

**JIGARNING DORI VOSITALARI BILAN O'TKIR ZARARLANISHIDA YANGI
FITOKOMPOZITSIYA VA LIV-52 NING GEPATOSITLARNING EKSKRETOR FUNKSIYASIGA
TA'SIRINI QIYOSIY O'RGANISH**

*Hakimov Ziyaviddin Zaynutdinovich - t.f.d., professor, Toshkent davlat tibbiyot universiteti
(Toshkent, O'zbekiston)*

*Rahmonov Alisher Xudayberdievich - t.f.d., professor, Toshkent davlat tibbiyot universiteti
huzuridagi Tibbiyot, ilmiy va innovatsion tadqiqotlar instituti (Toshkent, O'zbekiston)*

Mustanov Tolib Boltaevich – t.f.n., dotsent, Alfragamus universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

*Mamadjanova Muniraxon Amanovna – t.f.n., dotsent, Toshkent davlat tibbiyot universiteti
(Toshkent, O'zbekiston)*

Цель исследования: сравнительное изучение влияния новой фитокомпозиции и препарата LIV-52 на внешнесекреторную функцию печени при её остром лекарственном поражении.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились на самцах белых крыс массой 170–200 г в условиях модели острого лекарственно-индуцированного гепатита. Сравнительно изучено влияние новой фитокомпозиции и препарата LIV-52 на экскреторную функцию печени. Холеретическое действие препаратов оценивали по следующим показателям: общий объём выделенной желчи, содержание в ней билирубина, холестерина и общих желчных кислот.

Заключение. Полученные результаты показали, что в данной модели патологии у экспериментальных животных наблюдается снижение желчевыделительной функции печени, что проявляется уменьшением объёма выделяемой желчи, а также снижением содержания в ней желчных кислот, холестерина и билирубина. Экспериментальная терапия с использованием фитопрепаратов оказала положительное влияние на изученные показатели. Лечебный эффект новой фитокомпозиции был более выражен по сравнению с препаратом LIV-52.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированный гепатит, фитопрепараты, желчные кислоты, холестерин, билирубин, LIV-52, экспериментальная терапия.

Tadqiqot maqsadi: yangi fitokompozitsiya va LIV-52 preparatlarining jigarning o'tkir dori vositalari bilan zararlanishida tashqi sekretor funksiyasiga ta'sirini qiyosiy o'rganishdan iborat.

Materiallar va usullar. Eksperimental tadqiqotlar tana vazni 170–200 g bo'lgan erkak oq kalamushlarda jigarning dori vositalari bilan chaqirilgan o'tkir gepatit modeli sharoitida olib borildi. Yangi fito kompozitsiya va LIV-52 preparatlarining jigarning ekskretor funksiyasiga ta'siri qiyosiy o'rganildi. Preparatlarning xoleretik ta'siri quyidagi ko'rsatkichlar asosida baholandi: ajralgan umumiy safro miqdori, undagi bilirubin, xolesterin hamda umumiy o't kislotalari miqdori.

Xulosa. Olingan natijalar, mazkur patologiya modelida tajriba jonivorlarida jigarning safro ajratin funksiyasi susayishini ko'rsatdi, bu esa ajralib chiqayotgan safro hajmining hamda undagi xolatlar, xolesterin va bilirubin miqdorining kamayishi bilan namoyon bo'ldi. Fitopreparatlar bilan olib borilgan eksperimental terapiya o'rganilgan ko'rsatkichlarga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Davolovchi ta'sir LIV-52 ga nisbatan yangi fito kompozitsiyada kuchliroq bo'ldi.

Kalit so'zlar: dori vositalari bilan chaqirilgan gepatit, fitopreparatlar, safro xolatlari, xolesterin, bilirubin, LIV-52, eksperimental terapiya.

Objective: to comparatively study the effects of a phytocomposition and the drug LIV-52 on the exocrine function of the liver in acute drug-induced liver injury.

Materials and Methods. Experimental studies were conducted on male white rats weighing 170–200 g under conditions of a model of acute drug-induced hepatitis. The effects of the phytocomposition and LIV-52 on the excretory function of the liver were studied comparatively. The choleric activity of the preparations was assessed based on the following parameters: total volume of bile secreted and the content of bilirubin, cholesterol, and total bile acids in it.

Conclusion. The obtained results demonstrated that in this pathology model, experimental animals exhibited a decrease in the bile-secretory function of the liver, which was manifested by a reduction in bile volume as well as decreased levels of bile acids, cholesterol, and bilirubin in the bile. Experimental therapy using phytopreparations had a positive effect on the studied parameters. The therapeutic effect of the phytocomposition was more pronounced compared to LIV-52.

Keywords: drug-induced hepatitis, phytopreparations, bile acids, cholesterol, bilirubin, LIV-52, experimental therapy.

Kirish. Jigar kasalliklarini davolash muammosi zamonaviy tibbiyotning dolzarb masalalaridan biridir. Hozirgi vaqtda turli etiologiyaga ega bo'lgan jigar xastalikasi keng tarqalgan patologiya hisoblanadi [7].

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda taxminan 2 milliardga yaqin insonlar jigar patologiyalari bilan kasallangan, bu esa aholining mehnatga qobiliyati yo'qolishi va o'lim ko'rsatkichlarining muhim sabablaridan biri hisoblanadi [8]. Jigarning toksik zararlanishlari orasida dori vositalari ta'sirida rivojlantirilgan gepatitlar muhim o'rin egallaydi [2]. Dunyo bo'yicha bunday gepatitlar bilan kasallanishning yillig ko'rsatkichi har 100 000 aholiga 1,4–19,1 ni tashkil etadi.[1] AQShda dori vositalari ta'sirida rivojlangan gepatit o'tkir jigar yetishmovchiligining eng ko'p uchraydigan sabablaridan biri hisoblanadi. Koreyada esa universitet klinikalari ma'lumotlariga ko'ra, kasallanish ko'rsatkichi yiliga har 100 000 aholiga 12 ta holat ni tashkil etadi [26,27]. Hozirgi kunda gepatobiliar tizim kasalliklarini kompleks davolashda 1000 dan ortiq farmakologik vositalar qo'llaniladi, ammo ular orasida jigar faoliyatiga selektiv ta'sir ko'rsatadigan preparatlar nisbatan kam guruhni tashkil etadi [5].

Dorivor o'simliklar jigar xastaliklarini davolash uchun yangi samarador birikmalarni yaratishda potensial manba bo'lishi mumkin. Ko'plab o'simliklar gepatoprotektor ta'sirga ega ekani ma'lum, biroq bunday xususiyatga ega barcha o'simliklar ham ilmiy jihatdan to'liq o'rganilib, ularning farmakologik ta'siri tasdiqlanmagan [10].

Shu nuqtai nazardan, bir nechta dorivor o'simliklardan iborat ko'p komponentli preparatlarni yaratish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi, chunki ular monokomponent preparatlarga nisbatan qator afzalliklarga ega. Murakkab va muvozanatlangan kimyoviy tarkibi tufayli fitopreparatlar organizmga ko'p qirrali ta'sir ko'rsatadi: bir tomondan zararlangan o'choqqa bevosita ta'sir qiladi, boshqa tomondan esa funksional tizimlarning farmakologik boshqaruvini ta'minlaydi hamda organizmning umumiy rezistentligini oshiradi.

Shuningdek, dorivor o'simliklarda biologik faol moddalar tabiat tomonidan optimal muvozanatlangan nisbatda bo'ladi. Shu sababli ular organizm tomonidan oson o'zlashtiriladi va ko'pincha sintetik preparatlarga qaraganda kamroq toksik ta'sir ko'rsatadilar.

Ushbu tadqiqotning maqsadi yangi fito kompozitsiya va LIV-52 preparatlarining jigarning dori vositalari bilan o'tkir zararlanishida safo ajratish funksiyasiga ta'sirini qiyosiy o'rganishdan iborat.

Tadqiqot materiallari va uslublari. Yangi fito kompozitsiya dorivor o'simliklarning quruq ekstraktlaridan ma'lum nisbatdagi aralashmasidan iborat [12].

O'simliklar O'zbekiston Respublikasining Toshkent, Farg'ona, Samarqand va Surxondaryo viloyatlarining tog' va tog'oldi hududlarida yoz faslida yig'ib olindi. O'simlik qismlari 10 kun davomida soyada quritildi, so'ngra 4–6 mm o'lchamdagi zarrachalargacha maydalandi va suvli ekstraksiya, filtrlash hamda quruq ekstrakt olish jarayonlari amalga oshirildi.

Eksperimental tadqiqotlar tana vazni 170–200 g 28 ta erkak oq kalamushlarda o'tkazildi. Laboratoriya jonivorlari vivariy sharoitida standart oziqlanish ratsionida saqlandi. Jonivorlar 4 ta guruhga ajratildi (har birida 6–8 ta jonivor): 1-guruh — sog'lom hayvonlar (nazorat guruhi), ularga me'da orqali 200 g tana vazniga 0,5 ml ichimlik suvi yuborildi.

O'tkir gepatiti tetratsiklinni 500 mg/kg dozada 5 kun davomida kuniga bir marta me'daga zond vositasida yuborish orqali hosil qilindi [13].

Oxirgi tetratsiklin yuborilishidan 24 soat o'tib: 2-guruhga ichimlik suvi (0,5 ml/200 g), 3-guruhga fito kompozitsiya (25 mg/kg), 4-guruhga LIV-52 (100 mg/kg) 6 kun davomida berildi.

Preparatlarning oxirgi yuborilishidan 24 soat o'tgach, narkoz ostidagi jonivordalarda safro yo'lini kateterlash orqali jigarning safro ajratish funksiyasi o'rganildi. Preparatlarning xoleretik ta'siri quyidagi ko'rsatkichlar asosida baholandi: 4 soat davomida ajralgan umumiy safro miqdori safro tarkibidagi bilirubin, xolesterin va umumiy safro kislotalari miqdori. Soatlik qismlarda yuqorida tavsiflangan safro kislotalari, xolesterin va bilirubinning konsentratsiyasi (mg%) va umumiy miqdori (100 g tana vazniga mg) aniqlandi [15].

Eksperimental tadqiqotlar va boshqa ilmiy maqsadlarda umurtqali jonivordalarni ximoya qilish Yevropa Konvensiyasi qabul qilgan qonun va qoidalar asosida o'tkazildi (YETS № 123) Strasburg, 18.03.1986 yil. Olingan natijalar biostat 2009 standart programma majmuasi asosida statistik ishlov berildi. Bunda axamiyatli ko'rsatkich ($M \pm m$) ni aniqlash va ko'rilayotgan ma'lumotlar orasidagi farq Studentning t mezonini asosida baxolandi. Solishtirilayotgan guruxlar orasidagi farq 95% ($r \leq 0,05$) bo'lgandagina ishonarli deb xisoblandi.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Tetratsiklin ta'sirida rivojlangan jigarning o'tkir jaroxatlanishida uning safro ajratish funksiyasi yaqqol susaydi. Jumladan sog'lom jonivordalarga nisbatan nazorat guruxi kalamushlarida 4 soat tajriba davomida safro ajratish o'rtacha 35,8% ga kamaydi. Bir vaqtning o'zida safro tarkibida sog'lom jonivordalarga nisbatan safro javxalarining miqdori 39,4% ga, xolesterin - 30,6% ga va bilirubin - 43,1% ga kamaygan.

Demak, jigarni dori vositasi ta'sirida jaroxatlanishida a'zoni funksional xolati keskin susayyar ekan. Bu nafaqat safro ajralishini kamaishida, balki uning asosiy tarkibiy qismlari miqdorini kamaishida xam namayon bo'ldi. Jigarning ushbu xil jaroxatlanishini LIV-52 bilan davolash, a'zo funksiyasini buzilishlarini bartaraf etdi. Jumladan dori qabul qilgan kalamushlarda davolanmagan gurux jonivorlariga nisbatan safro ajratish 27,9% ga, safro kislotalarining miqdori 53,5% ga, xolesterin - 39,4% ga va bilirubin - 33,6% ga ortdi. Tetratsiklin vositasida rivojlangan o'tkir gepatitda yangi fito kompozitsiya xam jigarning safro ajratish funksiyasini buzilishlarini bartaraf etdi. Davolanmagan gurux jonivorlariga nisbatan yangi fito kompozitsiya bilan davolangandan so'ng safro ajratish 40,7% ga va uning tarkibidagi safro javxalarini, xolesterin va bilirubin ajratish mos ravishda 56,3; 46,8 va 57,2% ga ortdi (jadval 1).

1-jadval. Jigarning tetratsiklin vositasi bilan o'tkir zararlanishida yangi fitokompozitsiya va liv-52 ning safro sekretsiyasi ajralishi va uning kimyoviy tarkibiga ta'siri (4 soatlik tajriba davomida 100 g tana vazniga nisbatan)

| Guruxlar | Safro(ml) | Safro kislota (ml) | Xolesterin (mg) | Bilirubin (mkg) |
|------------|--------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Birinchi | 1,34 ± 0,10 | 6,91 ± 0,49 | 0,268 ± 0,036 | 103,71 ± 9,92 |
| Ikkinchi | 0,86 ± 0,02* | 4,19 ± 0,23* | 0,186 ± 0,006 | 59,03 ± 2,75* |
| Uchinchi | 1,21 ± 0,05# | 6,55 ± 0,35# | 0,273 ± 0,010# | 93,07 ± 5,11# |
| To'rtinchi | 1,10 ± 0,07 | 6,43 ± 0,73 | 0,251 ± 0,030# | 78,84 ± 4,54# |

Statistik jixatdan ishonchlilik farqlar: * - birinchi gurux bilan solishtirilganda; # - ikkinchi gurux bilan solishtirilganda

Xulosa qilib ta'kidlash joizki, o'simliklar asosida tayyorlangan dori vositalari va ayniqsa yangi fito kompozisiya jigarni dorilar bilan jaroxatlanishida kuzatiladigan funksional buzilishlarini yaqqol darajada bartaraf etar ekan. Tetrasiklin va uning xosilalari ta'sirida gepatositlarning funksional xolatini buzilishining asosiy sababi sifatida yog' kislotalarining β oksidlanishini ingibirlashi xisoblanadi [9,11]. Bu o'z navbatida kislorodning juda xam faol radikallarini xosil bulishi tufayli xamda fermentlarni faollashtiruvchi – katalizatorlar bo'lmish 2 valentli unsurlar bilan ushbu antibiotikni xelat birikmalar xosil qilishi xujayralarda ATF zaxiralari keskin kamayishi, mitoxondriyalarni jaroxatlanishi [3], jigarni mikrovezikulyar steatoziga olib keladi [14]. Jigar steatozi uning xujayralarida neytral lipidlar (trigliseridlar) ni xaddan tashqari sitoplazmatik mikro- va makrovezikulalarda to'planishiga olib kelishi tufayli gepatositlarning mayda va yirik tomchili yog' bosishini rivojlantiradi [4]. Bundan xam og'ir shakllarida tomchili yog' bosishini, ya'ni mayda lipidlarni ko'p miqdorda (asosan fosfolipidlar) gepatositlar sitoplazmasini, yadroni chekkaga siljitmasdan to'ldirilishi kuzatiladi. Jaroxatlanishning kuchliligi mitoxondriyada metabolizmni - oksidlanish zanjirini qamallanishi tufayli yuzaga keladi. Oksidalanish- fosforlanishni buzilishi nuqsonli fermentlarni xosil bo'lishi mitoxondriyalar strukturasi nekroziga olib keladi. Bunday holat ayrim irsiy kasalliklar, xususan fosfolipid almashinuvi buzilishlari (fosfolipidozlar) da kuzatiladigan holatlarga o'xshash bo'lib, ular mitoxondriya membranasi fosfolipidlari metabolizmining buzilishi va mitoxondrial ferment tizimlarining jarohatlanishi bilan bog'liq holda rivojlanadi.

Ushbu metabolik o'zgarishlar ma'lum darajada qaytar bo'lishi mumkin. Biroq jigarning metabolik disfunktsiyasining kuchayishi progressiyasi natijasida qaytmas morfologik va funksional shikastlanishlar rivojlanishi ehtimoli yuqori. Bunday holatlarda steatogepatit, jigar fibrozi va gepatosellyulyar karsinoma kabi og'ir asoratlar yuzaga kelishi mumkin [6,15]. Mantiqan ta'kidlash joizki, bunday holatlarda xolesterindan safro kislotalarining hosil bo'lishi, shuningdek ularning taurin va glisin bilan konyugasiyalanib juft birikmalar hosil qilishi, hamda bilirubin konyugasiyasi jarayonlari susayadi. Natijada ushbu moddalarning ajratilayotgan safrodagi miqdori kamayadi. Shuningdek, xolesterin ekskresiyasining kamayishi uning jigarda to'planishiga va a'zoning yog'li infiltrasiyasiga olib keladi. Taxmin qilish mumkinki, tekshirilayotgan dori vositalari tetrasiklin ta'sirida gepatositlarning funksional holati buzilishi natijasida yuzaga kelgan biokimyoviy o'zgarishlarni bartaraf etishga xizmat qiladi. Jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, davolangan va sog'lom jonivorlar orasidagi aniqlangan ko'satkichlar qiymati bir-biridan deyarli farq qilmayotganligini inobatga olib, yangi fito yig'ma va LIV-52 jigarni dorilar ta'sirida jaroxatlangan a'zoni funksional xolati – safro ajratishga yaqqol tiklovchi ta'sir ko'rsatib, safroning asosiy tarkibiy qismlar miqdorini meyeriga keltiradi.

Xulosa

1. Dorilar vositasida rivojlangan o'tkir toksik gapatitda jigarning safro ajratish funksiyasi axamiyatli darajada susayadi va u safro tarkibida safro javxalari, xolesterin va bilirubin miqdorini kamayishi bilan kechadi.

2. LIV-52 va yangi fito-kompozisiya bilan o'tkazilgan eksperimental davolash jigarning funksional holatiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Shu bilan birga, yangi fito-kompozisiyaning farmakologik faolligi LIV-52 ga nisbatan biroz yuqori ekani aniqlandi.

3. Yangi fito kompozitsiyaning jigar funksional xolatiga ijobiy ta'siri ma'lum bo'lgan hepatoprotektor LIV-52 dan ustunligini inobatga olib, uni gepatobiliar tizim xastaliklarida qo'llashga tavsiya etish mumkin.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б. и соавт. Лекарственно-индуцированные поражения печени и гендерные различия // Наука и здравоохранение. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 179–190.
2. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени: диагноз исключения // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – № 8. – С. 611–620. – doi: 10.26442/00403660.2023.08.202329.
3. Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2023 Nov 17;26(8):442-467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848.
4. Clare K., Dillon J. F., Brennan P. N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD // *Journal of clinical and translational hepatology.* – 2022. – Т. 10. – №. 5. – S. 939.
5. Daminov T.A. Virusli gepatitlarni boshdan kechirgan bemorlarni kompleks davolashda Essensiale qo'llanilishi // *O'zbekiston tibbiyot jurnali.* – 2008. – №4. – B.74–76.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014.
7. Farahi, R., Derakhshanfard, N. A comprehensive review of the methods of diagnosing and predicting liver diseases using smart methods. *Discov Artif Intell* 5, 230 (2025). <https://doi.org/10.1007/s44163-025-00483-7>
8. Harshad Devarbhavi, Sumeet K. Asrani, Juan Pablo Arab, Yvonne Ayerki Nartey, Elisa Pose, Patrick S. Kamath, Global burden of liver disease: 2023 update, *Journal of Hepatology*, Volume 79, Issue 2, 2023, Pages 516-537, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
9. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I., Hinson J.A., Pessayre D., Lemasters J.J. Mechanisms of hepatotoxicity // *Toxicological Sciences.* — 2002. — Vol. 65, No. 2. — Pp. 166–176. — doi:10.1093/toxsci/65.2.166
10. Kashaw V., Nema A.K., Agarwal A. Hepatoprotective Prospective of Herbal Drugs and Their Vesicular Carriers: A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* 2011; 2(2): 360–374.
11. Labbe G., Fromenty B., Freneaux E., Morzelle V., Letteron P., Berson A., Pessayre D. Effects of various tetracycline derivatives on in vitro and in vivo β -oxidation of fatty acids, egress of triglycerides from the liver, accumulation of hepatic triglycerides, and mortality in mice. *Biochemical Pharmacology.* — 1991. — Vol. 41, Issue 4, P. 638–641. — doi:10.1016/0006-2952(91)90640-Q.
12. Mavlanov SH.R., Xakimov Z.Z., Xojimatov O.K. Jelchegonnoye sredstvo. Patent IAP № 05334. *Rasmiy axborotnoma.* 2017; 2(190):38-39.
13. Pan Y, Cao M, You D. et al. Research Progress on the Animal Models of Drug-Induced Liver Injury: Current Status and Further Perspectives. *Biomed Res Int.* 2019 Apr 15; 2019:1283824. doi: 10.1155/2019/1283824.
14. Xu J, Feng Z. Role of oxidative stress in mitochondrial function: Relevance for liver function // *Antioxidants.* – 2023. – Т. 12. – №. 9. – S. 1784.

15. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. Global epidemiology of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatology*. 2021;73(5):2022–2034.