

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ТЕРМИЗ ФИЛИАЛИ**

**“ТАСДИҚЛАЙМАН”
ТТА Термиз филиали
эксперт комиссияси раиси
_____Ф.А.Отамурадов
“ _____ ” _____ 2024 йил**

**ИССИҚ ИҚЛИМ ШАРОИТИДАГИ ТОКСИК ГЕПАТИТДА ҚОН
ПАРАМЕТРЛАРИ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
АСОСЛАРИ**

МОНОГРАФИЯ

Термиз – 2024

Муаллифлар:

К.Ҳ.Ахмедов - ТТА Термиз филиали Нормал ва патологик физиология кафедраси мудири, DSc.

М.А.Эргашов - ТТА Термиз филиали Нормал ва патологик физиология кафедраси ассистенти, PhD.

Такризчилар:

1. М.И.Шамсутдинова – ТТА ТФ Ички касалликлар, харбий дала терапияси, гематология ва оилавий шифокорликда терапия кафедраси мудири, т.ф.д., профессор.
2. Ҳ.А.Расулов – ТошПТИ Анатомия кафедраси мудири т.ф.д., профессор.

Монография ТТА Термиз филиали илмий кенгаши томонидан
“ _____ ” _____ 2025 йил тасдиқланган.

Баённома № _____

Монографияда иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитнинг ривожланиш хусусиятлари билан боғлиқ муаммолар кўриб чиқилган. Монография муаллифи иссиқ иқлим шароитида токсик гепатитнинг ривожланиш хусусиятлари ҳақида ўз фаразларини илгари суради.

Ушбу монография нормал ва патологик физиология, гепатологлар, оила шифокорлари мутахассислигидаги клиник ординаторлар, магистрлар, бакалаврлар шунунгдек ушбу паталогия билан қизиққан барча мутахассисларга амалий қўлланма учун мўлжалланган.

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

H_2O_2 - водород пероксид
ФҚТВ - актив қисман тромбопластин вақти
АЛТ- аланин-аминотрансфераза
АОТ - антиоксидант тизим
АОХ - антиоксидант ҳимоя
АсАТ - аспартат-аминотрансфераза
АТФ - аденозинтрифосфат
БА - билиар атрезия
ББХ - бирламчи билиар холангит
БДЛ - биллиар-дуоденал лигатура
БМИ - бош мия ишимеяси
БСХ - бирламчи склерозан холангит
ГПДЗ - гепатодуаденал зона
ГПЕ - гепатопортоэнтеростомия
ГСК - гепатоселлюляр карсинома
ЖЕ - жигар етишмовчилиги
ЖССТ - Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ИФ - ишқорий фосфатаза
ПОЕ - полиорган етишмовчилиги
КАТ - каталаза
КИБ - калла ичи босими
КФ - креатинфосфатаза
ҚОВ - қон оқиш вақти
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛПО - липидларнинг пероксидли оксидланиши
МДА - малонин диалдегид
МНС - марказий нерв системаси
МС - механик сариқлик
ОСА - холангиокарсинома

ОХК - обетихолик кислота

ПОИГХ - прогрессив оилавий интрагепатик холестаз

ПТ - протромбин вақти

СДГ - сукцинатдегидрогеназа

СОД - супероксиддисмутаза

УДХК - урсодеоксихол кислотаси

ЎЖЕ - ўткир жигар етишмовчилиги

СҚХ - циркулясиядаги қон ҳажми

ЭСХ - эритроцитларнинг сорбцион хусусияти

МУНДАРИЖА

Қисқартмалар рўйхати	4
Кириш	6
1-боб. Тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит патогенезини баҳолашнинг замонавий ёндашув	10
2-боб. Иссиқ иқлим шароитида экспериментал тетрахлорметанли токсик гепатитнинг ривожланиш хусусиятларини баҳолаш материал ва усуллари	42
3-боб. Тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда қон зардоби биокимёвий ўзгаришларнинг тавсифи	51
4-боб. Тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда гемостаз тизими параметрларини ўзгаришларнинг тавсифи	65
Хулосалар	80
Адабиётлар рўйхати	81

КИРИШ

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда 2 миллиарддан ортиқ инсонлар жигар касалликлардан азоб чекади. Бугунги кунда «....клиник жиҳатдан жигарнинг токсик шикастланиши биокимёвий қон таҳлили кўрсаткичларининг симптомсиз қисқа муддатли ўзгариши, шунингдек, турли даражадаги жигар етишмовчилигининг шаклланиши сифатида намоён бўлиши мумкин....». Инсон ва ҳайвонлар организмига тушган 40 дан ортиқ кимёвий моддалар жигарни токсик зарарлаши аниқланган. Ҳозирги вақтда токсик жигар шикастланиши билан боғлиқ касалликлар барча тана тизимларининг ишлашида қайтарилмас бузилишларга олиб келадиган патологиялар орасида етакчи ўринни эгаллайди. Организмга умумий ҳаддан ташқари иссиқ иқлимнинг таъсири турли босқичларда бир марталик гипертермик таъсирга жавобан гемостаз тизимининг жавоб характери, гипертермиядан кейинги даврда гемостаз тизимининг ҳолатини баҳолаш, шунингдек, гемостаз тизимининг адаптацион ўзгаришларини шакллантириш имкониятини беради ҳамда ташқи иссиқлик таъсирида гемостаз тизимини ўрганиш долзарб ва мақсадга мувофиқлигини англатади. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда таъкидлаш жоизки, иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитнинг ривожланиш хусусиятларини баҳолаш бугунги кунда фундаментал тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитнинг ривожланиш хусусиятларини баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада иссиқ иқлим шароитида кечувчи тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигардаги цитолитик жараён ва эркин радикалли шикастланишлар механизмини, тажриба шароитида меъёрий ва иссиқ иқлим шароитида кечувчи ўткир тетрахлорметанли токсик гепатитда гемостаз тизими коагуляцион параметрлари ўзгаришларни, иссиқ иқлим шароитида кечувчи тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигарнинг структур

ўзгаришларини, иссиқ иқлим хусусиятларини инобатга олган ҳолда тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда эрта шаклланивчи организмнинг функционал бузилишларининг патогенетик алгоритмини тузишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли омиллар таъсирида юзага келадиган соматик касалликларни бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...» каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитни баҳолашни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга

оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Адабиётда мавжуд бўлган кўплаб маълумотларга қарамай, токсик гепатитнинг иссиқ иқлим шароитида кечишининг кўп жиҳатлари тўлиқ очиб берилмаган. Буларнинг барчаси биргаликда ўрганилаётган муаммонинг долзарблигини белгилайди. Тажриба шароитда ўткир жигар шикастланишини келтириб чиқаришда кўп қўлланиладиган моделларга: кимёвий шикастланиш (тетрахлорметан - CCl_4 , галактозамин, тиюаветамид, афлатоксин ва б.), иммун шикастланиш (липополисахаридли *Bacillus Calmette-Guerin* вакцинаси, *conkanavalin A* (ConA) ва б.,) моделлари мисол бўлади. (Zheng Y, Cui B, Sun W, 2020). Муаллифлар (А.Р. Ахмадиев ва б., 2022) CCl_4 нинг бир марта юборилиши каламушлар жигарида жиддий ўзгаришларга олиб келишини аниқладилар. Жигар бўлагининг центрилобуляр соҳаси ишемия, гипоксия ва токсик шикастланишга энг сезгирдир. Е.А. Убеева, С.М. Николаев, Д.Н. Оленников (2020) оқ каламушларда Д-галактозамин гидрохлоридини юбориш натижасида келиб чиққан ўткир тажрибавий токсик гепатитда гемостаз бузилишларини ўрганиш натижаларини ва янги комплекс ўсимлик воситалари ёрдамида даволаш чора - тадбирларини тақдим этди. Ўрганилаётган фито-экстракти таркибига *Hypericum erectus* L., *Hedysarum dauricum*, *Glycyrrhiza uralensis*, Fischer, *Calendula officinalis* ва *Scutellaria baicalensis* киради. Mohamed N.A., Hashem M.A. (2021) ларнинг тажрибавий тадқиқотларида CCl_4 қон зардобидида АЛТ, АСТ, ИФ ва ЛДГ фаоллигининг сезиларли даражада ошишига олиб келди. Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатдики, каламушларга CCl_4 ни қўллаш реактив кислород турлари (РОС- reactive oxygen species) ҳамда липид пероксидацияси (ЛПО) нинг кўпайиши, антиоксидант ферментлар фаоллигини камайиши туфайли жигар ферментлари ва жигар некрози даражасининг ошишига олиб келди. CCl_4 цитохром Р-450 иштирокида микросомал оксидланиши, улар билан ковалент боғланиш натижасида липид пероксидациясини қўзғатиш ва биомолекулаларни ўзгартиришга қодир электрофил алкиллаштирувчи оралиқ маҳсулотлар ва

эркин радикаллар ҳосил қилади. Бу цитоллиз, холестаз, мезенхима яллиғланиши, ёғли дистрофия ва гепатоцеллюляр етишмовчилик синдромларининг намоён бўлиши билан оғир жигар шикастланишининг ривожланишига олиб келади. Д.А. Евсеенко ва б. (2023). Шунини таъкидлаш керакки, иссиқлик уриши натижасида ҳосил бўлувчи организм интоксикацияси эритроцитлар гемолизи, микромирлар деворларининг ўтказувчанлигини ошириши, гемостазнинг бузилиши, қон ёпишқоқлигининг ошириши, тизимли гиперкоагуляция, микротромбоз ва ДВС ривожланиши, микрогемоциркуляция бузилишига олиб келади (В.Ю. Николаев, 2016).

Ўзбекистонда турли омиллар таъсирида жигар касалликларнинг ўзгаришларининг патоморфологик кўрсаткичларни эрта ташхислаш ва даволаш механизмларни ишлаб чиқиш бўйича қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Ҳ.Ё.Каримов, 2022; 2023; Б.У.Ирискулов, 2022; 2023; С.А.Сайфуллаева, 2019), бироқ, иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитни баҳолаш тартиби такомиллаштирилмаган.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитда жигардаги цитолитик жараён ва эркин радикалли шикастланишлар тартиби ёритилмаган. Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитда гемостаз тизими коагуляцион параметрларида юзага келадиган ўзгаришлар, жигарнинг структур ўзгариши ва организмнинг функционал бузилишларининг патогенетик баҳолаш тартибининг механизм занжири яратилмаганлиги мазкур муаммони ўрганишга бағишланган қатор илмий-тадқиқот ишларининг ўтказилиши ҳали муаммонининг ечими мукамал эмаслигидан далолат беради.

I БОБ. ТАЖРИБАВИЙ ТЕТРАХЛОРМЕТАНЛИ ЎТКИР ТОКСИК ГЕПАТИТ ПАТОГЕНЕЗИНИ БАҲОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

§1.1. Тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит патогенезига замонавий ёндашув

Жигар касалликлари бутун дунёда замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади. Улар ичида келиб чиқишига қараб вирусли, алкоғолли ва токсик гепатитлар энг кўп тарқалганидир. Кўриб чиқилаётган патология эса меҳнатга лаёқатли аҳолининг ногиронлиги, ўлим даражаси юқорилиги, беморларни даволаш ва реабилитация қилиш билан боғлиқ юқори молиявий харажатлар туфайли катта тиббий ва ижтимоий аҳамиятга эгадир [8; 1-б., 26; 99-102-б., 80; 38-б., 150].

Шу билан бирга, сурункали жигар шикастланишининг ривожланиш хавфи юқори бўлган оғир шаклли гепатитларнинг кўпайиши кузатилмоқда.

Жигар организмдаги энг муҳим аъзолардан бири ҳисобланиб, умумий тана вазнининг 2, 5% ни ташкил қилади. Унда зарурий ҳаётий физиологик функциялар, шу жумладан микронутриент алмашинуви, детоксификация, овқат ҳазм қилиш, гормонлар бошқаруви, қон алмашинуви, иммуностимуляция, витаминлар алмашинуви ва бошқалар бажарилади. Турли гепатотоксик омиллар, жумладан, вирусли гепатит (А, В, С, D ва E гепатитлари), дори воситалари (айниқса, ацетаминофен), иммун зарарланишлар ва бошқа омиллар кўп миқдорда жигар ҳужайраларининг ўлимига олиб келиши мумкин, бу эса ўткир жигар шикастланиши ёки етишмовчилиги билан намоён бўлади [10; 53-59-б., 39; 45-50-б., 52; 90-95-б., 92; 5-б., 130].

Гепаторенал синдром (HRS) ва жигар энцефалопатияси (HE) ўткир жигар шикастланишининг иккита типик асоратлари ҳисобланади. Ўткир жигар шикастланиши патофизиологик механизмларни тушуниш ва терапевтик стратегияларни синаб кўриш учун тажрибавий тадқиқотлар

ажойиб восита ҳисобланади [13; 160-164-б., 36; 37-41-б., 68; 837-840-б., 138].

Тажрибавий шароитда ўткир жигар шикастланишини келтириб чиқаришда кўп қўлланиладиган моделларга: Кимёвий шикастланиш (тетрахлорметан - CCl_4 , галактозамин, тиоанетамид, афлатоксин ва бошқалар), иммун шикастланиш (липополисахаридли *Bacillus Calmette-Guerin* vaksinasi, *conkanavalin A* (ConA) ва бошқалар), ўт йўлларининг боғланиши (ЎЙБ), жигар резекцияси (ЖР) натижасида келиб чиққан ўткир жигар етишмовчилиги (холестатик шикастланиш) моделлари мисол бўлади. [14; 13-13-б., 154; 1166-1179-б.].

Жигар инсон танасидаги энг катта органлардан бири ҳисобланиб, организм учун муҳим бўлган углеводлар, ёғлар ва оқсиллар алмашинуви, деполанишида асосий рўл эгаллайди. Бундан ташқари, жигар алкоголь, гиёҳванд моддалар ва заҳарли моддаларнинг парчаланиши ва чиқарилишига, сафро ишлаб чиқариш ва ажратишга ёрдам беради. Жигар метаболик марказ сифатидаги ролидан ташқари, сўнгги пайтларда ўзининг жигар-мия ўқидаги функцияси билан эътиборни тортди, у марказий асаб тизими билан автоном нерв тизими, шу жумладан вагус нерви орқали узвий боғлангандир. Жигар-мия ўқи жигардан келадиган стимуллар орқали марказий асаб тизимида овқатланиш хатти-ҳаракатлари бошқарилишига ва аксинча, марказий асаб тизимидан нерв сигналлари жигарда глюкоза, липидлар ва оқсилларнинг метаболизмига таъсир қилади. Жигар, шунингдек, портал тизими орқали ичак трактидан ва бактериал бирикмалардан доимий равишда озиқ моддалар ва гормонларни қабул қилади. Натижада, ичак тракти ва жигар турли хил иммунологик ўзаро таъсирларда иштирок этади. Бунга эса, бирламчи склерозланган холангит ва ярали колитнинг бир вақтнинг ўзида пайдо бўлиши яққол мисолдир. Жигар-мия ўқининг бу гетероген роллари вагус нерви орқали ассиметрик тарзда амалга оширилади [18; 59-66-б., 123].

Каламушларда тетрахлорметанли токсик жигар шикастланишини [18; 59-66-б., 140; 158-170-б.] лар томонидан ўрганилган. Тетрахлорметан (CCl_4) кимёвий заводлар чиқарадиган экологик зарарли кимёвий заҳарли модда

бўлиб, унинг атмосферадаги концентрасияси кун сайин ортиб бормоқда. CCl₄ нинг потенциал мавжудлиги жигарда эркин радикаллар томонидан кўзғатилган яллиғланиш реакциялари орқали намоён бўлади. Ушбу тадқиқотда *Prunus persica hydrometanol* (PPHM) уруғи экстракти ҳимоя таъсири сичқон моделида CCl₄ воситачилигида ўткир жигар токсиклигида эркин радикалларни ютувчи потенциал сифатида баҳоланди. Тажрибавий ёндашув: Sprague-Dawley (SD) каламушларини *per os* CCl₄ билан заҳарлангандан сўнг, экстрактнинг кимёвий профилактик таъсирини (400 мг/кг доза) *in vivo* юборилди. Назорат гуруҳи сифатида бошқа каламушларга силимарин юборилди. Жигар шикастланиш даражасини баҳолаш мақсадида биокимёвий кўрсаткичлар, гистологик текширув ва полимераза занжир реакцияси орқали ген текширувлари ўтказилди. Натижалар шуни кўрсатдики, PPHM экстракти назорат гуруҳи билан таққосланганда кучли антиоксидант фаолликни намоёниш этди. Тадқиқот натижаларига кўра, CCl₄ билан заҳарланишда экстракт билан 400 мг/кг концентрасияда даволаш жигар шикастланишидан ҳимоя қилишда жуда самарали. Механик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, PPHM нинг терапевтик таъсири Nrf2, NQO-1 нинг кўпайиши ва коллаген III mRNA генларининг экспрессиясининг пасайиши CCl₄ билан даволаш қилинган гуруҳга нисбатан коллаген III mRNA ген ифодасининг пасайиши билан боғлиқ. Тадқиқот механизмига кўра, назорат гуруҳи билан солиштирилганда, PPHM нинг терапевтик таъсири Nrf2, NQO-1 нинг кўпайиши ва коллаген III mRNA генларининг экспрессиясининг пасайиши билан боғлиқ. Шунга кўра, ушбу тадқиқот PPHM Nrf2/NQO-1 йўли орқали CCl₄ воситачилигидаги оксидловчи стрессни енгиллаштиришини кўрсатди ва шу билан жигарни атроф-муҳит токсинларидан ҳимоя қилади. Олинган натижалар PPHM янги токсик бўлмаган гепатопротектив восита эканлигини тасдиқловчи далилларни берди. Кўплаб ўтказилган тадқиқотлар кўрсатди, жигардаги цирротик ўзгаришлар регенерациясини рағбатлантиришда маҳаллий дори воситаларининг таъсири, қон таркибий қисмлари ва термик таъсирлар самаралидир.

Баъзи муаллифларнинг тадқиқотлари шуни кўрсатдики, CCl₄ интоксикацияси билан жигар шикастланишида асосий биокимёвий синдромларининг ривожланиши кузатилади. [19; 724-726-б., 62; 143-152-б., 63; 43-48-б.]. Гепатодепрессив синдром ривожланади, бу цитолитик ва холестатик синдромлар билан бирга умумий протеин, фибриногеннинг миқдорий пасайиши билан намоён бўлади. Бошқа аниқ метаболик ўзгаришлар ҳам аниқланди, шу жумладан гиперферментемия, жигарнинг оксил-синтетик функциясининг бузилиши, диспротеинемия, гипогликемия, гиперхолестеролемиа, бу жигарда структура ва энергия алмашинувининг сезиларли бузилишларини кўрсатади.

Барча органлар, хусусан, овқат ҳазм қилиш тизими ҳам бир-бири билан чамбарчас боғлиқ. Агар улардан бирининг иши бузилса, айниқса, жигар ва ошқозон ости беши фаолиятидаги биргаликда бузилган бўлса, бошқалари ҳам зарарланишига олиб келади.

Бухоро тиббиёт институти олимларининг ишлари қизиқиш уйғотади [15; 227-231-б., 16; 88-93-б., 20; 21-26-б.] Муаллифлар Ўзбекистонда CCl₄ билан ўткир токсик гепатит моделида силибор ва рутаннинг жигар ва ўт йўллари фаолиятига таъсирини ўрганган. Тажриба вазни 160-220 г бўлган 28 та етук оқ эркак каламушларда ўтказилди. Тажриба ҳайвонлари 4 гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳ соғлом ҳайвонлар бўлиб, назорат гуруҳи сифатида олинди. Қолган гуруҳдаги ҳайвонлар CCl₄ дан фойдаланган ҳолда ўткир токсик гепатит модели билан синовдан ўтказилди. CCl₄ тери остига кунига 0, 25 мг дозада (50% мойли эритма сифатида) 4 кун давомида киритилди. 1-гуруҳ ҳайвонларига даво чора – тадбирлари қўлланилмади. 2-гуруҳ ҳайвонлари дорилар ўрнига етарли миқдорда қайнатилган сув берилди. 3-гуруҳ ҳайвонларига Рутанни кунига бир марта 25 мг/кг, 4-гуруҳга эса 6 кун давомида Силибор 80 мг/кг дан юборилди. 24 соат сўнг жигарнинг экзокрин функцияси ва сафронинг кимёвий таркиби текширилди. Тажрибавий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўрганилаётган дорилар CCl₄ таъсирида ривожланган ўткир токсик гепатитда жигар ва ўт йўллариининг фаолиятига

иждобий таъсир қилди. Ўткир токсик гепатитда Рутанни силибор билан солиштирганда сафронинг асосий таркибига таъсирини ўрганишда унга нисбатан иждобий таъсир қайд этилди. Ҳайвонлардаги умумий ўт кислоталари интакт каламушларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада 26, 6% га паст эди. Силибор ва рутан билан даволанган каламушларда, аксинча, у мос равишда 25, 6% ва 28, 6% га ошиб, соғлом каламушлар даражасига етди. Шуниси эътиборга лойиқки, Рутан билан даволаш пайтида чиқарилган холестерин миқдори соғлом ҳайвонлардаги қийматдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмайди. Силибор ва Рутан билан тажрибавий терапия жигарнинг экскретор функцияси ва сафро кимёвий таркибига аниқ даволовчи таъсир кўрсатади.

Xie Y, Zhong KB, Hu Y, Xi YL (2022) [21; 124-128-б., 152; 6537-6550-б.] иммун ҳужайралари, шу жумладан нейтрофиллар, киллер (NK) ҳужайралар, Т- ҳужайралари, NKT- ҳужайралари ва макрофаглар ўткир жигар шикастланиши ва жигарни тиклашда иштирок этадилар. Бугунги кунга турли хил иммун ҳужайраларининг дастлабки зараридан кейинги тикланишгача бўлган миқдорий ўзгаришларнинг тизимли ўрганилиши йўқ. Вақт ўтиши билан ўткир жигар шикастланиши моделларида турли иммун ҳужайраларининг инфильтрацион ўзгаришларини ва лейкоцитлардан келиб чиқадиган хемотоксин 2 (LECT2) ҳамда бир нечта иммун ҳужайраларининг инфильтрацияси ўртасидаги боғлиқликни ўрганишдир. Ўткир жигар шикастланиши токсик модели яратишда CCl₄ дан, аутоиммун модели яратишда эса конканавалин А дан фойдаланилди. Турли хил иммун ҳужайралардаги миқдорий ўзгаришлар ҳар хил вақтларда кузатилди. Текширишга қон зардоби ва жигар тўқималари тўпламлари олинди. Ly6G, CD161, CD4, CD8 ва F4/80 бўёқлари мос равишда нейтрофиллар, NK/NKT ҳужайралари, CD4 Т ҳужайралари, CD8 Т ҳужайралари ва макрофагларни белгилаш учун ишлатилди. LECT2 функциясини аниқлаш учун Lect2-КО сичқонлари ишлатилди. Шикастланиш ва тикланиш жараёнида ҳар хил турдаги иммун ҳужайралари турли вақтларда кўпайиб, пикгача кўтарилди ва

вақтнинг турли нуқталарида пасайиб кета бошлади. Бундан ташқари, қон зардобидаги аланин трансаминаза (АЛТ) ва аспартат трансаминаза (АСТ) шикастланишдан 7 кун ўтгач нормал даражага қайтганида, иммун хужайралари инфильтрацияси шикастланишдан 14 кун ўтгач ҳам мавжуд бўлиб, кечикиш эффектини кўрсатди. Муаллифлар ўткир жигар шикастланишининг сичқонлар моделларида LECT2 кўтарилганлигини, бу эса Lect2-KO сичқонларида ёввойи турдаги сичқонларга қараганда камроқ хавфли эканлигини аниқладилар. Ёввойи турдаги сичқонлар билан солиштирганда, Lect2-KO сичқонлари турли хил иммун хужайра инфильтрациясига эга эди. Жигарнинг тикланиш даврида иммун хужайраларининг тикланиш вақти қон зардобидаги АЛТ ва АСТдан сезиларли даражада орқада эди. LECT2 моносит/макрофаг химотаксисини тартибга солиши солиб, ўткир жигар шикастланишида терапевтик мақсад сифатида ишлатилиши мумкин.

Atawia RT, Esmat A, Elsherbiny DA (2017) [24; 251-б., 96; 359-370-б.] лар эса каламушларда селектив ангиотензин II тип 1 (АТ) 1 рецепторлари блокери бўлган telmisartanning (TLM) CCl₄ билан боғлиқ ўткир гепатотоксикликка потенциал гепатопротектив таъсирини баҳоладилар. Эркак вистар каламушларини қорин бўшлиғига 1 мл кг-1 CCl₄, 1:1 нисбатда маккажўхори мойи билан аралаштириб юбориш 3 кун давомида қон зардобида аланинтрансаминаза, аспартатаминаза, ишқорий фосфатаза фаоллигини, шунингдек, умумий билирубин, триглицеридлар ва умумий холестерин миқдорларини оширди. Бу CCl₄ гуруҳидаги бузилган гистологик архитектурага қўшимчадир. CCl₄ қабул қилган каламушлар ва TLM (3 ва 10 мг кг-1, per os) билан биргаликда даволаш натижасида қон зардобидаги биокимёвий ва гистологик ўзгаришлар деярли назорат даражасига қадар яхшиланганлигини кўрсатди. Бироқ, TLM (1 мг кг-1) билан даволанган этанолли CCl₄ гуруҳи каламушларида нисбатан сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Бундан ташқари, TLM ректификация қилинган оксидланиш ҳолати, CCl₄ заҳарланиши билан бузилган. Қизиғи шундаки, CCl₄ томонидан

кўзғатилган ядро омили-кБ, индукцияланган азот оксиди синтазаси ва сиклосигеназа-II лардан TLM ҳисобига зарарланмади. Бундан ташқари, TLM (3 ва 10 мг кг-1) ўсма некрози фактори- α ва азот оксиди даражасида CCl₄-индукциясини сезиларли даражада ўзгартирди. Яна TLM CD68+ хужайралари томонидан бўялган майдонларнинг сезиларли қисқаришини ва этанолли CCl₄ гуруҳи каламушларига нисбатан миелопероксидаза ферменти фаоллигининг пасайишини кўрсатди. Хулоса қилиб айтганда, TLM нинг иккала дозаси ҳам (3 ва 10 мг кг-1) сезиларли гепатопротектив таъсир кўрсатди. Бироқ, 10 мг кг-1 дозада TLM 3 мг кг-1 га нисбатан юқори самарадорликни кўрсатмади, бу инсонларда 40 мг антигипертензив дозага деярли тенгдир. Шундай қилиб, TLM антиоксидант ва яллиғланишга қарши фаоллиги туфайли бир нечта жигар шикастланишларидан ҳимоя қилишда самарали бўлиши мумкин.

Баъзи кимёвий моддалар, жумладан, экологик токсинлар, клиник жиҳатдан фойдали дорилар, эркин радикаллар каби юқори реактив моддаларнинг метаболик фаоллашуви орқали танамиздаги турли органларнинг хужайраларига жиддий зарар этади. Тетрахлорметан - кимёвий формуласи CCl₄ бўлган органик бирикма. CCl₄ айниқса, буйраклар, уруғдон, мия, юрак, ўпка, бошқа тўқималар ва кўпроқ жигарга токсик таъсир этади. CCl₄ кучли гепатотоксик, нефротоксик ва прооксидант агент бўлганлиги сабабли, сўнгги йилларда тажрибавий ҳайвонларда гепатотоксикликни келтириб чиқаришда, гепатоселлюляр карцинома, жигар фибрози / циррози ва жигар шикастланиши, гепатит кимёвий моделида, буйрак етишмовчилиги ҳамда нефротоксиклик моделини яратишда кенг қўлланилади. Тўқималарда CCl₄ нинг зарар этказувчи механизмини липид пероксидланиши натижасида келиб чиқадиган оксидловчи шикастланиш деб изоҳлаш мумкин, бу CCl₄ нинг цитохром P450 ферменти ёрдамида ўта заҳарли трихлорометил радикаллари ($\bullet$ CCl₃) ва трилорометилпероксил радикали ($\bullet$ CCl₃O₂)нинг эркин радикалларига айланишидан кейин бошланади. Липидларнинг тўлиқ парчаланиши (яъни, пероксидланиш) оксидловчи шикастланишнинг хос

белгисидир. Эркин радикаллар - атом ёки молекуляр орбиталларда бир ёки бир нечта жуфтлаштирилмаган электронларни ўз ичига олган тузилмалар. Ушбу токсик эркин радикаллар митохондрия ва эндоплазматик тўр каби фосфолипидларга бой мембранага ўхшаш тузилмаларда занжирли реакция ва липид пероксидасиясини келтириб чиқаради. CCl₄ липидлар пероксидасияси билан хужайраларнинг митохондриял, эндоплазматик тўр ҳамда оксидловчи фаолиятида стресс чақиради. Эркин радикаллар апоптоз, некроз, ферроптоз ва аутофагия каби кўплаб биологик жараёнларни кўзғатади. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бу CCl₄ томонидан кўзғатилган салбий таъсирларни камайтириш ёки йўқ қилиш усули табиий манбалардан олинган антиоксидантлардир. Оддий физиологик жараёнлар учун эркин радикаллар ва антиоксидантлар ўртасида мувозанат бўлиши керак. Агар бу мувозанатда эркин радикаллар кўпайса, турли патологик шароитлар пайдо бўлади. Эркин радикаллар ўпка касаллиги, ишемия/реперфузия, ревматологик касалликлар, аутоиммун касалликлар, юрак-қон томир касалликлари, саратон, буйрак касалликлари, гипертония, кўз касалликлари, неврологик касалликлар, диабет ва қариш каби турли хил патологик шароитларда рол ўйнайди. Эркин радикалларга қарши антиоксидантлар таъсир қилади ва блокланади. Антиоксидантлар нафақат эркин радикалларни блоклайди, балки яллиғланишга қарши, антиаллергик, антитромботик, антивирус ва антикарсиноген фаолликка ҳам эга. Антиоксидантлар таркиби юқори фенол бирикмалари бўлиб, синтетик дориларга нисбатан ножўя таъсирлари камроқ. Ўсимликлардан ажратиб олинган антиоксидантлар ўзининг юқори самарадорлиги ҳамда ножўя таъсирларининг камлиги билан ажралиб туради. [25; 112-б., 148; 279-295-б.] ўзларининг текширувларида CCl₄ дан ҳосил бўлган эркин радикалларнинг тўқималарга/хужайраларга зарар этказиш механизмини ва шикастланишининг олдини олишда антиоксидантларнинг ролини муҳокама қилишган. Келажакда антиоксидантлар CCl₄ каби юқори захарли моддалардан самарали даволашни кучайтиришда ва хужайраларнинг антиоксидант қобилятини ошириш учун терапевтик стратегия сифатида

ишлатилиши мумкин.

§1.2. Тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда организм структур-функционал бузилишлари ҳамда гемостаз тизими ҳолати

Тана ҳарорати гомеостазнинг энг муҳим параметрларидан биридир. Организмнинг оптимал ҳарорати- метаболик реакциялар, пластик жараёнлар ва тузилмаларнинг янгилалишида самарали шунингдек, бутун организмнинг фаолияти учун зарур омилдир [7; 144-147-б., 30; 168-174-б., 151; 14-б.].

Юқори муҳит ҳароратида овқат ҳазм қилиш трактидаги ўзгаришлар, биринчи навбатда, моторика ва сўрилиш жараёнларининг пасайиши, протеолитик ферментлар фаоллигининг сўниши ҳамда ичак шираси ферментатив фаоллигининг ўзгариши билан боғлиқ [31; 92-94-б., 112; 27-36-б.]. Аниқланишича, гипертермия вақтида мия метаболизми кучаяди, аммо параллел равишда қон таъминоти бу ўсишга мос келмайди, бу унинг ишемиясига олиб келади. [33; 211-215-б., 67; 21-23-б.].

Клиник кузатишлар асосида бир қатор муаллифлар жигар фаолияти бузилганда қон таркибида ўзгаришлар рўй беради деган хулосага келишди [37; 26-30-б.].

Шуни ҳисобга олиш керакки, ута иссиқ иқлим таъсири остида организмда протеин катаболизми кучаяди [40, 115; 304-310-б.].

Аниқланишича, инсон танасида юқори ҳарорат таъсирида қон зардобдаги умумий оксил, шу жумладан фибриноген концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши кузатилади, чунки фибриноген жигар хужайралари томонидан синтезланади ва гемостазда тизимида асосий роллардан бирини ўйнайди. [17; 79-84-б., 38; 138-142-б., 93; 1-б.].

Бундан ташқари, жигар ўзига хос уникал аъзо бўлиб, организмдаги кўплаб метаболик жараёнларда ва шикастланишда компенсатор реакцияларида ҳам қатнашади. Шунинг учун иссиқ иқлим таъсирида ушбу органда ривожланадиган морфологик ва функционал ўзгаришларни ўрганиш

айниқса долзарбдир [41; 5-12-б., 99; 10-б.]. Жигарнинг оксил синтезловчи функциясидаги ўзгаришлар, қон ивишидаги омиллар даражасига таъсир килишини ҳисобга олиш керак [5; 80-83-б., 42; 363-366-б., 55, 73; 71-74-б., 124; 963-971-б.].

Гипертермиянинг тирик организм хужайралари, тўқималари ва аъзоларига патогенетик таъсири остида ётган кўплаб жараёнлар орасида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар айтиқса муҳим роль ўйнайди [29; 27-28-б., 31; 92-94-б., 43; 13-15-б., 44; 505-506-б., 58; 74-80-б.].

Маълумки, гомеотерм организмларда гемостаз тизими қатъий равишда ҳарорат омили билан белгиланади, бу камроқ даражада гемостаз тизимининг қон томир-тромбоцит компонентиға тааллуқлидир. Жигар ва қон томир эндотелиясида ҳосил бўладиган 13 та плазма омилини ўз ичига олган гемостаз тизимининг ферментатив-коагулятив компоненти қисқа муддат мавжуд бўлган оксил тузилмаларидан иборатдир. Уларнинг ўзаро ферментатив таъсири қон агрегат ҳолатининг аниқ ўзига хос статусини таъминлайди [45; 63-70-б., 55, 146; 51-б., 150, 155; 108-110-б.].

Экстремал омиллар таъсири қон тизимида носпецифик ўзгаришлар мажмуасининг шаклланишиға олиб келади, деб таъкидлайдилар. Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сутемизувчиларнинг организмға 41°C дан юқори бўлган умумий гипертермия таъсирида қоннинг фагоцитар, оксидловчи-метаболик ва адгезив функциялари кучаяди ҳамда гемостаз тизимида гиперкоагуляр силжиш кузатилади [46; 44-46-б., 134; 15-31-б., 149; 187-193-б.].

Гиперкоагуляция, бир томонлама, стресс омилининг натижасида пайдо бўлиши мумкин бўлган қон кетишини олдини олишға қаратилган ҳимоя реакцияси бўлса-да, аммо бошқа томондан магистрал томирларда ДВС ва тромбоз ривожланиши учун хавф манбаи ҳисобланади [47; 341-344-б., 78; 157-161-б., 90; 206-211-б., 148; 279-295-б.].

Шуни таъкидлаш керакки, иссиқлик уриши натижасида ҳосил бўлувчи организм интоксикацияси эритроцитлар гемолизи, микротомирлар

деворларининг ўтказувчанлигини ошири, гемостазнинг бузилиши: қон ёпишқоқлигининг ошири, тизимли гиперкоагуляция, микротромбоз ва ДВС ривожланиши, микрогемоциркуляция бузилишига олиб келади [50; 97-102-б., 75; 156-163-б., 78; 157-161-б., 100; 1-б., 147; 2119-2133-б.]. А. Боучама (2012) ўз тажрибаларида иссиқлик уриши эндотелийга зарар этказишини ва бу томир ичидаги тромбозга олиб келиши мумкинлигини таъкидлайди [51; 49-54-б., 131].

Ҳароратнинг ўзгариши тромбоцитлар агрегациясини тартибга солувчи омиллардан бири эканлиги аниқланди. Ҳароратнинг тромбоцитлар агрегация хусусиятларига таъсири маълум даражада ҳарорат ўзгариши билан ўзгартириладиган мембраналарнинг ёпишқоқлигига боғлиқ. Юқори ҳарорат таъсири тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегацияси кучайиши ҳамда, улардан АДФ, антигепарин субстанцияси, серотонин ва тромбоксаннинг ажралиб чиқиши муҳим роль ўйнайди, бу эса тромбоцитлар агрегациясининг кучайишига олиб келади [53; 76-77-б., 94; 10-б., 145].

Бундан ташқари, тромбоцитлар худди семиз ҳужайраларининг дегрануляциясида кузатиладигандек симпатoadренал тизим фаоллашганда юзага келадиган серотонин [9; 143-149-б., 54; 55-59-б.] томонидан фаоллашиши.

Тромбоцитларнинг фаоллашиши тананинг кучли қизиқ кетиши пайтида юзага келадиган ўзгаришлар, қоннинг рН қийматини ўзгариши ва липид пероксидасиясига ёрдам беради [59; 74-80-б.].

Бироқ, А.И. Грицюкнинг таъкидлашича, физиологик коагуляция ва антикоагуляцион тизимлар ўртасидаги номуносиблик ўз-ўзидан циркуляр қоннинг тромбозига олиб келмайди, фақат қон тизимида тромбоздан олдинги ҳолатни яратади [32; 122-127-б., 57; 429-439-б., 155; 108-110-б.].

Шундай қилиб, юқори ҳарорат таъсирида - термик травма - қон ивиш тизимининг кескин фаоллашиши, қонга тўқима тромбопластинини ёки бошқа гемокоагуляция фаоллаштирувчиларининг сезиларли даражада кириши кузатилади, бу ДВС ҳамда тромбогеморрагик синдромнинг ривожланишига

олиб келиши мумкин. Яъни, гипертермия натижасидаги гемостаз тизимининг фаоллашиши оқибатида патологик жараёнлар ривожланиши организмнинг ҳаётий функцияларининг бузилишига олиб келиши мумкин [58; 74-80-б., 60; 52-53-б.]. Кейинчалик ҳароратнинг янада кўтарилиши қоннинг ёпишқоқлигининг кўпроқ ошишига олиб келмайди.

Токсик жигар шикастланиши патогенезида гемостаз тизими қандай ўзгариши мумкинлиги ҳақидаги билимлар асосан ҳайвонлар моделларида фойдаланган ҳолда олиб борилган тадқиқотларга боғлиқ бўлиб, улар бўйича маълумотлар бўлса-да, клиник жиҳатдан кузатилган касалликнинг оғирлигини баҳолашга етарли эмас. Шу сабабли, жигарнинг ўткир ва сурункали шикастланиш моделларида гемостаз тизимини тўлиқ тавсифлаш ва шунга асосланиб, оғир жигар касаллиги билан оғриган беморларда кузатилган хавфли мувозанатли гемостаз тизимини такрорлайдиган мавжуд инновацион тажрибавий қурилмаларни такомиллаштириш ёки ишлаб чиқиш зарурати мавжуд. Бунга гематология ва гепатология соҳаларини қамраб олувчи клиник тадқиқотчилар ҳамда олимларнинг яқин ҳамкорлиги орқали эришиш мумкин [66; 84-89-б., 88; 56-61-б., 132].

Гемостаз тизимининг фаоллашиши кўплаб касалликларда яллиғланиш медиаторларининг фаоллашиши ҳамда тўқималар шикастланишининг муқаррар натижасидир. Таъкидлаш жоизки, бу муносабатлар ўткир жигар шикастланиши ва сурункали жигар касаллиги контекстида мураккаб боғланган. Жигар - бир қатор қон ивиш омилларини, шу жумладан антикоагулянт оқсилларни синтез қилишда, физиологик гемостазни сақлашда ва тромбознинг олдини олишда асосий роль ўйнайди. Жигарнинг ўткир шикастланиши (масалан, ксенобиотик гепатотоксиклик) ёки сурункали жигар касалликлари (масалан, вирусли гепатит, жигарнинг ёғли дистрофияси, ўт йўллари касалликлари) каби жигар дисфункцияси бўлганда, жигарда маҳаллий коагуляцион ҳамда нормал гемостаз учун зарур бўлган плазма оқсилларининг жигар экспрессиясидаги ўзгаришлари бўлиши мумкин. Жигарнинг оғир касалликлари билан оғриган беморларда гемостаз тизими

мувозанатда бўлса-да, бу мувозанат ишончсиз бўлиб, тўсатдан ҳаддан ташқари қон кўп кетиш ёки портал томир тромбози каби хавфли тромботик ҳодисаларга олиб келади [69; 69-б., 100; 1-б., 113; 3214-б.].

Жигарнинг ўткир шикастланиши гемостаз тизимидаги ноёб ўзгаришлар билан боғлиқ. Жигар касаллиги билан оғриган беморларда кўпинча ишончсиз мувозанатли гемостаз тизими мавжуд бўлиб, уларга қўшимча таъсир туртки бўлганда қон кетиш ёки тромботик асоратларга осонликча моил бўлади. Бундан ташқари, баъзи клиник тадқиқотлар гемостаз тизимининг таркибий қисмлари жигар касаллигининг ривожланишига ҳисса қўшишини кўрсатди. Ушбу клиник тадқиқотлар учун мустаҳкам фундаментал асослар мавжуд. Сурункали ва ўткир жигар касалликларини моделлаштириш учун кемирувчилар ва йирик ҳайвонларда токсик ксенобиотиклар билан таъсир қилиш ва жарроҳлик ёндашувлари ёрдамида чақирилади. Ушбу тажрибавий ёндашувлар ҳозирги вақтда жигар касалликлари туфайли гемостазнинг бузилишидан ташқари, гемостаз тизимининг элементлари тажрибавий токсиклик ва жигар касалликларининг ривожланишига кучли таъсир кўрсатадиган кучли далилларни тақдим этди. Ушбу шарҳда биз гемостаз тизими ва жигар касалликларини баҳолаш учун ҳайвонлар моделларини асос қилиб олиб, бунда ушбу тизим патологиялари ҳамда ҳайвонлар моделлари орасидаги фарқни ҳам назарда тутдик. Мавжуд тажрибавий моделларда гемостатик ўзгаришларни тавсифлаш ва сурункали жигар касаллигининг коагулопатиясини такрорлайдиган янги ҳайвонлар моделларини ишлаб чиқиш зарурлиги таъкидланган. Ниҳоят, беморларда жигар касалликлари ва гемостаз тизими ўртасидаги ўзаро боғлиқликни яхшироқ тушуниш учун ҳайвонларнинг юқори даражада қўлланиладиган моделларидан олинган билимлардан фойдаланиб даволаш мақсадида қўллашни таъкидлаймиз [61; 160-163-б., 70; 2010-б., 117; 49-б.].

Mohamed NA, Hashem M A (2021) [64; 1004-1010-б., 127; 1562-1570-б.] ларнинг тажрибавий тадқиқотларида CCl₄ қон зардобидида АЛТ, АСТ, ИФ, КФ (кислотали фосфатаза) ва ЛДГ фаоллигининг сезиларли даражада ошишига

олиб келди. Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатдики, каламушларга CCl₄ ни қўллаш реактив кислород турлари (POC- reactive oxygen species) ҳамда Липид пероксидасияси (ЛПО) нинг кўпайиши, антиоксидант ферментлар фаоллигини камайиши туфайли жигар ферментлари ва жигар некрози даражасининг ошишига олиб келди. CCl₄ билан зарарланган каламушлар жигари плазматик мембранасида шикастланиш содир бўлиб, жигар ферментларининг қон плазмасига чиқиб кетишига олиб келганлигини кўрсатди. Бундан ташқари қон зардобиди билирубиннинг сезиларли даражада ошиши, жигар хужайралари дегенерацияси билан боғлиқ бўлиб, некроз натижасида каналчалар орқали билирубиннинг қонга тарқалишига имкон яратилади. *Spirulina platensis* (SP) этно-тиббий аҳамиятга эга бўлган озукали сиянобактериядир. SP гепатотоксикликни пасайтириб, АЛТ, АСТ, ИФ, КФ ва ЛДГ нинг кўрсаткичларини нормаллаштиради. Бундан ташқари, SP билан даволаш CCl₄ захарланишдаги билирубин даражасини нормаллаштиради. Юқоридаги кўрсаткичларга қараб SP ҳимоя таъсирига эга бўлиши мумкинлигини тасдиқлади. SP нинг фойдали таъсири CHL каби фаол фитокимёвий моддалар ва турли хил эркин радикалларни олиб ташлаш билан боғлиқ кучли антиоксидант қобилиятга эга бўлган феноллик бирикмаларнинг бойитилган таркиби билан изоҳланиши мумкин. CCl₄ билан захарланишда жигар шикастланиши ёки гепатоцитлардаги гликоген миқдорининг пасайиши туфайли қонда глюкоза миқдорининг ошиши мумкин. Шундай қилиб, CCl₄ билан захарланиш туфайли жигар гликогенини йўқотиши гликогенолизнинг кучайиши ёки гликоген синтезининг пасайиши билан боғлиқ. CCl₄ гликоген синтезини кучайтирувчи тезликни чекловчи босқич бўлган гликоген синтетазасининг пасайишига олиб келади. SP плюс билан даволаш CCl₄ дан захарланган каламушларда қонда ва жигарида глюкоза ҳамда гликоген даражасини тиклашини кўрсатди. Бу натижалар Гаргоури ва бошқалар [74; 79-80-б., 109] томонидан олиб борилган сўнгги тадқиқотга мос келиб, SP диабетик каламушларда жигар гликоген даражасини яхшилашини кўрсатди. Шунини таъкидлаш керакки, SP антигипергликемик, антидислипидемик ва

антиоксидант таъсирга эга бўлиб, бу диабетнинг ривожланишини ва унинг асоратларини назорат қилиш учун клиник жиҳатдан муҳим аҳамият касб этади.

Курск давлат тиббиёт университети патологик анатомия кафедраси олимлари [59; 74-80-б., 76; 237-240-б.] тажрибавий ўткир CCl₄ жигар шикастланишида ксеноген культура суюқлигининг метабolik фаоллиги, аллоген гепатоцитлар ва фибробластларни ўрганиш натижаларини тақдим этадилар. Экспериментда жигар шикастланишининг асосий биокимёвий кўрсаткичлари (цитоллиз, жигар ичи ва жигардан ташқари холестаза, сариқлик билан кечадиган хужайра ичидаги холестаза, гепатоцитларнинг токсик шикастланиши, синтетик жараёнларнинг етишмовчилиги, яллиғланиш жараёнларининг фаоллашиши) ҳамда эркин радикал оксидланишларининг тизимли ва маҳаллий (эритроцитлар) даражада фаоллашиши ўрнатилди. Ўткир токсик гепатопатияли аллогеник реципиентларнинг ҳомилалик гепатоцитлари амнион суюқлигининг гуморал омиллари ксеноген гепатоцитлар ва фибробластларнинг муҳитли суюқлиги билан солиштирганда гепатотроп заҳар таъсиридан келиб чиқадиган тизимли ва маҳаллий метабolik касалликларни даволайди.

Коагуляцион оқсиллар секрециясининг асосий манбаи бўлган жигар CCl₄ билан гепатотоксик зарарланганда, силимариннинг гепатопротектив механизми сабабли жигар оқсиллари синтези кучайиши маълум. Ушбу тадқиқотда муаллифлар [77; 19-24-б., 136; 1325-1330-б.] силимариннинг қоннинг ивиш профилига таъсирини ва эритроцитларнинг осмотик мўртлиги CCl₄ билан индукция қилинган каламушларда баҳоладилар. Йигирмата оқ вистар эркак каламушлари тўрт гуруҳга ажратилди, тасодифий танланганлар (n=5), хусусан: Назорат, CCl₄: шу жумладан ҳафтада икки марта CCl₄ каламушлар қорин бўшлиғига (1 мл/кг миқдорда), силимарин (С): силимарин пер ос (100 мг/кг/кун), ва С + CCl₄: силимарин (100мг/кг/кун) оғиз орқали ва бир соатдан кейин CCl₄ (1 мл/кг) тўрт ҳафта давомида ҳафтасига икки марта қорин бўшлиғига юборилган. Натижалар CCl₄ билан зарарланган

каламушларда фаоллашган қисман тромбопластин ва тромбин вақтининг узайишини, эритроцитларнинг осмотик мўртлигини, жигар шикастланишини, дислипидемияни, оксидловчи стрессни ва липид пероксидасиясини кўрсатди. CCl_4 ва $\text{C} + \text{CCl}_4$ лар ўртасидаги таққослашдан кўриниб турибдики, силимарин токсик таъсирларнинг кўпини сусайтирди. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, силимарин билан олдиндан даволаш CCl_4 билан зарарланган вистар каламушларда қоннинг ивиш профили ва эритроцитларнинг осмотик мўртлиги бузилишларини пасайтиради.

Скуратов А.Г. (2012) [71; 27-33-б., 72; 37-40-б., 81; 3-б., 144] лаборатория ҳайвонларида токсик гепатит ва жигар циррозининг чақирилиши CCl_4 моделининг хусусиятларида ўрганиш натижаларини шуни кўрсатдики, жигар регенерасияси жараёнлари усулларини ишлаб чиқишда ушбу моделдан фойдаланиш имкониятларини беради. Тажрибада 200 гр оғирликдаги оқ вистар эркак каламушларидан фойдаланиб; CCl_4 нинг зайтун мойидаги 50% эритмасини қорин бўшлиғига ҳамда этил спиртининг 10% эритмасини оғиз орқали биргаликда юборган; морфологик ва морфометрик усулларда. Тажрибада каламушларнинг қорин бўшлиғига CCl_4 ҳамда этил спиртини пер ос юбориш орқали токсик гепатит ва жигар циррозининг модели олинган. Тадқиқотлар шуни тасдиқладики, CCl_4 нинг қорин бўшлиғига киритилиши каламушларнинг жигарига токсик зарар етказди. CCl_4 нинг гепатотоксик таъсири ичимлик суви ўрнига этил спиртининг 10% эритмасини пер ос юбориш орқали кучаяди. Токсик ва дистрофик ўзгаришлар тажрибанинг 2-куни ўткир токсик гепатит ривожланиши билан бошланади, 20-кунига келиб эса, ўткир ости токсик гепатит фибротик ўзгаришлар билан ҳамда 40-60-кунларда жиддий фибротик ўзгаришлар ва жигар циррози кўринишида намоён бўлади. Аниқланишича, бир хил тажрибавий шароитда турли каламушларда 60-кунга келиб жигарда турли морфологик ўзгаришлар юзага келган, бу эса каламушларнинг CCl_4 га турлича сезувчанлигини кўрсатиши мумкин. Жигар циррози постнекротик ва асосан мультилобулярдир. Циррозга олиб келадиган некроз кўпинча

центрилобуляр тарзда бошланади ва лобуланинг марказидан унинг атрофига тарқалади. Жигар циррози моделининг ушбу тажрибавий хусусиятлари ва камчиликлари аниқланди: жигарда турли даражадаги ўзгаришлар ривожланди, бу каламушларнинг CCl_4 га нисбатан жуда сезувчанлигини билвосита айтиш мумкин, дори бекор қилингандан кейин ҳам фибротик ўзгаришлар орқага қайтмайди, балки жараён давом этди. Бу омиллар уларни даволашда, янги усулларини ишлаб чиқишда, жигарда регенератив жараёнларни объектив баҳолашда, қийинчиликлар туғдиради. Жигар циррозининг оптимал моделини ўрганиш ва ишлаб чиқишни давом эттириш лозим.

Муаллифлар Абдрешов СН, Булекбаева ЛЕ, (2018) [92; 5-б.] токсик гепатитли каламушларда изоляцияланган ичак тутқичдаги лимфа тугунларининг қисқариш функциясини ўрганишди. Ичак тутқичдаги лимфа тугунларининг спонтан ва стимуляцияланган қисқариш фаоллигини пасайиши ҳамда лимфа суюқлиги таркибидаги биокимёвий ўзгаришлар кузатилди. Ушбу дисфункционал ҳолатни антиоксидантлар: α -токоферол ва селен-фаол билан даволаш усуллари таклиф этилган.

Селеннинг оддий кичик зарралари (SenP) бир нечта биологик фаолликка эга. Ушбу тадқиқотда улар биоген SenP (BIO SenP) нинг сичқонларда CCl_4 томонидан қўзғатилган жигар шикастланишидан ҳимояланиш таъсирини кўриб чиқдик. Натижалар шуни кўрсатдики: (1) BIOSenP ни натрий селенит (NaSe) билан солиштирганда, сичқонларга интрагастрал киритилгандан кейин худди шундай тўқималарга тақсимланди; (2) BIO SenP ва NaSe сичқон жигарида, қонида ва жигар хужайраларида глутатионпероксидаза ва тиоредоксинредуктаза фаоллигини оширишда солиштирма самарадорликни кўрсатди; (3) CCl_4 билан зарарланган сичқонларга BIOSenP ни олдиндан юбориш турли ферментлар: АЛТ, АСТ, ИФ, ЛДГ, ва ЛПО ($p < 0,05$ ёки $p < 0,01$) фаоллигини ошишини сезиларли даражада ингибирлайди; (4) антиоксидант ферментларнинг фаоллиги (супероксид дисмутаза, каталаза ва глутатион пероксидаза) эса аксинча

сезиларли даражада оширди ($p < 0,05$ ёки $p < 0,01$); (5) гистологик ўзгаришлар орқага қайтиб, жигар хужайралари тиклана бошлади. Ниҳоят, бу натижалар шуни кўрсатадики, BIOSenP жигарнинг антиоксидант функцияни ошириши ва оксидловчи зарарни ингибирлаши орқали CCl₄ билан зарарланиш натижасида келиб чиқадиган токсик гепатитлардан ҳимоя қила олади. BIOSenP антиоксидант биоактивликни кўзғатиш учун микронутриент кўшимчаси сифатида фойдаланиш мумкин [82, 98; 1-б., 128].

Муаллифлар Хусейн М.А. ва бош. (2021) [85; 172-177-б.] ҳайвонларда CCl₄ билан ўткир токсик жигар шикастланишига ўсимлик препаратларининг фойдали таъсирини тажрибавий тадқиқотда ўтказдилар. Ўсимлик препаратларидан ўтти сув ўти экстрактларининг гепатопротектив таъсирини солиштирди: (I) *Trigonella foenum-graecum* (уруғлар), (II) Сўмбопогон прохимуc, (III) *Cymbopogon prolimus*, (III) *Acacia nilotica*. Жигарнинг ўткир токсик шикастланишини чақиритиш учун ҳайвонларга бир мартабадан 0,6 мл, 0,3 мл ва 0,2 мл миқдорда 50% CCl₄ интраперитонеал юборилган. Назорат гуруҳлари: K1-1 гуруҳда Инъекциясиз интакт ҳайвонлар; K2: 2, 3, 4. гуруҳларда CCl₄ сиз физиологик эритма (ФЕ) 2 мл миқдорда юборилган. Тажрибавий гуруҳлар: 5, 6, 7 ва 8 CCl₄ ёки ФЕ нинг қорин бўшлиғига киритилгандан сўнг ўрганилаётган сув ўти экстрактларининг гепатопротектив таъсири хусусиятларини ўргандилар. Ўсимликлар ўрганилди: I, II, III, 2 мл сувли эритма 1:10 суялтирилиб турли дозаларда юборилди, кузатиш муддати 5 кун, қон натрий ситрат эритмаси билан тадқиқот учун барқарорлаштирилди. нисбати 1:10, қон хужайраларининг хусусиятлари PCE-90Vet (АҚШ) гематологик анализаторида ўрганилди. Қон зардобидида умумий оксил, албумин, умумий холестерин, триглицеридлар, сийдикчил, креатинин ва трансаминаза фаоллиги - АЛТ, АСТ миқдори «HUMASTAR 600» (Германия) компаниясининг автоматик анализаторида текширилди. Сувли экстрактларда қайд этилган I, II препаратлари эритроцитлар, тромбоцитлар камайишини олдини олиб, макрофагларни фаоллаштирди. Барча ўрганилган ўсимлик экстрактлари тромбоцитларнинг

камайтишига тўсқинлик қилади, аммо уларни интакт ҳайвонлар нормасигача кўтармайди. III эритмасидан фойдаланиш цитоллиз ферменти - АЛТ нинг ортишини камайтирди. Ўткир CCl₄ билан захарланишда барча ўрганилган экстрактлар гипертриглицеремия ривожланишидан далолат берди. II, III сув ўти экстрактининг 1:10 суюлтирилганда киритилиши гепатоцитларда некротик ўзгаришлар, яллиғланиш инфильтрацияси, ёғли дистрофияларнинг пайдо бўлишини олдини олди ва жигар лобуласининг архитектоникасини сақлаб қолди.

Dehpour A., Yousefi-Manesh H., Noori T. (2022) [103; 41-46-б.] Жигар баъзи захарли моддалар туфайли гепатотоксикликка олиб келиши мумкин бўлган кўплаб дорилар ва ксенобиотикларни детоксификация ва метаболизация қилади. CCl₄ ситохром P450 да метаболланади ва унинг реактив радикал метаболитлари липид пероксидланиши, ҳужайра шикастланиши ва апоптозни келтириб чиқаради. Sumatriptan (SUM), 5-HT_{1B/1D} ретцепторлари агонисти, яллиғланишга қарши ва антиоксидант таъсирга эга. Ушбу тадқиқотда олдиндан SUM юборилган каламушларда CCl₄нинг гепатотоксиклик таъсири ўрганиб чиқилди. Каламушлар SUM (0, 1, 0, 3 ва 1 мг/кг; вена ичига) ни кетма-кет 3 кун давомида юборилди (CCl₄ гача 2 мл/кг в/и). Қон зардобидаги аминотрансфераза миқдори, тўқималарнинг антиоксидантлик ва яллиғланишга қарши маркерлари миқдори ҳамда гистопатологик текширувлар баҳоланди. SUM (0, 3 мг/кг) назорат гуруҳи билан солиштирганда (CCl₄ (P<0, 0001)) аминотрансфераза кўтарилишини сезиларли даражада олдини олди, шунингдек, МПО, МДА, СОД ва КАТ, ИЛ-1β ва ТНФ- α даги ўзгаришларни сезиларли даражада ўзгартирди. Бундан ташқари, CCl₄ интоксикацияси лобуляр ва ҳужайрали тузилмаларнинг бузилишига ҳамда гистопатологик текширувларда яллиғланишга олиб келади, бу эса SUM (0, 3 мг/кг) томонидан олдини олади. Ушбу маълумотлар шунини кўрсатдики, каламушларда CCl₄ томонидан қўзғатилган гепатотоксикликни камайтиради, қачонки SUM (0, 3 мг/кг) миқдорда юборилганида, 0, 1 ва 1 мг/кг дозаларида эмас.

§1.3. Иссиқ иқлим шароитида кечувчи организм бузилишларининг патогенези

Евсеенко Д. А., ва бошқалар (2023) [27; 91-100-б.] жигар циррозининг тажрибавий моделини ишлаб чиқиб, лаборатория ҳайвонларининг аъзолари ва тўқималарида патоморфологик ўзгаришларни тасвирлаб бердилар. Жигар циррозини моделлаштириш 11 та етук оқ Вистар туркумидаги эркак каламушларда ўтказилди. Назорат гуруҳи 12 та соғлом лаборатория ҳайвонларидан иборат эди. Циррозга олиб келадиган ўткир токсик жигар шикастланиши тажрибасининг биринчи кунда зайтун мойидаги 50% CCl_4 эритмасини каламушларнинг 100 гр тана вазнига 0, 1 мл CCl_4 + 0, 4 мл зайтун мойи миқдорида қорин бўшлиғига, тажрибанинг иккинчи кунда эса, 100 гр тана вазнига 0, 3 мл CCl_4 + 0, 2 мл зайтун мойи юборилди. Мослаштириш ва CCl_4 нинг гепатотоксик таъсирини кучайтириш учун каламушларга ҳар куни 10% этанол эритмасидан бериб турилди. Тажрибанинг 65 кун давом эттирилди. Клиник ва лаборатория кўрсаткичлари баҳоланди, препаратларнинг гистологик текширувлари ўтказилди. Олинган маълумотлар ҳайвонларнинг назорат гуруҳидаги маълумотлар билан солиштирилди. Моделнинг такрорланиши 82% (9 та). Лимфоцитларнинг кўпайиши индекси тажрибавий гуруҳ ҳайвонларида жигар циррозининг ривожланганлигини кўрсатди. Ҳосил бўлган жигар циррозининг мураккаб морфологик тузилиши олинди. Жигар циррозини шакллантириш учун муаллифлар томонидан таклиф қилинган усулдаги лимфоцитлар ҳужайра девори патоморфологик ўзгаришлари, одамлардаги жигар циррози вақтидаги жигар тўқималари ва ички органлардаги ўзгаришлар билан боғлиқ.

CCl_4 жигар касалликларини моделлаштириш учун энг кўп қўлланиладиган гепатотоксинлардан биридир. У цитохром Р-450 иштирокида микросомал оксидланишдан ўтади, улар билан ковалент боғланиш натижасида липид пероксидациясини кўзғатиш ва биомолекулаларни ўзгартиришга қодир электрофил алкиллаштирувчи оралик маҳсулотлар ва

эркин радикаллар ҳосил қилади. Бу цитоллиз, холестаза, мезенхима яллиғланиши, ёғли дистрофия ва гепатоцеллюляр етишмовчилик синдромларининг намоён бўлиши билан оғир жигар шикастланишининг ривожланишига олиб келади.

Shulgau Z.T. ва бошқалар (2017) [89; 58-63-б.] ўз тадқиқотларида RN-13 RNK препаратининг гепатопротектив хусусиятларини каламушларда ўткир CCl₄ гепатити моделида баҳолайдилар. 42 та каламушда ўтказилган тажрибада RN-13 RNK препаратининг гепатопротектив хусусиятлари баҳоланди. RN-13 ўткир CCl₄ ли гепатитида ҳайвонларнинг яшаб қолишини оширади. RN-13 нинг гепатопротектив хусусиятлари биокимёвий ва морфологик маълумотлар билан тасдиқланган. RN-13 аланинаминотрансфераза фаоллигини пасайтиради, бу унинг цитоллиз синдромини чеклайди. Морфологик тадқиқотлар RN-13 нинг жигар тўқималари парчаланиши, томирларини тўлақонлилиги, жигар лобуласининг радиал тузилишини сақлайди ҳамда гидропик ва ёғли дистрофиянинг ривожланишини чеклайди. RN-13 RNK препаратининг гепатопротектив таъсирини ўрганиш бўйича тажрибалар оғирлиги 200-240 гр бўлган 42 та наслсиз каламушларда ўтказилди. Ўткир токсик гепатит моделини яратиш учун каламушларга тана вазнига 0, 4 мл/100 гр дозада CCl₄ нинг 50% ёғли эритмасини қорин бўшлиғига бир марта юбориш орқали чақирилди. Ҳайвонлар ажратилди: 1- тажрибавий гуруҳ, гепатит билан зарарланган, даволаш мақсадида RN-13 RNK препарати юборилаётган ҳайвонлар; 2 - назорат гуруҳи, гепатит билан зарарланган, даволаш мақсадида физиологик эритма юборилаётган ҳайвонлар. Тажрибавий гуруҳ каламушларига 5 кун давомида CCl₄ юборилди, сўнгра 5- кундан бошлаб ҳар бир каламушга 0, 2 мл дозада RN-13 интраперитонеал юборилди. Назорат ҳайвонларига шунга ўхшаш схема бўйича эквивалент равишда стерил физиологик эритма юборилди. 2 ҳафта давомида каламушларнинг яшаб қолиши кузатилди. RN-13 RNK препаратининг гепатопротектив таъсирининг морфологик ва биокимёвий белгиларини баҳолаш учун ўткир токсик гепатит модели тана

вазнига нисбатан 0, 25 мл/100 гр дозада CCl₄ нинг 50% ёғли эритмасини корин бўшлиғига бир марта юбориш йўли билан такрорланди. Шундай қилиб, RN-13 RNК препаратининг асосий фармакодинамик таъсири унинг CCl₄ билан чақирилган, ўткир гепатити бўлган ҳайвонларнинг яшаб қолиш даражасини оширишидир. RN-13 нинг гепатопротектив хусусиятлари биокимёвий ва морфологик маълумотлар билан исботланган. RN-13 аланинаминотрансфераза фаоллигини камайтиради, бу унинг цитолитик синдромини чеклашга ёрдам беради. Морфологик тадқиқотлар RN-13 нинг жигар тўқималари парчаланишига тўқинлик қилиши ва томирларининг тўлақонлилиги, жигар лобулларининг радиал тузилишини сақланганлиги; кўплигини йўқ қилишнинг олдини олиш, жигар лобуласининг радиал тузилишини сақлаб қолиш ва гидропик ва ёғли дистрофияларни ривожланишини камайтиради. RN-13 RNК препарати фармакодинамик таъсирининг умумийлиги и цитопротектор сифатида тавсифланади ва бу таъсир механизмининг аниқлаштириш бошқа турдаги ҳужайраларга зарар етказиш моделлари бўйича кейинги тадқиқотларни талаб қилади.

Убеева Е.А., Николаев С.М., Оленников Д.Н.(2020) [79; 223-226-б.] оқ каламушларда Д-галактозамин гидрохлоридини юбориш натижасида келиб чиққан ўткир тажрибавий токсик гепатитда гемостаз бузилишларини ўрганиш натижаларини ва янги комплекс ўсимлик воситалари ёрдамида даволаш чора - тадбирларини тақдим этди. Ўрганилаётган фито-экстракти таркибига *Hypericum erectum* L; *Hedysarum alpinum* L; *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.; *Calendula officinalis* L. ва *Scutellaria baicalensis* Georgi киради. Фитополиэкстрактдан фойдаланиш жигарнинг функционал ҳолатини яхшилашга ва гипокоагуляциянинг намоён бўлишини олдини олишга ёрдам бери. Тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, Д-галактоза гидрохлорид РНК ва оксил синтезининг бузилишини келтириб чиқаради, жигарда морфологик ва биокимёвий ўзгаришлар бўйича инсонлар вирусли гепатити билан бир хил бўлган ўткир гепатитни ҳосил қилади. Д-галактозамин билан жигар шикастланиши оқ каламушларга 400 мг/кг дозада бир марта қорин

бўшлиғига Инъекция қилиш орқали чақирилган. Куруқ экстракт сифатида олинган комплекс ўсимлик воситалари тозаланган сувда эритилиб, гепатотоксинни 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг дозаларида юборишдан 1 соат олдин оқ каламушларнинг учта гуруҳига интрагастрал юборилди. Кейинчалик, куруқ экстракт тажрибанинг 14 куни давомида кунига бир марта кўрсатилган дозаларда ҳайвонлар гуруҳларига интрагастрал юборишда давом эттирилди. Таққослаш препарати Силибум (силибинин) халқаро номли карсил эди. Карсил шунга ўхшаш режимда 100 мг/кг дозада интрагастрал юборилган. Оқ каламушларнинг назорат гуруҳига Д-галактозамин гидрохлориди киритилгандан кейин шунга ўхшаш режимда эквивалент ҳажмдаги тозаланган сув юборилди. Интакт гуруҳи каламушлари бир хил ёшдаги ва жинсдаги оқ каламушлардан иборат бўлиб, ушбу схема бўйича тегишли ҳажмда тозаланган сув берилди. Тажрибалар ҳар икки жинсдаги 96 та оқ каламушларда ўтказилди, уларнинг дастлабки оғирлиги 180 ± 20 г. Оқ каламушларга Д-галактозамин гидрохлоридни тажрибанинг дастлабки босқичларида юборилганлиги билан уларнинг ҳолатида кескин ёмонлашув кузатилмади, уларда ҳаракат фаоллиги ва иштаҳа сақланиб қолди. Тажриба гуруҳидаги оқ каламушларнинг тана вазни тажрибанинг биринчи ҳафтасида ўзгармаган, интакт каламушларда эса, вазни 20-25 гр га ошган. Иккинчи ҳафтада тажрибавий ҳайвонларда ҳаракат фаоллиги пасайган, иштаҳаси бузилган, тана вазни интакт каламушларга нисбатан 10-12% га камайди. Тажрибанинг 7-кунида гемостазнинг энг муҳим кўрсаткичларидан бири бўлган фибриноген миқдори интакт каламушлар қараганда сезиларли даражада камайди. Ҳайвонларнинг назорат гуруҳида фибриноген индекси экспериментнинг 14-кунида пасайганлигича қолди, бу гипокоагуляциянинг сақланиб қолганлигини кўрсатади. Таққослаш гуруҳида карсилни қабул қилиш фонида кўпчилик ҳайвонларда бу кўрсаткичлар нисбатан нормаллашди, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 10% дан кўп бўлмаган фарқ қилди. комплекс ўсимлик воситалари билан даволанган каламушлар гуруҳида фибриноген даражаси 2, 0 г/л дан 6 ва ҳатто 8 дан ҳам юқори

даражага кўтарилди. Фаоллашган қисман тромбопластин вақти (АЧТВ) индекси, коагулограмманинг асосий кўрсаткичи бўлиб, плазма омиллари (II, V, VIII, IX, X, XI, XII ва фибриноген) концентрациясига боғлиқ қон коагуляциясининг ички омиллари самарадорлигини баҳолашга имкон беради, тажриба ҳайвонлари гуруҳида коагуляция тизимидаги сезиларли ўзгаришларни ақс эттиради. Экспериментнинг 7-кунида: Карсил билан даволанаётган ҳайвонлар гуруҳида АЧТВ 8, 21% га, полиэкстракт юборилиши билан ўрганилаётганларида эса 15, 6% -18, 5% га ошган. Бу кўрсаткичлар гипокоагуляция кўринишларининг пасайишини ақс эттиради. Жигар шикастланишида қон ивиши бузилишининг оғирлигини объектив ўлчови сифатида клиник жиҳатдан қўлланиладиган протромбин индекси (ПТИ), Д-галактозаминли гепатит ривожланишида сезиларли даражада камайди. Гепатопротектор Карсил берилган 8 та оқ каламушлардан 3 тасида ПТИ нинг ўсиши қайд этилди ва тажрибанинг 7-кунида ўртача 9, 75% ни ташкил этди. Тажрибанинг 7-куни ўрганилаётган фитополиэкстрактдан фойдаланиб, 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг дозаларда юборилганда оқ каламушларда ПТИ индексининг ўсиши 20, 6 -23% ни ташкил этди. Д-галактозамин гидрохлориди билан жигар шикастланишида гемостазнинг бузилиши коагуляцион омилларни шакллантиришда гепатоцитларнинг синтетик функциясининг этарли эмаслиги ва ДВС синдромини ривожланиш эҳтимоли комбинацияси туфайли юзага келиши мумкин. Коагуляцион бузилишларнинг аҳамияти, ушбу оғишларнинг оғирлигини, эҳтимолий прогнозини ва жигар шикастланишида даволаш зарурлигини баҳолашда диагностик аҳамиятга эга. Д-галактозаминли гепатит билан заҳарланган тажрибавий ҳайвонлар гуруҳида Карсил гепатопротекторидан фойдаланганда қон ивишининг бузилиши намоён бўлишининг аниқ тенденциясини қайд этиш мумкин, аммо сезиларли фарқлар кузатилмайди. Комплекс ўсимлик воситаларининг киритилиши гипокоагуляциянинг сезиларли даражада пасайишига олиб келди ва тажрибанинг дастлабки босқичларидан бошлаб қайси дозага боғлиқлик таъсири аниқланмади.

Репина Э.Ф. ва бошқалар (2019) [65] тажрибада CCl₄ билан ўткир жигар шикастланишида антигипоксантиларнинг гепатопротектив таъсирининг морфологик хусусиятларини кўриб чиққан. CCl₄ жигарда аниқ морфологик ўзгаришларга олиб келиши аниқлаган. Ўрганилаётган препаратларнинг қиёсий самарадорлиги таҳлили ўтказилди. Назорат гуруҳидаги каламушлар жигарининг паренхимасида CCl₄ таъсирида содир бўладиган ўзгаришлар аниқланди. Гепатоцитларнинг гидропик ва оксилли дистрофияси билан тавсифланади. Жараён, баъзи жигар ҳужайраларида дистрофик ўзгаришлар кучайиб, цитоплазманинг қисман некрозига ва ҳатто жигар паренхимасининг радиал нурли тузилишининг тўлиқ йўқолиши билан ҳужайра органеллаларининг тўлиқ парчаланишига қадар давом этган. Микроскопик текширувда қайтарилмас жараён бўлган жигар паренхимасининг босқичма-босқич ва массив кўприксимон некрози аниқланди. Жигар тўқималарини оксиметилурацилнинг натрий сукцинат билан комплекс бирикмасини схематик тарзда қўллаб баҳоланганда центрилобуляр зоналарнинг гепатоцитларида ўртача даражадаги морфологик ўзгаришлар аниқланди. Ўзгаришларда фақат ҳужайралар цитоплазмаси, ядроларнинг катталиги ва кўпчилик ҳужайраларнинг тузилиши ўзгармади. Портал йўллари атрофида ўзгармаган гепатоцитлар зоналари топилди. Гепатоцитлардан тузилган жигар пластинкалари (трабекулалар) бир хил текисликда. Жигар трабекулалари орасидаги синусоидлар аниқ кўринади. Уларда юлдузсимон ретикулоэндотелиоцитлар ёрқин пушти цитоплазмада аниқланди. Жуда камдан-кам ҳолларда жигар паренхимасида кичик лимфоцитар инфильтратлар топилган. Шунини таъкидлаш керакки, ушбу гуруҳнинг кўпгина каламушларида ўртача дистрофик ўзгаришларнинг умумий кўриниши билан биргаликда марказий томирларда ҳам, портал йўлларида ҳам гемостаз белгилари аниқланган. Умуман олганда, ушбу гуруҳдаги кўпчилик каламушлар жигарининг гистологик препаратларида гепатоцитлар дистрофиясининг энгил ҳамда ўртача даражада ифодаланган патоморфологик белгиларини аниқлади, бу қайтар жараён деб ҳисоблаш

мумкин, гарчи ушбу гуруҳнинг учта каламушида токсик гепатитга хос бўлган аниқ морфологик ўзгаришлар аниқланган бўлса-да. Оксиметилурацилни натрий сукцинат, оксиметилурацилни аскорбин кислотаси билан биргаликда профильяктика мақсадида қўллаш дистрофик ва некробиотик жараёнларнинг, хужайра реакцияларини интенсивлиги ва тарқалишини камайтиришга, шунингдек, жигар тўқималарининг радиаллигини (қисман ёки тўлиқ) сақлаб қолишга имкон яратади. Гепатопротектив фаолликнинг камайиш тартибида ўрганилаётган дорилар комбинациясини қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: оксиметилурацил + сукцинат > оксиметилурацил + аскорбин кислотаси.

Магнит-резонанс томографияси T1ρ ҳо ҳолдан фойдаланилган ҳолда, CCl4 билан чақирилган жигар шикастланишини фиброз босқичини ва яллиғланиш фаоллигини кузатиш учун ишлатиш мумкин. Яллиғланиш фаоллиги жигар T1ρ қийматлари фиброзга қараганда кўпроқ таъсир кўрсатди, бу маълумотлар муаллифлар Xie C, Qi H, Li Q. (2021) [151; 14-б.] ишларида кўриб чиқилган. Жигар шикастланишининг мониторинги, фибрознинг босқичлари ва T1ρ магнит-резонанс томографияси бўйича яллиғланиш таснифи баҳоланади: CCl4 интоксикацияси бўлган каламушларда тажрибавий тадқиқот. Жигар фиброзини эрта ҳамда тўғри баҳолаш терапевтик қарорлар қабул қилиш ва прогнозни аниқлаш учун жуда муҳимдир. Жигар биопсияси жигар фиброзининг ташҳиси ва босқичини аниқлаш учун олтин стандарт усули ҳисобланади. Бироқ, усулнинг инвазивлиги, намунанинг ўзгарувчанлиги, кузатувчи ўртасида ҳамда ичида заиф изчиллик ундан кенгроқ ва қайта фойдаланишни, касалликнинг ривожланишини динамикада кузатишни, прогноз қилиш учун кенг ҳамда такрорий фойдаланишни чеклайди. Бугунги кунга келиб, жигар фиброзини баҳолаш учун кўплаб ноинвазив текшириш усуллари ишлаб чиқилган, масалан, транзитор ёки тўлқин кесишли эластография, перфузион ёки икки энергияли компьютер томографияси, жигарнинг контрастини кучайтирувчи магнит-резонанс томография (MPT), диффузия билан оғирликдаги MPT ва

МР эластографияси. Бироқ, бу усулларнинг ўзига хос муаммолари мавжуд, жумладан паст такрорийлик, ноаниқлик, радиация таъсири, контраст моддадан фойдаланиш ва махсус ўрнатиш ускуналарига эҳтиёж T1rho паст частотали восита ва статик жараёнларга сезгир бўлиб, тўқималарда макромолекуляр таркибни ва протон алмашинувини ўрганиш учун ишлатилиши мумкин. Тажрибавий тадқиқотлар жигар яллиғланиш даражасини кузатиш, жигар фиброзини ташхислаш ва босқичма-босқич аниқлаш ҳамда яллиғланиш фаоллигини таснифлаш учун T1rho МРТда кўриш имкониятларини яратади. Бундан ташқари, клиник тадқиқотлар жигар фибрози, цирроз ва жигар фаолиятини аниқлаш ва тавсифлаш учун T1rho МРТ кўриш имкониятларини кўрсатди. Шунга қарамасдан, жигар фиброзини босқичма-босқич аниқлашда T1rho МРТ кўришнинг диагностик самарадорлиги тажрибавий ва клиник тадқиқотлар ўртасида фарқ қилди. Қуёнларда ўтказилган тадқиқотда жигар T1rho қийматлари ва яллиғланиш фаоллиги ўртасида оддий корреляцияни кўрсатилди, аммо одамларда ўтказилган тадқиқотларда аксинча, ҳеч қандай корреляция кузатилмади. Тақайма ва бош. одамларда жигарни ўрганишнинг қарама-қарши натижаларини маълум қилди ва жигар T1rho релаксацияси жигар фибрози билан сезиларли даражада боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Шунинг учун жигар фибрози ва яллиғланиш фаоллигининг жигар T1rho қийматларига таъсирини ўрганиш учун кўпроқ тадқиқотлар талаб этади.

Польша олимлари [101; 237-б.] ўткир жигар шикастланиши гепатотоксик тажрибавий моделларини динамикада ўрганиш, клиник олди тадқиқотларда уларни амалга ошириш контекстида ўзак ҳужайралари билан даволашни қўллашни тақдим этдилар. CCl4 ва Д-галактозаминдан фойдаланадиган тажрибавий моделлардаги ўткир жигар етишмовчилиги терапиясини клиник олди баҳолаш учун ишлатилиши мумкин. Афсуски, бу моделлар ҳайвоннинг штаммига, киритилган гепатотоксинга ва унинг дозасига қараб жигар шикастланишининг турли даражаси билан тавсифланади. Ушбу тадқиқот муаллифлари каламушлар ва сичқонларда

Ўткир жигар етишмовчилигининг маълум моделларини келажакда клиник олди хужайра терапияси тажрибаларида қўллаш мақсадида солиштирдилар. Хусусан, гистопатологик ва молекуляр ўзгаришларга асосланиб, улар ўзак хужайраларининг самарали терапевтик аралашуви учун тажрибавий вақтни қисқартиришни таклиф қилишди. Ўткир жигар етишмовчилигини чақиришда сичқонларга CCl₄ (50 мкл/100 гр т.в.) ва каламушларга (200 мкл/100 гр т.в.) ва Д-галактозамин сичқонларга (150 мг/100 гр т.в.) ва каламушларга (50 мг/100 гр т.в.) миқдорда бир марта қорин бўшлиғига юбориш орқали қўзғатилди. Қон ва жигар намуналари захарланишдан 12 соат, 24 соат, 48 соат ва 7 кун ўтгач олинди. Жигарнинг шикастланишини баҳолаш учун қон морфологияси, жигар функцияси таҳлили, гистопатологик ўзгаришлар, пролифератив фаоллик, апоптоз, фиброз ва ген экспрессияси таҳлил қилинди. CCl₄ Инъекциясидан 12 соат, 24 соат ва 48 соат ўтгач, сичқон жигарида ўртача яллиғланиш инфильтрацияси ва массив перицентрал некроз намоён бўлди. CCl₄ билан захарланган каламушларда 12 соатдан кейин жигар паренхимасида энгил лимфоцитар инфильтрация кузатилган, сўнгра 24 соатдан кейин марказий томирлар атрофида пайдо бўлган ва бу жараённинг давомийлиги 48 соатгача кузатилган. Д-галактозамин юборилган сичқонларда жигар шикастланишининг биринчи гистопатологик белгилари 48 соатдан кейин пайдо бўлди. Д-галактозамин юборилган каламушларнинг жигарида 12 соат, 24 соат ва 48 соатдан кейин ўртача перисентрал яллиғланиш инфильтрацияси кузатилди, бу пролиферация ва апоптознинг кучайиши билан бирга намоён бўлди.

Барча гистологик ўзгаришлар маълум генларнинг ифодаланишининг пасайиши билан бирга кузатилди. Кўпгина каламушлар ва сичқонларнинг тажрибавий гуруҳларида гистологик ва молекуляр кўрсаткичлар захарланишдан кейин 48 соатдан кейин 7 суткага келиб дастлабки ҳолатга қайтди. Муаллифларнинг таъкидлашича, CCl₄ билан қўзғатилган ўткир жигар етишмовчилиги бўлган сичқонлар ва каламушларда жигар етишмовчилиги белгилари 12 соатдан кейин кўринади ва 48 соатгача

ривожланиши мумкин. Д-галактозамин юбориб қўзғатилган сичқонлар модели каламушларга қараганда гепатотоксикликка нисбатан анча чидамли (12 соатдан кейин) ва гепатитнинг дастлабки босқичи анча кечроқ, 48 соатдан кейин кузатилиши мумкин. Бу чегара нуқталари яллиғланишни камайтириш ва жигарнинг ўткир шикастланишида самарали ўзак хужайралари терапиясини қўллаш учун оптимал бўлиб туюлади.

Жигарнинг шикастланиши ёки дисфункцияси токсик кимёвий моддалар, дорилар ва вирусли инфекциялардан келиб чиқиши мумкин.

Жанубий Кореялик олимлар Kim SM, Song GY, Shim A (2022) CCl₄ туфайли жигарнинг ўткир ва сурункали яллиғланиш чақирилганда гиалуронансинтаза 2, нишон miR-200c ларнинг аҳамиятини баҳоладилар. Жигар фибрози, жигарнинг такрорий шикастланишидан кейин жароҳатни даволаш пайтида юзага келади ва матрицанинг хужайрадан ташқари кўплаб тўпланиши билан тавсифланади. Авваллари, hyaluronan sintaza 2 (HAS2) жигар фибрози ва жигар юлдузсимон хужайраларини фаоллаштирувчи омил сифатида қаралган. жигар юлдузсимон хужайралари фаоллашувини камайтириш учун стратегияларни ишлаб чиқиш жигар фиброзини олдини олишнинг калити бўлиб, бунда HAS2 дан фойдаланиш яхши самаралидир. HAS2 нинг молекуляр функциясини тушуниш мақсадида муаллифлар унинг транскрипциядан кейинги тартибга солинишини ўргандилар. Бунда улар miR-200c тўғридан-тўғри HAS2 нинг 3'-трансляция қилинмаган соҳаларини нишонга олишини аниқладилар. Ундан ташқари, miR-200c ва HAS2 инсон ва сичқончанинг жигар фиброзини қайтарган. miR-200c ва HAS2 ўртасида тўғридан-тўғри ўзаро таъсирни ўрнатганимиздан сўнг, биз учта сичқонча моделида HAS2 экспрессиясини тартибга солишнинг функционал натижасини ўрганиб чиқдик: CCl₄ томонидан қўзғатилган ўткир жигар шикастланиши, CCl₄ томонидан қўзғатилган сурункали жигар фибрози ва ўт йўлларининг боғланиши натижасида келиб чиққан жигар фибрози. HAS2 нинг жигарда ифодаланиши ўткир ва сурункали CCl₄ билан зарарлангандан сўнг даволаш натижасида юзага келган. Аксинча, miR-200c ифодаси CCl₄

билан даволашдан кейин камайди. HAS2 нинг жигар юлдузсимон хужайраларини махсус йўқотиши моделларда яллиғланиш белгиларини ва макрофаг инфильтрациясини камайтирди. Муҳими, гиалуронидаза-2 (HYAL2), лекин HYAL1 эмас, инсон ва сичқонларнинг фиброзли жигарида хаддан ташқари ифодаланган. HYAL 2 - хужайрадан ташқари матрица компоненти гиалуронни парчалаши мумкин бўлган фермент. Олимлар паст молекуляр оғирликдаги гиалурон яллиғланиш генларининг ифодасини рағбатлантиришини аниқладилар. GK 4-methylumbelliferone синтези ингибитори билан даволаш ўт йўллариини боғланганда яллиғланиш маркерларининг келтириб чиқарадиган оқибатларни камайтиради. Биргаликда бу натижалар шуни кўрсатдики, HAS2 miR-200c га қарама – қарши таъсир қилади ва гиалурон воситачилигида иммун сигнализацияси орқали ўткир жигар шикастланиши ва сурункали жигар яллиғланишининг ривожланишига ҳисса қўшади.

Муаллифлар [4; 28-31-б.] CCl₄ нинг бир марта юборилиши каламушлар жигарида жиддий ўзгаришларга олиб келишини аниқладилар. Жигар бўлагининг центрилобуляр соҳаси ишемия, гипокция ва токсик шикастланишга энг сезгирдир. CCl₄ нинг шикастлашида турли яллиғланиш йўллариини қамал қилиш ва оксидловчи стрессни ингибирлаш самарали бўлади. Жигарда С-аденозилметионин глутатион миқдорини тартибга солиб бошқаради ва шу билан жигарнинг антиоксидант ҳолати ҳамда жигар касалликлари чидамлилигига таъсир қилади. С-аденозилметиониннинг камайиши инсонларда гепатокарсиномада ҳолатида ҳам учрайди. Шунингдек, этанол билан заҳарланишда С-аденозилметионин туфайли ички митохондриял мембрананинг суюқлигининг пасайиши билан боғлиқ бўлган глутатионнинг транспортини бузилишини меъёрлаштириши. Эҳтимол, ўрганилаётган модданинг санаб ўтилган афзалликлари билан жигарни морфологик ўрганишда С-аденозилметиониннинг камроқ самарали даволовчи таъсири ҳам унинг ҳосилаларининг токсиклиги билан боғлиқ. Муаллифлар ушбу гепатопротекторлар ва уларнинг ҳосилаларининг

протектор хусусиятлари бўйича тадқиқотларни давом эттиришни таклиф қилишади.

C-аденозилметионин ва этилметилгидроксипиридин сукцинат юборилган гуруҳларда 24 соатдан кейин CCl₄ билан заҳарланиши коррекциясининг ярим миқдорий баҳосида ижобий назорат гуруҳига нисбатан ҳеч қандай ўзгаришлар аниқланмади ва 72 соатдан кейин фарқлар статистик аҳамиятга эга эди.

Ҳозирги вақтда атроф-муҳитни ифлослантирувчи моддалар таъсирида жигарнинг шикастланиши инсон саломатлиги учун жуда катта хавф – хавотир туғдиради. Бинобарин, бутун дунёда жигар касалликларига қарши курашиш учун кучли гепатопротектив фаолликка эга маҳсулотларнинг табиий формулаларини топишга қизиқиш катта.

Abd-Elhakim YM, Ghoneim MH, Khairy MH, (2020) [91] муаллифлар каламушларда гесперидин (HSP) ва таурин (TAU)нинг алоҳида ва комбинацияланган ҳолда CCl₄ билан зарарланган ўткир жигар шикастланишида ҳимоя ёки терапевтик таъсирини баҳоладилар. Геспериден ва таурин билан даволаниш дастлаб ва кейинчалик ҳам CCl₄ билан зарарланганда биокимёвий ўзгаришлар: аланинаминотрансфераза, ишқорий фосфатаза, аспартат аминотрансфераза, гамма-глутамил трансфераза, умумий билирубин, боғланган ва боғланмаган билирубинлар, малондиальдегид, глобулинлар (α_1 , α_2 , β ва γ), альбумин/глобулин нисбати, триглицеридлар, умумий холестерин, юқори зичликдаги липопротеин холестерин, жуда паст зичликдаги липопротеин холестерин, паст зичликдаги липопротеин холестерин, азот оксиди ва миелопероксидазалар ўсишини сезиларли даражада камайтирди ҳамда нормага яқинлаштирди. Бундан ташқари, геспериден ва таурин билан даволаниш дастлаб ва кейинчалик ҳам CCl₄ билан зарарланганда биокимёвий ўзгаришлар: супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион ва албумин концентрасияларини пасайишини сезиларли даражада камайтиради ҳамда жигар структурасини, камайган гликоген ва ДНК таркибини сезиларли даражада тиклайди. Хусусан, терапевтик

гуруҳларга қараганда, ҳимоя гуруҳларида CCl₄ томонидан қўзғатилган гепатотоксикликнинг яхшиланиши кўпроқ аниқланди. Энг муҳими, HSP+TAU нинг биокимёвий ва гистопатологик параметрларининг аксарияти CCl₄ таъсиридан олдин ёки ундан кейин алоҳида параметрларида сезиларли даражада фарқ қилмади. Ва ниҳоят, HSP ёки TAU CCl₄ гепатотоксик таъсирига қарши потенциал ҳимоя воситалари бўлиши мумкин, аммо иккала биологик фаол моддаларнинг комбинацияси фақат чекланган синергетик таъсир кўрсатади.

I боб учун хулоса

Танланган тадқиқот бўйича замонавий нашрларни кўриб чиқиш янги мавзунинг долзарблигини кўрсатади. Ҳаётнинг замонавий суръати тўйиб овқатланмаслик, истеъмол қилинадиган озиқ-овқат сифатининг пасайиши, организмга токсик моддаларни, масалан, атроф-муҳитдан ксенобиотикларни ва дори-дармонларни қабул қилиш билан боғлиқ. Бу омиллар бутун танага салбий таъсир кўрсатади, аммо жигар токсик таъсирга энг сезгир, чунки у танага кирадиган турли моддаларни зарарсизлантириш учун асосий орган вазифасини бажаради. Тадқиқотлар натижасида турли хил дориларни қўллаш CCl₄ нинг зарарли таъсирини камайтириш мумкинлиги аниқланди, бу ўтқир ва сурункали гепатит билан оғриган ҳайвонларда жигар тестлари қийматининг пасайиши билан ифодаланади. Тажрибада токсик жигар шикастланишининг дастлабки босқичларида турли гепатопротекторлардан фойдаланишнинг қиёсий баҳоси кўриб чиқилади.

II БОБ. ИССИҚ ИҚЛИМ ШАРОИТИДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТЕТРАХЛОРМЕТАНЛИ ТОКСИК ГЕПАТИТНИНГ РИВОЖЛАНИШ ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ

§2.1. Тадқиқот материаллари

Тадқиқотлар 96 та, бошланғич оғирлиги 150 – 200 гр бўлган эркак ок зотсиз каламушларда Тошкент тиббиёт академияси Олий таълим муассасалараро илмий тадқиқот лабораториясида амалга оширилди.

Ҳайвонлар тадқиқот бошлашдан 2 ҳафта аввал олиб келиниб, виварий шароитида карантинда сақланди. Бу даврда заифлашган каламушлар тадқиқот учун олинмади. Соғлом ҳайвонлар бу вақт мобайнида вивариумнинг янги шароитларига мослаштирилди.

Тадқиқотлар ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенцияси [143; 8487-8502-б.], директивалар – 86/609/ ЕҲЕС [138], шунингдек, халқаро «Ҳайвонларни парвариш қилиш ва улардан тажрибада фойдаланиш бўйича кўрсатмалар» га мувофиқ амалга оширилди [92; 5-б.].

Тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит моделини чақириш учун каламушларнинг қорин бўшлиғига кунига бир маҳал, ҳафтада эса икки мартаба тетрахлорметанни 0,2 мл/100гр миқдорда 40% ли зайтун ёғи эритмаси шаклида юбориб чақирилди.

Тадқиқот гуруҳидаги умумий ўлим кўрсаткичи 42 % ни ташкил қилди.

Назорат гуруҳи сифатида нормал иқлим шароитида тетрахлорметан билан ўткир токсик гепатит чақирилган каламушлар танлаб олинди ва уларда ўлим кўрсаткичи 25% ни ташкил этди.

Иссиқ иқлим таъсирини ўрганиш учун йилнинг ёз фасли танланди ҳамда термометр қўйилган ва вақти-вақти билан шамоллатиб туришга мўлжалланган махсус хонадан фойдаланилди. Бунда тадқиқот ҳайвонларга доимий куннинг бир хил вақтида (соат 15.00 дан 18.00 гача) гипертермик таъсир эттирилди. Хона ҳарорати 45°Сдан ортиб кетмаслиги қатъий назорат қилинди, чунки бу ҳароратни оптимал деб ҳисоблаш мумкин, юқори

қийматлар ҳайвонларнинг эрта ўлимига олиб келади [23; 124-128-б.]. Илмий иш натижаларини таҳлили учун намуналар назорат гуруҳи ва тажриба гуруҳларида 3-7-15 кунлари олинди.

Тадқиқот вақтини танлаш тажрибавий токсик гепатитда жигарда сезиларли морфологик ва функционал ўзгаришларнинг ривожланиши билан боғлиқ бўлди [27; 91-100-б.].

§2.2. Биокимёвий тадқиқот усуллари

Биокимёвий тадқиқот учун иссиқ иқлим шароитида ўткир токсик гепатит чақирилган 48 та эркак оқ зотсиз каламушларда қон зардобининг биокимёвий таҳлили «ГЕНОТЕХНОЛОГИЯ» МЧЖ лабораториясида Автоматик биокимёвий анализатор «Biossays 240 Plus» аппаратида амалга оширилди. Бунда қон зардобидagi умумий биллирубин, боғланган биллирубин, боғланмаган биллирубин, глюкоза, сийдикчил, креатинин, умумий оксил миқдорлари ва аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, ишқорий фосфатаза фаоллиги аниқланди.

Белгиланган вақтларда ҳайвонларнинг бошини кесиш йўли билан ўлдирилди, жигар тезда олинди, тортилди ва 0, 05 М Tris-HCl буфер рН 7, 2 дан иборат изоляциялаш муҳитида ювилди ва гомогенлаштирилди. Жигар гомогенатида МДА (Малон диалдегид) миқдори, СОД (Супероксиддизмутаза) ва каталаза ферментларининг фаоллиги аниқланди.

ЛПО(Липид периксидланиш) фаоллигини аниқлаш. МДА даражаси А.И.Андрева ва бошқа ҳаммуаллифлар усули бўйича аниқланган [7; 144-147-б.]. Тиобарбитурик кислота билан реакцияга киришадиган маҳсулотларни ҳисоблаш МДА нинг $1,56 \times 10^{-1}$ мол.см⁻¹ га тенг ва нмол МДА/мг оксилида ифодаланган моляр сўниш коэффиценти ёрдамида амалга оширилди.

Супероксиддизмутаза фаоллигини аниқлаш.

Супероксиддизмутаза водород периксидни ҳосил қилиш учун супероксид радикал аниони O₂⁻ -нинг ферментатив дисмутациясига учрайди, кейинчалик

у бошқа АОС ферменти - каталаза томонидан H_2O ва фаол бўлмаган триплет кислородга парчаланади. Тадқиқот давомида СОД фаоллигини аниқлаш жигарда В.Г.Мхитарян ва Г.Э.Бадалян [85; 172-177-б.] усули бўйича амалга оширилди. Усулнинг тамойили СОДнинг ишқорий муҳитда нитротетразол кўкнинг қайтарилиш реакциясини ингибirlашга асосланган. Ферментнинг фаоллиги нитротетразол кўкнинг тикланиш фоизидан фойдаланган ҳолда ҳисоблаб чиқилди, бу нисбат қуйидагича аниқланади:

$$T\% = \frac{(E_k - E_0) * 100\%}{E_k}$$

Бунда

E_k – назорат намунасининг экстинкция (йўқ бўлиб кетиш)индекси,

E_0 – таъдқиқот намунасининг экстинкция (йўқ бўлиб кетиш)индекси,

$T\%$ - нитротетразол кўкининг тикланиш фоизи.

СОД фаоллиги қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$A = \frac{T\% * n * 0,2}{100 - T\% * m}$$

Бунда

A – ихтиёрий бирликларда фермент фаоллиги/дақ.мг.протеин,

n - биологик намунани суюлтириш;

0, 2 – олинган намуна ҳажми,

m – биологик намунадаги оксил миқдори.

Каталаза ферменти фаоллигини аниқлаш. Каталаза фаоллигини аниқлаш М.А.Коралюк ва бошқа ҳаммуаллифларнинг усули бўйича амалга оширилди. [75; 156-163-б.].

§2.3. Гемостаз тизимини ўрганиш усуллари

Гемостаз тизими «ГЕНОТЕХНОЛОГИЯ» МЧЖ лабораториясида HemosIL тестлари тўпламида «ACLTOP350CTS» (АҚШ) автоматик коагулометр анализатори ёрдамида амалга оширилди.

Гемостаз тизимини ўрганиш учун қон намуналарини олиш, уни барқарорлаштириш ва плазма намуналарини олиш 1991 йилги NCCLS: N21-A2 рақамли клиник лаборатор ташхисоти бўйича халқаро стандартларни ҳисобга олган ҳолда [www.nccls.org] тадқиқот ва назорат гуруҳлари ҳайвонларидан тажрибадан сўнг дарҳол амалга оширилди.

Тадқиқот учун қон олишдан олдин ҳайвонлар диэтил эфири билан ухлатилди.

Тадқиқот учун қон намуналари ичида антикоагулянт полистиролли шприцда 5-6 мл миқдорда олинди.

Клиник лабораторияларни стандартлаш Америка қўмитаси тавсиясига кўра (NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), стандарт H21-A2 1991) [www.nccls.org], антикоагулянт сифатида ишлатилади. Антикоагулянт билан қон 9:1 нисбатда аралаштирилди. Қонни центрифугалаш хона ҳароратида (18...25°C) ёпиқ градусли полистирол идишларда амалга оширилди. 1000 айланма/дақиқа (160 г)ли тезликдаги етти дақиқалик центрифугадан сўнг тромбоцитларга бой плазма олинди. Бундан ташқари, унинг бир қисми тромбоцитларнинг микроагрегациясини баҳолаш учун ишлатилди. Қолган плазма 3000 айланма/дақиқа (1200 г) ли тезликда ўн беш дақиқа давомида центрифуга қилинди [11; 79-81-б., 15; 227-231-б., 35; 29-33-б.]. Шу билан бирга, центрифуганинг етарлилигини қўшимча визуал назорат қилиш орқали амалга оширилди. Қон лахталари, кўпик ёки гемолизланган эритроцитлар аралашмаси ҳосил бўлган пробиркалар ташлаб юборилди. Натижада тромбоцитларсиз плазма олинди, у автоматик пипетка ёрдамида полистиролли градусли идишларга ўтказилди. У коагуляцион гемостаз тизими параметрларини баҳолаш учун ишлатилди. Тайёрланган плазма намуналари олинганидан кейин 2 соатдан кўп бўлмаган вақт давомида ишлатилди [11; 79-81-б.].

Гемостаз тизимини ўрганишда преаналитик босқичига алоҳида эътибор берилди, чунки тажриба ташхисотининг ушбу босқичида кичик миқдордаги хатолар улуши, адабиётларга кўра, жуда катта фоизни ташкил қилиши мумкин (49 дан 68%)гача [34; 314-314-б., 56; 17-20-б.].

Коагуляцион гемостазнинг ички йўл ҳолатини баҳолаш учун тестлар Ж.Саэнетал. (1968) бўйича фаоллашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ) қисман тромбопластин (цефалин) ва каолиннинг «енгил» фракцияси ёрдамида; ФҚТВ тести стандарт контакт (каолин) ва фосфолипид (цефалин) ларни фаоллаштириб, тромбоцитлари кам бўлган қон плазмасининг умумий коагуляцион фаоллигида аниқланади.

ФҚТВ тромбоцитлар фосфолипопротеин мембраналари таъсирисиз қон протромбиназасини ҳосил қилишда ички коагуляцион йўл омилларининг иштирокини баҳолайди. У асосан коагуляцион нуқсонларга ва қон плазмасидаги антикоагулянтларнинг кўплигига сезгирдир.

Коагуляцион гемостаз фаоллашувининг ташқи йўл ҳолатини баҳолаш учун тестлар

Куиск (1935) бўйича цитрат, тромбоцитлари кам бўлган қон плазмасининг протромбин ивиш вақти технология-стандарт тромбопластин билан (Техпластин™ (инсон мияси фосфолипидларидан тромбопластин-кальций аралашмаси)), халқаро сезувчанлик индексига (ИСИ = 1, 1-1, 2) мувофиқ стандартлаштирилган. Оддий бирлаштирилган лиёфилланган инсон қон плазмасини ўрганишда ишлатиладиган ишчи эритманинг фаоллиги 11-12 сонияни ташкил этди [11; 79-81-б.].

Фибрин ипчаларини шаклланишининг якуний босқичини баҳолаш учун коагуляцион тестлар

а) Biggs, Macfarlane (1962) бўйича тромбин вақти.

Тадқиқотда ишида қўлланиладиган инсон қон тромбини ишчи эритмасининг (6-8 бирлик НИХ) фаоллиги меъёрий бирлаштирилган лиёфилланган инсон қон плазмасини ўрганишда 15-19 сонияни ташкил этди.

б) плазмадаги фибриноген миқдори Клаус (1957) бўйича хронометрик

усулда коагулометрда реактив - Tech-Fibrinogen™ ёрдамида қайд этилган. Синов катта молекуляр оғирликдаги оксилнинг бутун плазма ҳовузидан фақат коагуляцион фаол фибриноген даражасини аниқлайди.

Бир қатор муаллифларнинг тадқиқотларидан маълумки, каламушларда гемостазнинг баъзи кўрсаткичлари донор инсон плазмасида олинганидан фарқ қилади [28; 8-б., 58; 74-80-б.]. Шунинг учун референт бирлик тариқасида интакт ҳайвонлар гуруҳида гемостаз тизимининг ҳолати ўрганилди.

Бу гуруҳ ташқи таъсиротларсиз, меъёрий шароитда тўлиқ озиклантирилган каламушлар иборат бўлди.

Интакт гуруҳга умумий сони 12 тадан иборат тасодифий танланган зотсиз оқ каламушлари киритилди.

Ушбу гуруҳда тадқиқот учун қон намунаси тадқиқот гуруҳлардаги каби бир хил миқдорларда диэтил эфир билан наркоздан сўнг амалга оширилди.

Интакт гуруҳидаги гемостаз тизими бўйича олинган параметрлари физиологик меъёр доирасида бўлиб, адабиёт маълумотлари билан таққосланганда мос келди [117; 49-б.].

§2.4. Жигарнинг морфологик ўзгаришларини аниқлаш усуллари

Морфологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун 48 та зотсиз оқ каламушларда иссиқ иқлим шароитида ўткир токсик гепатит чақирилиб, олинган натижалар «Болалар Миллий Тиббиёт Маркази» Паталогия бўлимида текширилди.

Текшириш учун - 2, 0x2, 0 ўлчамдаги ва қалинлиги 0, 3 см дан ошмайдиган жигар тўқимасининг бўлаклари тўқима типидagi гистокассетларга жойлаштирилди. Кейин улар тайёр 10% буферланган формалин эритмасида 24 соат давомида фиксация қилинди. Тўқималарга кимёвий қайта ишлов бериш Tissue Processor STP120 Thermo Scientific аппаратида амалга оширилди (П02, 14 соат - баённома). Намуна бўлақларини сувсизлантириш учун изопропил спирти ишлатилди. Тўқималардан тозалаш

учун Ксилендан фойдаланилди. 58°C да эритилган парафинга қўйиш орқали баённоманинг охирги 6 соати ўтказилди. Кимёвий усулда ишлов берилди ва сўнгра парафин автоматлаштирилган усул орқали парафин блоклари тайёрланди. Микротомия қалинлиги 1, 0 мкм гача (HM340YE Thermo Scientific) қилиб олинди.

Автоматлаштирилган усулда (Gemini AS Thermo Scientific) олинган бўлақлар бўяш тури Гематоксилин-эозин (1% сувли эритма) усули билан бўялди. Микроскопия Nikon Eclipse Ci микроскопида 4K Whole Slide Imaging, «Manual WSI TourTek» дастури орқали 400x дан 1000x гача катталаштириш усули билан амалга оширилди, сўнгра Морфометрик таҳлил ўтказилди ва олинган натижаларни баҳолаш мақсадида R.Кноуделл (1981) усули қўлланилди [1].

А. Гепатоцитлардаги дистрофик ўзгаришларни намоён бўлиш даражаси:

- I. Дистрофиянинг мавжуд эмаслиги-0 балл;
- II. Гиалин-томчи дистрофияси-1 балл;
- III. Оксилли-вакуола дистрофияси-2 балл;
- IV. Некроз билан оксилли дистрофия-3 балл;
- V. Майда томчили ёғли дистрофия-4 балл;
- VI. Некроз билан йирик томчили ёғли дистрофия-5 балл.

Б. Жигар паренхимасида некрознинг ривожланиш даражаси:

- I. Некрознинг мавжуд эмаслиги-0 балл;
- II. Гепатоцитларнинг фокал некрози -1 балл;
- III. Поғонасимон некроз-2 балл;
- IV. Кўприксимон некроз-3 балл;
- V. Центролобуляр некроз-4 балл;
- VI. Ялпи (массив) некроз-5 балл.

В. Лимфоид инфильтрацияни ривожланиш даражаси:

- I. Инфильтрациянинг мавжуд эмаслиги-0 балл;
- II. 1/3 портал трактлардан кам бўлган -1 балл;

III. 1/3 дан 2/3 трактларгача -3 балл;

IV. 2/3 трактдан юқори-4 балл.

Г. Склерознинг ривожланиш даражаси:

I. Склерознинг мавжуд эмаслиги-0 балл;

II. Фиброз ҳисобига портал трактларни кенгайиши-1 балл;

III. Порто-портал септалар-2 балл;

IV. Портомарказий септалар-3 балл;

V. Цирроз-4 балл.

Д. Гепатоцитлар регенерациясининг даражаси:

I. Ядро бир хил турда, текис бўялган, икки ядроли ҳужайралар якка ҳолда -0 балл;

II. Ядролар полиморф, ўртача гиперхромазия, икки ядроли ҳужайралар >10-1 балл;

III. Ядролар йирик, гиперхромли, икки ядроли ҳужайралар >20-2 балл.

§2.5. Статистик усуллар

Статистик ҳисоблашлар Microsoft Windows дастур муҳитида, Microsoft OfficeExcel-2012 ва Statistica version 6, 0 дастур пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди. Олинган маълумотлар $M \pm m$ кўринишида акс эттирилди, бу ерда M – вариацион қаторнинг ўртча белгиси, m –ўртача белгининг стандарт хатолиги. Мустақил танловлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги Манна–Уитни ва Стьюдент усуллари бўйича аниқланди, жуфт қаторлар динамикасини баҳолашда Вильсон мезони қўлланилди.

Мустақил танловлар ўртасидаги корреляцион алоқа (r) Спирмен формуласидан фойдаланиш билан аниқланди:

$$r = 1 - \frac{6 - \sum (r_1 - r_2)^2}{n(n^2 - 1)}$$

Бу ерда: $\sum (r_1 - r_2)^2$ – мос ранглардаги фарқлар квадратини йиғиндиси, n – жуфтлар миқдори.

Белгилар ўртасидаги ўзаро алоқа корреляция катталиги бўйича баҳоланди: агарда 0, 7 дан юқори бўлса, у холда алоқа кучли деб баҳоланди, $r = 0, 3$ дан кичик бўлса кучсиз деб баҳоланди.

Стъюдентнинг t -мезонини қуйидаги формуладан фойдаланиб ҳисобланди:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Бу ерда: M – ўртача, m – стандарт ўртача хатолик.

Олинган катталиқни Стъюдент жадвали билан таққосланди ва ишончлилик мезони олинди. Ўртача кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги деб $P < 0, 05$ қабул қилинди.

III БОБ. ТАЖРИБАВИЙ ТЕТРАХЛОРМЕТАНЛИ ЎТКИР ТОКСИК ГЕПАТИТДА ҚОН ЗАРДОБИ БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ТАВСИФИ

§3.1. Интакт гуруҳи ҳайвонларида биокимёвий маркерлар миқдорининг кўрсаткичлари

Ушбу бобда иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатит чақирилганда жигарнинг функционал ва метабolik параметрларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ушбу ўзгаришларни баҳолаш учун биз тажриба ҳайвонлари қон зардобидagi билирубин (умумий, боғланган, боғланмаган), глюкоза, қоннинг умумий окcили, мочевиha, креатинин, трансферазлар ҳамда ишқорий фосфатаза фаоллиги каби жигарнинг фаолияти билан боғлиқ биокимёвий кўрсаткичларни баҳоладик.

Адабиётларда келтирилган муаллифларнинг тадқиқотларида олинган натижалардан маълумки, тажриба ҳайвонларининг қон плазмаси таркибидagi биокимёвий маркерларнинг кўрсаткичлари донор инсон плазмасидан олинган натижалардан фарқ қилади. Шу боис референт бирлик сифатида интакт гуруҳи ҳайвонларининг қон плазмасидан биокимёвий кўрсаткичлари баҳоланди. Натижада ўт сафросининг асосий таркибий қисмларидан бири бўлган уммумий билирубин миқдори ўртача - 5,3 мкмоль/л (боғланган билирубин - 1,54 мкмоль/л; боғланмаган билирубин 3,76 мкмоль/л) ни ташкил этди.

Кейинги босқичда гепатоцитларнинг функционал ҳолатини, яни унинг мембранаси бутунлигини белгиловчи трансфераз ферментларининг фаоллиги текшириб кўрилганда ўртача аланинаминотрансфераза (АЛТ) миқдори - 10,3 U/Lни ташкил этган бўлса, аспартатаминотрансфераза (АСТ) эса - 14,7 U/L ни ташкил этди.

Жигардаги холестатик жараёнларнинг индикатори ҳисобланган ишқорий фосфатаза ферментининг фаоллиги эса, ушбу гуруҳ ҳайвонларида - 166,6 ХБ/л ни ташкил қилди.

Жигардаги углевод алмашинувини баҳолаш мақсадида интакт гуруҳи каламушлари қон плазмасидаги глюкоза миқдори текшириб кўрилганда глюкозанинг ўртача қиймати - 5,16 ммоль/л ни ташкил этди.

Қоннинг асосий биокимёвий кўрсаткичларидан бири ҳисобланган, жигар касалликларини эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини кўрсатувчи умумий оксил миқдори ўртача - 69,1 г/л ни ташкил қилди.

Оксил алмашинувининг сўнги маҳсулоти бўлган яъни орнитен цикли орқали аминокислоталарнинг дезаминланиш натижасида ҳосил бўлувчи сийдикчил миқдори интакт гуруҳи ҳайвонларида ўртача - 2,6 ммоль/л ни ташкил қилган бўлса, мушаклар оксигенининг маҳсулоти бўлган креатинин миқдори эса ўртача - 73,4 ммоль/л ни ташкил этди.

Иссиқ иқлим шароитида кечувчи тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигар функционал ҳолатини тадқиқот ҳайвонларининг қон плазмасининг айрим биокимёвий кўрсаткичлари интакт гуруҳ ҳайвонларида текшириб кўрилди ва ундаги кўрсаткичлар норма сифатида олинди.

§3.2. Тадқиқот динамикасида тажриба ҳамда назорат гуруҳи ҳайвонларида биокимёвий маркерлар миқдорининг кўрсаткичлари

Тадқиқотнинг 3-кунида жигарнинг пигмент алмашинуви текшириб кўрилганда, назорат гуруҳи ҳамда интакт каламушларидан сезиларли ортганлиги кузатилди. Умумий билирубин миқдори тадқиқотнинг 3-кунида 8,4 мкмол/л га етди, бу эса назорат гуруҳи каламушлари (6,92 мкмоль/л)дан 1,21 мартага, интакт гуруҳидан 1,58 баробарга ортганлиги аниқланди. Айни вақтда боғланган билирубин 1,8 ммол/л етиб, назорат гуруҳи ҳайвонларидан 1,18 баробарга камайди. Интакт гуруҳидан 1,17 баробар мартагача кўпайди.

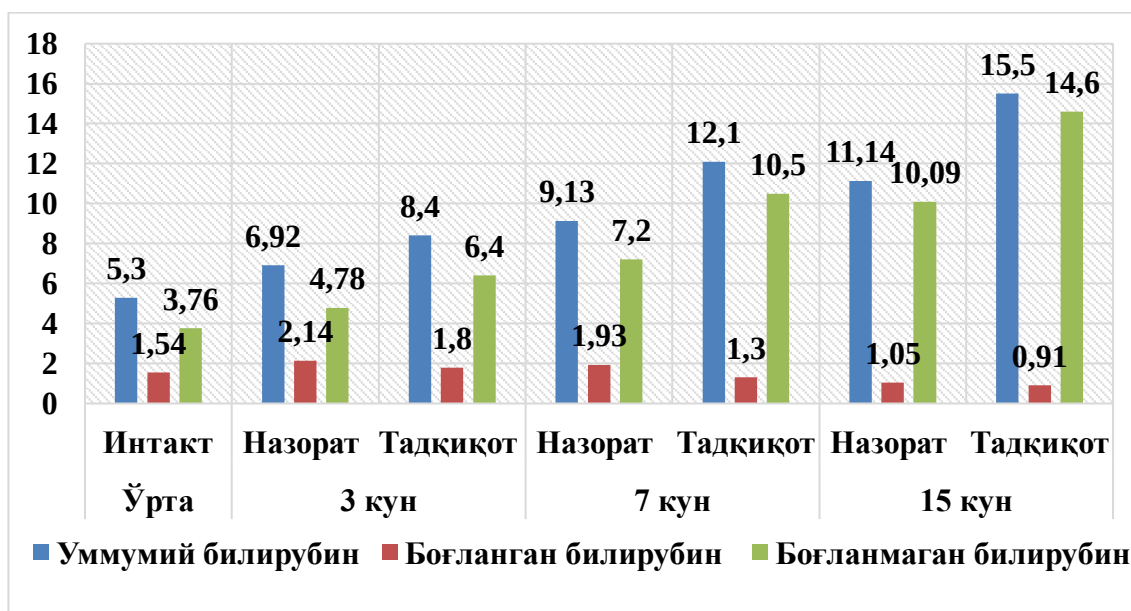
Боғланмаган билирубин миқдори эса 6,4 мкмол/л гача этиб назорат гуруҳи(4,78 ммол/л)дан 1,33 маротабага, интакт каламушларидан 1,70 баробаргача ошди.

Тадқиқотнинг кейинги муддати, яъни 7-кунида ушбу қийматлар боғланмаган билирубин ҳисобига янада ортганлигини кўришимиз мумкин.

Умумий билирубин миқдори -12,1 мкмоль/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳи (9,13 мкмоль/л) дан 1,32 ҳамда тадқиқотнинг 3-кунидан – 1,44 баробарга ортди. Боғланган билирубин - 1,3 мкмоль/л га ўзгариб, назорат гуруҳи (1,93 мкмоль/л) дан 1,48 ва тажрибанинг аввалги муддатидан 1,65 маротаба камайди.

Боғланмаган билирубин -10,5 мкмоль/л га ортиб, назорат гуруҳи (7,2 мкмоль/л) дан 1,46 ҳамда тажрибанинг 3-кунидан 1,64 маротаба кўтарилди.

Тадқиқотнинг 15-кунига келиб умумий билирубин миқдори интакт гуруҳи ҳайвонларидан 3 баробарга ортиб 15,5 мкмоль/л кўрсаткичига етди. Бунда боғланган билирубин 0,91 мкмоль/л ни ташкил қилиб, назорат гуруҳи (1,05) дан 1,15 ҳамда тадқиқотнинг 7-кунидан 1,3 баробарга камайганлигини кузатдик. Боғланмаган билирубин миқдори тадқиқот динамикасида ўсиб борди ва 14,6 мкмоль/л ни ташкил этди. Бу назорат гуруҳи каламушларидан 1,45 ҳамда интакт гуруҳидан 3,88 баробаргача ортиб кетаётганлиги кўришими мумкин (3.1-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.1-расм. Билирубин миқдори (мкмоль/л)

Жигар ҳужайраларининг функционал ҳолатини, яни унинг мембранаси бутунлигини белгиловчи трансфераз ферментларининг фаоллиги текшириб

кўрилганда анча қизиқарли маълумотлар олинди.

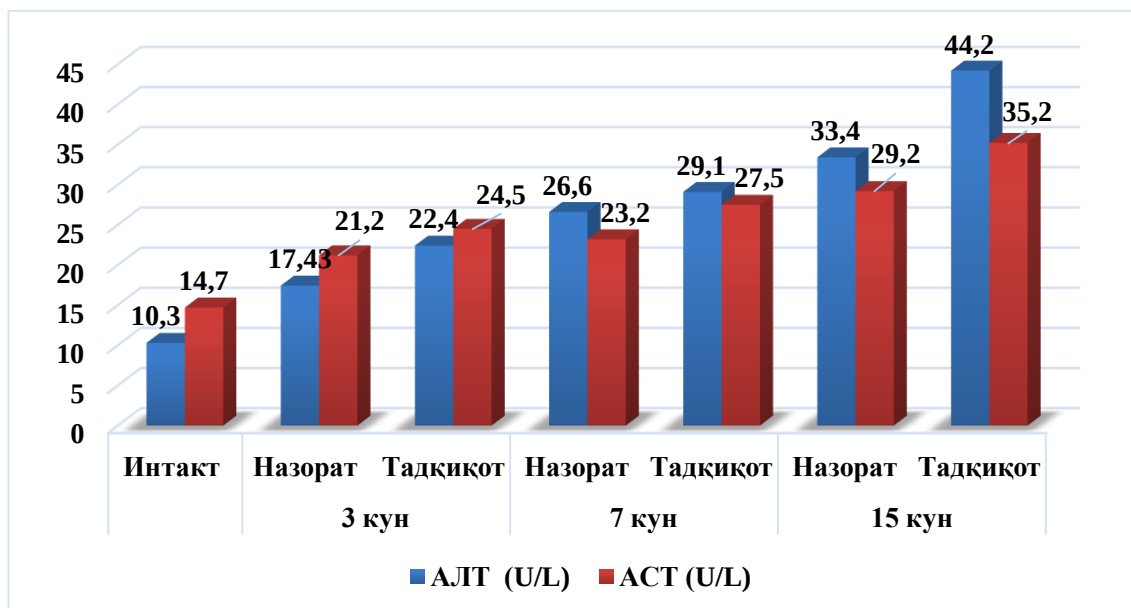
Тадқиқотнинг 3-кунида АЛТ қиймати назорат гуруҳида 17,43 U/L ва тажриба гуруҳида 22,4 U/L га етиб, интакт гуруҳи (10,3 U/L) ҳайвонларидан 2,17 баробарга ошганлигини кузатдик. Бу кўрсаткичларимиз тадқиқотнинг 7-кунига келиб тажриба гуруҳ ҳайвонларида 29 U/L ва назорат гуруҳида 26,6 U/L гача кўтарилиб, интакт гуруҳига нисбатан 2,83 баробарга ортган. Тадқиқот сўнгигача бу кўрсаткичларимиз ортиб борган ҳолда 15-кунда назорат гуруҳида 33,4 U/L ҳамда тажриба гуруҳида 44,2 U/L ни ташкил қилган. Олинган натижаларимиз интакт гуруҳи ҳайвонларидан 4,3 маротабагача ортиб жигар ҳужайралари мембранаси бутунлиги кескин бузилганлигидан далолат бермоқда.

Яна бир муҳим трансфераз фермент аспартатаминотрансфераза (АСТ) фаоллигида ҳам сезиларли ўзгаришлар аниқланади. Тадқиқотнинг 3-кунига келиб, унинг миқдори назорат гуруҳида 21,2 U/L ҳамда тадқиқот гуруҳида 24,5 U/L гача кўтарилди. Интакт гуруҳи (14,7 U/L) ҳайвонларидан 1,67 баробаргача ортганлигини кузатдик. Тадқиқотнинг 7-кунидаги АСТ кўрсаткичларимиз назорат гуруҳида 23,2 U/L, тажриба гуруҳимизда 27,5 U/L га интакт гуруҳи ҳайвонларидан эса, 1,87 маротабагача ортганлигини кузатдик.

15-кундаги текширув натижаларимизга кўра назорат гуруҳида 29,2 U/L ва тажриба гуруҳида 35,2 U/L га ошди. Бу кўрсаткичларни интакт гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирганимизда 2,4 борабарга ортганлини аниқланди (3.2-расмга қаранг).

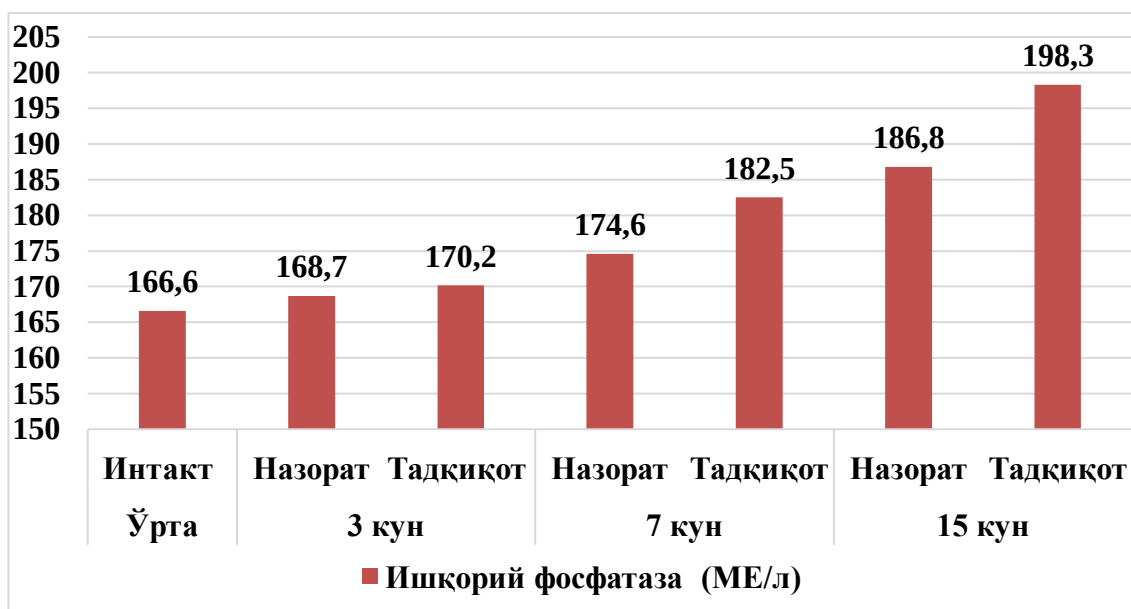
Жигарда холестатик жараёнларнинг индикатори ҳисобланган, ишқорий фосфатаза ферментининг фаоллиги тадқиқот давомийлигига пропорционал равишда нисбатан юқори кўрсаткичларсиз ортиб борди. У тадқиқотнинг 3-кунида – 170,2 ХБ/л (назорат гуруҳи ҳайвонларида 168,7 ХБ/л) қийматини олган бўлса, тажрибанинг 7-кунида 182,5 ХБ/л (назорат гуруҳи ҳайвонларида 164,6 ХБ/л) гача ошганлигини кўришимиз мумкин. Бу натижа интакт гуруҳи ҳайвонларидан 1,09 маротабага ортиши билан фарқ қилмоқда. Тадқиқотнинг

15-кунига келиб ишқорий фосфатаза миқдори назорат гуруҳи каламушларида 186,8 ХБ/л ҳамда тадқиқот гуруҳида – 198,3 ХБ/л қийматларни олиб, интакт гуруҳи ҳайвонлари қийматларидан мос равишда - 1,19 мартагача ошганлигини кўрсатди (3.2.3-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.2-расм. Трансфераз ферментларининг фаоллигининг натижалари (U/L)



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

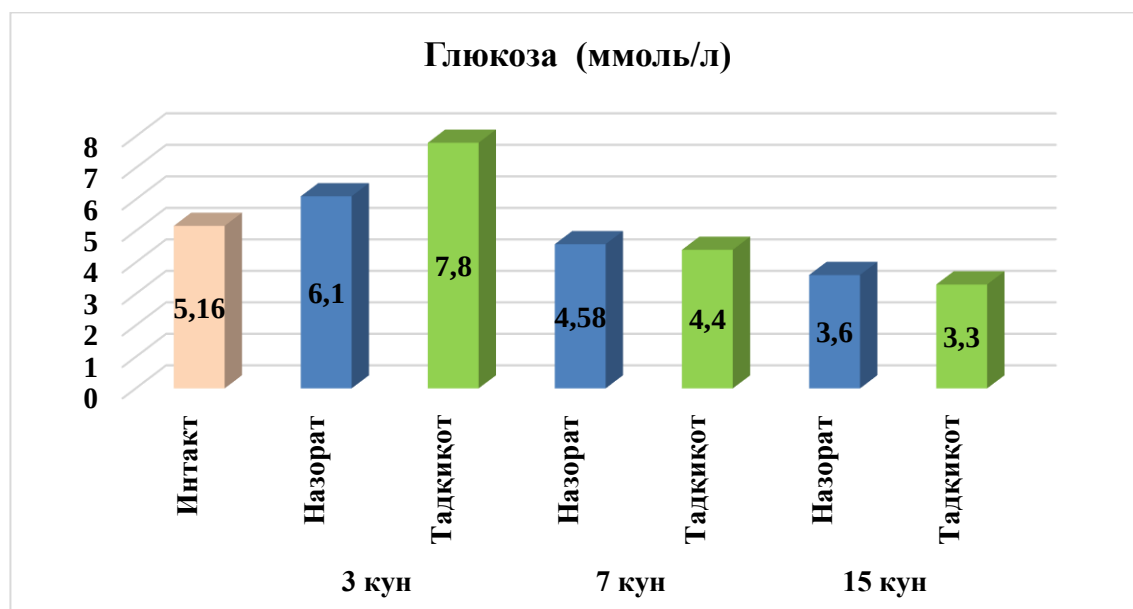
3.3-расм. Ишқорий фосфатаза ферментининг миқдори (U/L)

Жигардаги углеводлар алмашинуви қай даражада бузилганлигини баҳолаш учун тадқиқот динамикаси мобайнида тажриба ҳайвонлари қон

плазмасидаги глюкоза миқдори назорат қилиб борилди. Ушбу миқдор текширишлар натижасига кўра тадқиқотнинг 3-кунига келиб назорат гуруҳи ҳайвонларида 6,1 ммоль/л ни тажриба гуруҳи ҳайвонларида эса, 7,8 ммоль/л гача органлигини аниқладик. Бу интакт гуруҳи ҳайвонларидан 1,51 маротабагача кўтарилган.

Тажрибанинг 7-кунга келиб, тадқиқот давомийлигига тескари равишда қондаги қанд миқдори назорат гуруҳида ўртача – 4,58 ммоль/л ҳамда тадқиқот гуруҳларида 4,4 ммоль/л гача камайганлигини кузатдик. Бу кўрсаткичларимиз интакт гуруҳи каламушларидан – 12 ва 15% гача камайиб кетганлиги аниқланди. Тадқиқотнинг 15-кунига мос равишда назорат гуруҳи ҳайвонларида 3,6 ммоль/л дан 3,3 ммоль/л гача камайган.

Тадқиқотнинг 3-куни билан солиштирилса, ушбу кўрсаткич 2,4 баробарга пасайганлигини кўрсатди (3.4-рамга қаранг).

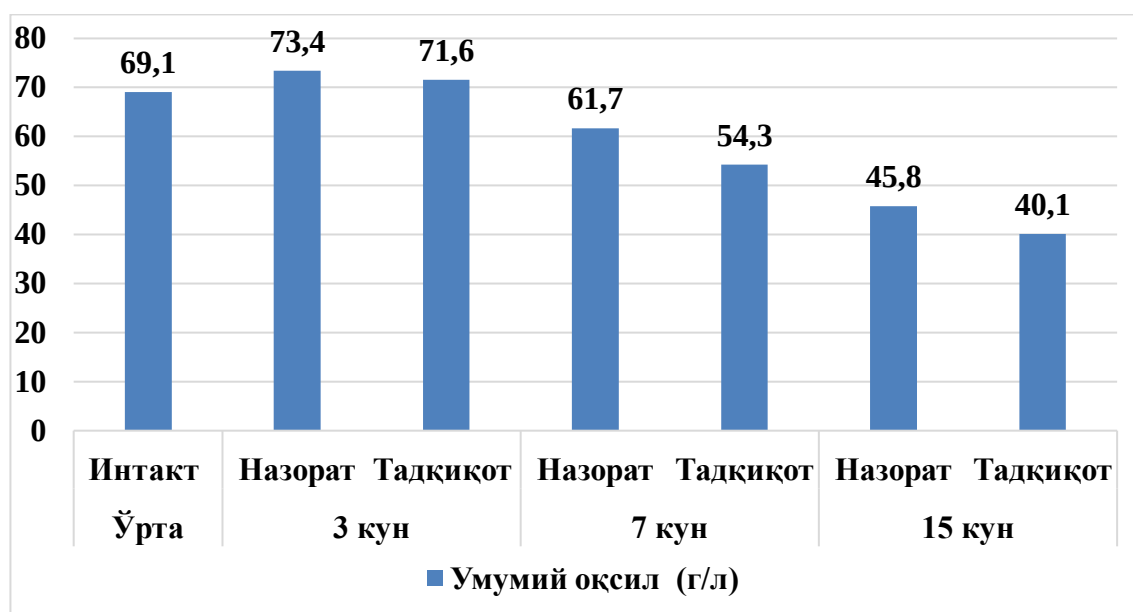


Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.4-расм. Глюкоза миқдори (ммоль/л)

Бизнинг тадқиқотимизнинг кейинги босқичида жигарнинг токсик заҳарланиши даражасига баҳо бериш учун қон плазмаси таҳлилида умумий оксил миқдори 3-кунга келиб назорат гуруҳида - 73,4 г/л ни, тадқиқот гуруҳида - 71,6 г/л гача ортганлиги билан изохланди. Интакт гуруҳи билан солиштирилганда кескин фарқ қилмаган ҳолда 4% га ошганлиги кузатилди.

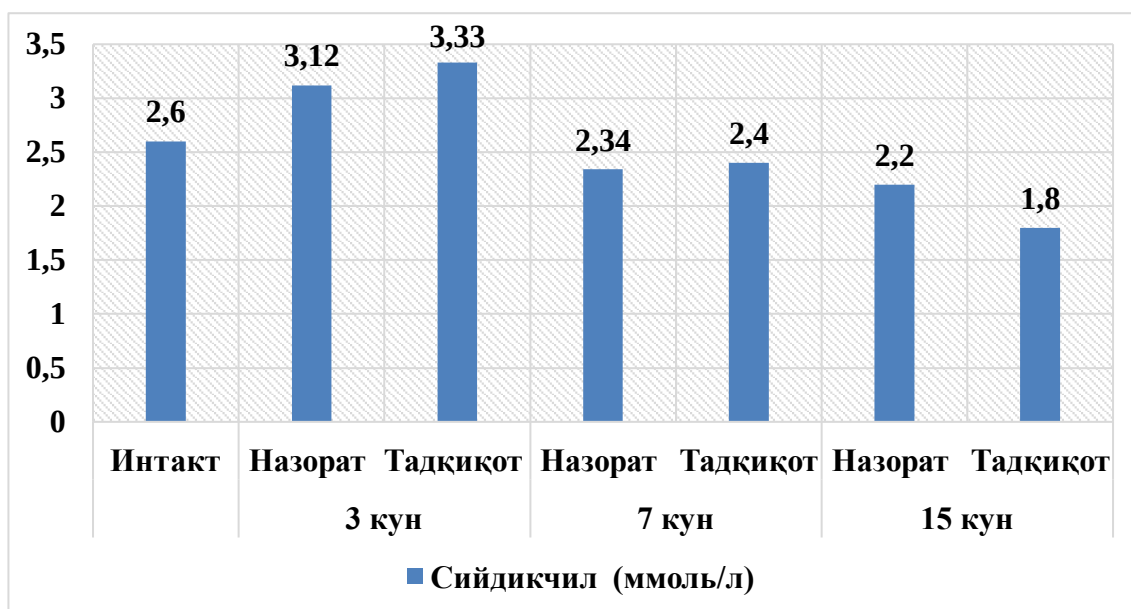
Тадқиқот давомида кўрсаткичлар тўлқинсимон ўзгараётганлиги, яъни 7-кунида умумий оксил миқдори камайиб бораётганлиги (назорат гуруҳида – 61,7,4 г/л ни, тадқиқот гуруҳида – 54,3,7 г/л) кузатилиб, бу тажрибанинг интакт гуруҳи ҳайвонлари ҳамда тадқиқотнинг 3-кунига нисбатан 21,5%; 32% гача камайиб кетган. Тажриба сўнгида кўрсаткичларимиз назорат гуруҳида – 45,8 г/л ни, тадқиқот гуруҳида 40,1 г/л гача камайди. Тадқиқотнинг 7-кунига нисбатан 27,2% ҳамда интакт ҳайвонларидан 42% гача пасайишлар кўринишида намоён бўлди (3.5-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.5-расм. Умумий оксил миқдори (г/л)

Тадқиқотнинг 3-кунига келиб, қолдиқ азотнинг ярмини ташкил қилувчи сийдикчил миқдори назорат гуруҳида 3,12 ммоль/л ни, тажриба гуруҳида 3,33 ммоль/л гача ортганлигини кузатдик. Сийдикчил миқдори тадқиқотнинг давомийлигига параллел равишда ортиб бормасдан тескари равишда пасайганлигини аниқладик. Яни тадқиқотнинг 7-кунида тажриба гуруҳи каламушларида – 2,4 ммоль/л ҳамда 15-кунида – 1,8 ммоль/л (назорат гуруҳида 7-кун – 2,34 ммоль/л; 15-кун – 2,2 ммоль/л) гача пасайди. Бу кўрсаткичларимизни интакт гуруҳи каламушлари билан солиштирилганда тадқиқотнинг 3-кунида 28% га ортган бўлса 7-куни 8% га ва 15-кунидаги кўрсаткичлар 30,8% гача камайганлиги аниқланди.



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

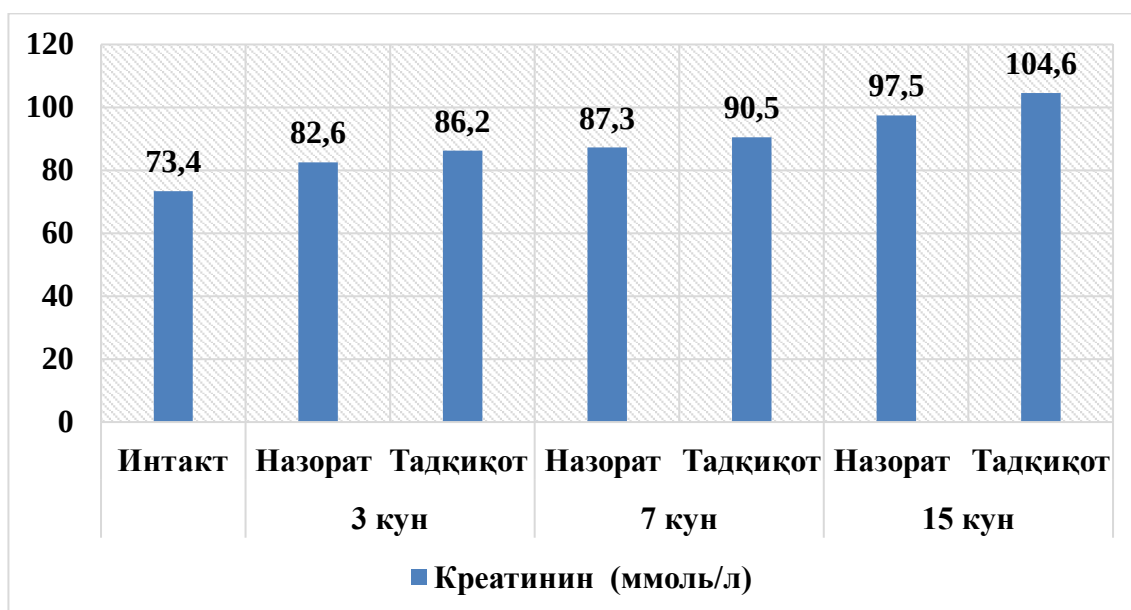
3.6-расм. Сийдикчил миқдори (ммоль/л)

Мушаклар оксилининг махсулоти бўлган креатинин миқдори қон зардобидида жадал равишда ортиб бораётганлигини ва унинг тадқиқот давомийлигига тўғри пропорционал эканлигини кўришимиз мумкин. У тадқиқотнинг 3-кунида назорат гуруҳида 82,6 ммоль/л, тадқиқот гуруҳида 86,2 ммоль/л гача ортган бўлиб, интакт гуруҳи ҳайвонларидан 1,13 ва 1,17 баробар юқорилиги билан фарқ қилди. Тадқиқотнинг 7- кунидаги креатинин миқдори назорат гуруҳи каламушларида – 87,2 ммоль/л, тадқиқот гуруҳида – 90,5 ммоль/л гача етди. Ушбу кўрсаткич интакт гуруҳи каламушларидан мос равишда 1,1 ва 1,23; баробарга кўп эканлиги аниқланди.

Тадқиқот сўнгида бу кўрсаткичларимиз назорат гуруҳида 97,5 ммоль/л ҳамда тадқиқот гуруҳимизда 104,6 ммоль/л гача кўтарилганлигини аниқладик. Интакт гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирилганда бу кўрсаткичларимиз 1,33 ҳамда 1,43 маротабагача ортиб кетаётганидани кўришимиз мумкин.

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари баҳоланганда: умумий билирубин миқдори тадқиқотнинг дастлабки 3-кунида ҳам боғланган ҳам боғланмаган билирубин ҳисобига ортаётган бўлса, тадқиқотнинг кейинги

кунларида боғланган билирубин миқдори динамикада камайиб бораётганлигини, боғланмагани эса, тадқиқот динамикасига пропорционал равишда ортиб борганлигини кузатилган.



Изох: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.7-расм. Креатинин миқдори (ммоль/л)

Трансфераз ферментлардан АЛТ ҳамда АСТлар тадқиқот динамикасида ортиб бориб, тажриба сўнгида энг юқори қийматларни кўрсатган.

Глюкоза, сийдикчил ҳамда умумий оқсил миқдорлари тажриба аввалида ортиб жигарнинг компенсатор механизмлари ишлаётганлигидан далолат берган бўлса, тадқиқотнинг кейинги кунларида бу кўрсаткичлар кескин камайиб кетган.

Креатинин тадқиқот давомийлигига параллел равишда ўсиб борган. Ишқорий трансфераза ферменти фаоллиги тадқиқотлар давомийлигида назорат ҳамда тажриба гуруҳларида ҳам кескин ўзгаришлар билан характерланган.

§3.3. Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитда жигар хужайралари гомогенати Липид

периоксидланиш - Антиоксидант ҳимоя тизимидаги ўзгаришларини баҳолаш тартиби

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, тетрахлорметанли токсик гепатит патогенезида ЛПО/АОХ тизимининг кўплаб ферментатив ва фермент бўлмаган антиоксидант ҳимоя тизимларини сўниш негизида ЛПО нинг кучайишини кўрсатди.

Иссиқ иқлим шароитида эса организмнинг АОХ тизими қай даражада фаолият кўрсатиши, ЛПО/АОХ мувозанати қанақа интенсивликда ўзгариши барча тадқиқотчиларга бирдек муҳим ҳисобланади.

Шунинг учун биз ўз тадқиқотларимизда жигардаги патологик жарёнларнинг етакчиси ҳисобланган ЛПО/АОХ тизими муносабатларини ўрганишга қаратдик.

Бир қатор муаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар асосан клиник жиҳатдан аниқланган, бироқ иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитда уларнинг ривожланиш механизми тўлиқ ўрганилмаган.

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит ривожланишида эркин радикалли жараёнлардаги бузилишлар, оксил ва липидларнинг оксидловчи модификацияси муҳим бўлиши мумкин. Шунинг учун жараёнлар бузилишининг молекуляр механизмларини ўрганиш уларнинг патофизиологик ўрни ва тегишли маркер параметрларини аниқлаш ҳақида фундаментал ғояларни ишлаб чиқишга ёрдам беради. Бу эса бизга ушбу тадқиқотни ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатит чақирилганда жигар Малон диальдегид (МДА) даражасини таҳлил қилиш ўрганилаётган тўқимада липид пероксидланиш жараёнининг кучайганлигини кўрсатди. Бироқ, уларнинг намоён бўлиш даражаси тўқимага ва тадқиқот даврига қараб ўзгарган.

Шундай қилиб, жигар ҳужайралари гомогенатида МДА таркиби

статистик жиҳатдан тажриба гуруҳида 3-кунга келиб интакт гуруҳига нисбатан 2,86 баробар, назорат гуруҳидан эса 2,25 баробарга ортаётганлиги кузатилди. Кейинчалик 7-кунга келиб, МДА миқдори янада ошди ва ўрганилган кўрсаткич ўтган даврдаги қийматлар тажрибанинг 3-кунига нисбатан 1,79 баробарга, интакт гуруҳига нисбатан 5,12 маротабагача кўтарилди.

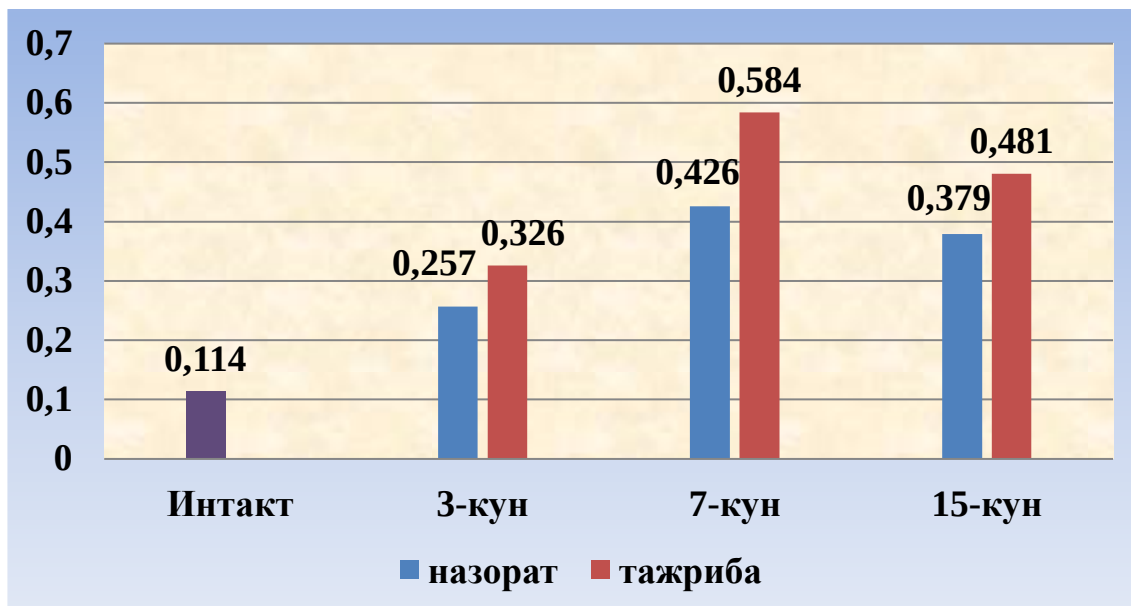
Тадқиқот сўнгида (моделни чақиргандан 15 кун ўтгач) иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитли каламушларнинг жигар гомогенатида МДА даражаси кўрсаткичлари интакт гуруҳ кўрсаткичларидан 4,23 мартага ошди, лекин олдинги давр қийматларига нисбатан у биров 0,82 маротба камаётганлигини кўришимиз мумкин. Ушбу пасайишига қарамай, тажриба ҳайвонларининг жигар гомогенатида МДА миқдори назорат каламушларига нисбатан юқори бўлиб қолди (улардан 1,27 баробарга ортди).

Шундай қилиб, иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатитли каламушларнинг жигар гомогенатида гиперлипид пероксидацияси кузатилиб, бу модел чақирилгандан сўнг 7 кун ўтгач яққол намоён бўлди (3.8-расмга қаранг).

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли токсик гепатит чақирилганда ЛПО нинг интакт гуруҳига нисбатан кескин ортиши ҳамда назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги тадқиқотнинг барча даврларида кузатилаётган бўлса, унинг яққол кучайиши эса тажрибанинг 7-кунига тўғри келди. Бу токсик гепатит билан ҳасталанган беморларда иссиқ иқлим шароитини мунтазам назорат қилиш зарурлигини тақозо этади.

Адабиётларга кўра, эркин радикалди жараёнларни ингибирлаш ва организмнинг универсал шикастланишидан ҳимоя қилиш АОХ тизими назорати остидадир. Супероксиддизмутаза (СОД) ва каталаза АОХ тизимида муҳим аҳамият тутади. Назорат гуруҳидаги ҳайвонлари жигар ҳужайралари гомогенатларида СОД фаоллигини ўрганиш унинг иссиқ иқлим шароитида ўткир токсик гепатит чақирилгандан кейин аста-секин динамикада

пасайишини кўрсатди.



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

3.8-расм. Иссиқ иқлим шароитида тадқиқот ҳайвонлари жигари гомогенатида МДА миқдори (нмоль/мг оқсил) ($M \pm m$).

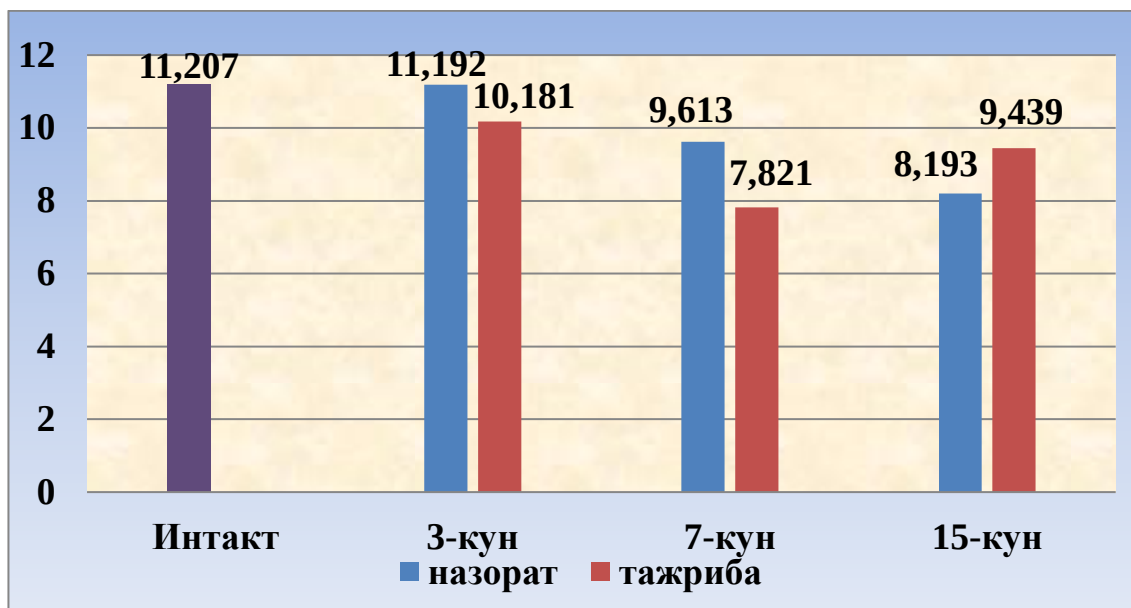
Жигар гомогенатида СОД фаоллигини ўрганиш тажрибанинг 3-кунида унинг назорат гуруҳи интакт гуруҳи каламушлари кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади.

Тажриба гуруҳида эса 9% га камайганлигини кўрсатди. Кейинги босқичда тажрибанинг 7-кунидан кейин СОД фаоллиги олдинги даврдаги қийматларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 30,3% (интакт гуруҳига нисбатан) ҳамда 18,7% га (назорат гуруҳига нисбатан) камайди.

Тажрибанинг 15-кунидан кейин нисбатан кўтарилиш кузатилиб, 7-кунида тадқиқот гуруҳи билан солиштирилганда 20,7% га ортди. Тадқиқот ҳайвонларининг назорат ва интакт гуруҳлари параметрлари бир-бирига нисбатан яқинлашди. Олинган натижаларда турибдики, бу организмнинг компенсацион реакцияси эди, чунки биз кейинчалик тажриба ҳайвонларининг жигар гомогенатида СОД фаоллигининг аста-секин пасайишини ҳамда тадқиқотимиз сўнгида нисбатан меъёрга яқинлашаётганини кузатдик. Уни камайиш механизмларидан бири иссиқ иқлим шароитида чақирилган ўткир токсик гепатит таъсирида жигарда

дистрофик ўзгаришларнинг ривожланиши билан боғлиқлигидир.

Биобарин, ўрганилаётган органларда СОД фаоллигининг ўзгаришлар динамикаси ҳар- хил ва кўринишидан, кўпроқ даражада уларнинг патологик жараёнда иштирок этиши билан боғлиқдир (3.9-расмга қаранг).



Изох: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

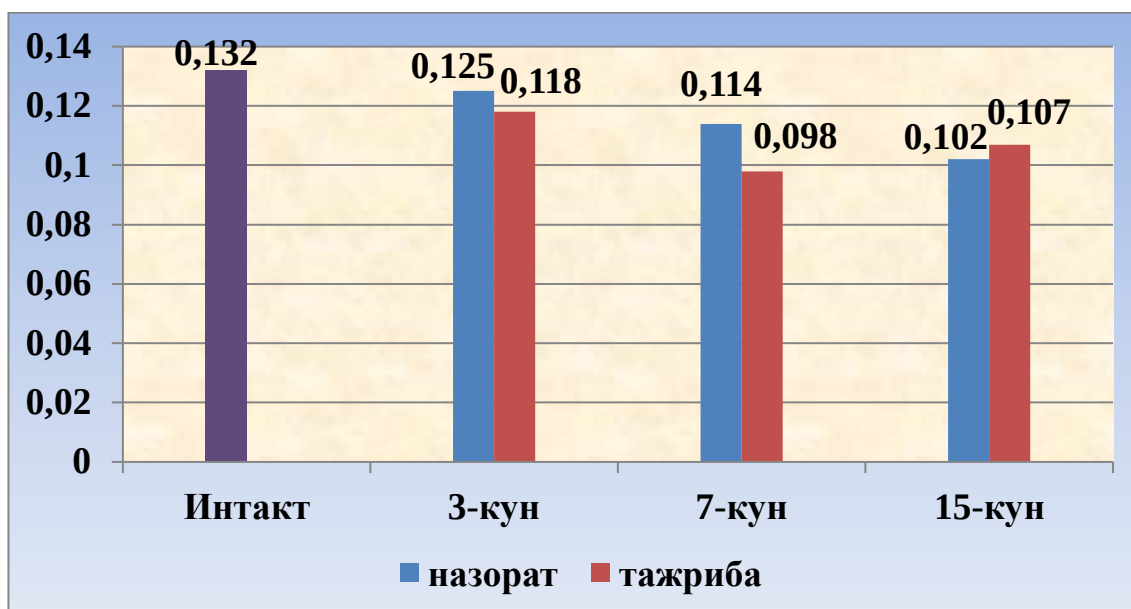
3.9-расм. Иссиқ иқлим шароитида тадқиқот ҳайвонлари жигари гомогенатида СОД фаоллиги (шарт.бир /дақиқа.мг оксил), ($M \pm m$)

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит чақирилиб, ҳайвонларнинг назорат гуруҳидаги бошқа АОХ тизимнинг бирламчи ферментларидан яна бири ҳисобланган каталаза фаоллигини баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, тажрибанинг 3-кунида жигар гомогенатида унинг фаоллиги назорат гуруҳидаги каламушлар кўрсаткичларига нисбатан 5%га, интакт гуруҳидан эса 11%га камайди.

Тадқиқотнинг 7- кунига келиб эса, жигар тўқимасида каталаза фаоллиги назорат гуруҳи каламушлари қийматларига нисбатан 14% гача, тадқиқотнинг 3-кунидан 17% га ҳамда интакт каламушлардан 26% га камайдиганини кузатдик.

Тадқиқот сўнгида, яъни тажрибанинг 15-кунига келиб, каталаза қиймати аввалги тажриба натижасига нисбатан бироз (9,1%га) ортаётганлигини, бироқ статистик жиҳатдан интакт каламуш қийматларидан

ҳали ҳам пастлигини (19%) кўришимиз мумкин (3.10-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

3.11-расм. Иссиқ иқлим шароитида тадқиқот ҳайвонлари жигари гомогенатида каталаза фаоллиги (мкмол H_2O_2 /дақиқа.мг оксил) ($M \pm m$)

Бинобарин, тадқиқот ҳайвонлар организмнинг патоген таъсирга жавобан компенсация қилиш қобилияти жигар тўқималарида АОХ ферментларининг фаоллигини сўниши ва ЛПО/АОХ тизимидаги мувозанатни сақлаш орқали намоён бўлади.

Шундай қилиб, иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетраклорметанли ўткир токсик гепатитда пероксидланиш жараёнларининг фаоллашиши антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайиши негизида содир бўлди.

Эркин радикал жараёнларнинг кучайиши, яъни липидларнинг пероксидли оксидланиши гепатоцитлар цитолизи ва дислипидемиянинг оғирлиги билан боғлиқ. Шунинг учун организмда жигар шикастланишларида патогенезнинг етакчи бўғини ҳисобанган универсал радикалли жараёнларни ингибирлаш, ЛПО/АОХ тизимидаги мувозанатни коррекция қилиш патогенетик жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

IV БОБ. ТАЖРИБАВИЙ ТЕТРАХЛОРМЕТАНЛИ ЎТКИР ТОКСИК ГЕПАТИТДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ ПАРАМЕТРЛАРИНИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ТАВСИФИ

§4.1. Интакт гуруҳи ҳайвонларида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

Адабиётлардан маълумки, гемостаз тизими фаолияти учун қуйидаги 3 та омил муҳимдир. Буларга қон тромбоцитлари, қон – томир эндотелийси ҳамда плазма оқсилларидир. Шунинг учун биз тадқиқотимизда жигарда ҳосил бўладиган плазма оқсиллари, яъни коагуляцион гемостаз тизимига баҳо бердик.

Жигар паренхимаси коагуляцион ва фибринолитик тизимларнинг кўп омилларини, шунингдек, мегакариоцитлардан тромбоцитлар ишлаб чиқариш учун жавобгар бўлган тромбопоэтинни ишлаб чиқарилишини таъминлайди. Ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларда кўпинча гемостаз тизимининг жиддий бузилишлар юзага келади.

Гепатит юзага келганда, биринчи навбатда, жигарнинг синтетик вазифасига таъсир қилади ва бу ўз навбатида, айнан жигарда ҳосил бўлувчи қон ивиш омиллари синтези сусайишига олиб келади.

Қон ивиш омилларининг синтези учун масъул бўлган яна бир тизим қон томирларининг эндотелиал қаватидир.

Шак - шубҳасиз, қон ивиши омилларини етишмовчилигига эндотелиал қаватнинг дисфункциясига сабаб бўлади.

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигар шикастланишининг оқибатида юзага келувчи гемостаз тизимидаги ўзгаришлар бўйича адабиётларда маълумотлар етарлича келтирилмаган. Шунинг учун биз ўз тадқиқотларимизда, иссиқ иқлим шароитида гемостаз тизими параметрларини баҳолаш учун фаолашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), протромбин индекси (ПТИ), фибриноген, халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), протромбин вақти

(ПТВ) ва тромбин вақти (ТВ)ни ўз ичига олган қон коагуляциясидаги ўзгаришларни баҳолаш учун стандарт скрининг тестлари ўтказилди. Тромбоцитларнинг функционал фаоллигини аниқлаш учун эса, тромбоцитлар микроагрегацияси таҳлили (ГАТ - гемолизат-агрегационли тест).

Шу билан бирга, баъзи коагулограмма параметрларининг ўзгариши жигар ёки эндотелийнинг функционал ҳолатини билвосита баҳолашга ёрдам беради. Шундай қилиб, ФҚТВ плазмага кальций ионлари қўшилган вақтдан бошлаб қон лахтаси ҳосил бўлиши учун зарур бўлган ораликдир (сонияларда ҳисобланади). Реагент таркибида соя фосфолипидлари ва эллагик кислота аралашмаси мавжуд бўлиб, усулнинг баҳолаш мезони (F) VIII IX, XI ва XII омиллари иштирок этган коагуляцияни баҳолашга имкон беради. Ушбу омилларни баҳолашга асосланган меъёрларининг қийматлари 25-35 сонияни ташкил этади.

Протромбин вақти (ПТВ) - текширилаётган плазмага тромбопластин ва кальций ионлари аралашмаси қўшилган пайтдан бошлаб фибрин тромбининг ҳосил бўлишигача бўлган вақт. Реагент учун тажриба ҳайвонлардан, кўпинча куёнлардан олинган тўқима тромбопластинидан фойдаланилади. ПТВ ва ХСИ (халқаро сезувчанлик индекси) тести асосида яна 2 та қон ивиш кўрсаткичлари аниқланади - протромбин индекси (ПТИ) ва халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН). Фибрин тромбининг ҳосил бўлиш вақти фақат ташқи ва умумий коагуляцион йўл омилларининг фаоллигига боғлиқ: F I, II, V, VII, X. Бу омилларнинг барчаси жигарда К витамини иштирокида синтезланади. Уларнинг етишмовчилиги - жигарнинг синтетик фаолиятини сусайишининг билвосита белгисидир. ПТВ учун меъёрий қийматлар 9-12 сония, ХМН 0,9-1,2, ПТИ 75-120%.

Фибриноген асосий қон ивиши оксидидир. Қон плазмасининг ивиш вақтини ўлчаш 10-2 марта суюлтирилган цитратланган зардобга қўшимча тромбин қўшиш йўли билан аниқланади. Бу тизимда фибрин тромбининг ҳосил бўлиш вақти фақат плазмадаги фибриноген концентрациясига боғлиқ.

Фибриноген жигарда синтезланади ва шунингдек, ўткир фазали оксил бўлиб, биринчи навбатда, СРО (С-реактив оксили) билан бирга ўткир яллиғланишга (токсик ёки юқумли) жавоб беради. Шундай қилиб, унинг кўпайиши яллиғланиш белгисидир ва унинг камайиши жигарнинг синтетик фаолиятининг пасайишидан далолат беради. Меъёрга қондаги миқдори 2,0-4,0 г/л ни ташкил қилади.

Тромбин вақти (ТВ) - қон коагуляциясининг якуний босқичини баҳолаш учун мўлжалланган, яъни, фибриногенни фибринга айлантириш тезлиги, фибринолитик терапия вақтида фибриноген ва тромбин ингибиторларининг плазмадаги, масалан, фибрин/фибриноген парчаланиш маҳсулотлари, гепарин ва гепариноидларнинг функционал фаоллигини аниқлашдир. Бу усул плазмага керакли фаолликдаги тромбин эритмаси кўшилганда фибрин тромбининг ҳосил бўлиш вақтини аниқлашга асосланган. Меъёрга ушбу кўрсаткич - 11-15 сонияга тенг.

Тромбоцитлар микроагрегацияси - тадқиқотлар гемолизатнинг 10-2, кейин эса 10-6 даража суяртирилиши билан амалга оширилади. Гемолизат донор эритроцитларидан тайёрланади. Агрегация вақтидаги тест кўрсаткичлари сонияларда ифодаланади. Кейинчалик, олинган маълумотларга асосланиб, тромбоцитлар фаоллашув индекси (ТФИ) $TFI = C/M$ формуласи ёрдамида аниқланади, бу эрда ТФИ - тромбоцитлар фаоллашув индекси, С ва М - жадвалдан аниқланган тромбоцитлар сони (Лаб. иши. 1986. № 3. 139-бет) ва ҳар бир гемолизат концентрацияси учун олинган агрегация вақтига мос келади. Гемолизатнинг максимал ва чегарадан паст дозаларида тромбоцитларнинг гиперагрегацияси тромбоз ва тромботик ҳолатда шаклланиши мумкин. Агрегациянинг камайиши қон оқимидаги ёпишқоқ омиллар - Виллибранд омили, тромбомодулил, VCAM-1 (томир хужайралари ёпишиш молекуласи-1), ELAM-1 (Е-селектин) нинг камайишини кўрсатади. Меъёрга 10-2 - 15 сония - 10-6 - 33 сонияларни ташкил этади.

Бир қатор муаллифларнинг тадқиқотларидан маълумки, каламушларда

гемостазнинг баъзи кўрсаткичлари донор одам плазмасида олинганидан фарк қилади [28, 58]. Шунинг учун референт бирлик тариқасида интакт гуруҳ ҳайвонларида гемостаз тизимининг ҳолати ўрганилди. Бунда ФҚТВ (фаоллашган қисман тромбопластин вақти) кўрсаткичи ўртача 33,9 сонияни ташкил этди. Бу ички йўл бўйлаб қон ивиш тизимининг функционал яхлитлиги ва FVIII, FIX, FXI қон ивиш омилларининг етарли миқдоридаги кўрсаткичидир. Буни ушбу гуруҳдаги биокимёвий қон таҳлиллари кўрсаткичлари ҳам тасдиқлайди, унда АЛТ 10,3 ммол / л, АСТ 14,7 ммол / л. ПТВ (протромбин вақти) ва унинг ҳосил бўлувчи тестлар ХМН (ҳалқаро меъёрланган нисбат) ва ПТИ (протромбин индекси) ҳам интакт гуруҳида нормал диапазонларда қолди: ПТВ - 10,92 сония, ХМН - 1,1, ПТИ - 101%. Бу ташқи қон ивиш йўлининг кўрсаткичлари ва FV, FVII, FII фаоллигидир. Қон томир эндотелийсининг функционал фаоллиги ҳақида билвосита айтиш мумкин.

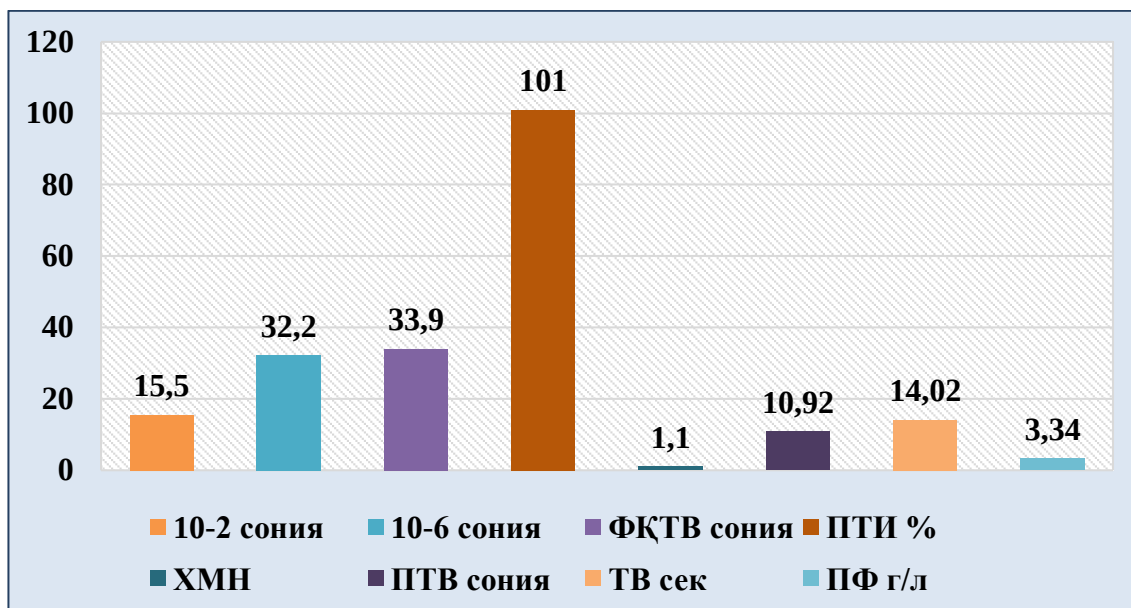
Тромбоцитлар микроагрегацияси $\ast 10^{-2}$ -16,5 сония, $\ast 10^{-6}$ -32,2 сония оралиғида ўзгарди. Агрегация индукторларининг етарли функционал фаоллигини кўрсатди.

ПФ (плазма фибриногени) миқдори - 3,34 г/л ни ташкил этди, бу ҳам меъёрий сақланиб қолган жигар фаолияти ва яллиғланиш жараёнларининг йўқлиги билан ифодаланди (4.1-расмга қаранг). Ушбу қийматларни биз ўз тадқиқотимизда меъёрий қийматлар сифатида қабул қидик ҳамда назорат ва тажриба гуруҳи каламушларидан олинган қийматлар билан солиштириб текшириб кўрдик.

Назорат гуруҳи сифатида меъёрий иқлим шароитидаги тетрахлорметан билан ўткир токсик гепатит чақирилган, тадқиқот гуруҳи сифатида эса тетрахлорметан + иссиқ иқлим шароитидаги каламушлар олинди.

Тадқиқотнинг 3-кунида (тетрахлорметан юборилгандан сўнг) тадқиқот гуруҳида гемостаз тизимининг юқоридаги параметрлари интакт ҳамда назорат гуруҳи ҳайвонлари билан таққослаб кўрилганда қуйидагича маълумотлар олинди: Тромбоцитларнинг микроагрегацияси 10^{-2}

суюлтирилганда тадқиқот гуруҳи интакт каламушларидан 2,2 сонияга ва назорат гуруҳидан 2,5 сонияга секинлашди. 10^{-6} суюлтиришда эса тадқиқот гуруҳи каламушлари интакт гуруҳидан 4,9 сонияга ҳамда назорат гуруҳидан 5,3 сонияга тезлашаётганлиги кузатилди.



Изох: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

4.1-расм Интакт гуруҳи хайвонларида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

§4.2. Тажрибанинг 3- кунда гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

ФҚТВ индекси, коагулограмманинг асосий кўрсаткичи бўлиб, плазма омиллари (F I, V, VIII, IX, X, XI, XII ва фибриноген) концентрациясига боғлиқ қон коагуляциясининг ички омиллари самарадорлигини баҳолашга имкон беради.

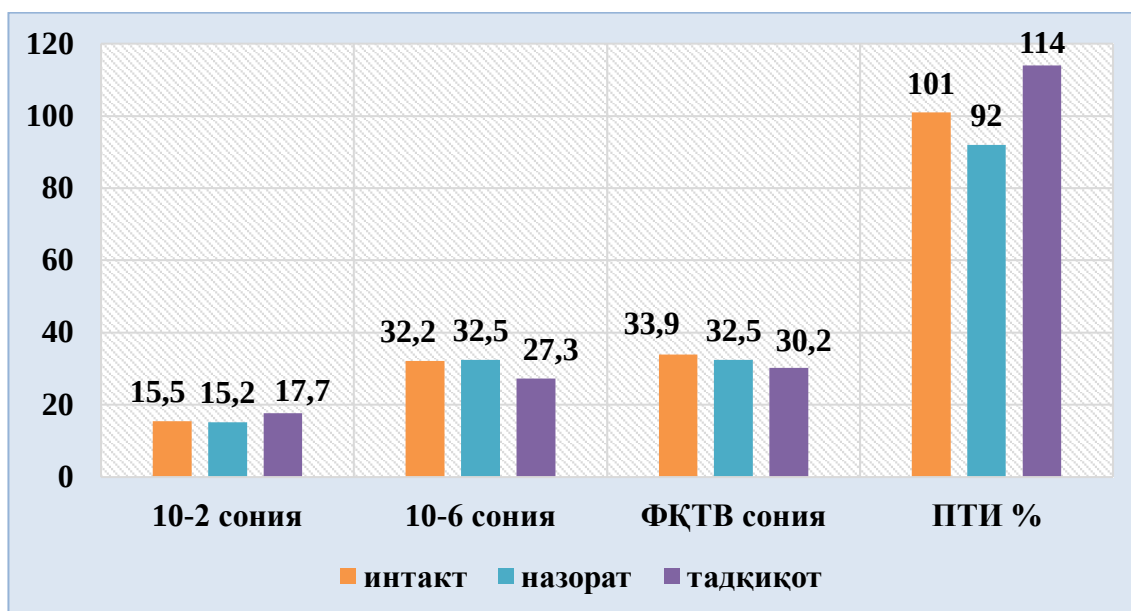
Тажриба хайвонлари гуруҳида коагуляция тизимидаги сезиларли ўзгаришларни акс эттирди. ФҚТВ вақти назорат гуруҳидан 2,3 сонияга ҳамда интакт гуруҳидан эса, 3,7 сонияга қискарди.

ФҚТВ қон ивиш омиллари даражасининг кўрсаткичи эканлигини ҳисобга олсак, унинг қисқариши гиперкоагуляциянинг бошланиши белгисидир (4.2-расмга қаранг)

Интакт гуруҳида 101% бўлган жигар шикастланиши ва қон ивиши бузилишининг оғирлигини объектив ўлчови сифатида қўлланиладиган ПТИ

тетрахлорметан юборилгандан кейин 3-кунида 92% ни ташкил этди. Тадқиқот гуруҳи ҳайвонларида эса иссиқ иқлим таъсири билан биргаликда бу кўрсаткичимиз 114% гача ошди.

Тажрибанинг 3-кунидаги гемостазнинг нафақат ташқи тизимини, балки кон ивиш реакцияларининг бутун каскадини тезда баҳолашга имкон берадиган



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

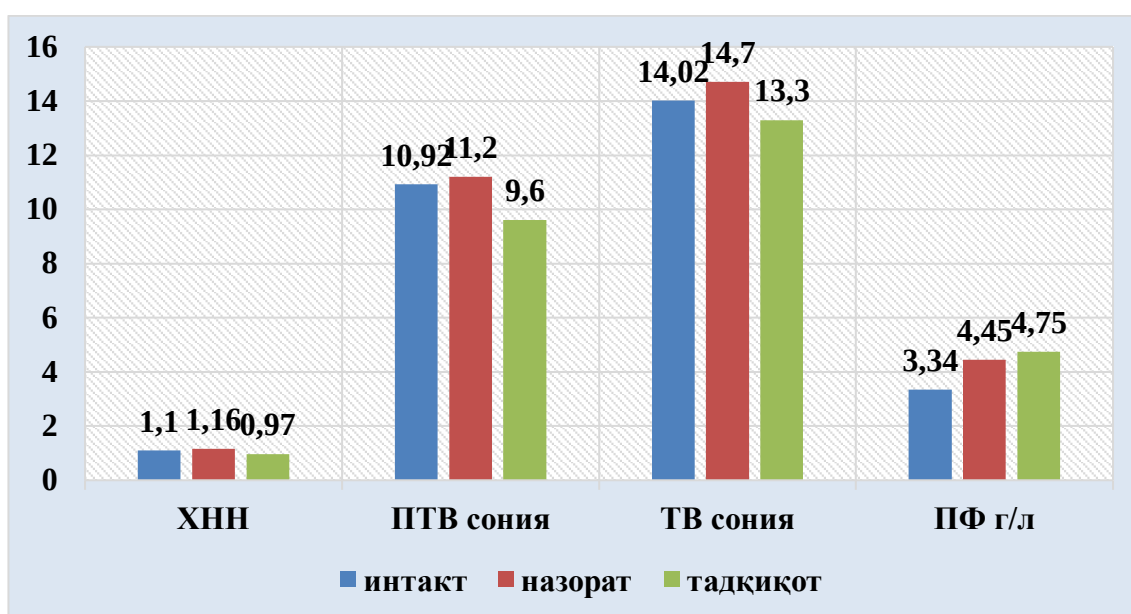
4.2-расм. Тажрибанинг 3-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

ПТВ қиймати ҳам дастлабкисига нисбатан тадқиқот гуруҳида 9,6 сонияга тезлашган бўлса, назорат гуруҳида нисбатан секинлашиш кузатилиб 11,2 сонияга узайди. Юқорида олинган маълумотларни стандартлаш ва уларни коррекциялаш учун қўлланиладиган ХМН (халқаро меъёрлашган нисбат) кўрсаткичи қийматида ҳам сезиларли ўзгаришлар кузатилди: Ушбу қиймат - 1,1 ХБ га тенг бўлиб, назорат гуруҳи ҳайвонларидан 1,16 ХБ (5,5 %) га ортганлигини, тадқиқот гуруҳи ҳайвонларида эса, 0,97 ХБ (11%) камайганлигини кўришимиз мумкин. ПТВ ва унинг ҳосилалари ХМН ва ПТИ кўрсаткичлари асосан витамин К га боғлиқ жигар омилларининг кўрсаткичлари ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичларнинг пасайиши ички йўлда коагуляцион омилларнинг бошланғич етишмаслигини кўрсатди.

Тадқиқотнинг ушбу кунида коагуляцион гемостазнинг яна бир муҳим

кўрсаткичларидан бири бўлган тромбин вақти (ТВ) эса тадқиқот гуруҳи каламушларида 13,3 сонияни ташкил этиб, референт бирлик кўрсаткичи (14,02 сония) дан 0,72 сонияга ҳамда назорат гуруҳидан 1,4 сонияга тезлашганлиги маълум бўлди.

Бу муддатда қон ивишининг сўнги босқичи ҳисобланган плазма фибриногени (ПФ) миқдори, аксинча, тадқиқотнинг 3-кунида бироз ўсиш тенденциясига эга бўлди. Тадқиқот гуруҳида бу кўрсаткичимиз интакт гуруҳига нисбатан 1,42 (4,75г/л), назорат гуруҳида эса 1,33 (4,45г/л) маротабагача ортганлигини кузатдик (4.3 - расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

4.3-расм Таджрибанинг 3-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

Шундай қилиб, тадқиқотнинг 3-кунида, қон ивиш тизимининг кўрсаткичлари назорат гуруҳи ҳайвонларида интакт каламушларига нисбатан катта ўзгариш бўлмаётган бўлса, тадқиқот ҳайвонларида бу жараён гиперкоагуляцига ўтиш тенденцияси аниқланди. Истисно тариқасида фибриноген кўрсаткичи бўлиб, у аксинча, ўсиш тенденциясига эга, биз унинг қийматини тадқиқотнинг кейинги даврларида кузатамиз.

§4.3. Таджрибанинг 7- кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

Юқоридаги кўрсаткичлар тадқиқот динамикасида кузатилганда

уларнинг 7 - кунига келиб назорат гуруҳи ҳамда тадқиқотнинг бошланғич муддати кўрсаткичлари билан таққослаб кўрилганда параметрларнинг ўзгариши янада сезиларли бўлди.

Тадқиқот ва назорат гуруҳи ҳайвонларимизда гипокоагуляциянинг биринчи бўлиб кўринган белгилари тил ва оғиз бўшлиғининг шиллик каватида битта иккита петехиялар намоён бўлди. Шу билан биргаликда жигарнинг биокимёвий кўрсаткичларида ҳам параллел равишда кўрсаткичлар кескин ўзгараётганини кузатдик.

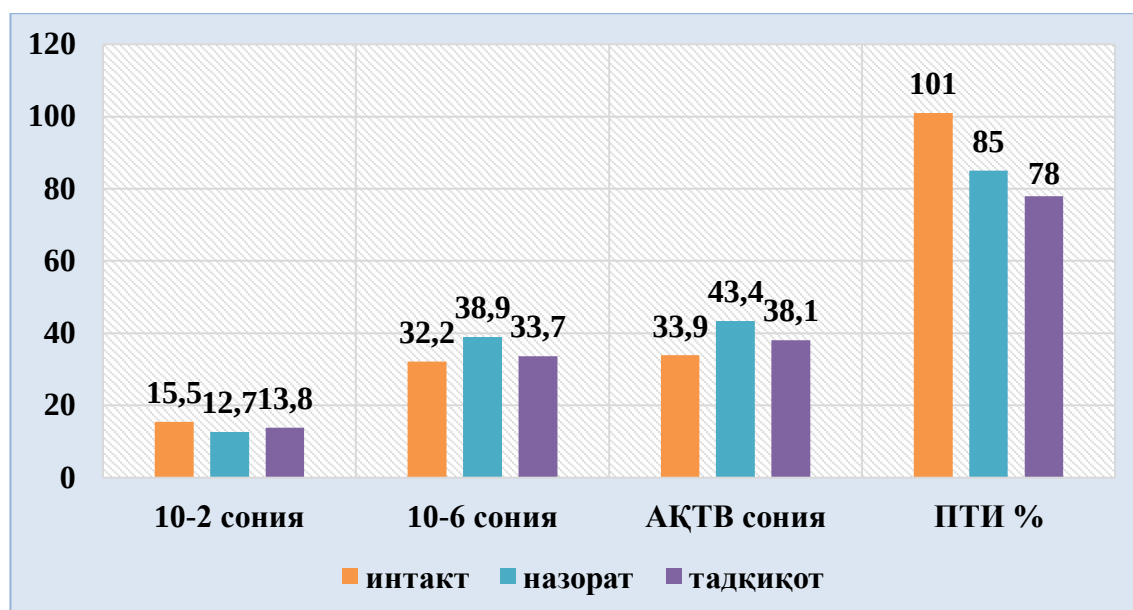
Тажрибамизнинг 7-кунида иссиқ иқлим шароитида тетрахлорметан юборилган тадқиқот гуруҳи каламушларимизда тромбоцитлар микроагрегацияси - 10^{-2} – суюлтирилганда 13,8 сония ни ташкил қилиб, 3-кунига нисбатан 3,9 сонияга, интакт гуруҳидан 1,7 сонияга тезлашаётганлигини, назорат гуруҳига нисбатан эса 0,9 сонияга секинлашаётганлигини кузатдик. 10^{-6} суюлтиришда тадқиқотнинг аввалгисига қараганда 6,4 (33,7) сонияга интакт гуруҳига нисбатан 1,5 сонияга узайди. Назорат гуруҳидан эса 5,2 (38,9) сонияга қисқарганлиги кузатилди.

Тромбопластин шаклланишининг I босқичи ҳисобланган ФҚТВ қийматида янада сезиларли ўзгаришлар бўлди. Унинг вақти 38,1 сониягача ўзгарди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳи (43,4 сония)дан 4,7сония гача қисқарган бўлса, тадқиқотнинг 3-куни (30,2 сония)га нисбатан эса 7,9 сонияга, интакт гуруҳидан 4,2 сониягача секинлашаётганлигини кузатдик. Бу кўрсаткичимиз адқиқот гуруҳи ҳайвонларида гиперкоагуляциядан гипокоагуляцияга ўзгараётганлигини кўрсатади.

Тромбопластин шаклланишининг II босқичи: Протромбин индекси (ПТИ) нинг эса тадқиқот динамикасида қисқарганлиги кузатилиб 78 % ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 7% га ва тадқиқотнинг 3-кунидан 26 % камайган.

Интакт гуруҳидан эса 23% гача пасаётганлиги кузатилди. Протромбин вақти (ПТВ) кўрсаткичи тадқиқот динамикасида ортиб борганлиги кузатилиб

(13,2 сония), мос равишда назорат гуруҳи (12,5 сония) билан солиштирилганда 5,6 % ва тадқиқотнинг 3-кунидан 37,5 % га ҳамда интакт гуруҳи каламушларидан 20,9% гача ортаётганлиги кузатилди. ХМН халқаро бирликдаги кўрсаткичи (МНО) 1,34 ХБ ташкил қилди. Бу назорат гуруҳи ҳайвонларидан 9,8 % ва тадқиқотнинг 3-кунидан 38,1 % га, интакт гуруҳидан 21,8% гача ортаётганлиги аниқланди. Юқорида таъкидланганидек, коагуляциянинг ташқи йўлидаги қон ивиш омиллари асосан жигарда синтезланувчи К витамини иштирокидадир. Бу кўрсаткичларнинг 20% дан ортиқ пасайиши жигарнинг синтетик функцияси этишмовчилигининг ривожланганлигини кўрсатади (4.4-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$):

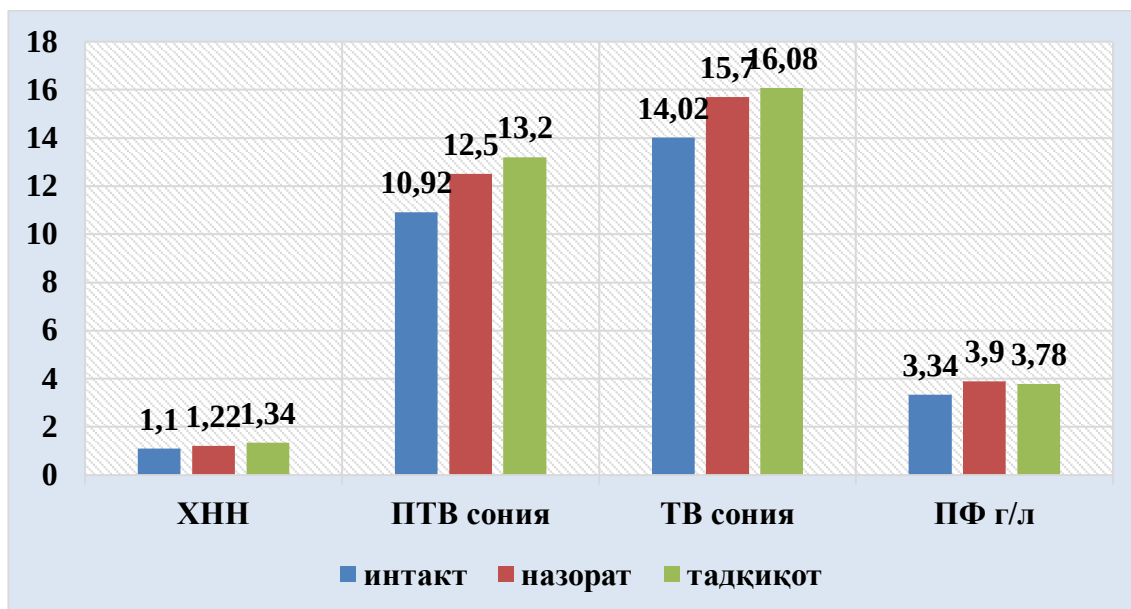
4.4-расм. Таджрибанинг 7-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

ТВ нинг тадқиқот динамикасида ўсиши кузатилиб (16,08 сония), назорат гуруҳи ҳайвонлари (15,7сония)дан деярли фарқ қилмади. Таджрибанинг 3-кунига нисбатан 2,78 сонияга ҳамда интакт каламушларидан 2,06 сониягача ортаётганлиги аниқланди.

Плазма фибриногени миқдори эса тадқиқотнинг 3 – кунига нисбатан динамикада камая (3,9 г/л) бошлади. Бу ўз навбатида назорат гуруҳидан 4,1% ҳамда тадқиқотнинг 3 - кунидан 21,4% гача пасайди (4.5 - расмга қаранг).

Тадқиқотнинг 7-кунидаги олинган маълумотларга кўра, тадқиқот

гуруҳи ҳайвонларимизнинг коагулограммасида гиперкоагуляциядан гипокоагуляцияга нисбатан аниқ тенденция кўринди. Бу ФҚТВ, ПТВ ва ТВ вақтларининг узайиши, ПТИ, ПФ камаётганлиги билан тасдиқланади. Тромбоцитлар микроагрегацияси узайди. Бундан ташқари, объектив белгилар текширилаётган ҳайвонларнинг шиллиқ пардаларида петехия шаклида намоён бўлди.



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

4.5-расм. Тажрибанинг 7-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

§4.4. Тажрибанинг 15- кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

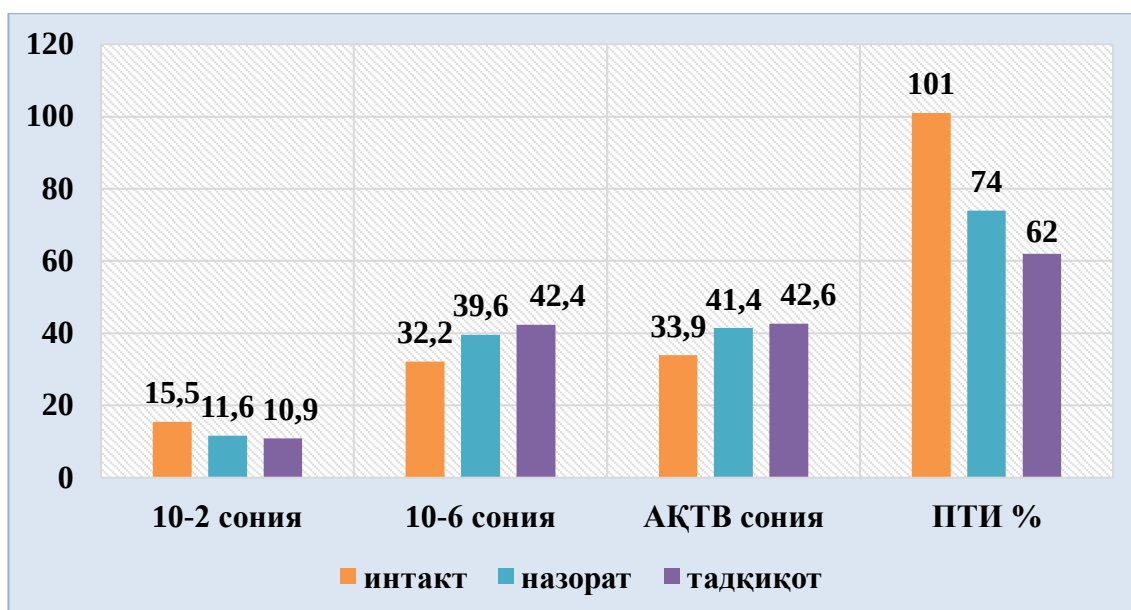
Тадқиқотимизнинг сўнги, яъни 15 - кунида гемостаз тизимининг параметрлари текшириб кўрилганда, улар назорат гуруҳи ҳамда тадқиқотнинг олдинги муддатларига нисбатан кескин равишда ўзгаришлар кузатилиб, айрим каламушларимиз оғиз бўшлиғидан қон кетишлар билан намоён бўлди. Шу билан биргаликда жигардаги биокимёвий кўрсаткичларда кескин ўзгаришлар кузатилаётганлиги билан ифодаланди.

Тромбоцитлар микроагрегацияси кўрсаткичи 10^{-2} суялтирилганда 10,9 сонияга етди. Бу назорат гуруҳи (11,6 сония)дан 0,7 сонияга тадқиқотнинг 7-куни (13,8 сония) га нисбатан 2,9 сонияга, интакт гуруҳи каламушларига нисбатан эса, 4,6 сонияга қисқарди. Унинг 10^{-6} даги вақти эса, 42,4 сонияга етиб, назорат гуруҳи (39,6 сония)дан 2,8 сонияга, тадқиқотнинг 7 кунидан 9,7

сонияга ҳамда интакт гуруҳидан 10,2 сониягача узайганлиги аниқланди.

ФҚТВ кўрсаткичи – 41,4 сонияга етди. Бу тадқиқотнинг ҳам 7-куни (33,7 сония) дан 3,3 сонияга, ҳам интакт гуруҳи (33,9 сония)дан 7,5 ске.гача ва назорат гуруҳи ҳайвонларидан деярли фарқ қилмаган ҳолатда 0,8 сонияга узайганлиги кўрилди.

Тадқиқотимизнинг 15 кунига келиб, тромбопластин шаклланишининг II босқичи бўлган ПТИ вақтининг анча қисқарганлиги кузатилди. Бу - тадқиқот гуруҳида 62% қийматни олди. Ушбу кўрсаткич назорат гуруҳидан 8% га, тадқиқотнинг 7- кунидан эса 16% га ҳамда интакт гуруҳи ҳайвонларидан 39% гача камайган (4.5-расмга қаранг).



Изох: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

4.6-расм. Тажрибанинг 15-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

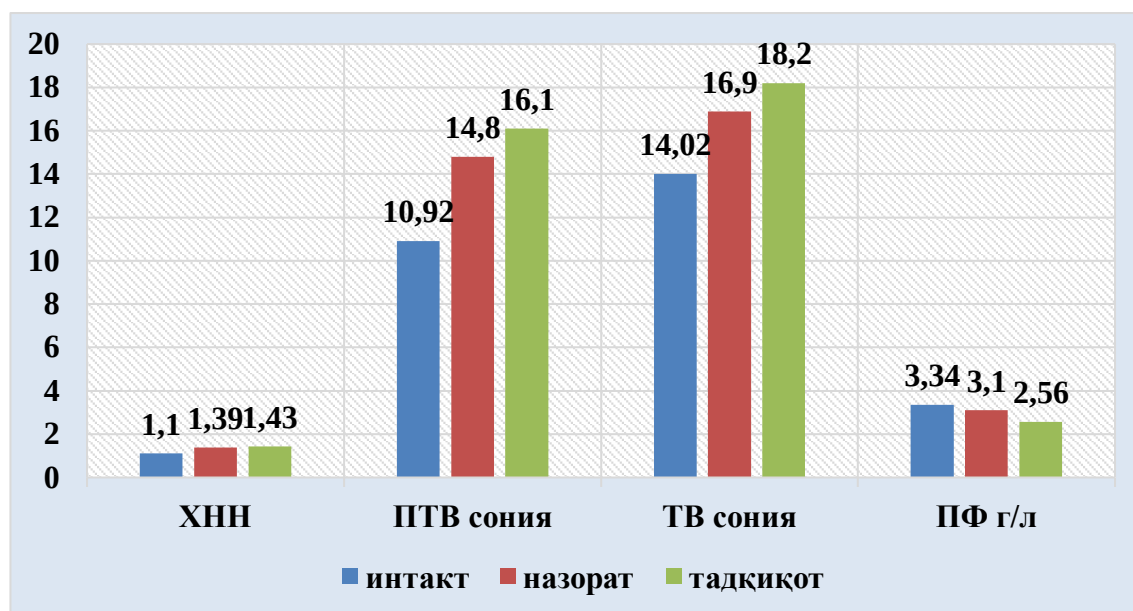
ПТВ кўрсаткичи тадқиқотнинг давомийлигига мос равишда жадал равишда ортиб бориб 16,1 сонияни ташкил этди. Бу ўз навбатида назорат гуруҳи (14,8 сония)дан 1,3 сонияга, тадқиқотнинг 7-куни (13,2 сония)дан 2,9 сонияга ва интакт гуруҳидан 5,18 сонияга деярли 1,5 баробарга ортиб кетаётганлигини аниқладик. ХМН кўрсаткичи эса тадқиқот динамикасида ортиб бориб - 1,43 ХБ ни ташкил қилди. Бу назорат гуруҳидан деярли фарқ қилмаган ҳолда 2,9 % га ортди.

Тадқиқотнинг 7-кунидан 6,7 % га ҳамда интакт каламушларидан 30%

га кўтарилди. Бу кўрсаткичларимиз гипокоагуляцион ҳолатнинг янада кучайиб бораётганлигидан далолат бермоқда.

ТВ ҳам тадқиқот давомийлигига мос равишда ортиб бориб 18,2 сонияга етди. Бу назорат гуруҳи ҳайвонлари (16,9 сония)дан 1,3 сонияга тадқиқотнинг 7 – куни (16,08 сония)дан 2,18 сониягача ҳамда интакт каламушларидан 4,18 сониягача узайганлиги аниқланди.

Плазма фибриногени миқдори тадқиқот бошида ортганлигини кузатган бўлсак, тадқиқот сўнгида эса, бу кўрсаткич аксинча 2,56 г/л гача камаётганини кузатдик. Бу назорат гуруҳи (3,1 г/л)дан 17,5 % га, тадқиқотнинг 7 - кунига нисбатан 32,3% (3,78 г/л), ҳамда интакт гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичидан эса 23,4 % гача камайганлиги аниқланди (4.7-расмга қаранг).



Изоҳ: * – интакт ва кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$); ^ – кунлик тажриба гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$);

4.7-расм. Тажрибанинг 15-кунида гемостаз тизимининг кўрсаткичлари

Тадқиқот сўнгидаги олинган натижалар бўйича 7-3-кунларга солиштириладиган бўлса, кескин ўзгаришлар билан намоён бўлди.

Тадқиқотнинг 7- кунидаги кўрсаткичлар кескин равишда ортиб гипокоагуляцион жараёнларни янада ривожлантирмоқда. 3-кунига қараганда жараёнлар тескари равишда гиперкоагуляциядан гипокогуляция ҳолатига ўтмоқда.

Адабиётлардан маълумки, гемостаз тизими ташқи таъсиротларга жуда сезгир ҳамда ўзгарувчандир. Қон ивиш омиллари тромбозсиз ва қон кетишларсиз қоннинг томирлар орқали узлуксиз қон оқимини мувозанатини таъминлайди. Бу мувозанатда асосан жигар ҳамда қон томир эндотелийсида синтезланадиган қон ивиш омиллари бажаради.

Жигар қон ивишда қатнашувчи омилларни ҳосил қилувчи фаолияти ягона эмаслигига қарамай, у энг асосийси ҳисобланади. Заҳарли моддалар билан организм заҳарланганда, жигар биринчи бўлиб детоксификация жараёнида қатнашади.

Тадқиқотларимиз натижасида шунга амин бўлдики, гемостаз тизими кўрсаткичлари ҳамда биокимёвий таҳлилда цитолитик кўрсаткичлар ўзаро бир-бирига мос равишда жигарнинг синтезлаш фаоллиги бузилишини ҳам бевосита кўрсатиши мумкинлигини аниқладик. Ундан ташқари иссиқ иқлим шароити таъсири натижасида организмда сувсизланиш кузатилиши билан қон қовушқоқлиги ортганлиги сабабли тадқиқотнинг дастлабки 3-кунида гиперкоагуляцион жараёнлар устун турганлиги кузатилди. Кейинчалик эса, бу кўрсаткичлар ўткир жигар ҳужайра етишмовчилиги натижасида қон ивиш омилларининг етарлича ҳосил бўлмаётганлиги сабабли тадқиқотнинг 7-кунига келиб гипокоагуляцион ҳолатга алмашди.

Тадқиқотимиз аввалида (3-кунида) ФҚТВ, ПТВ, ТВ ҳамда ХМН лар миқдори, вақти ва фоизлари камайган бўлса, аксинча, ПТИ ва ПФларнинг ортганлигини кузатишимиз мумкин.

Тадқиқот динамикасида ушбу кўрсаткичларимиз мос равишда ўзгариб бораётганини яъни ФҚТВ, ПТВ, ТВ ҳамда ХМН лар миқдори, вақти ва фоизлари ортиши, ПТИ ва ПФ миқдорларининг камаётганлигини кузатдик.

Маълумки ушбу кўрсаткичлар ПТВ, ПТИ ва ХМН даражаси ҳамда К витамини К₂ га боғлиқ қон омилларининг пасайишини кўрсатса, буларнинг негизида уларнинг жигарда синтетик жараёнлар пасайишидан дарак беради. Бизнинг фикримизча, ушбу патологик занжирда терахлорметан асосий туртки ўрнини бажаради.

Қон ивишининг ички йўли ҳисобланган F VII, V омиллар организмдаги витамин К нинг миқдориға боғлиқдир. Бироқ ПТВ ФҚТВ га қараганда кўпроқ ўзгаради чунки иккинчисида витамин К катта аҳамиятга касб этмайди.

Тадқиқотда фибриногеннинг дастлабки 3-кунида ортиб кетиши эҳтимолий организмдаги токсик яллиғланишнинг оғир кечаётганлигидан далолат беради, чунки фибриноген қон ивишидан ташқари тизимли яллиғланишда ҳам иштирок этиб, яллиғланиш жараёнларида ўткир фаза оқсили ўрнини эгаллаган.

Тромбоцитлар микроагрегацияси вақтининг ошиши ҳам адгезиянинг камайишидан далолат беради, уларнинг асосийлари Виллибранд омили ва Е-селектин бўлиб ҳисобланиб, синтезининг асосий қисми жигарда кечади. Бундан ташқари, иссиқ иқлим таъсиридан организмда сувсизланиш оқибатида тромбоцитлар агрегацияси ортса, бунга тесқари равишда тетрахлорметан таъсиридан тромбоцит юзасидаги рецепторларнинг фаолияти бевосита бузиши мумкин, бунда тромбоцитларда агрегация хусусиятларини пасайтиради.

Шундай қилиб, тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, иссиқ иқлим шароитида кимёвий воситаларнинг токсик таъсирини баҳолашда гемостаз тизими кўрсаткичларини таҳлили ҳам муҳим ўрин тутди.

Қон ивиш ва ивишга қарши омиллар ўртасидаги мувозанатда иссиқ иқлим сезиларли таъсир кўрсатади, яъни тадқиқот аввалида гиперкоагуляцион жараённинг устун бўлиши, тадқиқот динамикасида эса гипокоагуляцион жараёнларга алмашинишини организмда ДВС синдроми ривожланишини янада жадаллаштиради. Бу ўз навбатида ушбу патологияга патогенетик ёндошувда юқоридаги механизмларни албатта назарда тутишни талаб қилади.



4.8-расм. Иссиқ иқлим шароитида кечувчи тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит динамикасида жигардаги тузилмавий бузилишини даражаси ҳамда организмда жигар комаси ривожланиш механизми занжири

Иссиқ иқлим шароитида кечувчи тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит динамикасида жигардаги юзага келадиган цитолитик жараёнларини юзага келишини баҳолаш учун биокимёвий маркерлар миқдорининг меъёрга нисбатан ортиши, гепатоцитларида юзага келадиган эркин радикалли шикастланишда липидларнинг перикисли оксидланиши ва антиоксидант тизимнинг нисбатининг ўзгариши, гипокоагуляцион жараёнлар жигардаги тузилмавий бузилишини даражаси ҳамда организмда жигар комаси ривожланиши механизми занжирининг ўрни асосланди.

ХУЛОСАЛАР

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигардаги цитолитик жараёнлар баҳоланганда тадқиқотнинг 7-кунида яққол намоён бўлганлиги кузатилиб, бу ундаги ЛПО/АОХ тизими номутаносиблиги билан изоҳланади.

Иссиқ иқлим шароитида тажрибавий тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда коагуляцион гемостаз тизими параметрлари баҳоланганда тадқиқот аввали (3-кунигача) да гиперкоагуляцион жараённинг устунлиги, сўнгра гипокоагуляцион жараёнларга алмашиниши билан кузатилди.

Тажрибавий иссиқ иқлим шароитида тетрахлорметанли ўткир токсик гепатитда жигар комасига олиб келувчи патогенетик алгоритм ўрнатилди ҳамда ушбу алгоритмда иссиқ иқлимнинг роли қиёсий баҳоланиб уни коррекция қилиш учун қўшимча чора-тадбирлар зарурлиги кўрсатиб берилди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Ахмадеев А. Р. и др. Морфологические изменения печени при коррекции тажрибавийного токсического гепатита s-аденозилметионином// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.-2022.- №89.- С. 28-31
2. Алексеева Л. А. и др. Нейромедиаторный статус селезенки крыс при воздействии иммуномодулятора в условиях тажрибавийного токсического гепатита //Морфологические ведомости. – 2010. – №. 2. – С. 80-83.
3. Азонов Д. А. и др. Антитоксические и антиоксидантные свойства эфирного масла можжевельника зеравшанского при токсическом гепатите //Наука и мир. – 2020. – Т. 2. – №. 8. – С. 59-63.
4. Ахмадалиев Н. Н. и др. Оценка показателей фибронектина и альфа-1-кислый гликопротеина при хронической заболеваниях печени //The theory of recent scientific research in the field of pedagogy. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 144-147.
5. Байматов Н. В. Коррекция морфофункциональных нарушений печени в комплексном хирургическом лечении ее токсических поражений //Байматов НВ-Уфа. – 2007.
6. Байгильдин С. С. и др. Морфология печени крыс через 72 часа после воздействия тетрахлорметана //Медицина труда и экология человека. – 2018. – №. 4 (16). – С. 143-149.
7. Бакиров А.Б. Сравнительный анализ гепатопротекторной активности оксиметилурацила и карсила при поражении печени промышленными токсикантами / А.Б. Бакиров, В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина // Гигиена труда и медицинская экология. – 2014. – Т. 44, № 3. – С. 53-59.
8. Банзаракшеев В. Г., Ажунова Т. А. Влияние комплексного растительного средства на течение тажрибавийного токсического гепатита //Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №. 2. – С. 79-81.
9. Басова И. Н. и др. Исследование действия полипренольного

препарата" Ропрен" на активность бутирилхолинэстеразы и моноаминоксидазы в различных органах у крыс при тетрахлорметановой модельной системе острого токсического гепатита //Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2015. – №. 3 (27). – С. 48-53.

10. Белогузов И. И., Ефремова А. А. Морфофункциональные особенности печени и тонкой кишки под влиянием глютенa в условиях тажрибавийного токсического гепатита CCl₄ //Основные проблемы в современной медицине. – 2015. – С. 160-164.

11. Бердина Е.Л. и др. Фармакотерапевтические свойства инфузионного раствора реогемин при коррекцИ тажрибавийного токсического гепатита у крыс //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. S1. – С. 13-13.

12. Бобоева Р. Р. Определение влияния рутана на биотрансформацию и глюкуронирование лекарственных средств на модели острого токсического гепатита //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 1. – С. 227-231.

13. Бобоева Р.Р. Оценка влияния силибора и рутана на желчевыделительную активность печени при тажрибавийном остром гепатите //Scientific progress. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 88-93.

14. Бойко Л., Фира Л., Лихацкий П. Использование мексидола в условиях токсического поражения крыс тетрахлорметаном и карбофосом //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2015. – №. 3 (84). – С. 79-84.

15. Большухин С. Ю. и др. Влияние тетрахлорметана на состояние процессов липопероксидацИ крови и печени крыс //Биорадикалы и антиоксиданты. – 2014. – Т. 1. – №. 1. – С. 59-66.

16. Булекбаева Л. Э. и др. Кровоснабжение печени и клеточный состав крови и лимфы при тажрибавийном токсическом гепатите //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №. 4-4. – С. 724-726.

17. Быков И. М. и др. Оценка степени выраженности метаболических

нарушений в крови при тажрибавийном токсическом гепатите и разработка путей их коррекцII //Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №. 3. – С. 21-26.

18. Волчек В.С. и др. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцированII тажрибавийного цирроза печени у кроликов и крыс //Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – №. 11-6. – С. 124-128.

19. Гулиева Н.Т. и др. Морфофункциональные особенности печени на фоне воспроизведенного токсического гепатита. Коррекция патологII новым фитогепатопротектором //Медицинские новости. – 2019. – №. 3 (294). – С. 64-67.

20. Джафарова Р.Э., Зульфугарова М. Б., Джавадова Г. Ч. Исследование действия экстрактов цветков, листьев и плодов бузины черной на функциональное состояние печени на фоне тажрибавийной модели токсического гепатита //Вестник Российской военно-медицинской академII. – 2017. – №. 1. – С. 124-128.

21. Джигоев И.Г. и др. Влияние гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды на функцII печени при тажрибавийном токсическом гепатите //Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 4. – С. 251-251.

22. Демченко Г.А. и др. Функциональные особенности лимфатической системы при тажрибавийном токсическом гепатите //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №. 8. – С. 112-112.

23. Домашенко О.Н. и др. Случай острой печеночной энцефалопатII у пациентки с вирусным гепатитом Е С благоприятным исходом //Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3. – №. 1. – С. 99-102.

24. Евсеенко Д.А., Дундаров З. А., Надыров Э. А. Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с тажрибавийным циррозом печени //Проблемы здоровья и экологII. – 2023. –

Т. 20. – №. 1. – С. 91-100.

25. Ерютин А. В. и др. Сравнительный анализ токсического гепатита, вызванного внутрижелудочным и интраперитонеальным введением раствора тетрахлорметана //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2016. – №. Спецвыпуск. – С. 8.

26. Жлоба, Н. Н. Водно-этанольный экстракт *Hericium erinaceus* как гепатопротектор при комбинированном действии тетрахлорметана и ионизирующего излучения на крыс // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. XII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 8 окт. 2020 г. : в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2020. – Т. 5. – С. 27–28.

27. Изменение показателей периферической крови белых крыс при остром токсическом гепатите на фоне введения водных экстрактов трав *Symborogon proximus*, *Acacia nilotica* и *Trigonella foenumgraecum* //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 168-174.

28. Каримова Г.А., Азизова С.С., Абдусаматов А.А., Зияева Ш.Т. Токсик гепатитда дармонал ва фитин бирикмаларининг жигардаги гликоген ва сут кислотаси микдори таъсири // Узбекистон тиббиёт журнали - Ташкент, 2010.-№ 2,-Б.92-94.

29. Каримов Р. Н., Зияева Ш. Т., Мирзаахмедова К. Т. Влияние фитата кобальта, фитата магния и силибора на состав липидов сыворотки крови при тажрибавийном гепатите //in Library. – 2020. – Т. 20. – №. 1. – С. 122-127.

30. Каримова Г. А., Аминов С. Д., Маль Г. С. Влияние биологически активного вещества Дармонала и соединений фитина на функциональное состояние печени при тажрибавийном гепатите, вызванном парацетамолом //Тажрибавийная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №. 11. – С. 211-215.

31. Кривоколыско Б.С. и др. Оценка биохимических показателей крови

крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом после фармакокоррекции частично гидрированными пиридинами //Актуальные вопросы медицинской науки. – 2019. – С. 314-314.

32. Кривоколыско Б. С. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на органомерические показатели печени крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом //Морфологический альманах имени ВГ Ковешникова. – 2019. – Т. 17. – №. 2. – С. 29-33.

33. Курманова Е.Н. и др. Гепатопротекторное действие экстракта репешка обыкновенного при тажрибавийном тетрахлорметановом гепатите //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 37-41.

34. Кушнерова Н.Ф. и др. Гепатопротекторные свойства изофлавоноидов из корней *Maackia amurensis* при тажрибавийном поражении печени четыреххлористым углеродом //Тажрибавийная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – №. 2. – С. 26-30.

35. Лупанова И. А. и др. Изучение гепатопротекторной активности топинамбура травы экстракта сухого на модели токсического гепатита у крыс //Патологическая физиология и тажрибавийная терапия. – 2022. – Т. 66. – №. 4. – С. 138-142.

36. Лызикив А.Н. и др. Модель токсического поражения печени у кроликов //Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №. 2 (44). – С. 45-50.

37. Мавланов Ш. Р. и др. Токсикологическая оценка и изучение холеретического действия "лесбохол" при тажрибавийном остром гепатите //Национальная ассоциация ученых. – 2015. – №. 4-4 (9). – С. 71-73.

38. Медетханов Ф. А., Галимзянов И. Г., Никитина Е. А. Изучение гепатопротекторных свойств нормотрофина на модели острого токсического гепатита у крыс //Advances in Agricultural and Biological Sciences. – 2016. – Т. 2. – №. 5. – С. 5-12.

39. Мирзакаримова Д.Б., Абдукодиров Ш. Т. Биохимических и

морфологические проявления поражений печени при лечении токсического гепатита //Экономика и социум. – 2022. – №. 3-1 (94). – С. 363-366.

40. Мирзакаримова Д.Б., Юлдашев Я. М. Изменения лабораторных данных при лечении токсического гепатита //Re-health journal. – 2022. – №. 2 (14). – С. 13-15.

41. Морокова О.В., Григорьев Д.А. Сравнительный анализ тажрибавийных моделей токсического гепатита лабораторных животных //Молодёжь XXI века: шаг в будущее. – 2021. – С. 505-506.

42. Мусаева Д.М. и др. Антиоксидантная коррекция фармакометаболизирующей функции печени при тажрибавийном токсическом гепатите //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 14-1 (92). – С. 63-70.

43. Мусаева Д.М., Кличова Ф. К., Очилова Г. С. Влияние ГАМК-миметиков на фармакодинамику этаминала натрия при тажрибавийном токсическом гепатите //Научный журнал. – 2018. – №. 8 (31). – С. 44-46.

44. Мусаева Д. М., Самадов Б. Ш., Очилова Г. С. Гепатопротекторное влияние фенobarбитала при тажрибавийном токсическом гепатите //Ліки-людиш. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: міжк. конф.(Харьков, 12-13 марта, 2020). – 2020. – Т. 1. – С. 341-344.

45. Мухаммадиева Г. Ф. и др. Экспрессия гена hmx1 в печени крыс с тажрибавийным тетрахлорметановым гепатитом и ее изменение под влиянием гепатопротекторов //Токсикологический вестник. – 2019. – №. 6 (159). – С. 45-49.

46. Мышкин В. А. и др. Тажрибавийная оценка производных пириимидина на моделях токсического поражения печени: обзор //Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №. 3. – С. 88-98.

47. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Габдрахманова И.Д. Защита печени оксиметилурацилом и производными янтарной кислоты при воздействии в эксперименте тетрахлорметана. //Патологическая физиология и тажрибавийная терапия.

2017; 61 (3): 97-102.

48. Мязин Р. Г. и др. Фармакологическая коррекция тажрибавийного острого токсического гепатита //Журнал анатомII и гистопатологII. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 49-54.

49. Новгородская Я. И. и др. Способ моделирования тажрибавийного тиоацетамидного поражения печени у крыс //Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – С. 90-95.

50. Огурцов Ю. А., Назарова Л. Е. Влияние новых производных коричной кислоты на антитоксическую и экскреторную функцию печени с тажрибавийным токсическим гепатитом //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2006. – №. S23. – С. 76-77.

51. Перетягин С. П., Большухин С. Ю., Мартусевич А. К. Тажрибавийная токсикология тетрахлорметана: оценка влияния на систему липопероксидацII //Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – №. 3. – С. 55-59.

52. Позднякова А. Ю. и др. Особенности влияния жидкого экстракта пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) на процессы желчеобразования и желчеотделения в условиях субхронического гепатита у крыс. – 2018.

53. Прохорова Т. М. и др. Гепатопротекторное действие Оксиметилурацила при тажрибавийном токсическом гепатите //Аграрная наука. – 2021. – №. 4. – С. 17-20.

54. Пугатина А. Е. Моделирование токсического поражения печени на кроликах //Студенчество РоссII: век XXI. – 2019. – С. 429-439.

55. Раджабов Ф.Ф., Шахматов А. Н., Худойдодов Б. Изменение биохимических показателей крови кроликов при тажрибавийном токсическом гепатите под действием тимодина //Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2015. – №. 3. – С. 51-54.

56. Разумова М.С. и др. Метаболическая активность культуральной жидкости ксеногенных, аллогенных гепатоцитов и фибробластов в условиях

тажрибавийного острого тетрахлорметанового поражения печени //Человек и его здоровье. – 2016. – №. 2. – С. 74-80.

57. Ревякин А. О. и др. Моделирование лекарственного токсического гепатита на крысах //Биомедицина. – 2014. – №. 1. – С. 52-53.

58. Резниченко А.А. Изучение гепатопротекторных свойств гипоксена на модели тажрибавийного токсического гепатита белых крыс //Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. НЭ Баумана. – 2021. – Т. 245. – №. 1. – С. 160-163.

59. Репина Э. Ф. и др. Морфологические изменения в структуре поджелудочной железы тажрибавийных животных при токсическом воздействии и профилактической коррекции //Медицина труда и экология человека. – 2021. – Т. 3. – С. 143-152.

60. Репина Э. Ф. и др. Морфологические особенности гепатопротекторного действия антигипоксантов при остром поражении печени тетрахлорметаном в эксперименте //Токсикологический вестник. – 2019. – №. 1 (154). – С. 43-48.

61. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Тажрибавийная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с карбоновыми кислотами. //Гигиена и санитария. 2019; 98 (9): 1004-1010.

62. Репина Э. Ф., Ахмадеев А. Р., Рыбаков И. Д. Молекулярная генетика в изучении производственно-обусловленных токсических гепатитов //Инновации. Наука. Образование. – 2020. – №. 24. – С. 1862-1867.

63. Рыкало Н. А., Яровенко Л. А. Особенности репаративной регенерации ткани печени у крыс при тажрибавийном тетрахлорметановом и алкогольном гепатите //Патология. – 2015. – №. 1. – С. 84-89.

64. Сафаева Ш. Т. и др. Эффективность камеди смолы Ферулы асафетида в коррекции внешнесекреторной функции печени при остром токсическом гепатите //Sciences of Europe. – 2019. – №. 46-1 (46). – С. 21-23.

65. Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Бессергенева Е.П., Сорокина И.В., Баев Д.С., Глухов Б.М. с соавт. Влияние тритерпеновых производных на общую

численность гепатоцитов в печени крыс с токсическим гепатитом. //Бюллетень тажрибавийной биологII и медицины. 2012; 153 (6): 837-840.

66. Сергеева Я. С., Серебрякова М. Л., Грек О. Р. Изучение экспрессII металлопротеиназ и их ингибиторов при коррекцII тажрибавийного токсического гепатита экстрактами бересты //современные тенденцII в науке: новый взгляд (том 2). – 2015. – С. 69.

67. Сивоконюк О.В., Даниленко А.И. Патоморфологические особенности тимуса тажрибавийных животных при остром токсическом гепатите. – 2010.

68. Скуратов А.Г. и др. Тажрибавийное моделирование токсического повреждения печени //Проблемы здоровья и экологII. – 2011. – №. 4 (30). – С. 27-33.

69. Скуратов А. Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс //Тажрибавийная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №. 9. – С. 37-40.

70. Стаценко М. И. и др. Эффективность действия стимулара при токсическом пораженII печени //Успехи современной науки. – 2016. – Т. 9. – №. 11. – С. 71-74.

71. Стопницкий А. А. и др. Эпидемиология, принципы диагностики и лечения больных с токсическими поражениями печени в республике Узбекистан //Скорая медицинская помощь-2021. – 2021. – С. 79-80.

72. Субботина Т. И. и др. Влияние электромагнитного излучения крайне высокой частоты на особенности патоморфологических изменений печени и почек при тажрибавийном остром токсическом гепатите //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – №. 5. – С. 156-163.

73. Сушко С. Н. и др. Гепатопротекторные свойства спиртовых экстрактов культивируемых базидиальных грибов в тажрибавийной модели токсического гепатита //Успехи медицинской микологII. – 2018. – Т. 19. – С. 237-240.

74. Сыров В. Н. и др. Результаты сравнительного изучения влияния гепалипина и фосфоглива на метаболически-функциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – №. 1. – С. 19-24.

75. Турсунова Н. В. и др. Система монооксигеназ и обмен оксида азота в микросомах печени крыс при токсическом гепатите и воздействии сесквитерпеновых лактонов //Бюллетень тажрибавийной биологии и медицины. – 2021. – Т. 172. – №. 8. – С. 157-161.

76. Убеева И. П. и др. Фармакотерапевтическая эффективность БАД «Байкальский 7» при остром тажрибавийном повреждении печени //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97. – №. 6. – С. 223-226.

77. Усманова З. У., Ходжаева М. А., Азизов Ш. И. К стандартизации травы цикория обыкновенного, произрастающего в Узбекистане //ХАБАРШЫСЫ. 2014 – С. 38.

78. Ферубко Е. В., Даргаева Т. Д., Николаев С. М. Тажрибавийная фармакотерапия токсического гепатита растительным экстрактом //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 22. – №. 6. – С. 3.

79. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Сафаева Ш.Т..Влияние камеди - смолы *Ferula asafoetida* на желчеобразовательную функцию печени при остром токсическом гепатите.//Медицинский журнал Узбекистана.-2020.- №1.-С.42-45.

80. Хасанов Б. Б. Гематологические особенности при токсических гепатитах //Достижения науки и образования. – 2022. – №. 5 (85). – С. 53-59.

81. Холикова О., Азонов Д. А., Ганиев Х. А. Влияние эфирного масла бархатцев мелкоцветковых (*Tagetes Patula*) на некоторые биохимические процессы при токсическом гепатите //Colloquium-journal. – Голопристанський міськрайонний центр зайнятості, 2019. – №. 11 (35). – С.

12-16.

82. Хусейн М. А. А. и др. Сравнительная гепатопротекторная активность *Trigonally foenum-graecum* (семена), *Cymborogon proximus* и *Asacia nilotica* при остром тетрахлорметановом гепатите у крыс //Тажрибавийная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 3 (187). – С. 172-177.

83. Черешнев В. А. и др. Изменение функциональных показателей повреждения печени при тажрибавийном токсическом гепатите и способ их коррекцII //Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12. – №. 4. – С. 785-787.

84. Шарапов В. И. и др. Влияние экстракта из бересты березы на морфофункциональное состояние печени при тажрибавийном токсическом гепатите //Сибирский медицинский вестник. – 2019. – №. 3. – С. 8-12.

85. Шилкина Е. С. Циркадные годовые ритмы функциональных показателей печени в условиях токсической нагрузки у крыс //Тажрибавийная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №. 7 (131). – С. 56-61.

86. Шульгау З. Т. и др. Исследование гепатопротекторных свойств РНК-препарата RN-13 на модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс //Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – №. 3 (33). – С. 58-63.

87. Юнусов А. и др. Применение препаратов при тажрибавийном токсическом поражении печени //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 206-211.

88. Abd-Elhakim YM, Ghoneim MH, Khairy MH, Eissa SA. Single or combined protective and therapeutic impact of taurine and hesperidin on carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in rat. //Environ Sci Pollut Res Int. 2020 Apr;27(12):13180-13193

89. Abdreshov SN, Bulekbayeva LE, Demshenko GA. Lymph flow and contractile activity of mesenteric lymph nodes in rats with toxic hepatitis effects of antioxidants. //Bull Exp Biol Med. 2013 May;155(1):22-5.

90. Ablat N, Ablimit M, Abudoukadier A, Kadeer B, Maihemuti A, Bakewaiyi A, Tuerxun A, Aihemaiti A. Liver protection and hemostatic effects of medicinal plant *Arnebia euchroma* (Royle) I.M.Johnst extract in a rat model.// J Ethnopharmacol. 2023 Jan 10;300:115739
91. Ahsan MR, Islam KM, Bulbul IJ et al. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. //Eur J Sci Res 2009; 37: 302–10.
92. Al-Duais MAH, Al-Awthan YSM. Hepatoprotective effect of costus roots extract against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury in Guinea Pigs.// J Life Sci 2017; 11: 176–84.
93. Atawia RT, Esmat A, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Telmisartan ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. //Environ Toxicol. 2017 Feb;32(2):359-370.
94. Bakdemir M, Çetin E. Hepatoprotective effects of ethyl pyruvate against carbon tetrachloride-induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in rats. //Arch Physiol Biochem. 2021 Aug;127(4):359-366.
95. Bi C, Han W, Yu J, Zhang H, Xing G, Liu Z. Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. //Heliyon. 2023 Apr 20;9(5):e15609
96. Choudhury ST, Das N, Ghosh S et al. Vesicular (liposomal and nanoparticulated) delivery of curcumin: a comparative study on carbon tetrachloride-mediated oxidative hepatocellular damage in rat model.// Int J Nanomedicine 2016; 11: 2179–93.
97. Czech B., Dettmer K., Valletta D., Saugspier M., Koch A., Stevens A.P., Thasler W.E., Muller M., Oefner P.J., Bosserhoff A.K., Hellerbrand C. Expression and function of methylthioadenosine phosphorylase in chronic liver disease. PLoS One. 2013;8(12):e80703–e80717.
98. Czekaj P, Król M, Limanówka Ł, Skubis-Sikora A, Dynamics of Acute Liver Injury in Experimental Models of Hepatotoxicity in the Context of Their Implementation in Preclinical Studies on Stem Cell Therapy. //Front Biosci

(Landmark Ed). 2022 Aug 10;27(8):237.

99. Dai C, Xiao X, Li D, Tun S, Wang Y, Velkov T, Tang S. Chloroquine ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice via the concomitant inhibition of inflammation and induction of apoptosis. //Cell Death Dis. 2018 Nov 26;9(12):1164.

100. Dehpour AR, Yousefi-Manesh H, Noori T, Shirooie S. Evaluation of Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Sumatriptan on Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats. //Drug Res (Stuttg). 2022 Jan;72(1):41-46.

101. Delrue F, Alaux E, Moudjaoui L et al. Optimization of *Arthrospira platensis* (Spirulina) growth: from laboratory scale to pilot scale. //Fermentation 2017; 3: 59–72.

102. El-Desoky GE, Bashandy SA, Alhazza IM et al. Improvement of mercuric chloride-induced testis injuries and sperm quality deteriorations by *Spirulina platensis* in Rats. //PLoS One 2013; 8: e59177.

103. Eshak MG, Hassanane MM, Farag IM et al. Evaluation of protective and therapeutic role of *Moringa oleifera* leaf extract on CCl₄-induced genotoxicity, hemotoxicity and hepatotoxicity in rats. //Int J PharmTech Res 2015; 7: 392–415.

104. Fiaschini N, Mancuso M, Tanori M, Colantoni E. Liver Steatosis and Steatohepatitis Alter Bile Acid Receptors in Brain and Induce Neuroinflammation: A Contribution of Circulating Bile Acids and Blood-Brain Barrier.// Int J Mol Sci. 2022 Nov 17;23(22):14254.

105. Fukumoto K. et al. Excess S-adenosylmethionine inhibits methylation via catabolism to adenine //Communications Biology. – 2022. – T. 5. – №. 1. – C. 1-15.

106. Gargouri M, Soussi A, Akrouti A et al. Ameliorative effects of *Spirulina platensis* against lead-induced nephrotoxicity in newborn rats: modulation of oxidative stress and histopathological changes. //EXCLI J 2018; 1: 215–21.

107. Han Y, Black S, Gong Z. Membrane-delimited signaling and cytosolic

action of MG53 preserve hepatocyte integrity during drug-induced liver injury.// J Hepatol. 2022 Mar;76(3):558-567.

108. Hernández-Aquino E., Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: molecular mechanisms. //World J. Gastroenterol. 2018;24(16):1679–1707.

109. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review.// Ann Surg. 2013 Jan;257(1):27-36.

110. Hsu YJ, Wang CY, Lee MC, Huang CC. Hepatoprotection by Traditional Essence of Ginseng against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Damage.// Nutrients. 2020 Oct 21;12(10):3214

111. Huo X, Meng X, Zhang J, Zhao Y. Hepatoprotective effect of different combinations of 18 α -and 18 β -Glycyrrhizic acid against CCl₄-induced liver injury in rats. //Biomed Pharmacother. 2020 Feb;122:109354

112. Jovanović M, Kovačević M. Lidocaine clearance as pharmacokinetic parameter of metabolic hepatic activity in patients with impaired liver. //J Med Biochem. 2023 Mar 15;42(2):304-310.

113. Kim SM, Song GY, Shim A, Lee JH, Eom CB, Liu C, Yang YM, Seki E. Hyaluronan synthase 2, a target of miR-200c, promotes carbon tetrachloride-induced acute and chronic liver inflammation via regulation of CCL3 and CCL4. //Exp Mol Med. 2022 Jun;54(6):739-752.

114. Kopec AK, Joshi N, Luyendyk JP. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models de-liver. //J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1337-49

115. Krekhovska-Lepiavkob OM, Lokay BA, Yastremska SO, Danchak SV, Mazur LP. Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and it's correction with l-arginin and l-ornitin. //Pol Merkur Lekarski. 2021 Aug 16;49(292):290-294.

116. Leu JI, Murphy ME, George DL. Mechanistic basis for impaired ferroptosis in cells expressing the African-centric S47 variant of p53.// Proc Natl

Acad Sci U S A. 2019 Apr 23;116(17):8390-8396.

117. Li B, Li D, Jing W, Fan J, Dahms HU, Lee SC, Wang L. Biogenic selenium and its hepatoprotective activity. //Sci Rep. 2017 Nov 15;7(1):15627

118. Louvet A., Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment, Nature reviews. //Gastroenterol. Hepatol. 2015;12(4):231–242.

119. Madkour FF, Kamil AEW, Nasr HS. Production and nutritive value of *Spirulina platensis* in reduced cost media. //Egypt J Aquat Res .- 2018; 38: 51–7.

120. Matsubara Y., Kiyohara H., Teratani T., Mikami Y., Kanai T. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. //Neuropharmacology. 2022;205:108915

121. Mazani M, Rezagholizadeh L, Shamsi S, Mahdavi-fard S, Ojarudi M, Salimnejad R, Salimi A. Protection of CCl₄-induced hepatic and renal damage by linalool. //Drug Chem Toxicol. 2022 May;45(3):963-971.

122. McGill MR, Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury. //Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019 May 1;1865(5):1031-1039

123. Miyakawa K. et al. Platelets and protease-activated receptor-4 contribute to acetaminophen-induced liver injury in mice //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2015. – T. 126. – №. 15. – C. 1835-1843.

124. Mohamed NA, Hashem MAM, Alzahrani AM, Abdel-Moneim AM, Abdou HM. Hepatoprotective effect of *Spirulina platensis* against carbon tetrachloride-induced liver injury in male rats.// J Pharm Pharmacol. 2021 Oct 7;73(11):1562-1570

125. Mosca L. et al. Therapeutic potential of the natural compound S-adenosylmethionine as a chemoprotective synergistic agent in breast, and head and neck cancer treatment: Current status of research //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – T. 21. – №. 22. – C. 8547.

126. Munakarmi S., Chand L., Shin H.B., Jang K.Y., Jeong, Y.J. Indole-3-carbinol derivative DIM mitigates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice by inhibiting inflammatory response, apoptosis and regulating oxidative

stress. International journal of molecular sciences. 2020; 21(6): 2048.

127. Obogwu MB, Akindele AJ, Adeyemi OO. Hepatoprotective and in vivo antioxidant activities of the hydroethanolic leaf extract of *Mucuna pruriens* (Fabaceae) in antitubercular drugs and alcohol models. //Chin J Nat Med 2014; 12: 273–83.

128. Ouyang Y. et al. S-adenosylmethionine: a metabolite critical to the regulation of autophagy //Cell proliferation. – 2020. – T. 53. – №. 11. – C. e12891.

129. Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Hernández-Navarro D et al. *Spirulina* (Arthrospira) protects against cadmium-induced teratogenic damage in mice. J Med Food 2015; 14(4): 398–404.

130. Pascale R. M. et al. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma //Medicina. – 2019. – T. 55. – №. 6. – C. 296.

131. Pentón-Rol G, Marín-Prida J, Falcón-Cama V. C-phycocyanin and phycocyanobilin as remyelination therapies for enhancing recovery in multiple sclerosis and ischemic stroke: a preclinical perspective. //Behav Sci (Basel) 2018; 8: 15–31.

132. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. //J Hepatol. 2017 Jan;66(1):212-227.

133. Popoola AB, Ademilusi EO, Adedeji TG, Fasanmade AA. Effect of silymarin on blood coagulation profile and osmotic fragility in carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in male Wistar rats.// Toxicol Rep. 2022 Jun 9;9:1325-1330.

134. Pyne SK, Bhattacharjee P, Srivastav PP. Microalgae (*Spirulina Platensis*) and its bioactive molecules: review. //Indian J Nutr 2017; 4 160–5.

135. Qiao M, Yang J, Zhu Y, Zhao Y, Hu J. Transcriptomics and proteomics analysis of system-level mechanisms in the liver of apigenin-treated fibrotic rats.// Life Sci. 2020 May 1;248:117475.

136. Rašković A, Pavlović N, Kvirgić M, Sudji J, Mitić G, Čapo I, Mikov M.

Effects of pharmaceutical formulations containing thyme on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. //BMC Complement Altern Med. 2015 Dec 18;15:442.

137. Rehman S, Nazar R, Butt AM, Ijaz B, Qamar R. Phytochemical Screening and Protective Effects of *Prunus persica* Seeds Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Injury in Rats. //Curr Pharm Biotechnol. 2022;23(1):158-170.

138. Sagor AT, Chowdhury MR, Tabassum N, Hossain H, Rahman MM, Alam MA. Supplementation of fresh ucche (*Momordica charantia* L. var. *muricata* Willd) prevented oxidative stress, fibrosis and hepatic damage in CCl₄ treated rats. /BMC Complement Altern Med. 2015 Apr 11;15:115.

139. Sekula B., Ruszkowski M., Dauter Z. S-adenosylmethionine synthases in plants: Structural characterization of type I and II isoenzymes from *Arabidopsis thaliana* and *Medicago truncatula* //International journal of biological macromolecules. – 2020. – T. 151. – C. 554-565.

140. Shaban NZ, Aboelsaad AM, Awad D, Abdulmalek SA, Shaban SY. Therapeutic effect of dithiophenolato chitosan nanocomposites against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats.// Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Feb;29(6):8487-8502.

141. Shin E., Jeong S. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. CSH Perspect. Med. 2018;8(9):a31708–a31720

142. Song LJ, Yin XR, Mu SS, Li JH, Gao H, Zhang Y, Dong PP, Mei CJ, Hua ZC. The Differential and Dynamic Progression of Hepatic Inflammation and Immune Responses During Liver Fibrosis Induced by *Schistosoma japonicum* or Carbon Tetrachloride in Mice. //Front Immunol. 2020 Oct 7;11:570524

143. Subramaniam S, Hedayathullah Khan HB, Elumalai N et al. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of whole plant of *Andrographis paniculata* against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. //Comp Clin Path 2015; 24: 1245–51.

144. Terkelsen MK, Bendixen SM, Sorensen GL, Detlefsen S, Dimke H, Ravnskjaer K. Transcriptional dynamics of hepatic sinusoid-associated cells after

liver injury. //Hepatology. 2020 Dec;72(6):2119-2133.

145. Unsal V, Cicek M, Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. //Rev Environ Health. 2020 Sep 25;36(2):279-295

146. Wang M. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells reverse liver damage in a carbon tetrachloride-induced mouse model of chronic liver injury / M. Wang et al. //in vivo.- 2016. - T. 30, №. 3. - C. 187-193.

147. Xiang M, Liu T, Tian C, Ma K, Gou J, Huang R, Li S, Li Q, Xu C, Li L, Lee CH, Zhang Y. Kinsenoside attenuates liver fibro-inflammation by suppressing dendritic cells via the PI3K-AKT-FoxO1 pathway. //Pharmacol Res. 2022 Mar;177

148. Xie S, Qi H, Li Q, Zhang K, Zhang L, Cheng Y, Shen W. Liver injury monitoring, fibrosis staging and inflammation grading using T1rho magnetic resonance imaging: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication.// BMC Gastroenterol. 2020 Jan 15;20(1):14

149. Xie Y, Zhong KB, Hu Y, Xi YL, Guan SX, Xu M, Liver infiltration of multiple immune cells during the process of acute liver injury and repair. //World J Gastroenterol. 2022 Dec 14;28(46):6537-6550.

150. Yu C, Chen P, Miao L, Di G. The Role of the NLRP3 Inflammasome and programmed cell death in acute liver injury.// Int J Mol Sci. 2023 Feb 4;24(4):3067

151. Zheng Y, Cui B, Sun W, Wang S. Potential Crosstalk between Liver and extra-liver organs in mouse models of acute liver injury. //Int J Biol Sci. 2020 Feb 10;16(7):1166-1179.

152. (11111 Axmadaliyev N.N., Djabbarov A.J. Narusheniye trombositaro-sosudistogo zvena sistemi gemostaza pri eksperimentalnom toksicheskom gepatite //Molodej v nauke: Novije argumenti. – 2017. – S. 108-110.)