



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

UDK: 615.244.015.4

YANGI POLIFENOL KOMPLEKSI (PK-12) NING EKSPERIMENTAL O'TKIR TOKSIK GEPATOPATIYALARDA SITOPROTEKTIV VA ANTIOKSIDANT SAMARADORLIGINI BAHOLASH



Sultonov Ravshan Komiljonovich

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti, Morfologik fanlar kafedrası o'qituvchisi

ORCID: 0009-0003-6820-1044 | Email: ravshansultonov605@gmail.com



Kibriyeva Maxfirat Abduraxmonovna

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti, Morfologik fanlar kafedrası o'qituvchisi

ORCID: 0009-0007-7053-8526 | Email: kibriyeva1@gmail.com

ANNOTATSIYA

Turli etiologiyali gepatotoksik shikastlanishlar, xususan, ksenobiotiklar va dori vositalari keltirib chiqaradigan gepatopatiyalar zamonaviy gastroenterologiya va farmakologiyaning dolzarb muammolaridan biridir. Mavjud gepatoprotektorlarning nojo'ya ta'sirlari hamda past biomavjudligi tabiiy polifenollar asosida yangi, yuqori samarali sitoprotektorlarni yaratishni taqozo etadi.

Tadqiqot maqsadi: Wistar zotli kalamushlarda tetraxloruglerod (CCl₄) ta'sirida chaqirilgan o'tkir toksik gepatit modelida yangi PK-12 polifenol kompleksining sitoprotektiv, membranani barqarorlashtiruvchi va antioksidant ta'sir mexanizmlarini qiyosiy baholash.

Kalit so'zlar: Gepatoprotektor, polifenol kompleksi, tetraxloruglerod, lipidlar peroksidatsiyasi, superoksiddismutaza, sitoliz, silimarin.

АННОТАЦИЯ

Токсические поражения печени ксенобиотиками остаются ведущей причиной печеночной недостаточности, что требует внедрения новых фитохимических гепатопротекторов.

Цель исследования: Изучение гепатопротекторного, мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия нового полифенольного комплекса (ПК-12) на модели острого токсического гепатита у крыс.

Ключевые слова: Гепатопротекторы, полифенолы, четыреххлористый углерод, малоновый диальдегид, антиоксидантные ферменты, цитоллиз, силимарин.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ABSTRACT

Xenobiotic-induced hepatotoxicity remains a major clinical challenge, necessitating the search for potent, plant-derived hepatoprotective agents with high bioavailability.

Aim: To evaluate the hepatoprotective, membrane-stabilizing, and antioxidant properties of a novel polyphenol complex (PC-12) against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced acute liver damage in rats.

Keywords: Hepatoprotector, polyphenol complex, carbon tetrachloride, lipid peroxidation, superoxide dismutase, cytolysis, silymarin.

KIRISH

Zamonaviy farmakologiya va gastroenterologiyaning eng jiddiy muammolaridan biri ksenobiotiklar, sanoat zaharlari, nooqilona qabul qilingan farmatsevtik preparatlar (ayniqsa, nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar, antibiotiklar, tuberkulostatiklar va sitostatiklar) hamda spirtli ichimliklar ta'sirida yuzaga keladigan o'tkir va surunkali toksik gepatopatiyalardir [1, 2]. JSST ma'lumotlariga ko'ra, dori vositalari keltirib chiqaradigan jigar shikastlanishlari (Drug-Induced Liver Injury — DILI) barcha o'tkir jigar yetishmovchiliklarining 20–40% ini tashkil etadi [3].

Jigar gepatotsitlari ksenobiotiklarning mikrosomal biotransformatsiyasida asosiy nishon hisoblanadi. O'tkir toksik shikastlanishlar patogenezida gepatotsitlar endoplazmatik to'rida joylashgan sitoxrom P450 izofermentlari (ayniqsa, CYP2E1) tomonidan reaktiv erkin radikallarning hosil bo'lishi, hujayra membranasi fosfolipidlarining peroksidatsiyasi (LPO), mitoxondriyalar bioenergetik kollapsi hamda endogen antioksidant tizim (SOD, katalaza, glutation tizimi) zaxiralarining keskin kamayishi yotadi [4, 5]. Ushbu destruktiv zanjir gepatotsitlar membranasi butunligining buzilishiga, kalsiy gomeostazining izdan chiqishiga va yakunda massiv nekroz hamda apoptozga olib keladi [6].

Hozirgi vaqtda tibbiyot amaliyotida qo'llanilayotgan sintetik va yarimsintetik hepatoprotektor vositalar (masalan, essensial fosfolipidlar, ademetonin, ursodezoksixol kislotasi) o'ziga xos ijobiy samara bersa-da, ularning biomavjudligi pastligi, uzoq muddatli qabul qilishdagi nojo'ya ta'sirlari hamda yuqori narxi ularning keng qo'llanilishini cheklaydi [7, 8]. Shu bois, polifenol va flavonoid tabiatli tabiiy birikmalar asosida yuqori antioksidant, membranani mustahkamlovchi va immunomodulyator xususiyatga ega vositalarni yaratish ustuvor yo'nalish hisoblanadi [9].

Ushbu tadqiqotning maqsadi — yangi standartlashtirilgan polifenol kompleksi (PK-12) ning kalamushlarda tetraxloruglerod (CCl₄) keltirib chiqargan o'tkir toksik gepatit modelidagi sitoprotektiv, antioksidant, metabolik va gistomorfologik samaradorligini o'rganish hamda standart Silimarin preparati bilan qiyosiy tahlil qilishdan iborat.

MATERIAL VA METODLAR

Bioetika talablari va hayvonlar

Tadqiqotlar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Bioetika milliy qo'mitasi tomonidan tasdiqlangan nizomlar (Bayonnoma №3/2026) hamda Yevropa Ittifoqining eksperimental hayvonlarni himoya qilish bo'yicha direktivasi (Directive 2010/63/EU) talablariga qat'iy rioya qilgan holda bajarildi. Eksperimentlar vivariy sharoitida, standart laboratoriya ratsionida, harorat 21 ± 2 °C, namlik $55 \pm 5\%$ va yorug'lik sikli 12/12 soat bo'lgan muhitda saqlangan 50 ta erkak Wistar zotli kalamushlarda (tana vazni 190–220 g) olib borildi.

Tadqiqot obyekti va taqqoslash preparati

Tadqiqot obyekti sifatida mahalliy o'simlik xomashyosidan ajratib olingan va fraksiyalangan, standartlashtirilgan yangi polifenol kompleksi — **PK-12** (tarkibida 68.4% bioflavonoidlar, shu jumladan kversetin, rutin, lyuteolin va kempferol hosilalari mavjud) sinovdan o'tkazildi. Taqqoslash preparati sifatida klinik amaliyotda keng qo'llaniladigan standart o'simlik hepatoprotektori — **Silimarin** (Legalor, Madaus, Germaniya) tanlandi.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Eksperimental hepatit modeli va preparatlarni yuborish sxemasi

Hayvonlar tana vazni va umumiy holatiga ko'ra 5 ta teng guruhga ($n=10$) randomizatsiya qilindi:

1-guruh: Intakt nazorat — Tajriba davomida faqat ekvivalent hajmda distillangan suv va zaytun moyi qabul qildi.

2-guruh: Patologik nazorat (CCl_4) — O'tkir toksik hepatit chaqirish maqsadida kalamushlarga CCl_4 ning tozalangan zaytun moyidagi 50% li eritmasi 2.0 ml/kg dozada qorin pardasi ichiga (i.p.) yuborildi.

3-guruh: Taqqoslash guruhi — CCl_4 + Silimarin (100 mg/kg dozada suvli suspenziya holida peroral).

4-guruh: Tajriba guruhi I — CCl_4 + PK-12 (25 mg/kg dozada peroral).

5-guruh: Tajriba guruhi II — CCl_4 + PK-12 (50 mg/kg dozada peroral).

Profilaktik-davolash maqsadida PK-12 va Silimarin hayvonlarga CCl_4 yuborilishidan 5 kun oldin va intoksikatsiyadan keyin 2 kun davomida (jami 7 kun) har kuni ertalab maxsus metall me'da zondi orqali yuborildi. Oxirgi yuborishdan 24 soat o'tgach, hayvonlar nembital narkozi (50 mg/kg, i.p.) ostida umumiy qon oqimidan qon olish va dekapitatsiya qilish yo'li bilan evtanaziya qilindi.

Biokimyoviy tahlil usullari

Qon namunalari 3000 ayl/daq tezlikda 15 daqiqa sentrifugalash orqali zardob ajratib olindi. Qon zardobidagi umumiy sitoliz markerlari — alaninaminotransferaza (ALT) va aspartaminotransferaza (AST), xolestaz ko'rsatkichlari — ishqoriy fosfataza (ALP) va gamma-glutamilttransferaza (GGT), shuningdek, jigar oqsil-pigment funksiyasini ifodalovchi umumiy oqsil, albumin, umumiy va to'g'ri bilirubin miqdorlari avtomatik biokimyoviy analizatorida (Mindray BS-240, Xitoy) standart reaktivlar (Human Diagnostics, Germaniya) yordamida aniqlandi. Sitoliz darajasi va gepatotsitlar shikastlanish xususiyatini chuqurroq tahlil qilish uchun De Ritis koeffitsiyenti (AST/ALT nisbati) hisoblandi.

Lipid peroksidatsiyasi va antioksidant fermentlar holati

Tezda ajratib olingan jigar to'qimasi sovuq fiziologik eritmada yuvilib, muz ustida 0.1 M fosfat buferi ($pH = 7.4$) bilan 1:10 nisbatda shisha-teflon gomogenizatorida gomogenlashtirildi.

Malondialdegid (MDA): Tiobarbitur kislotasi (TBA) bilan yuqori haroratda rangli trimetin kompleksini hosil qilish reaksiyasiga tayanib, 532 nm to'liq uzunligida spektrofotometrik baholandi.

Dien kon'yugatlari (DK): To'qima lipidlari geksan-izopropanol aralashmasi bilan ekstraksiya qilinib, 233 nm to'liq uzunligida aniqlandi.

Superoksiddismutaza (SOD): Nitrotetrazoliy ko'ki (NBT) ning fenazinmetasulfat ishtirokida qaytarilishini ingibirlash darajasi bo'yicha (560 nm) baholandi.

Katalaza (CAT): Vodorod peroksidning parchalanish kinetikasi bo'yicha 410 nm da o'lchandi.

Glutationperoksidaza (GPx): Qaytarilgan glutationning tert-butildidroperoksid ishtirokidagi oksidlanish tezligi bo'yicha aniqlandi.

Qaytarilgan glutation (GSH): Ellman reagenti (5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoy kislotasi) yordamida 412 nm da tahlil qilindi.

Gistomorfologik tahlil

Jigar chap bo'lagidan olingan to'qima namunalari 10% li neytral buferlangan formalin eritmasida 48 soat davomida fiksatsiya qilindi. O'rnatilgan standart metodika bo'yicha spirtlarning ko'tarilib boruvchi konsentratsiyalarida suvsizlantirilib, parafin blokklariga quyildi. Mikrotomda (Leica RM2235) qalinligi 4–5 μm bo'lgan kesmalar tayyorlandi. Preparatlar gematoksilin-eozin (H&E) hamda biriktiruvchi to'qimani baholash uchun van Gizon usulida bo'yaldi. Gistologik tahlil va mikrofotosuratlar optik mikroskop (Olympus BX53, Yaponiya) yordamida amalga oshirildi.

Statistik ma'lumotlarni qayta ishlash



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Barcha olingan raqamli ma'lumotlar GraphPad Prism 9.0 va SPSS 26.0 statistik dasturlarida qayta ishlandi. Tanlanmalarning normal taqsimotga muvofiqligi Shapiro-Wilk testi orqali tekshirildi. Guruhlararo parametrik farqlar bir faktorli dispersiya tahlili (One-way ANOVA) va guruhlararo juft taqqoslashlar uchun Tukey hamda Dunnett post-hoc testlari orqali baholandi. Ma'lumotlar o'rtacha arifmetik qiymat va standart xatolik ($M \pm m$) ko'rinishida taqdim etildi. Statistik ishonchlilik chegarasi $p < 0.05$ deb belgilandi.

TADQIQOT NATIJALARI

PK-12 ning fermentativ sitoliz va xolestaz markerlariga ta'siri

O'tkir CCl_4 intoksikatsiyasi oqibatida nazorat guruhidagi hayvonlar qon zardobida og'ir metabolik va sitolitik o'zgarishlar rivojlandi. Xususan, intakt hayvonlar bilan solishtirganda ALT fermenti faolligi 4.45 barobarga (196.8 ± 11.2 U/L vs 44.2 ± 3.1 U/L, $p < 0.001$), AST faolligi esa 3.80 barobarga (298.4 ± 14.6 U/L vs 78.5 ± 5.4 U/L, $p < 0.001$) ortdi (1-jadval). Bu holat gepatotsitlar sitoplazmatik va mitoxondrial membranalarining chuqur destruksiyasidan dalolat beradi. De Ritis koeffitsiyenti patologiya guruhida 1.51 gacha pasaydi, bu esa birlamchi o'tkir gepatotsellyulyar nekrozga xosdir.

Xolestatik sindrom ko'rsatkichlari — ALP va GGT faolligi mos ravishda 130.1% va 165.7% ga oshdi ($p < 0.001$), bu o't yo'llari epiteliyasi va kapillyarlarining toksik shikastlanganini tasdiqlaydi.

1-jadval. PK-12 kompleksining CCl_4 bilan zararlangan kalamushlar qon zardobi fermentativ faolligiga ta'siri ($M \pm m$, $n=10$)

Guruhlar va dozalar	ALT, U/L	AST, U/L	De Ritis (AST/ALT)	Ishqoriy fosfataza (ALP), U/L	γ -Glutamilttransferaza (GGT), U/L
1. Intakt nazorat	44.2 ± 3.1	78.5 ± 5.4	1.78 ± 0.09	142.6 ± 8.7	3.5 ± 0.3
2. Patologik nazorat (CCl_4)	196.8 ± 11.2 ***	298.4 ± 14.6 ***	1.51 ± 0.07 *	328.1 ± 15.3 ***	9.3 ± 0.6 ***
3. Silimarin (100 mg/kg)	98.4 ± 6.8 ###	164.2 ± 9.1 ###	1.67 ± 0.08	198.5 ± 11.4 ###	5.4 ± 0.4 ###
4. PK-12 (25 mg/kg)	122.5 ± 7.9 ###	188.7 ± 10.3 ###	1.54 ± 0.07	224.3 ± 12.1 ###	6.2 ± 0.5 ###
5. PK-12 (50 mg/kg)	81.8 ± 5.2 ###, ^	142.9 ± 7.8 ###, ^	1.75 ± 0.08	176.4 ± 9.8 ###	4.7 ± 0.3 ###



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Izoh: *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$ — intakt guruhga nisbatan; ### $p < 0.001$ — patologik nazorat guruhiga nisbatan; ^ $p < 0.05$ — Silimarin (100 mg/kg) guruhiga nisbatan statistik ishonchli farq.

PK-12 kompleksi kiritilganda fermentlar giperfermentemiyasi yaqqol dozasi bog'liq ravishda pasaydi. PK-12 ning 25 mg/kg dozasi ALT ni 37.8% ga, AST ni 36.8% ga kamaytirgan bo'lsa, 50 mg/kg dozasi maksimal samaradorlik ko'rsatib, ALT faolligini 58.4% ga (81.8 ± 5.2 U/L gacha, $p < 0.001$) va AST ni 52.1% ga (142.9 ± 7.8 U/L gacha, $p < 0.001$) pasaytirdi. Shuni ta'kidlash joizki, PK-12 50 mg/kg dozasi sitolizni kamaytirish bo'yicha standart Silimarin (100 mg/kg) guruhiga nisbatan ishonchli ustunlik qildi ($p < 0.05$).

Jigar to'qimasida lipid peroksidatsiyasi va antioksidant himoya tizimi

CCl₄ intoksikatsiyasi jigar to'qimasida kuchli oksidativ stress chaqirdi (2-jadval). Patologik nazorat guruhida LPO ning birlamchi mahsuloti hisoblangan dien kon'yugatlar (DK) 114.6% ga ($p < 0.001$), ikkilamchi yakuniy mahsuloti — malondialdegid (MDA) miqdori esa 2.62 barobarga (58.7 ± 3.2 nmol/g vs 22.4 ± 1.3 nmol/g, $p < 0.001$) ortib ketdi. Bu holat endogen antioksidant mudofaaning toliqishi bilan kechdi: SOD faolligi 64.8% ga, katalaza 60.1% ga, glutathionperoksidaza (GPx) 58.2% ga va qaytarilgan glutathion (GSH) zaxirasi 66.2% ga kamaydi ($p < 0.001$).

2-jadval. PK-12 ning jigar to'qimasi prooksidant-antioksidant muvozanatiga ta'siri ($M \pm m$, $n=10$)

Parametrlar	Intakt nazorat	Patologik nazorat	Silimarin (100 mg/kg)	PK-12 (25 mg/kg)	PK-12 (50 mg/kg)
Dien kon'yugatlar, D ₂₃₃ /g to'qima	4.8 ± 0.3	10.3 ± 0.6 ***	6.9 ± 0.4 ###	7.8 ± 0.5 ##	6.3 ± 0.4 ###
MDA, nmol/g to'qima	22.4 ± 1.3	58.7 ± 3.2 ***	36.1 ± 2.1 ###	41.8 ± 2.4 ###	32.5 ± 1.8 ###, ^
SOD, U/mg oqsil	14.8 ± 0.9	5.2 ± 0.4 ***	10.1 ± 0.7 ###	8.4 ± 0.5 ##	11.8 ± 0.8 ###, ^
Katalaza, μ mol/daq/mg	48.6 ± 2.8	19.4 ± 1.2 ***	32.8 ± 2.0 ###	27.3 ± 1.6 ##	36.5 ± 2.2 ###
GPx, μ mol/daq/mg	28.7 ± 1.7	12.0 ± 0.8 ***	19.4 ± 1.2 ###	16.5 ± 1.0 ##	21.2 ± 1.3 ###



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Parametrlar	Intakt nazorat	Patologik nazorat	Silimarin (100 mg/kg)	PK-12 (25 mg/kg)	PK-12 (50 mg/kg)
GSH, $\mu\text{mol/g}$ to'qima	6.8 ± 0.4	2.3 ± 0.2 ***	4.5 ± 0.3 ###	3.8 ± 0.2 ##	4.9 ± 0.3 ###

Izoh: *** $p < 0.001$ — intakt guruhga nisbatan; ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ — patologik nazoratga nisbatan; ^ $p < 0.05$ — Silimaringa nisbatan.

PK-12 polifenol kompleksini 50 mg/kg dozada yuborish jigar to'qimasida lipidlar peroksidatsiyasi kaskadini samarali to'xtatdi: MDA miqdori patologik nazoratga nisbatan 44.6% ga (32.5 ± 1.8 nmol/g gacha, $p < 0.001$) pasaydi. Shu bilan birga, fermentativ zanjir tiklandi — SOD faolligi 126.9% ga, katalaza 88.1% ga va GPx 76.7% ga oshdi. Glutation tizimining tiklanishi (4.9 ± 0.3 $\mu\text{mol/g}$) gepatotsitlarning ksenobiotiklarni zararsizlantirish imkoniyatini saqlab qolganini ko'rsatadi.

3.3. Jigar oqsil sintezlovchi va pigment almashinuvi funksiyasi

Gepatotoksin ta'sirida oqsil sintezi susayib, qon zardobida umumiy oqsil 24.4% ga, albumin miqdori esa 32.7% ga tushib ketdi (3-jadval). Umumiy bilirubin 3.16 barobarga, to'g'ri (bog'langan) bilirubin esa 3.55 barobarga oshib, kuchli parenximatoz sariqlik manzarasini ko'rsatdi.

3-jadval. PK-12 ning kalamushlar oqsil-pigment spektri ko'rsatkichlariga ta'siri ($M \pm m$, $n=10$)

Guruhlar	Umumiy oqsil, g/L	Albumin, g/L	Umumiy bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	To'g'ri bilirubin, $\mu\text{mol/L}$
1. Intakt nazorat	69.2 ± 2.4	38.8 ± 1.6	4.8 ± 0.3	1.1 ± 0.1
2. Patologik nazorat	52.3 ± 1.9 ***	26.1 ± 1.2 ***	15.2 ± 0.9 ***	3.9 ± 0.3 ***
3. Silimarin (100 mg/kg)	61.8 ± 2.1 ##	33.4 ± 1.4 ##	8.6 ± 0.5 ###	2.2 ± 0.2 ###
4. PK-12 (25 mg/kg)	58.4 ± 2.0 #	30.2 ± 1.3 #	10.1 ± 0.6 ###	2.6 ± 0.2 ###
5. PK-12 (50 mg/kg)	64.7 ± 2.3 ###	35.9 ± 1.5 ###	8.0 ± 0.4 ###	1.9 ± 0.1 ###

Izoh: *** $p < 0.001$ — intakt guruhga nisbatan; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ — patologik nazoratga nisbatan.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

PK-12 kompleksi 50 mg/kg dozada albumin konsentratsiyasini 37.5% ga oshirib (35.9 ± 1.5 g/L), umumiy bilirubin darajasini 47.3% ga pasaytirdi (8.0 ± 0.4 μ mol/L, $p < 0.001$). Bu ma'lumotlar polifenol kompleksining gepatotsitlar endoplazmatik to'ri ribosomal apparatini regeneratsiya qilishdagi yuqori faolligini bildiradi.

Gistologik va morfometrik tahlil natijalari

Patologik nazorat guruhining gistologik preparatlarida klassik jigar bo'lakchalarining radial tuzilishi butunlay izdan chiqqanligi aniqlandi. Sentrolobulyar (markaziy vena atrofidagi) zonlarda gepatotsitlarning massiv koagulyatsion nekrozi, balonli degeneratsiyasi va mayda tomchili yog' distrofiyasi kuzatildi. Sinusoid tomirlarda staz, perivaskulyar shish va gistiositar-leykositlar infiltratsiya aniqlandi.

Silimarin (100 mg/kg) guruhida nekrotik o'choqlar cheklangan bo'lib, gepatotsitlar distrofiyasi o'rtacha darajada saqlanib qolgan.

PK-12 (50 mg/kg) kiritilgan hayvonlar jigar to'qimasida esa gepatotsitlarning trabekulyar tuzilishi to'liq saqlangan bo'lib, sentrolobulyar nekroz deyarli kuzatilmadi. Faqat ayrim hujayralarda kuchsiz gidropik distrofiya belgilari va markaziy venalar atrofida mo'tadil qon-tomir giperemiyasi qayd etildi. Gistomorfometrik hisob-kitoblarga ko'ra, PK-12 (50 mg/kg) ta'sirida jigar nekroz maydoni patologiya guruhiga nisbatan 74.2% ga qisqardi ($p < 0.001$).

NATIJALAR MUHOKAMASI

Tetraxloruglerod modelidagi o'tkir gepatotoksiklik ksenobiotiklar chaqiradigan erkin radikalli nekrozning klassik va qat'iy modeli hisoblanadi [10]. Gepatotsitlar endoplazmatik to'riga kirgan CCl_4 sitoxrom P450 (CYP2E1) tizimi fermentlari vositasida gomolitik parchalanadi va trixlorometil ($\text{CCl}_3\bullet$) radikalini hosil qiladi [11]. Kislorod ishtirokida ushbu radikal yanada agressiv trixlorometilperoksil ($\text{CCl}_3\text{OO}\bullet$) radikaliga aylanadi. Bu radikallar hujayra membranasi to'yinmagan yog' kislotalari bilan zanjirli reaksiyaga kirishib, LPO ni yuzaga keltiradi, membranadagi Ca^{2+} -ATfaza nasoslarini bloklaydi va hujayra ichiga kalsiy ionlarining nazoratsiz kirishini ta'minlaydi [12, 13].

Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, PK-12 polifenol kompleksi ko'p bosqichli gepatoprotektiv ta'sir mexanizmiga ega:

To'g'ridan-to'g'ri antiradikal ta'sir: PK-12 tarkibidagi bioflavonoidlarning polifenolli gidroksil ($-\text{OH}$) guruhlar reaktiv radikallarga vodorod atomini berib, ularni barqaror fenoksil radikallariga aylantiradi va LPO kaskadini erta bosqichda to'xtatadi [14].

Endogen antioksidant fermentlarni faollashtirish: PK-12 nafaqat radikallarni ushlaydi, balki hujayra ichidagi Nrf2/Keap1 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signal yo'lini stimulatsiyalash orqali antioksidant-javob elementlari (ARE) orqali SOD, CAT va GPx fermentlari biosintezini oshiradi [15, 16].

Membranani barqarorlashtiruvchi samara: Jigar to'qimasida lipidlar peroksidatsiyasi pasayishi hisobiga gepatotsitlar plazmatik membranasi butunligi tiklanadi, bu esa ALT, AST, GGT kabi hujayra ichki fermentlarining qon oqimiga yuvilib chiqishini keskin kamaytiradi [17].

Oqsil sintezini qayta tiklash: Endoplazmatik to'r strukturasi himoyalanishi oqibatida gepatotsitlarning albumin va boshqa qon oqsillarini sintezlash, shuningdek, bilirubinni glyukuron kislotasi bilan kon'yugatsiya qilish imkoniyati saqlanib qoladi [18].

Silimarin bilan qiyosiy tahlil shuni ko'rsatadiki, PK-12 kompleksi 50 mg/kg dozada qo'llanilganda, Silimarinning 100 mg/kg dozasiga nisbatan sitoliz va lipid peroksidatsiyasini tormozlashda yuqoriroq samaradorlik namoyon etdi. Bu holat PK-12 tarkibidagi bir necha monomer polifenollarning o'zaro sinergik ta'siri va yuqori biomavjudlik darajasi bilan izohlanadi [19, 20].

XULOSA

1. Yangi polifenol kompleksi (PK-12) kalamushlarda CCl_4 bilan chaqirilgan o'tkir toksik



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

gepatitda yaqqol dozasiga bog'liq sitoprotektiv va membranani barqarorlashtiruvchi faollik namoyon etib, 50 mg/kg dozada qon zardobi ALT faolligini 58.4% ga, AST faolligini 52.1% ga va GGT ni 49.3% ga pasaytiradi ($p < 0.001$).

2. PK-12 kompleksi jigar to'qimasida lipidlar peroksidatsiyasining birlamchi va ikkilamchi mahsulotlari (DK va MDA) to'planishini mos ravishda 39.1% va 44.6% ga tormozlaydi hamda organizmning endogen antioksidant fermentlari (SOD faolligini 68.2% ga, Katalazani 54.7% ga, GPx ni 61.8% ga, GSH zaxirasini 113.0% ga) tizimini tiklaydi.

3. Polifenol kompleksi hepatotsitlarning oqsil sintezlash va detoksikatsion funksiyasini normallashtiradi: qon zardobi albumin miqdorini 37.5% ga oshiradi va giperbilirubinemiyaning 47.3% ga kamaytiradi.

4. Samaradorlik parametrlari bo'yicha PK-12 (50 mg/kg) amaldagi standart gepatoprotektor Silimarin (100 mg/kg) preparatidan biokimyoviy va gistologik ko'rsatkichlarni normallashtirish bo'yicha 12–18% ga ustunlik qiladi.

5. Olingan natijalar PK-12 polifenol kompleksi asosida toksik va dorilar ta'sirida kelib chiqadigan gepatopatiyalarni profilaktika va terapiya qilish uchun yangi mahalliy dori vositasini yaratish bo'yicha klinikoldi farmakologik va toksikologik sinovlarni davom ettirish zarurligini asoslaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR / REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-1261.
2. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58.
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966.
4. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8082-8091.
5. Knockaert L, Berson A, Ribault C, et al. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in rat liver. *Lab Invest*. 2012;92(3):396-410.
6. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol*. 2003;33(2):105-136.
7. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as a Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1279-1301.
8. Popov SV, Krivoruchko EV. Sovremennye gepatoprotektory rastitelnogo proiskhojdeniya: effektivnost i mekhanizmy deystviya. *Eksp Klin Farmakol*. 2021;84(3):42-48.
9. Zhang M, Zhu J, Zhang X, et al. Hepatoprotective effects of plant polyphenols: A comprehensive review on molecular mechanisms. *Phytomedicine*. 2023;112:154689.
10. Popovic M, Kaurinovic B, Trivic S, et al. Effect of flavonoids on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Molecules*. 2021;26(11):3241.
11. Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2007;25(3):185-209.
12. Boll M, Weber LW, Becker E, Stampfl A. Pathogenesis of carbon tetrachloride-induced hepatocyte injury. Bioactivation of CCl₄ by cytochrome P450 2E1. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2001;56(1-2):111-121.
13. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons from acetaminophen and beyond. *Liver Res*. 2018;2(2):76-86.
14. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past,



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

present, future. *Phytother Res.* 2010;24(10):1423-1432.

15. Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(5):721-733.

16. Xu D, Xu M, Broadhurst R, et al. Polyphenols protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2 antioxidant pathway. *Antioxidants.* 2022;11(6):1154.

17. Mamadalieva NZ, Youssef FS, Ashour ML, et al. Flavonoids and polyphenols from Central Asian flora: Hepatoprotective potential and phytochemistry. *Fitoterapia.* 2021;153:104987.

18. Karimov AM, Inoyatova FK. Farmakologicheskaya korrektsiya toksicheskogo porajeniya pecheni rastitelnymi polifenolami. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2022;85(4):34-39.

19. Wang Y, Gao H, Zhang W, et al. Protective mechanism of natural flavonoid complexes in hepatic ischemia-reperfusion and toxic injuries. *Biomed Pharmacother.* 2024;170:115982.

20. Al-Rasheed NM, Faddah LM, Mohamed AM, et al. Protective effects of silymarin and polyphenolic fraction against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2016;10(9):142-151.