F-5, F-24 АЛКАЛОИДЛАРИ ВА КОНЪЮГАТЛАРИНИНГ (KV-6, KV-8) CCl_4-ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТОКСИК ГЕПАТИТДА СИЧҚОНЛАР ҚОН ПЛАЗМАСИДА УМУМИЙ БИЛИРУБИН ВА ОҚСИЛ КОНЦЕНТРАЦИЯСИГА ТАЪСИРИ

[1]Абдубокиев Абдували Равшанжон ўғли, [2]Хушматов Шунқор Садуллаевич, [3]Комилов Эсохон Жўраевич, [4]Икрамов Сирожиддин Абдулвоҳид ўғли, [5]Жўракулов Шерзод Ниятқобулович

[1]Наманган давлат университети,
[2]Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги
[3]ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти
[4]University of Business and Science
[5]Академик С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти

Abduvaliabduboqiyev38@gmail.com

Аннотация

Мазкур тадқиқотда F-5, F-24 изохинолин алкалоидлар, уларнинг флавоноидли конъюгатлари – KV-6, KV-8 CCl_4-интоксикацияда қон зардобида умумий билирубин ва оқсил миқдорига сезиларли оптималлаштирувчи таъсирга эга бўлиб, гепатопротектор коэффициенти қийматлари таҳлили асосида, мазкур моддаларнинг гепатопротектор коэффициенти F-24<F-5<KV-8<KV-6 кетма-кетликда динамик ортиш тавсифига эгалиги аниқланган.

Калит сўзлар: *изохинолин алкалоидлар, CCl_4-экспериментал токсик гепатит, умумий билирубин ва оқсил миқдори.*

Abstract

In this study, isoquinoline alkaloids F-5 and F-24, as well as their flavonoid conjugates KV-6 and KV-8, demonstrated a significant optimizing effect on serum total bilirubin and protein levels in CCl_4-induced intoxication. Based on the analysis of hepatoprotective coefficient values, it was determined that these compounds exhibit a dynamic increase in hepatoprotective activity in the following order: F-24<F-5<KV-8<KV-6.

Keywords: *isoquinoline alkaloids, CCl_4-induced experimental toxic hepatitis, total bilirubin, protein content.*

I. КИРИШ

Ҳозирда гепатоксик таъсирга эга 80 000 дан ортиқ агентлар аниқланган бўлиб, тиббиёт амалиётида жигар циррози 30-40% ҳолатларда алкоголизм, 5-7% ҳолатларда турли фармакологик дори воситалари таъсирида юзага келиши аниқланган [Венгеровский, 2002; 25-29-б.].

Гепатопротектор моддалар таъсир механизмлари кенг спектрда тавсифга эга бўлиб, одатда, гепатопротектор моддалар меъёрий физиологик шароитда гепатоцитлар морфо-функционал ҳолатига таъсир кўрсатмайди, турли этиологик тавсифга эга гепатотоксик омиллар таъсири шароитида (гепатоз, цирроз ва

бошқ.) жигарда моддалар алмашинувини меъёрийлаштириши қайд қилинади [Венгеровский, 2002; 25-29-б.].

Жигар касалликлари дунё миқёсида жиддий тиббий-ижтимоий, иқтисодий муаммолардан бири бўлиб, ўз навбатида самарали гепатопротектор дори воситалари янги авлодини яратиш долзарб аҳамиятга эга ҳисобланади. Ушбу нуқтаи назардан, изохинолин алкалоидлар ва уларнинг конъюгатлари истиқболли агентлар сифатида ўрин тутади.

Тадқиқот мақсади – F-5, F-24 алкалоидлар, уларнинг конъюгатларининг (KV-6, KV-8) CCl_4-экспериментал токсик гепатитда сичқонлар қон плазмасида умумий билурибин ва оқсил миқдори ўзгаришига таъсири асосида гепатопротектив фаоллигини таҳлил қилишдан иборат.

II. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ

Тажрибалар 2023-2024 йилда Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Бофизика ва биокимё институти Метаболомика лабораторияси, Наманган давлат университетида амалга оширилди, тадқиқотларда стандарт вивариядa (t=+20±5°C, ҳаво нисбий намлиги 75±10%, ёруғлик режими 12:12 соат) стандарт озуқа/сув билан боқилган, оқ сичқонлардан (♀/♂, m=20,5-26,2 гр.) фойдаланилди [Мирошников ва Макарова, 2021; 63-69-б.].

Тажриба ҳайвонлари билан ишлашда Халқаро тиббий илмий жамиятлар кенгаши (CIOMS – *The council for international organizations of medical sciences*) томонидан ишлаб чиқилган (1985) қоидалар, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтининг Биоэтика бўйича баёни (№BRC/IBB; N44/2024/75-1) талабларига амал қилинди [Мирошников ва Макарова, 2021; 63-69-б.; Абдулхакова ва бошқ., 2025; 59-64-б.].

F-5 (1-(3′-гидрокси- 4′-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид), **F-24** (1-(4′-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин гидрохлорид) изохинолин алкалоидлари, конъюгатлари (**KV-6** – 2-(3,4-дигидроксифенил)-6-((1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-метил)-3,5,7-тригидрокси-4*H*-хромен-4-он, **KV-8** – 2-(3,4-дигидроксифенил)-6-((1-(4-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-метил)-3,5,7-тригидрокси-4*H*-хромен-4-он ЎзР ФА С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти ходимлари томонидан синтез қилинган [Zhurakulov et al., 2015; 57-61-б.; Жўрақулов, 2023; 5-74-б.].

Сичқонларда CCl_4-экспериментал токсик гепатит стандарт услуб ёрдамида, ҳар иккала жинсдаги (♂♀), 2-3 ойлик, оқ зотсиз сичқонлардан фойдаланилди. Тажрибаларда CCl_4 эритмаси (зайтун мойида суюлтирилган) 14 сутка давомида (1, 5, 11-суткада) қорин бўшлиғига (1 мл/кг) инъекция қилиш йўли билан юзага келтирилди [Rafiq et al., 2024; 1-7-б.; Bishnolia et al., 2025; 1-8-б.; Salim et al., 2025; 1-12-б.].

Қон зардоби таркибида умумий билирубин миқдори стандарт услуб ёрдамида таҳлил қилинди [Ронин ва Старобинец, 1989; 320-б.; Удут ва бошқ., 2012; 120-127-б.; Каримова ва бошқ., 2017; 16-19-б.; Al-Zharani et al., 2023; 1-15-б.; Ali, 2025; 156-167-б.].

Умумий билирубин миқдори (мкмоль/л) Jendrassik L., Cleghorn R.A., Grof P. томонидан ишлаб чиқилган услуб асосида, “Cypress Diognostica” (Бельгия) биокимёвий таҳлил реагентлар тўпламидан фойдаланиб, “Agilent Cary 60 Uv-Vis” спектрофотометри (“Agilent Technologies”, АҚШ) ёрдамида, инкубация муҳитида кофеин мавжуд шароитда диазот сульфанил кислота билан конъюгацияланиш реакцияси рангли маҳсулоти спектрофотометрик таҳлилига асосланиб аниқланди. Бунда қон зардоби (0,5 мл) пробиркада кофеин реагенти (1,3,7-триметилксантин) (4 мл) билан 10 минут инкубацион аралаштирилиб, диазореагент (1 мл) қўшилди ва яна 10 минут инкубацияланди, кейин тартрат эритмаси (3 мл) қўшилди, 10 минут инкубациядан кейин λ=598 нм спектрда фотометрик таҳлил қилинди [Jendrassik and Cleghorn, 1936; S1-б.; Jendrassik and Grof, 1938; S81-б.; Burtis et al., 2006; 2448-б.; Thaler et al., 2008; 1-9-б.; Arsul et al., 2011; 228-231-б.; Абрашова ва бошқ., 2013; 116-б.; Эльшафей ва бошқ., 2013; 82-89-б.; Давыдова, 2018; 153-б.; Begum et al., 2022; 1-9-б.].

Қон зардоби таркибида умумий оқсил миқдори стандарт услуб ёрдамида таҳлил қилинди [Ронин ва Старобинец, 1989; 320-б.; Удут ва бошқ., 2012; 120-127-б.; Каримова ва бошқ., 2017; 16-19-б.; Al-Zharani et al., 2023; 1-15-б.; Ali, 2025; 156-167-б.].

Сичқон қон зардобида умумий оқсил миқдори (г/л) “Cypress Diognostica” (Бельгия) биокимёвий таҳлил реагентлар тўпламидан фойдаланиб, “Agilent Cary 60 Uv-Vis” спектрофотометри (“Agilent Technologies”, АҚШ) ёрдамида, биурет услубида – ишқорий муҳитда Ca^{2+} ионининг оқсилда пептид боғ билан реакцияси натижасида ҳосил бўлган кўк-бинафша ранг оптик зичлиги (λ=540) асосида λ=500-560 нм диапазонда спектрофотометрик таҳлил қилинди (калибрлаш эгри чизиғида ранг интенсивлиги оқсил концентрациясига пропорционал) (*2.1*) [Колб ва Камышников, 1982; 336-б.; Камышников, 2009; 896-б.; Ianculov et al., 2010; 5410-5416-б.; Абрашова ва бошқ., 2013; 116-б.; Эльшафей ва бошқ., 2013; 82-89-б.; Давыдова, 2018; 153-б.; Алимходжаева ва бошқ., 2022; 256-б.; Хакимов, 2024; 223-240-б.]:

$$C = \left[\frac{E_{тажриба}}{E_{калибрлаш}}\right] \times 60 \quad (2.1)$$

Бу ерда C – умумий оқсил концентрацияси (г/л), $E_{тажриба}$ – тажриба синов-намунасида оптик зичлик қиймати, $E_{калибрлаш}$ – калибрлаш синов-намунасида оптик зичлик қиймати, 60 – калибрлаш эритмасида умумий оқсил концентрациясини ифодалайди.

Олинган экспериментал натижаларни математик-статистик қайта ишлаш “Microsoft Excel 2007” (Microsoft, АҚШ), OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, АҚШ) махсус дастур пакетлари ёрдамида, стандарт услубларда амалга оширилди [Доспехов, 1985; 347-415-б.; Лакин, 1990; 284-б.].

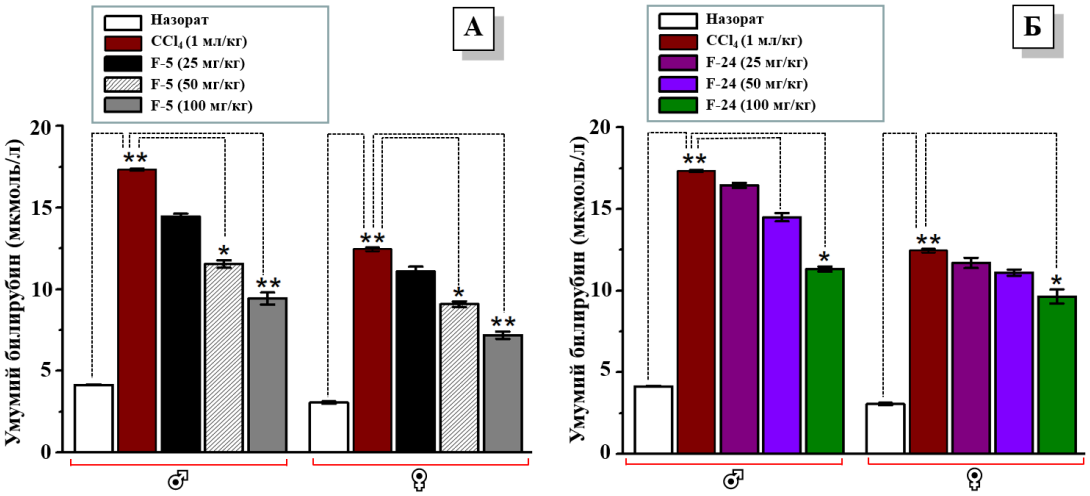
Тадқиқотларда изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатларининг (KV-6, KV-8) **гепатопротектор коэффицент** (*ГК*) қиймати қуйидаги формула (*2.2*) ёрдамида ҳисобланди [Давыдова, 2018; 153-б.]:

$$ГК = \left[1 - \frac{(Т - Н)}{(ПН - Н)}\right] \times 100\% \quad (2.2)$$

Бу ерда *ГК* – гепатопротектор коэффицент (%), *Т* – тажриба (CCl_4+модда), *Н* – назорат (соғлом ҳайвон), *ПН* – патологик назорат (CCl_4) қийматини ифодалайди. Бунда, *ГК* қиймати қанчалик 100% га яқинлашса, модданинг гепатопротектор фаоллик даражаси шунча юқори ҳисобланади.

III. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

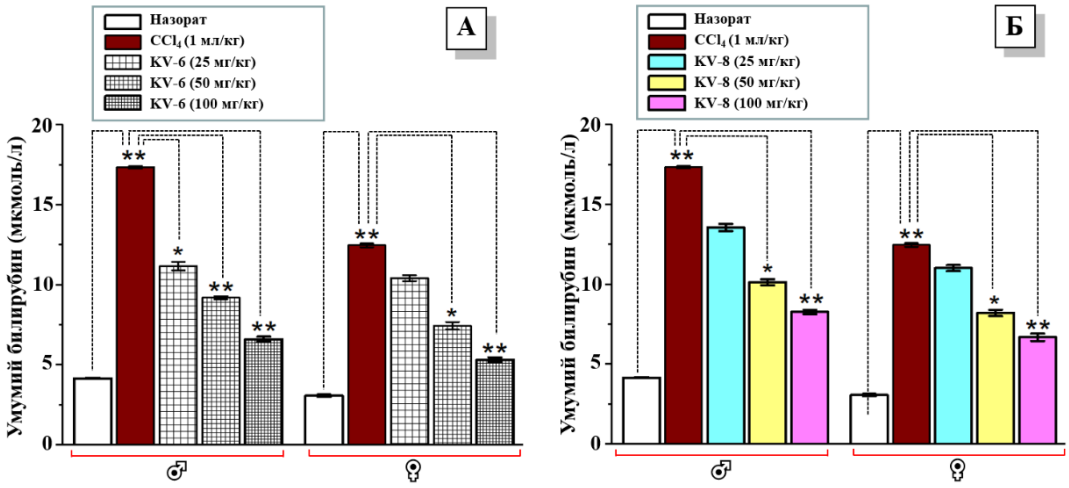
Тажрибаларда изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатлари (KV-6, KV-8) CCl_4-интоксикация шароитида қон зардобида умумий билирубин (мкмоль/л) миқдорига таъсири таҳлил қилинди. Бунда, назорат гуруҳида сичқонлар қон зардобида умумий билирубин миқдори (мкмоль/л) эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 4,15±0,04, 3,06±0,06 мкмоль/л бўлиб, CCl_4-интоксикацияда мос равишда – 17,33±0,09, 12,45±0,13 мкмоль/л га ортиши аниқланди. F-5 изохинолин алкалоиди максимал 100 мг/кг концентрацияда CCl_4-интоксикацияда умумий билирубин (мкмоль/л) миқдорини эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 9,43±0,37, 7,18±0,22 мкмоль/л га камайтириши, F-24 изохинолин алкалоиди (100 мг/кг) учун мазкур кўрсаткич қиймати мос равишда – 11,32±0,15, 9,64±0,43 мкмоль/л бўлиши кузатилди (1А, Б-расм).



1-расм. CCl_4-токсик гепатитда қон зардобида умумий билирубин (мкмоль/л) миқдорига изохинолин алкалоидларининг – F-5 (А), F-24 (Б) таъсири. * – *назоратга нисбатан* $p<0,05$, ** – $p<0,01$ (n=3-4).

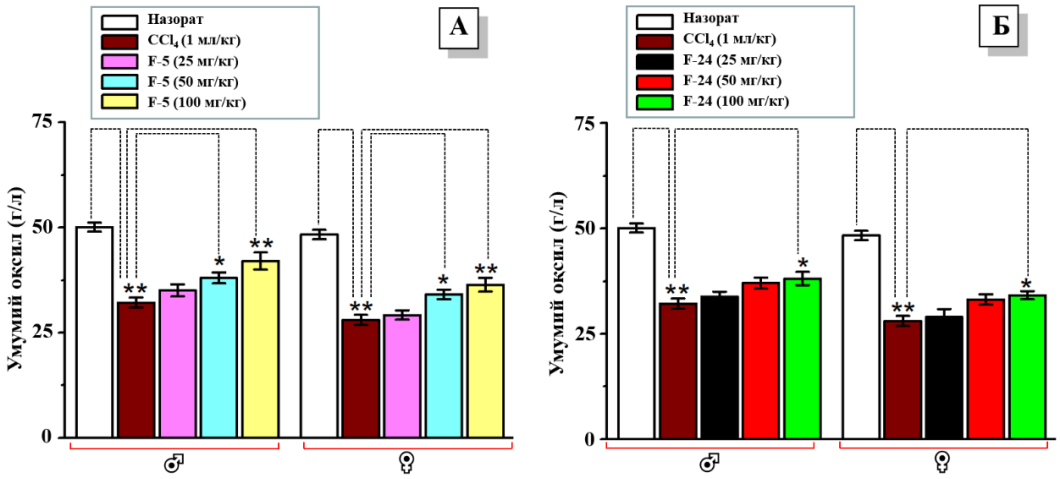
Шунингдек, изохинолин алкалоидлари (F-5, F-24) флавоноидли конъюгатлари – KV-6, KV-8 (100 мг/кг) CCl_4-

интоксикацияда умумий билирубин (мкмоль/л) миқдори сезиларли даражада камайиши, яъни эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 6,58±0,17, 5,30±0,15 мкмоль/л ва 8,26±0,14, 6,67±0,23 мкмоль/л ни ташкил қилиши аниқланди (2А, Б-расм).



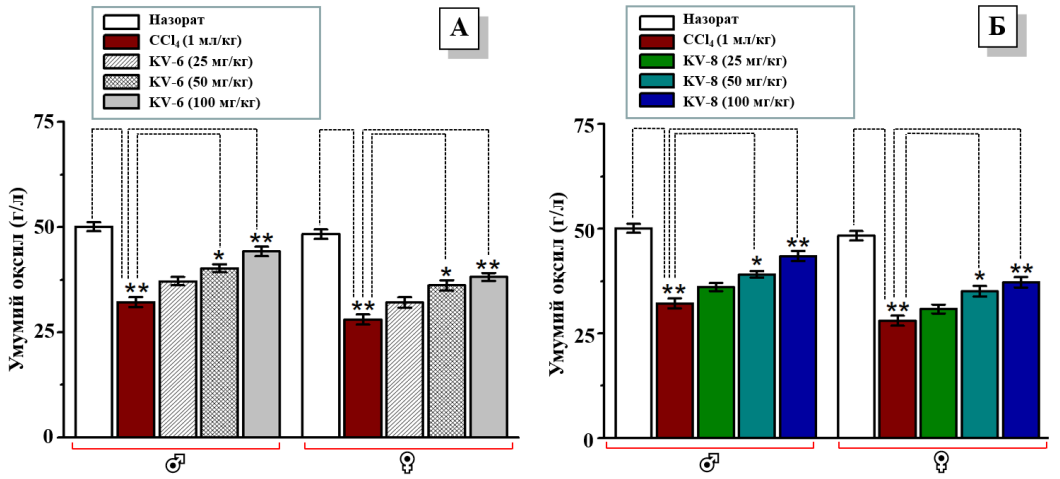
2-расм. CCl_4-токсик гепатитда қон зардобида умумий билирубин (мкмоль/л) миқдорига изохинолин алкалоидлари (F-5, F-24) флавоноидли конъюгатларининг – KV-6 (А), KV-8 (Б) таъсири. * – *назоратга нисбатан* $p<0,05$, ** – $p<0,01$ (n=3-4).

Навбатдаги тажрибаларда изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатлари (KV-6, KV-8) CCl_4-интоксикация шароитида қон зардобида умумий оқсил (г/л) миқдорига таъсири таҳлил қилинди. Назорат гуруҳида сичқонларда қон зардобида умумий оқсил (г/л) миқдори эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 50,15±1,06, 48,36±2,14 г/л бўлиб, CCl_4-интоксикацияда мос равишда – 32,20±1,18, 28,05±1,22 г/л га тенг бўлиши (камайиши) қайд қилинди. Бунда F-5 изохинолин алкалоиди максимал 100 мг/кг концентрацияда CCl_4-интоксикацияда умумий оқсил (г/л) миқдорини эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 42,06±2,04, 36,44±1,63 г/л га тенг бўлиши (ортиши) аниқланди, F-24 изохинолин алкалоиди (100 мг/кг) учун мазкур кўрсаткич қиймати мос равишда – 38,14±1,55, 34,18±0,97 г/л бўлиши кузатилди (3А, Б-расм).



3-расм. CCl_4-токсик гепатитда қон зардобида умумий оқсил (г/л) миқдорига изохинолин алкалоидларининг – F-5 (А), F-24 (Б) таъсири. * – *назоратга нисбатан p<0,05,* ** – *p<0,01* (*n*=3-4).

Изохинолин алкалоидлари (F-5, F-24) флавоноидли конъюгатлари – KV-6, KV-8 (100 мг/кг) CCl_4-интоксикацияда умумий оқсил (г/л) миқдори сезиларли даражада ортиши, яъни эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 44,26±1,13, 38,17±0,95 ва 43,52±1,18, 37,23±1,25 г/л ни ташкил қилиши аниқланди (4А, Б-расм).



4-расм. CCl_4-токсик гепатитда қон зардобида умумий оқсил (г/л) миқдорига изохинолин алкалоидлари (F-5, F-24) флавоноидли конъюгатларининг – KV-6 (А), KV-8 (Б) таъсири. * – *назоратга нисбатан p<0,05,* ** – *p<0,01* (*n*=3-4).

Билирубин – одатда, гепатоцитлар (*Купфер ҳужайралари*), талоқда ретикуло-эндотелиал тизимда эритроцит (гемоглобин), миоглобин, цитохром ва гем-тутувчи ферментлар асосида синтезланади (физиологик меъёр ҳолатида қонда умумий билирубин миқдори 3,4-17,1 мкмоль/л жигар касалликларида 160 мкмоль/л гача ортиши қайд қилинади), билирубин ортиши даражаси гепатоцитларда некроз даражасини ифодалайди [Абрашова ва бошқ., 2013; 116-б.;

Mondal et al., 2022; 1013-1022-б.; Кишкун ва Беганская, 2023; 624-б.].

Сичқон қон зардобида билирубин миқдори ўртача 0,89 мг/дл (миллиграмм/децилитр) бўлиб, билирубин M_r=584,68 г/моль, қон зичлиги ρ=1060 г/л асосида, 0,89×17,1=15,2 мкмоль/л, умумий оқсил эркак ва урғочи сичқонларда мос равишда ўртача – 50 г/л, 49,8 г/л, жигар гомогенатида гликоген ўртача 10,27 мг/г га тенг [Плотникова ва бошқ., 2011; 321-327-б.; McClure, 2017; 565-590-б.].

Организмда гипербилирубинемия турли патологик ҳолатларни юзага келтириши қайд қилинган бўлиб, гепатоксикологик таҳлилларда (айниқса, сичқонларда) муҳим диагностик-таҳлилий индикатор сифатида ўрин тутади [Sist et al., 2023; 1-24-б.; Chen et al., 2025; 1873-1881-б.].

Қон плазмасидаги **умумий оқсиллар** гепатоцитлар ва ретикуло-эндотелий ҳужайраларида синтезланади ва гепатопатогенез жараёнида муҳим диагностик кўрсаткич ҳисобланади (физиологик меъёр ҳолатида одамда 65-85 г/л), шунингдек гепатопатологияларда гипопротеинемия – яққол ифодаланувчи индикатор сифатида ўрин тутади [Абрашова ва бошқ., 2013; 116-б.; Mondal et al., 2022; 1013-1022-б.; Кишкун ва Беганская, 2023; 624-б.].

CCl_4-интоксикация шароитида яллиғланиш жараёни активацияси, умумий оқсил ва гликоген миқдори камайиши гепатоцитларда мазкур жараёнда иштирок этувчи ферментлар фаоллиги бузилиши, функционал фаоллик сусайиши, углевод алмашинуви бузилиши билан изоҳланади [Hickenbottom and Hornbrook, 1971; 383-394-б.; Parker et al., 1993; 83-109-б.; Ryckman et al., 2013; 3233-3242-б.; Эльшафей ва бошқ., 2013; 82-89-б.; Честнова, 2016; 3-23-б.; Liu et al., 2025; 1-18-б.].

CCl_4-гепатоксик таъсир шароитида қонда умумий оқсиллар миқдори камайиши биосинтез жараёни (мазкур жараёнда иштирок этувчи ферментлар, тРНК фаоллиги структура-функционал блокадаси) сусайиши билан изоҳланади [Smuckler et al., 1962; 55-72-б.; Li et al., 2010; 3950-3956-б.].

Шундай қилиб, олинган экспериментал натижалар таҳлили асосида, изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатлари (KV-6, KV-8) CCl_4-интоксикация шароитида умумий билирубин ва оқсил миқдорини сезиларли даражада оптималлаштириши қайд қилинди.

Навбатдаги тажрибаларда умумий билирубин, умумий оқсил миқдори ўзгариши асосида изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатларининг (KV-6, KV-8) **гепатопротектор коэффицент** қийматлари ҳисобланди (1-жадвал).

1-жадвал

CCl_4-токсик гепатитда қон зардобида умумий билирубин, умумий оқсил миқдорига изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатлари (KV-6, KV-8) таъсири ($M\pm m$)

T/p	Кўрсаткич	♂/♀	Назорат гуруҳи	CCl_4	Модда концентрацияси (100 мг/кг)			
					F-5	F-24	KV-6	KV-8
Қон зардобида								
1.	Умумий билирубин (мкмоль/л)	♂	4,15±0,04	17,33±0,09	9,43±0,37**	11,32±0,15*	6,58±0,17**	8,26±0,14**
		♀	3,06±0,06	12,45±0,13	7,18±0,22**	9,64±0,43*	5,30±0,15**	6,67±0,23**
2.	Умумий оқсил (г/л)	♂	50,15±1,06	32,20±1,18	42,06±2,04**	38,14±1,55*	44,26±1,13**	43,52±1,18**
		♀	48,36±2,14	28,05±1,22	36,44±1,63**	34,18±0,97*	38,17±0,95**	37,23±1,25**

Изоҳ: * – *назоратга нисбатан* $p<0,05$, ** – $p<0,01$ (n=3-4).

Таҳлил қилинган кўрсаткичлар (қон зардобида умумий билирубин, умумий оқсил миқдори) қийматлари асосида изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатларининг (KV-6, KV-8) гепатопротектор коэффициенти қийматлари қуйидаги жадвалда келтирилган (2-жадвал).

2-жадвал

Умумий билирубин, умумий оқсил миқдори асосида изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатларининг (KV-6, KV-8) гепатопротектор коэффицент қийматлари

T/p	Кўрсаткич	♂/♀	Назорат гуруҳи	CCl_4	Гепатопротектор коэффицент (%)			
					F-5	F-24	KV-6	KV-8
Қон зардобида								
3.	Умумий билирубин (мкмоль/л)	♂	4,15±0,04	17,33±0,09	60	46	**82**	69
		♀	3,06±0,06	12,45±0,13	56	30	**76**	62
4.	Умумий оқсил (г/л)	♂	50,15±1,06	32,20±1,18	55	33	**67**	63
		♀	48,36±1,12	28,05±1,22	41	30	**50**	45

Таҳлил қилинган кўрсаткичларнинг назорат, CCl_4 ёрдамида юзага келтирилган токсик гепататит шароитида ҳамда изохинолин алкалоидлар (F-5, F-24) ва уларнинг флавоноидли конъюгатларининг (KV-6, KV-8) 100 мг/кг концентрацияда таъсири қийматлари таҳлили асосида, мазкур моддаларнинг гепатопротектор коэффициенти *F-24→F-5→KV-8→KV-6* кетма-кетликда динамик ортиш тавсифига эгалиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

Шундай қилиб, F-5, F-24 изохинолин алкалоидлар, уларнинг флавоноидли конъюгатлари – KV-6, KV-8 CCl_4-интоксикацияда қон зардобида умумий билирубин ва оқсил миқдорига сезиларли оптималлаштирувчи таъсирга эгалиги аниқланди.

F-5 максимал 100 мг/кг концентрацияда CCl_4-интоксикацияда умумий билирубин миқдорини эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 9,43±0,37, 7,18±0,22 мкмоль/л га камайтириши, F-24 (100 мг/кг) учун мазкур кўрсаткич қиймати мос равишда – 11,32±0,15, 9,64±0,43 мкмоль/л бўлиши қайд қилинди. F-5, F-24 конъюгатлари – KV-6, KV-8 (100 мг/кг) таъсирида CCl_4-интоксикацияда умумий билирубин миқдори эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 6,58±0,17, 5,30±0,15 мкмоль/л ва 8,26±0,14, 6,67±0,23 мкмоль/л ни ташкил қилиши аниқланди.

Шунингдек, F-5, F-24 ва уларнинг конъюгатлари (KV-6, KV-8) CCl_4-интоксикацияда қон зардобида умумий оқсил

миқдорини сезиларли даражада ошириши аниқланди (назоратда умумий оқсил эркак ва урғочи индивидларда мос равишда – 50,15±1,06, 48,36±2,14 г/л, CCl_4-интоксикацияда мос равишда – 32,20±1,18, 28,05±1,22 г/л га тенг).

F-5, F-24 ва уларнинг конъюгатларининг (KV-6, KV-8) гепатопротектор коэффициенти қийматлари таҳлили асосида, мазкур моддаларнинг гепатопротектор коэффициенти *F-24<F-5<KV-8<KV-6* кетма-кетликда динамик ортиш тавсифига эгалиги аниқланди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Ali A.A. Biochemical and Histological Study of Rat Liver Injury Induced by carbon tetrachloride (CCl_4) // Wasit Journal for Pure Sciences. – 2025. – V.4(1). – P.156-167.
2. Al-Zharani M., Mubarak M., Rudayni H.A., Al-Doaiss A.A., Abd-Elwahab M.M., Al-Eissa M.S. Quercetin as a dietary supplementary flavonoid alleviates the oxidative stress induced by lead toxicity in male Wistar rats // Nutrients. – 2023. – V.15(1888). – P.1-15.
3. Arsul V.A., Wagh S.R., Mayee R.V., Hepatoprotective activity of livergen, a polyherbal formulation against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2011. – V.3. – P.228-231.
4. Begum R., Papia S.A., Begum M.M., Wang H., Karim R., Sultana R., Das P.R., Begum T., Islam R., Manwar N., Rahman S. Evaluation of hepatoprotective potential of polyherbal preparations in CCl_4-induced hepatotoxicity in mice // Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences. – 2022(3169500). – P.1-9.
5. Bishnolia M., Yadav P., Singh S.K., Manhar N., Rajput S., Khurana A., Bhatti K.S., Navik U. Methyl donor ameliorates CCl_4-induced liver fibrosis by inhibiting inflammation, and fibrosis through the downregulation of EGFR and DNMT-1 expression // Food and Chemical Toxicology. – 2025. – V.196(115230). – P.1-8.
6. Burtis C.A., Aswood E.R., Bruns D.E. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. – Philadelphia (“W.B. Saunders Co.”), 2006. – 2448 p.
7. Chen M., Beuchee A., Levine E., Storme L., Gascoin G., Hernandez A.I. Model-based characterization of total serum bilirubin dynamics in preterm infants // Pediatric Research. – 2025. – V.97. – P.1873-1881.
8. Hickenbottom R.S., Hornbrook K.R. Effects of carbon tetrachloride on the metabolism of liver glycogen in the rat // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1971. – V.178. – P.383-394.
9. Ianculov I., Botau D., Bordean D.-V., Cucu M., Bolda V., Pruna P. Determination of total proteins in gemotherapeutic preparations with the Folin-Ciocalteu reagent // Rom. Biotechnol. Lett. – 2010. – V.15(4). – P.5410-5416.

10. Jendrassik L., Cleghorn R.A. Photometrische bilirubinbestimmung // Biochem. Z. – 1936. – V.289. – P.S1.
11. Jendrassik L., Grof P. Vereinfachte photometrische methoden zur bestimmung des blutbilirubins // Biochem. Z. – 1938. – V.297. – P.S81.
12. Li X.-W., Zhu R., Li B., Zhou M., Sheng Q.-J., Yang Y.-P., Han N.-Y., Li Z.-Q. Mechanism underlying carbon tetrachloride-inhibited protein synthesis in liver // World J. Gastroenterol. – 2010. – V.21:16(31). – P.3950-3956.
13. Liu H., Zhang Y., Ning S. ScRNA-seq combined with ATAC-seq analysis to explore the metabolic balance mechanism of CCl_4-induced liver inflammatory injury // Front. Immunol. – 2025. – V.16(1600685). – P.1-18.
14. McClure D.E. Clinical pathology and sample collection in the laboratory rodent // Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. – 2017. – V.19:2(3). – P.565-590.
15. Mondal M., Sarkar C., Saha S., Hossain N., Norouzi R., Mubarak M.S., Siyadatpanah A., Wilairatana P., Hossain R., Islam M.T., Coutinho H.D.M. Hepatoprotective activity of Andrographolide possibly through antioxidative defense mechanism in Sprague-Dawley rats // Toxicology Reports. – 2022. – V.9. – P.1013-1022.
16. Parker P.H., Ballew M., Greene H.L. Nutritional management of glycogen storage disease // Annu. Rev. Nutr. – 1993. – V.13. – P.83-109.
17. Rafiq H., Ayaz M., Khan H.A., Iqbal M., Quraish S., Afridi S.G., Khan A., Khan B., Sher A., Siraj F., Shams S. Therapeutic potential of stem cell and melatonin on the reduction of CCl_4-induced liver fibrosis in experimental mice model // Brazilian Journal of Biology. – 2024. – V.84(e253061). – P.1-7-б.
18. Ryckman C., Vandal K., Rouleau P., Talbot M., Tessier P.A. Proinflammatory activities of S100: Proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion // J. Immunol. – 2013. – V.17(6). – P.3233-3242.
19. Salim N.S., Abo El-Maati M.F., Abdelnour S.A., Abdel-Alim M.E. Hepatoprotective activity of *Taraxacum officinale* extract against CCl_4-induced liver injury in rats // Food Bioscience. – 2025. – V.68(106708). – P.1-12.
20. Sist P., Tramer F., Bandiera A., Urbani R., Trampuz R.S., Dolzan V., Passamonti S. Nanoscale bilirubin analysis in translational research and precision medicine by the recombinant protein HUG // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V.24(16289). – P.1-24.
21. Smuckler E.A., Iseri O.A., Benditt E.P. An intracellular defect in protein synthesis induced by carbon tetrachloride // J. Exp. Med. – 1962. – V.1:116(1). – P.55-72.
22. Thaler M., Luppa P.B., Schlebusch H. Bilirubin measurement – an updated survey // Clinical Chemistry and Protein Chemistry. – J. Lab. Med. – 2008. – V.32(1). – P.1-9.
23. Zhurakulov Sh.N., Babkin V.A., Chernyak E.I., Morozov S.V., Grigorev I.A., Levkovich M.G., Vinogradova V.I.

Aminomethylation of 1-aryl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by dihydroquercetin // Chemistry of Natural Compounds. – 2015. – V.51(1). – P.57-61.
24. Абдулхакова Г.В., Комилов Э.Дж., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Махмудов Р.Р., Кенжаева М.Ф. Влияние танинов гексагаллоил-глюкозы и гептагаллоил-глюкозы на АТФ-зависимые калиевые каналы в условиях *in vitro* // “Universum: химия и биология” (Электрон. научн. журн.). – 2025. – №5(131). – С.59-64.
25. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных (Справочник) (Под ред.: проф. Макарова В.Г., Макаровой М.Н.) // СПБ.: Изд-во “Лема”, 2013. – 116 с.
26. Алимходжаева Н.Т., Сулейманова Г.Г., Икрамова З.А., Акбарходжаева Х.Н. Руководство к лабораторным занятиям по медицинской химии (Учебное пособие) // Тошкент (“O‘zkitovsavdonashtiyoti”), 2022. – 256 с.
27. Венгеровский А.И. Фармакологические подходы к регуляции функций печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – №1. – С.25-29.
28. Давыдова В.В. Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (*Coriandrum sativum* L. herba) при токсическом поражении печени // Дисс. ... на соиск. учен. степ. к.фарм.н. – Пятигорск, 2018. – С.153.
29. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (С основами статистической обработки результатов исследований) // Изд-е 5-ое, Москва. – Изд-во “Агропромиздат”, 1985. – С.347-415.
30. Жўрақулов Ш.Н. Тетрагидроизохинолин, хиназолон алкалоидлари, уларнинг ҳосилалари синтези, модификацияси ва биологик фаоллиги // Кимё фанлари доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун тақдим этилган дисс. ... автореферати. – Тошкент, 2023. – 5-74-б.
31. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике // 3-е изд. – Москва. – Изд-во “МЕДпресс-информ”, 2009. – 896 с.
32. Каримова Г.А., Зияева Ш.Т., Калдыбаева А.У. Влияние дармонала на функциональное состояние печени при токсическом гепатите // Научный журнал “Austria-Science”. – 2017. – №7. – С.16-19.
33. Кишкун А.А., Беганская Л.А. Клиническая лабораторная диагностика (Учебник). В 3 т. – 2-е изд., перераб., и доп. // Москва. – Изд-во “ГЭОТАР-Медиа”, 2023. – 624 с.
34. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии // Минск, 1982. – 336 с.
35. Лакин Г.Ф. Биометрия // Москва. – Изд-во “Высшая школа”, 1990. – С.284.

36. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях (Сообщение 4: Мыши) // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – №03. – С.63-69.
37. Плотникова О.М., Евдокимов А.Н., Григорович М.А. Активность печеночных ферментов после введения метилфосфоновой кислоты самцам лабораторных мышей // Вестник ЧГПУ. – 2011. – №7. – С.321-327.
38. Ронин В.С., Старобинец Г.Б. Руководство к практическим занятиям по методом клинических 19 лабораторных исследовании // Москва. – Изд-во “Медицина”, 1989. – 320 с.
39. Удут В.В. Венгеровский А.И., Коршунов Д.А., Каркищенко Н.Н. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на биоэнергетику и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом // Биомедицина. – 2012. – №1. – С.120-127.
40. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Сафаева Ш.Т. Влияние асфервона на билирубин выделительную функцию печени при остром токсическом гепатите различной этиологии // Сборник статей XI межд. научн. конф. молодых ученых и студентов “Перспективы развития биологии, медицины и фармации”. – Казахстанский журнал медицины и фармации. – 2024. – Т.6. – С.223-240.
41. Честнова А.Ю. Содержание и структура гликогена в гепатоцитах нормальной и цирротической печени крысы и человека // Автореферат дисс. ... к.б.н. – Санкт-Петербург, 2016. – С.3-23
42. Эльшафей С.М.А., Абдельрахман А.А., Тухбатова Р.И., Иванова Е.В., Акинина Е.А., Воронкова Ю.Е., Букуру Л.К., Фаттахова А.Н., Алимова Ф.К. Влияние растительных масел *Nigella sativa* и *Salvia officinalis* на биохимические показатели мышей стока CD-1 // Ученые записки Казанского университета. – 2013. – Т.155(3). – С.82-89.