавоксан билан коррекциялаш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2016. – №4. – Б. 118-126. (03.00.00; №7).

6. Mirzakulov S.O., Mamajanov M. M., Almatov K. T., Botirov E. Kh. Correction of physical-biochemical processes in the organism by flavosanol // European Sciences review, 2017. №11-12. –P. 15-24. (03.00.00; №6).

7. Mirzakulov S.O., Niyazmetov B.A., Almatov K.T. Influence of flavosanol on calcium transport, energy and reactive oxygen species formation in liver mitochondria at hepatitis // European journal of biomedical and pharmaceutical, 2016. – Vol.3 (8). – P. 79-86. (№5, Global Impact Factor, IF=0.377).

II бўлим (II часть; Part II)

8. Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Влияние флавоксана на активность аланинтрансферазы и содержание билирубина сыворотки крови при гепатите // Актуальные проблемы физико-химической биологии: Материалы республиканской научной конференции. – Ташкент, 2015. –С. 189-191.

9. Мирзакулов С.О., Каримова Г.М., Алматов К.Т. Влияние глабранина на перекисное окисление липидов и диеновых конъюгатов печени при гелиотриновом гепатите // Биология ва экологиянинг долзарб муаммолари: Республика миқёсидаги илмий-амалий конференция материаллари. –

Тошкент, 2015. – Б. 143-146.

10. Мирзакулов С.О., Ахмедова С.Э., Гелиотринли гепатитни ривожланишида жигар митохондрияларида калцийни ташилишини ўзгариш динамикаси // Физик-кимёвий биология ва экотоксикологиянинг замонавий муаммолари: Республика илмий-амалий анжумани материаллари. –Тошкент, 2016. – Б.135-136.

11. Мирзакулов С.О., Каримова Г.М., Алматов К.Т. Изменение содержания кардиолипина и лизокардиолипина митохондрии печени при гелиотриновом гепатите и их коррекции флавоаном // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования: Материалы международной научно-практической конференции. Часть I . – Курск, 2016. – С. 226-231.

12. Мирзакулов С.О. Влияние флавоана и дадзина на активность АТФ синтазы митохондрий печени при развитии гелиотринового гепатита // Химия, физика, биология, математика: теоретические и прикладные исследования: Сборник статей по материалам XX международной научно-практической конференции. – Москва, 2019. № 2 (12). – С. 35-39.

