

УДК 616.72-002.2-003.93

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ФЕНОТИПА ОСТЕОАРТРИТА У КРЫС

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Osteoartrit (OA) keng tarqalgan degenerative qo'shma kasallik bo'lib, ayniqsa postmenopozal ayollarda gormonal holatdagi o'zgarishlar bilan bog'liq.

Tadqiqotning maqsadi estrogen retseptorlarini blokirovka qilishning OA rivojlanishiga ta'sirini o'rganish va eksperimental kalamush modelida xondroitin sulfatning samaradorligini baholash edi.

Material va usullari. Tadqiqotga 26 nafar katta yoshli urg'ochi *Rattus Norvegicus* kalamushlari kiritilgan bo'lib, ular o'ng tizzasiga 0,1 ml 0,1% tripsin eritmasini bir marta bo'g'im ichiga yuborish orqali OA modellashtirishdan o'tkazildi. Gipoestrogenemiyani simulyatsiya qilish uchun eksperimentning 1 va 5 haftalarida og'iz orqali yuborilgan estrogen retseptorlari blokeri, klomifen ishlatilgan. Xondroitin sulfat bilan davolash preparatni 250 g hayvon vazniga 25 mg dozada intraartikulyar yuborish orqali amalga oshirildi.

Natijalar. Tripsinni bo'g'im ichiga yuborish orqali OA ni modellashtirish eksperimentning 30-kuniga kelib aseptik yallig'lanishning rivojlanishiga va xaftaga tushadigan to'qimalarning shikastlanishiga olib keldi. Klomifenni qabul qilish estrogenlarning xondrotsillar va osteoblastlardagi Era va ERb retseptorlari bilan bog'lanishining buzilishiga olib keldi, bu esa xaftaga tushishi va suyak rezorbtitsiyasi jarayonlarining kuchayishiga olib keldi. Klomifenni qabul qiluvchi hayvonlar guruhida ALT darajasining oshishi va ALP darajasining pasayishi kuzatildi, bu suyak to'qimalarida metabolic kasalliklar va osteoblast faolligining pasayishini ko'rsatadi. Xondroitin sulfat bilan davolash vosita faolligi va biokimyoviy belgilarning yaxshilanishiga olib kelmadi. Olingan natijalar tripsinni yuborish orqali kalamushlarda OA ni modellashtirish usulining samaradorligini ko'rsatadi. Estrogen retseptorlari blokadasining ta'siri postmenopozal sharoitda osteoartrit bilan bog'liq jarayonlarning murakkabligini tasdiqlaydi. Xondroitin sulfat samaradorligining yo'qligi osteoartritni davolashda yangi terapevtik yondashuvlarni toppish zarurligini ta'kidlaydi va keying tadqiqotlarni talab qiladi.

Kalit so'zlar: osteoartrit modelini yaratish, tog'ayni degeneratsiyasi, postmenopauza, estrogen retseptorlari.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a prevalent degenerative joint disease, particularly among postmenopausal women, often linked to hormonal changes.

The aim of the study : to investigate the impact of estrogen receptor blockade on OA progression and assess the effectiveness of chondroitin sulfate in an experimental rat model.

Materials and methods. The study involved 26 adult rats, with OA induced by a single intra-articular injection of 0.1 ml of 0.1% trypsin solution into the right knee joint. Hypoestrogenemia was simulated using clomiphene, an estrogen receptor blocker, administered orally during the 1st and 5th weeks of the experiment. Chondroitin sulfate therapy was conducted through intra-articular injections at a dose of 25 mg per 250 g of body weight.

Results: The induction of OA through trypsin injection resulted in aseptic inflammation and cartilage damage by day 30. Clomiphene administration disrupted estrogen binding to ER α and ER β receptors on chondrocytes and osteoblasts, leading to enhanced cartilage degradation and bone resorption. Chondroitin sulfate treatment did not improve motor activity or biochemical markers.

Conclusion. The results obtained demonstrate the effectiveness of trypsin-induced OA modeling in rats and highlight the complex role of estrogen receptor blockade in OA, particularly in a postmenopausal context. The ineffectiveness of chondroitin sulfate underscores the need for novel therapeutic strategies for OA, warranting further investigation.

Keywords: osteoarthritis modeling, cartilage degeneration, postmenopause, estrogen receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это заболевание, характеризующееся комплексными морфологическими, биохимическими, молекулярными и биомеханическими изменениями в хондроцитах и матриксе [15]. Разнообразные и взаимосвязанные факторы, такие как воспаление, деградация хряща, [23, 25] клеточная пролиферация, синтез внеклеточного матрикса и апоптоз, приводят к изменениям не только в гиалиновом хряще, но и в окружающих тканях [13, 14, 18]. Известно, что частота ОА у женщин старше 50 лет почти в два раза выше, чем у мужчин [17], что совпадает с наступлением менопаузы и снижением концентрации эстрадиола. Влияние дефицита эстрогенов на развитие ОА многократно подтверждено в экспериментах на животных [3, 6, 7]. В последние годы исследуется как протективное [11, 12], противовоспалительное и обезболивающее действие эстрогенов, так и их негативное влияние на хрящевой и костный обмен при передозировке [24].

Обнаружение в 1988 году специфических эстрогеновых рецепторов ER α и ER β в остеокластах, остеоцитах, остеобластах, хондроцитах, фибробластах, синовиоцитах и костных эпителиальных клетках подтвердило значимость эстрогенов при ОА, но также усложнило оценку их влияния на костную и хрящевую ткань. Некоторые исследования показали, что преобладание экспрессии ER β над ER α на поверхности хондроцитов коленных и тазобедренных суставов связано с развитием ОА. Вопрос о прямом или опосредованном воздействии эстрогенов на костную ткань требует дальнейшего изучения.

Для лучшего понимания вклада каждого фактора в патогенез ОА [19, 21, 22] выделяют различные фенотипы заболевания [2, 4]. Поэтому в эксперименте важно моделировать фенотип ОА [3, 5], который наиболее точно отражает исследуемый патологический процесс [8, 9, 10].

Целью нашего эксперимента было изучение метаболизма тканей при индуцированном ОА коленного сустава крыс, имитирующем возраст-зависимый ОА у женщин в менопаузе.

В предыдущих исследованиях мы тестировали различные химические агенты для моделирования ОА, чтобы выбрать наиболее оптимальный и воспроизводимый метод. Энзимные индукторы [16] показали наибольшую эффективность и выраженное альтерирующее действие, что было подтверждено гистоморфологическими оценками [20, 26].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для эксперимента было отобрано 26 взрослых (> 6 мес) белых беспородных самок крыс *Rattus Norvegicus* весом 220-250 г. Все самки были абсолютно здоровы [1], рожавшие, не ниже 2 класса (не менее 5 в помете), кожные покровы – чистые, розовые, состояние шерсти – чистая, блестящая, без участков выпадения и изменения цвета. Двигательная актив-

ность – обычная, здоровый аппетит, регулярные болюсы, остро реагируют на запахи, рефлексы в норме, любопытны. Костно-хрящевая система – все коготки целые, зубы в хорошем состоянии, длина тела более 15 см.

За 2 недели до начала эксперимента, все животные были тщательно осмотрены и взвешены. Крысы содержались в стандартных условиях вивария в клетках по 4-5 животных, в хорошо проветриваемых помещениях комнатной температуры при 20°C с 12-часовым циклом день-ночь. Все животные находились на полноценном стандартном рационе питания, количество воды не ограничивалось.

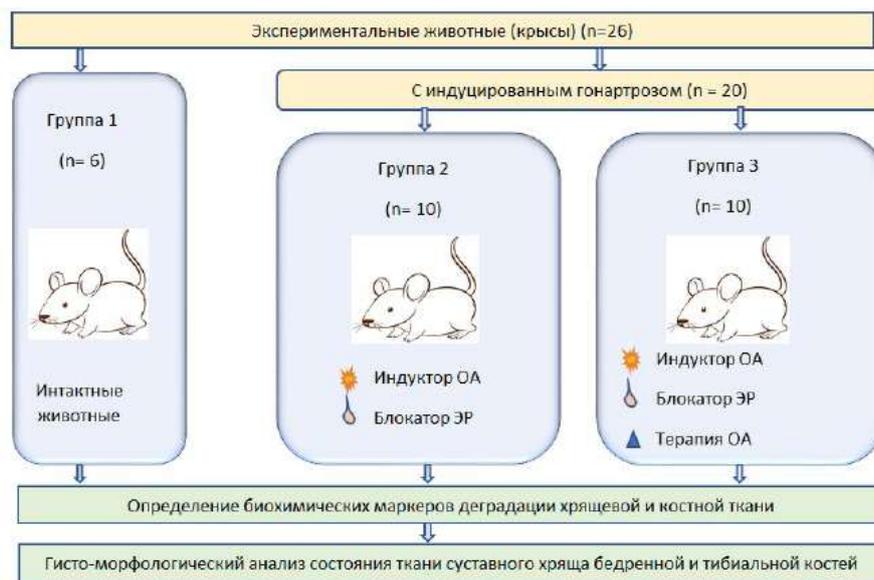
Все манипуляции выполнялись согласно требованиям Этического комитета Узбекистана по работе с лабораторными животными и с соблюдением рекомендаций по гуманному обращению, принятые Международным советом медицинских научных обществ «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных».

Исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). Длительность эксперимента составила 8 недель с контрольными точками на 2, 4, 6 и 8 неделях. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Для моделирования ОА коленного сустава выбрали апробированный нами ранее способ индукции ОА путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл 0,1% раствора трипсина в одно (правое) колено крысы. Манипуляции проводились под общим обезболиванием этиминалом натрия введенного внутривентриально из расчета 5,0 мл на килограмм веса животного в стерильных условиях. Область над коленом инъекции предварительно выбривалась, обрабатывалась 70%спиртом и Бетадином. Для предотвращения инфицирования внутримышечно вводили Ампициллин в область правого бедра из расчета 1,5 мг на 1 кг веса 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Состояние гормонального статуса, соответствующего гипоестрогемии у женщин в менопаузе, в экспериментах на животных часто моделируется с помощью двусторонней овариоэктомии. В связи с неоправданно большим объемом оперативного вмешательства, в нашем исследовании мы решили заменить овариоэктомию введением блокатора эстрогеновых рецепторов – кломифеном (clomifene) [3]. Масляный раствор цитрата кломифена (препарат «Клостилбегит», ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) из расчета 5 мг на 1 кг веса в сутки вводился перорально, с помощью зонда в течение 5 дней в двух контрольных точках: на 1 и 5 неделе исследования.

В качестве терапевтического стандарта лечения ОА был выбран препарат Хондроитина сульфат, инъекции которого вводили внутрисуставно в больное колено из расчета 25 мг при весе животного 250 г.



Дизайн экспериментального исследования. Индуктор ОА – индуктор остеоартрита - трипсин; блокатор ЭР – блокатор эстрогеновых рецепторов – кломифен; терапия ОА – внутрисуставное введение хондроитина.

Забор крови осуществлялся из подъязычной вены в стерильные вакутейнеры. Данные биохимии были получены на биохимическом анализаторе (полуавтомат) BioChem SA со встроенным термостатом ((High Technology, Inc).

Методы определения биохимических показателей: щелочная фосфатаза (ALP) – кинетический колориметрический (Cypress Diagnostics, Бельгия); аланинаминотрансфераза (ALT) - кинетический UV-метод (оптимизированный метод DGKC) (High Technology, Inc); аспартатаминотрансфераза (AST) - кинетиче-

ский UV-метод (Cypress Diagnostics, Бельгия).

Двигательную активность оценивали тестом «открытое поле» (Hall, 1936).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В норме ежемесячная прибавка в весе у взрослой крысы старше 6 месяцев составляет 150 г [1]. В нашем исследовании взвешивание животных в 5 контрольных точках показало практически отсутствие набора веса и небольшое отставание по сравнению с контролем (таб. 1).

Таблица 1

Динамика веса животных в эксперименте по изучению метаболизма тканей сустава при ОА коленного сустава (крысы)

группы	показатель	вес животных, г					разница веса за 60 дней, г	изменение веса за 60 дней, %
		день 1	день 15	день 30	день 45	день 60		
Группа 1 (n=6)	ср значение в группе	224,50	232,17	259,17	265,67	261,83	37,33	117%
	станд.откл.	17	16	25	29	26		
Группа 2 (n=10)	ср значение в группе	236,40	228,40	247,90	249,90	244,40	8,00	103%
	станд.откл.	14	14	18	21	20		
Группа 3 (n=10)	ср значение в группе	234,10	223,60	246,70	246,80	234,50	0,40	100%
	станд.откл.	10	8	11	12	11		

Показатели двигательной активности животных по результатам теста «открытое поле» выявили недостоверные различия в группах сравнения. За весь период наблюдения особенных клинических различий в поведении и реакций животных также выявлено не было. Было отмечено лишь небольшое изменение цвета шерстки, ее потускнение, по сравнению с интактными животными.

Щелочная фосфатаза (ALP), будучи одним из главных биохимических маркеров фосфорно-кальциевого обмена определялась в венозной крови, отображая и костную и печеночную активность. Также, для интерпретации предполагаемого роста значений ALP, определяли уровень аланинаминотрансферазы (ALT). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Биохимические показатели крыс с индуцированным остеоартритом коленного сустава на фоне гипэстрогенемии

группы	показатель	ALT*		динамика за 5 недель	по срав. с контро-лем	ALP**		динамика за 5 недель	по срав. с контролем
		Ед/л 3 нед	8 нед			Ед/л 3 нед	8 нед		
Группа 1 (n=6)	ср значение	61,90	81,90	132%		205,00	303,4	148%	
	станд.откл.	8,38	19,54			32,76	64,31		
Группа 2 (n=10)	ср значение	53,60	93,00	174%	41%	175,3	217,3	124%	-24%
	станд.откл.	17,1	28,22			43,22	59,39		
Группа 3 (n=10)	ср значение	31,80	68,50	215%	83%	175,1	225,7	129%	-19%
	станд.откл.	11,24	30,34			59,18	96,86		

* ALT – фермент аланинаминотрансфераза; ** ALP – фермент щелочная фосфатаза

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод моделирования остеоартрита коленного сустава крыс с помощью однократного внутрисуставного введения трипсина, который мы ранее апробировали, показал свою эффективность. Полученные результаты позволяют предположить, что асептическое воспаление и повреждение хрящевой ткани развиваются уже к 30-му дню после инъекции.

Влияние эстрогенов на костную и хрящевую ткань является чрезвычайно сложным и неоднозначным процессом. Назначение кломифена для моделирования постменопаузального, возраст-зависимого фенотипа ОА было оправдано его прямым воздействием на эстрогеновые рецепторы. Несмотря на то, что синтез эстрогенов остается на прежнем уровне, связывание с рецепторами ER α и ER β на хондроцитах и остеобластах нарушается. Это приводит к сбоям в костном и хрящевом обмене, в результате чего начинают преобладать процессы деградации хрящевой ткани и резорбции кости, что способствует развитию остеоартрита и остеопороза.

Особое внимание было уделено анализу взаимосвязи между уровнями щелочной фосфатазы (ALP) и аланинтрансферазы (ALT), учитывая их значимость в метаболизме костной ткани. Щелочная фосфатаза находится на поверхности клеток, тогда как аланинтрансфераза располагается внутри клеток. В нашем исследовании повышение уровня ALT, свидетельствующее о воспалительных процессах и повреждении клеток, коррелировало со снижением уровня ALP по сравнению с контрольной группой. Это указывает на низкий уровень синтеза ALP в остеобластах, что свидетельствует о метаболических нарушениях в костной ткани. Снижение уровня щелочной фосфатазы можно также объяснить подавлением ее синтеза вследствие блокады эстрогеновых рецепторов в клетках костной и хрящевой ткани.

Примечательно, что группа, получавшая терапевтические дозы хондроитина сульфата, широко используемого в лечении ОА, не продемонстрировала улучшения показателей. Этот результат подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов воздействия эстрогенов и поиска более эффективных терапевтических подходов для лечения остеоартрита,

особенно в условиях постменопаузы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что индуцирование остеоартрита (ОА) коленного сустава у крыс методом однократного внутрисуставного введения трипсина является эффективным и позволяет наблюдать развитие асептического воспаления и повреждение хрящевой ткани уже к 30 дню после инъекции. Влияние эстрогенов на костную и хрящевую ткань, как и предполагалось, оказалось сложным и многогранным. Моделирование постменопаузального фенотипа ОА с использованием кломифена подтвердило его воздействие на эстрогеновые рецепторы, способствуя развитию процессов деградации хряща и резорбции костной ткани, что, в свою очередь, способствует прогрессированию остеоартрита и остеопороза.

Снижение уровня щелочной фосфатазы на фоне повышения аланинтрансферазы указывает на метаболические нарушения в костной ткани и возможное подавление синтеза ALP в остеобластах, что связано с блокадой эстрогеновых рецепторов. Эти данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния эстрогенов на костно-хрящевую ткань и поиска новых терапевтических подходов к лечению ОА.

Низкая эффективность хондроитина сульфата в терапевтических дозах подчеркивает сложность терапии остеоартрита и требует пересмотра существующих методов лечения, а также разработки новых препаратов и стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрашова Т.В. и соавт. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник - Санкт-Петербург, 2013
2. Квитко О.В., Конева И.И., Шейко Я.И., Сапун А.С., Балашенко Н.А., Дромашко С.Е. Эпигенетическое омоложение клеток и регенеративная медицина // Молекулярная и прикладная генетика. 2011. №. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigeneticheskoe-omolozhenie-kletok-i>

- regenerativnaya-medsina.
3. Калашникова С.А., Новочадов В.В. Эстрогены и модуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при хронической эндогенной интоксикации у крыс. // Экспериментальные исследования. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 1/2009.
 4. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Полякова В.С., Корочина И.Э. Особенности морфологии суставного хряща пациентов с разными фенотипами остеоартроза коленных суставов. Архив патологии. 2020;82(4):13–18. <https://doi.org/10.17116/patol20208204113>
 5. Мужикян А.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Гистологическая оценка патологических изменений суставов при различных способах индукции хронического артрита у крыс // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. №1.
 6. О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова **БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ** Томск Издательство СибГМУ 2021
 7. Паневин Т.С., Бобкова А.О., Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. Терапевтический архив. 2022;94(5):683–688. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490
 8. Севастьянов В.И., Духина Г.А. и др. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Том XVII, №1 // doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-86-96
 9. Чуков С. З., Хуртуев А. Ж., Айрапетов Г. А. Характеристика репаративной регенерации и иммуногистохимического профиля хрящевой суставной ткани в условиях экспериментального повреждения и при дегенеративных заболеваниях суставного хряща. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1.2):278-282. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14034>
 10. Щелкунова Е.И. с соавт. Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза. // Сибирский научный медицинский журнал. Том 39, № 2, 2019. DOI: 10.15372/SSMJ20190203
 11. Corciulo C, Scheffler JM, Gustafsson KL et al. Pulsed administration for physiological estrogen replacement in mice F1000Research 2021, 10:809 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.54501.1>)
 12. Ge Yuxiang, Sheng Zhou, Yixuan Li, Zixu Wang, Shuai Chen et al. Estrogen prevents articular cartilage destruction in a mouse model of AMPK deficiency via ERK-mTOR pathway. Vol 7, No 14, 2019.
 13. Gerwin N, Bendele AM, Glasson S, Carlson CS. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S24-34. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.030. PMID: 20864021.
 14. Gyarmati J, Foldes I, Kern M, Kiss I. Morphological studies on the articular cartilage of old rats. Acta Morphol Hung 1987;35 (3e4):111e24.
 15. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, Tuan RS. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. Biology (Basel). 2020 Jul 29;9(8):194. doi: 10.3390/biology9080194. PMID: 32751156; PMCID: PMC7464998.
 16. Kalbhen DA. Chemical model of osteoarthritis-a pharmacological evaluation. J Rheumatol 1987;14(Suppl 14):130e131
 17. Kim M, Rubab A, Chan WCW, Chan D. Osteoarthritis year in review 2022: Genetics, genomics and epigenetics. Osteoarthritis Cartilage. 2023 Jul;31(7):865-875. doi: 10.1016/j.joca.2023.03.003. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36924918.
 18. Kraus VB, Huebner JL, DeGroot J, Bendele A. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3(Suppl 3):S35-52. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.015. PMID: 20864022; PMCID: PMC2948547.
 19. Lin YS, Huang MH, Chai CY. Effects of helium-neon laser on the mucopolysaccharide induction in experimental osteoarthritic cartilage. Osteoarthritis and Cartilage 2006;14(4):377e83.
 20. Moody HR, Heard BJ, Frank CB, Shrive NG, Oloyede AO. Investigating the potential value of individual parameters of histological grading systems in a sheep model of cartilage damage: the Modified Mankin method. J Anat. 2012 Jul;221(1):47-54. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01513.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22591160; PMCID: PMC3390533.
 21. Salo PT, Hogervorst T, Seerattan R, Rucker D, Bray RC. Selective joint denervation promotes knee osteoarthritis in the aging rat. J Ortho Res 2002;20(6):1256e64.
 22. Smale G, Bendele A, Horton WRJ. Comparison of age-associated degeneration of articular cartilage in Wistar and Fischer 344 rats. Lab Anim Sci 1995;45(2):191e4.
 23. Tong, L., Yu, H., Huang, X. et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. Bone Res 10, 60 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00226-9>
 24. Xiao, Ya-Ping, Tian, Fa-Ming, Dai, Mu-Wei, Wang, Wen-Ya Shao, Li-Tao, Zhang, Liu. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? Arthritis Research & Therapy 2016/06/28 18 DOI - 10.1186/s13075-016-1045-7
 25. Xing, D.; Wang, K.; Wu, J.; Zhao, Y.; Liu, W.; Li, J.J.; Gao, T.; Yan, D.; Wang, L.; Hao, J.; et al. Clinical-Grade Human Embryonic Stem Cell-

Derived Mesenchymal Stromal Cells Ameliorate the Progression of Osteoarthritis in a Rat Model. *Molecules* 2021, 26, 604. <https://doi.org/10.3390/molecules26030604>

26. Yeh T, Wen Z, Lee H, Lee C, Yang Z, Jean Y, et al. Intra-articular injection of collagenase induced experimental osteoarthritis of the lumbar facet joint in rats. *Eur Spine J* 2008;17(5):734e42.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК: 615.322

GENTIANA EKSTRAKTLARINING MIKROBLARGA QARSHI FAOLLIGI

Ashurova F.K., Zalyalieva M.V., Mirahmedova N.N.

O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi immunologiya va inson genomikasi instituti

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка микробицидной активности *in vitro* водных и 30%, 40% спиртовых экстрактов надземной части растения *Gentiana olivieri* (Горечавка).

Результаты и обсуждение. Полученные экстракты проявили микробицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Более выраженная микробицидная активность была выявлена против *St. aureus* (музейный штамм и клинический) водным и 30% спиртовым экстрактами. Против грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella pneumonia*, *Echerichia coli*) микробицидная активность была слабой.

Вывод. Таким образом, уровень микробицидной активности *Gentiana olivieri* зависит от способа приготовления экстрактов и вида микроорганизмов. Установлено, что *Gentiana olivieri* может быть хорошим источником для создания антимикробных препаратов.

Ключевые слова: *Gentiana olivieri*, экстракты, микробицидная активность.

Zamonaviy tibbiyotda dorivor o‘simliklarni o‘rganish katta ahamiyatga ega. Bu turli xil o‘simliklarning kamroq tajovuzkor ta’siri va nojo‘ya ta’sirlarning yo‘qligi sababli ularning tibbiy va biologik xususiyatlaridan tobora ko‘proq foydalanish bilan bog‘liq. Tibbiyotda qo‘llaniladigan dorilardan biri gentian oilasining o‘simliklari - *Gentiana lutea*. Dorivor xom ashyo ildizlar bo‘lib, undan achchiq damlamalar tayyorlanadi. Ovqat hazm qilishni buzilish holatlarida o‘t haydovchi vosita sifatida qo‘llaniladi. Asosan katta ildiz tizimiga ega bo‘lgan *Gentiana lutea*, *Gentiana punctata* L., *Gentiana schistocalyx*, *Gentiana cruciata* L. ishlatiladi. Bu turlar Karpat, Kavkaz va Sibirda ko‘p miqdorda o‘sadi [1; 2; 3;

SUMMARY

The aim of the study: Evaluation of microbicidal activity *in vitro* of aqueous and 30%, 40% alcoholic extracts of the aerial part of the plant *Gentiana olivieri* (*Gentian*).

Results and discussion. The obtained extracts showed microbicidal activity against gram-positive and gram-negative microorganisms. More pronounced microbicidal activity was detected against *St. aureus* (museum strain and clinical) with aqueous and 30% alcohol extracts. Microbicidal activity against gram-negative microorganisms (*Klebsiella pneumonia*, *Echerichia coli*) was weak.

Conclusion. Thus, the level of microbicidal activity of *Gentiana olivieri* depends on the method of preparation of extracts and the type of microorganisms. It has been established that *Gentiana olivieri* can be a good source for the creation of antimicrobial drugs.

Keywords: *Gentiana olivieri*, extracts, microbicidal activity.

6; 11]. O‘zbekistonda *Gentiana olivieri* L. o‘sadi [4; 12].

Mahalliy aholi orasida *Gentiana olivieri* L.dan dorivor maqsadlarda foydalanish uzoq vaqtdan beri ma’lum. Rasmiy farmakopeyadan farqli o‘laroq, o‘simlikning er usti qismining (barglari va gullari) suvli damlamasi ishlatiladi. Barcha ilmiy tadqiqotlar asosan ildiz qismining kimyoviy tarkibini o‘rganishga bag‘ishlangan. Ildizlarda alkaloidlar (*gentianin*), *gentianose trisaxarid*, *gentiobiose trisaxarid* va ko‘plab pektin moddalari topilgan. Gazako‘t (*Gentiana* L.) –gazako‘tdoshlar (erbahodoshlar) oilasiga mansub ko‘p yillik o‘simlik. O‘zbekistonda 7 turi mavjud. O‘zbekistonda keng tarqalgan tur (*G. olivieri* griseb.)