

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КОСИМОВА ДИЛНОЗА САЁТОВНА

**СТРЕССДА НЕЙРОМОТОР ТИЗИМИНИНГ
ИНДИВИДУАЛ-МЕТАБОЛИК ТАВСИФИ ВА УНИНГ
КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Косимова Дилноза Саётовна

Стрессда нейромотор тизимининг индивидуал-метаболик
тавсифи ва унинг коррекция қилиш йўллари 3

Косимова Дилноза Саётовна

Индивидуально-метаболическая характеристика нейромоторной
системы в условиях стресса и пути ее коррекции 25

Kosimova Dilnoza Sayotovna

Individual metabolic characteristics of the neuromotor system
under stress and ways of its correction..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 52

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КОСИМОВА ДИЛНОЗА САЁТОВНА

**СТРЕССДА НЕЙРОМОТОР ТИЗИМИНИНГ
ИНДИВИДУАЛ-МЕТАБОЛИК ТАВСИФИ ВА УНИНГ
КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2488 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Саидов Саидамир Абборович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Турсунходжаева Феруза Мурадовна

биология фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Саидов Аълонур Бахтинурович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Мавлянов Искандар Рахимович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Хожа Аҳмад Ясауи номидаги Халқаро Қозоқ-Турк университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да куни тарқатилди. (2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж. Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси))

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнги йилларда ноқулай экологик омилларнинг кучайиши, ижтимоий кескинликнинг ўсиши, табиий ва гуманитар офатлар сони, қолаверса яқин йиллар ичида бўлиб ўтган пандемия ҳам организмнинг стресс даражасини ошишига олиб келмоқда. Бугунги кунга келиб, стресс организмда барча орган ва тизимларининг меъёрий фаолиятини бузиши тажрибаларда ўз исботини топган. Бу ўзгаришлар организмда физиологик ва нейрохимёвий жараёнларни ўрганишни талаб қилади. Стресс даражасининг ошишига организмдаги физиологик ўзгаришларни таҳлил қилиш ва инсонларни даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқишга эҳтиёж пайдо бўлмоқда. «...психофизиология ва стресснинг клиник кўринишлари кўп жиҳатдан организмнинг индивидуал хусусиятларига, хусусан, инсоннинг хулқ-атвор реакцияларига боғлиқ. Стрессни амалга ошириш тизимини фаоллаштириш билан бир қаторда, фаолликнинг динамик ўсиши кузатилмоқда стресс-реакцияларнинг патологик кўринишларини чеклайдиган стрессни чекловчи тизим тартибга солишнинг марказий ва периферик даражалари қайт қилинган....»¹. Стрессни амалга ошириш ва стрессни чекловчи тизимлар фаолиятининг нисбати тананинг атроф-муҳит шароитларига чидамлилигини аниқлайди. Стрессга реактивлик, стрессга чидамлик экстремалда мослашувчанлик ва ҳаётийликнинг асосий мезони бўлиб, хатти-ҳаракатларини типологик хусусиятлари ва уларнинг организмнинг стрессли омилларига, шу жумладан биохимёвий жараёнлар таъсирига чидамлилигини илмий жиҳатдан, янада кенгроқ кўламда ўрганиш муҳим маласала бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда стрессда нейроматор тизимининг индивидуал-метаболик тавсифи ва унинг коррекция қилиш йўллариини такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада меъёрий ва стресс шароитида марказий асаб тизимининг функционал ҳолатини тавсифловчи параметрларни, ўрганилаётган каламуш гуруҳларида индивидуал типологик неврологик кўрсаткичлари билан фарқ қилувчи ҳайвонларни, углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичларини, стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда нормал шароитда ҳамда иммобилизация стрессда стресс гормони кортизолиннинг таркибини, тажриба ҳайвонларда курглицин ва глициннинг стрессдан ҳимоя қилувчи таъсирини индивидуал типологик параметрларни, углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичларини, Курглицин ва глицинни қўллашдан кейин иммобилизация стресси бўлган стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда стресс гормони кортизолиннинг таркибини баҳолашга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

¹ Газиева М. В. Современные подходы к проблеме исследования стресса и стрессоустойчивости //Мир науки, культуры, образования. – 2018. – №. 3 (70). – С. 348-350

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли стресс билан боғлиқ касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган 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»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, стрессда нейромотор тизимининг индивидуал-метаболик тавсифи ва унинг коррекция қилиш йўллари тақомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан тақомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 14 февралдаги ПҚ–3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий мамлакатларда стресс даврида нейромотор тизимининг фаолиятини ўрганиш ва фаолияти бузилишини олдини олиш ва даволаш бўйича бир қатор тадқиқот ишлар олиб борилмоқда, масалан Россияда НСМни ташкил этишнинг янги принциплари ва инсонни бош миёсида нейротармоқларини тармоқли ишлашини моделлари ўрганиб таҳлил қилинган. Марказий ва периферик нерв занжирларининг нейромодуляцияси асаб тизимида кодланган маълумотларни декодлаш ва такрорлаш учун илғор нейрон интерфейсларни ишлаб чиқиш учун неврологлар ва нейроинженерларни бирлаштиради. Дисфункционал нейрон тармоқлари нафақат неврологик касалликларнинг патофизиологиясига, балки кўплаб метаболик касалликларга ҳам ҳисса қўшади. Жаҳон ва республикамизда бугунги кунда стресснинг физиологияси, генетикаси ва биокимёсини ўрганиш бўйича (П.В.Симонов, Р.А.Каразек, 2017; Joëls M Schwabe L, Myriam V. Thoma, 2017; Jenny J.W., Liu ва бошқ., 2018) ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

стрессдан химоя қилувчи, адаптоген, кардиопротектив, антигипоксик ва антиоксидант таъсирини ўрганиш борасида қатор муаллифлар илмий тадқиқотлар олиб бормоқда (В.Н.Сиров, 2016; З.А.Хушбақтова, 2019; Х.С.Ахмедхўжаева, 2019; Ф.Н.Жаҳангиров, И.Р.Мавлянов, 2019, Д.А.Нарбутаева, 2019, А.А.Азаматов, 2019), бироқ, стресс остидаги каламушларнинг нейромотор функциясини бузилишининг индивидуал-метаболик хусусиятларини ва таркибида глицин, рух ва куркумин бўлган комплекс дори воситасини стрессдан химояловчи сифатида фойдаланиш самарадорлигини баҳолашмаган.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда бизнинг тадқиқотимиз экспериментал стресс остида нейромотор фаолиятининг бузилиши ва уни фармакологик тузатиш усулларини излаш, организмда индивидуал метаболик хусусиятлари ўрганиш заруратини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №АДСС-15.17.3 «Физиологик фаол моддалар ва рух кўшимчаларининг фармакотоксикологиясини ўрганиш» (2018–2022 йй.) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экспериментал стресс остида нейромотор функция бузилишларининг индивидуал метаболик хусусиятларини ўрганиш ва уларни фармакологик жиҳатдан коррекция йўллари топишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

меъёрий ва стресс шароитида марказий асаб тизимининг функционал ҳолатини тавсифловчи параметрларни, ўрганилаётган каламуш гуруҳларида индивидуал типологик неврологик кўрсаткичлари билан фарқ қилувчи ҳайвонларни баҳолаш;

углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичларини, стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда нормал шароитда ҳамда иммобилизация стрессидида стресс гормони кортизолининг таркибини қиёсий баҳолаш;

экспериментал ҳайвонларда курглицин ва глициннинг стрессдан химоя қилувчи таъсирини индивидуал типологик параметрларга қараб баҳолаш;

углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичларини, Курглицин ва глицинни кўллашдан кейин иммобилизация стресси бўлган стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда стресс гормони кортизолининг таркибини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тажриба ҳайвонларида стрессда нейромотор тизимининг индивидуал – метаболик тавсифини баҳолаш ва бу патологияни коррекциялаш мақсадида ишлатиладиган анъанавий равишда Курглицин деб аталадиган глицин, рух ва куркуминни ўз ичига олган моддалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида стресс даврида нейромотор тизимнинг индивидуал – метаболик функциясини бузилишда даволаш чоратадбирларини ишлаб чиқишда «Курглицин» модда, тажрибавий ҳайвонларида инструментал-физиологик тадқиқотлар натижалари, қон зардобидаги биокимёвий ўзгаришларини таҳлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Стрессда нейромотор тизимнинг индивидуал – метаболик тавсифи ва уни коррекция қилиш даволаш тадбирларини ишлаб чиқишда физиологик, инструментал, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажриба шароитда иммобилизация стрессдаэмоционал зўрайишга турли хил чидамликка эгаэкспериментал ҳайвонларда жисмоний фаолликнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларининг ўзига хос тартиби, микроциркуляция, жигар метаболизми, холестаза ва гликолиз бузилиши, глюкоза ва ёғларни истеъмолни ортиши асосланган;

биринчи мартда рух, куркумин ва глицинни ўз ичига олган маҳаллий курглициннинг паст эмоционал/стрессга чидамли ва юқори эмоционал/стрессга чидамсиз тажриба ҳайвонларнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири аниқланган;

стрессга чидамсиз ҳайвонларда маҳаллий курглицин таъсиридақон плазмадаги адренкортикотропик гормон ва кортизол даражасининг ошиши, гипоталамус-гипофиз-адренал тизими сезгирлигининг ошиши исботланган;

турли омиллар таъсирида тажриба ҳайвонларида юзага келган стрессни курглицин билан даволаш орқали АСТ, АЛТ, глюкоза ва ишқорий фосфатаза даражасининг пасайиши натижасида стресснинг асоратларини олдини олишда самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

стресс даврида нейромотор тизимнинг индивидуал – метаболик тавсифи баҳоланган;

стрессдан ўзига хос ҳимоя қилувчи фаоллик ўрганилган ва баҳоланган;

стресс оқибатларини пасайтиришда фармакокоррекцияловчи чоратадбирлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган физиологик, лаборатор, биокимёвий, ҳисоб-китоб ва статистик тадқиқот усуллари асосида стрессда нейромотор тизимнинг индивидуал – метаболик тавсифи ва уни коррекция қилишнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти меъёрий ва стресс шароитида

хайвонларнинг физиологик-биокимёвий кўрсаткичларига индивидуал типологик кўрсаткичларнинг таъсири аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти янги дори Курглицин ёрдамида индивидуал типологик параметрларни ҳисобга олган ҳолда стресс таъсирини фармакокоррекция қилиш усули ишлаб чиқилганлиги, ишлаб чиқилган стресс экспериментал фармакологияда стрессдан ҳимоя қилувчи дориларни синаш, шунингдек биологияда ҳар хил турдаги стрессларнинг физиологик механизмларини баҳолаш, Курглицин дори воситасидан олинган натижалар уни физиологик параметрларни меъёрилаштириш ва жисмоний ва рухий стресс пайтида, шунингдек касалликлардан тикланиш пайтида организмнинг энергетик вазифасини тиклаш учун самарали восита сифатида фойдаланиш имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бухоро давлат тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2023 йилдаги 13 ноябрдаги 23-Z/081-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Бухоро давлат тиббиёт институтининг 2023 йил 13 майдаги №23/034-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: тажриба шароитда иммобилизация стрессиданоминал зўрайишга турли хил чидамликка эгаэкспириментал ҳайвонларда жисмоний фаолликнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларининг ўзига хос тартиби, микроциркуляция, жигар метаболизми, холестаза ва гликолиз бузилиши, глюкоза ва ёғларни истеъмоли ортиши асослангани Фармацевтика таълим тадқиқот институти лаборатория ва бўлимлар бўйича (25.07.2023 й.; №F-256) ҳамда «Menpharm» масъулияти чекланган тадқиқот лабораторияси бўйича (17.11.2023 й.; №25/1) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: тажриба шароитида иммобилизация стрессиданоминал зўрайишга чидамликнинг турли хил тажриба ҳайвонларида микроциркуляция ва жигар метаболизми жараёнларининг бузилиши, холестаза, гликолиз жараённинг бузилиши, глюкоза ва ёғларни истеъмолини ортиши натижасида стресс жараённинг кучайиши оқибатида хасталик натижасида юзага келган асоратларни кучайиши кўрсатиб ўтилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: тажриба шароитида иммобилизация стрессиданоминал зўрайишини ўзига хос бўлган турли даражадаги асоратларнинг зўрайиши кўрсатиб ўтилган. Хулоса: организмнинг индивидуал типологик параметрларини ҳисобга олган ҳолда стрессни фармакокоррекциясини янгича ёндашув натижасида даволаш тактикасини беморларда тадбиқ этилиши бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: биринчи мартда рух, куркумин ва глицинни ўз ичига олган маҳаллий курглициннинг паст эмоционал/стрессга чидамли ва юқори эмоционал/стрессга чидамсиз тажриба ҳайвонларнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири аниқлангани Фармацевтика таълим

тадқиқот институти лаборатория ва бўлимлар бўйича (25.07.2023 й.; №F-256) ҳамда «Menpharm» масъулияти чекланган тадқиқот лабораторияси бўйича (17.11.2023 й.; №25/1) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: рух, куркумин ва глицинни ўз ичига олган мураккаб маҳаллий дори воситаси курглицин ёрдамида ҳайвонлар қонидаги физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларни меъёрлаштириш учун тавсия этилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: стрессдан ҳимоя қилувчи Курглицин дори воситаси ёрдамида ҳайвонлар қонидаги физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларни меъёрлаштириш қисқа муддатда амалга ошиши ҳисобига сарфланадиган харажатларини беморларда тадбиқ этилиши бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: курглицин маҳаллий дори воситаси ҳайвонлар қонидаги физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларни меъёрлаштириш учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: стрессга чидамсиз ҳайвонларда маҳаллий курглицин таъсирида қон плазмадаги адренкортикотропик гормон ва кортизол даражасининг ошиши, гипоталамус-гипофиз-адренал тизими сезгирлигининг ошиши исботлангани Фармацевтика таълим тадқиқот институти лаборатория ва бўлимлар бўйича (25.07.2023 й.; №F-256) ҳамда «Menpharm» масъулияти чекланган тадқиқот лабораторияси бўйича (17.11.2023 й.; №25/1) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: жигар ферментларининг фаоллигини, гликолиз жараёнини, глюкоза ва ёғларни истеъмол қилишнинг кўпайишини таҳлил қилишда самаралироқдир. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда меъерий шароитда беморларда тадбиқ этилиш бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўм ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: углевод ва липид метаболизмнинг кўрсаткичлари стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда меъерий шароитда ҳамда иммобилизация стрессда бошқа дори воситаларига қараганда даволаниш беморларда тадбиқ этилиш бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: турли омиллар таъсирида тажриба ҳайвонларида юзага келган стрессни курглицин билан даволаш орқали АСТ, АЛТ, глюкоза ва ишқорий фосфатаза даражасининг пасайиши натижасида стресснинг асоратларини олдини олишда самарадорлиги исботлангани Фармацевтика таълим тадқиқот институти лаборатория ва бўлимлар бўйича (25.07.2023 й.; №F-256) ҳамда «Menpharm» масъулияти чекланган тадқиқот

лабораторияси бўйича (17.11.2023 й.; №25/1) буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: стрессда нейромотор тизимининг индивидуал-метаболик тавсифи ва унинг коррекциялашда янги инновацион усули ишлаб чиқилган бўлиб, бу амалий соғлиқни сақлаш тизимидаги шифокорларга беморларни даволаш тактикасини танлашга мақсадли ёндашув имкониятинини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: турли омиллар таъсирида юзага келган стрессни даволаш учун беморларда тадқиқ этилиш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: стрессни даволаш тактикасига кўра тажриба ҳайвонларидаги стрессдан кейинги жараёнларда юзага келган асоратларни олдини олиш учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини қунига 287656 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 346432 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий мақола чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 1 та маҳаллий ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

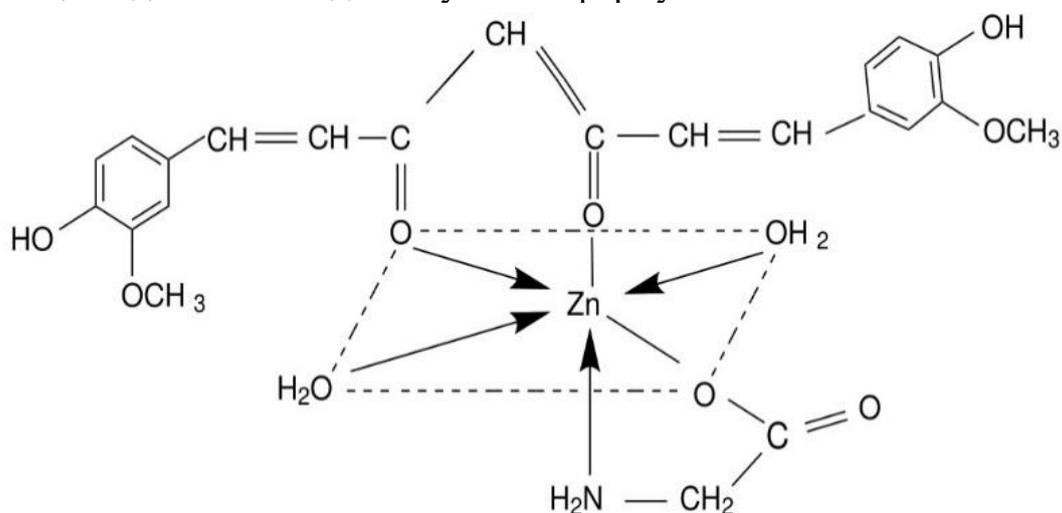
Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган

Диссертациянинг «**Стресс назариялари, организмнинг стресс омилларига мослашишида индивидуал типологик параметрларнинг ўрни ва стресс таъсирини фармакокоррекция қилиш усуллари**нинг **замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида стресс ва мослашувнинг умумий тушунчасини тавсифловчи хорижий ва маҳаллий адабиётларга шарҳ, шахсий типологик параметрларнинг стрессга мослашишига таъсири ҳақида метаболик воситаларнинг таъсири батафсил тавсифланган.

Диссертациянинг «Стрессда нейроматор тизимининг индивидуал-метаболик тавсифи ва унинг коррекция қилиш йўллари баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида экспериментал қисми бўлиб, унда «Курглицин» моддасининг хусусиятлари, шунингдек ҳайвонларда тажриба шароитда стрессни чақириш усуллари, ҳайвонларнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш усуллари келтирилган. Тажрибалар 180-250 г оғирликдаги 30 та оқ сичқон ва 300 та оқ каламушда ўтказилди. Ҳайвонлар сув ва озиқ-овқатдан эркин фойдаланиш имконияти билан стандарт вивариум шароитида сақланган. Тадқиқотда экспериментал ёки бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни химоя қилиш бўйича Европа конвенциясига (Страсбург, 1986) мувофиқ амалга оширилди. Экспериментал қисмда олинган натижаларни статистик қайта ишлашнинг қўлланиладиган усулига мувофиқ лаборатория ҳайвонларининг рухсат этилган минимал сонидан фойдаланилди. Стрессни фармакокоррекция қилиш учун ишлаб чиқиладиган препарат, шартли равишда «Курглицин» деб номланади ва тузилиш формуласига эга.



1-расм. Курглицин кимёвий формуласи

3% суспензия шаклида 5 мл/кг тана вазнига оғиз орқали юборилган. Суспензия 1 г моддани 30 мл тозаланган сувда эритиб олинган. «Курглицин» 18-23 г оғирликдаги ҳар икки жинсдаги 30 та лаборатория сичқонларида ўрганилди. Ушбу тажрибалар сериясида сичқонларнинг ҳолати модданинг киритилишидан кейин 2 ҳафта давомида кузатилди.

Иммобилизация стресси. Стресс стандарт ёқалар ёрдамида каламушларнинг орқа томонида иммобилизацияси (15 соат) орқали моделлаштирилган. Бундай фиксация билан иммобилизацияланган оёқ-қўлларда қон оқимининг бузилиши кузатилмади. Стрессдан олдин каламушлар 16 соат давомида овқатланмасдан, аммо сувдан эркин фойдаланишга рухсат берилган. Стрессдан олдин ва кейин қон олинди ва ҳайвонларнинг метаболик параметрлари аниқланди.

Очиқ майдон усули. Стрессга прогностик қаршилиқни аниқлаш учун ҳайвонлар очиқ майдон усули билан бир хил ўлчамдаги оқ, кулранг ва қора

ареналарда, стандарт ёритиш шароитида 5 дақиқа давомида кетма-кет синовдан ўтказилди. 40 см баландликдаги пластмасса деворлари бўлган катта тўртбурчаклар камера (100×100 см), оқ пластмассадан ясалган, унинг устига қора бўёқ билан панжара қўлланилади, майдонни 25 (5×5) тенг квадратларга бўлинади. Ёритиш майдон марказидан 150 см баландликда жойлашган 50 Вт чироқ билан таъминланади. Каламуш камеранинг бурчагига жойлаштирилади ва унинг хатти-ҳаракати 5 дақиқа давомида кузатилади. 16 та ташқи квадратга (деворларга улашган) ташрифлар сони 9 та ички квадратга ташрифлар сонидан алоҳида қайд этилади. Ташқи ва ички квадратларга ташрифлар сонини алоҳида ҳисоблаш 1 дақиқалик интервал билан амалга оширилади. Тадқиқотдан 5 дақиқа ўтгач, ҳайвон қафасга қайтарилади.

Стрессга чидамли каламушларнинг хулқ-атвор хусусиятлари: ҳаракат бошланишининг яширин даври - 3 сониядан ошмайди, майдон марказига кириш вақти - 15 сониядан ортиқ эмас, горизонтал фаоллик - 80 дан ортиқ кесишган секторлар, 10 дан ортиқ тоқчалар. Тадқиқот фаолияти давомида чуқурларга 5 дан ортиқ ташрифлар. Стрессли беқарор каламушларнинг хулқ-атвор хусусиятлари: ҳаракат бошланишининг яширин даври - 10 сониядан ортиқ ва марказга чиқиш - 70 сониядан ортиқ, горизонтал фаоллик - 40 тагача кесишган секторлар, вертикал фаоллик - 8 тадан кўп эмас, чуқурчаларга 2 мартагача ташриф буюриш, вегетатив мувозанат кўрсаткичи 2 болусдан ортиқ (Е.В. Коплик, 2002).

«Курглицин» таъсирида стресс гормони кортизол даражасининг ўзгариши. Маълумки, кортизол стресс белгиларидан биридир. Қон зардобидаги кортизол даражасини аниқлаш учун кортизол - ЭЛИЗА-БЕСТ (Вектор-Бест, РФ) тижорат тўплами ишлатилган. Таҳлил ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилди. Оптик зичликни аниқлаш учун Smart Card Reader микроплатаси ишлатилган. Ҳайвонларнинг қон зардобида биокимёвий кўрсаткичлар Langdorpesteenweg, Langdorp-Belgium томонидан ишлаб чиқарилган ферментатив колориметрик тестлар ва Basic SECOMAM, Anova Analytics company, France биокимёвий анализаторлари ёрдамида, 505 нм тўлқин узунлигида, 37 ° С ҳарорат ва 1 см кюветда аниқланди.

Мажбурий сузиш усули. Тажриба 50 та каламушда ўтказилди. Тажиба ҳайвонларини сакрум соҳасида текшириш учун териға ёки орқа оёқларига ҳайвоннинг оғирлигига мутаносиб юк бириктирилади. Ўрганиш учун жисмоний фаолиятнинг қайси тартиби (паст, ўртача, ўрта интенсивлик, юқори интенсивлик) режалаштирилганлигига қараб, юкнинг тегишли оғирлиги танланади (тана вазнининг 2,5-3% - узоқ муддатли юкларнинг паст даражаси, 5%). - ўртача давомийликдаги ўртача даражадаги юклар, 7,5% - юкларнинг ўртача интенсивлиги, 10% - фақат қисқа вақт ичида амалга оширилиши мумкин бўлган юкларнинг юқори даражаси). 2,5-5% юк билан чегаравий сузиш тести одатда ҳайвонлар ҳаракатининг аероб компонентини баҳолаш учун, 7,5% -10% - аралаш (аероб ва анаэроб) жисмоний

кўрсаткичларини ўрганиш учун, 13-15% - сузишни баҳолаш учун ишлатилади.

Жисмоний ишлашнинг анаэроб компоненти. Усул иккита модификацияда қўлланилади. Чекланган сузиш тестида бундай мезон ҳайвоннинг ўлимига (сузиш ҳаракатларисиз 1 дақиқа давомида ҳовуз тубида туриш, ўпкадан ҳаво пуфакчалари пайдо бўлиши) олиб келади, мажбурий сузиш тестида - ҳайвоннинг ўлими ҳайвоннинг фаол сузиш ҳаракатларига қодир эмаслиги (30 сония давомида сузиш ҳаракатларисиз ҳовуз тубига чўмиш, айланиш ҳаракатларининг пайдо бўлиши). Бу вақтда ҳайвон тезда сувдан чиқарилади ва куруқ сочиқ билан қуритилади. Мажбурий сузиш тести одатда ҳайвонларнинг иш фаолияти баҳоланади, шунингдек, лаборатория ҳайвонларининг ишлашини такрорий синовдан ўтказишни ўз ичига олган динамик тадқиқотлар олиб борилади. Турли диапазондаги паст ҳароратларда (сув ҳарорати оралиғи 11-14 °С) ёки гипертермик шароитларда (ҳарорат оралиғи 32-38 °С) текшириш ишлари амалга оширилади. Жисмоний кўрсаткичларни ҳарорат омилининг ўзига хос таъсирини ҳисобга олмасдан баҳолаш учун лаборатория ҳайвонлари учун термонеутрал (22-27 °С) сув ишлатилади. Ҳайвонлар учун сузиш ҳавзасидаги сув унинг қўшимча газланишига йўл қўймаслик учун олдиндан, тадқиқотдан камида 4 соат олдин, девор бўйлаб ингичка оқим билан қуйилади. Чўкиш даврида унда эриган ҳаво сувдан чиқарилади. Сув ҳарорати ўрганиш бошланишидан 30 дақиқа олдин термометр томонидан аниқланади ва агар керак бўлса, керакли ҳарорат оралиғининг ўртача қийматга келтирилади. Ҳовуздаги сув сатҳининг баландлиги лаборатория сичқонлари учун камида 35-40 см, каламушлар учун 75-90 см бўлиши керак. Ҳайвоннинг ҳовуздан сакраб чиқмаслиги учун ҳовуз четидан сув сатҳигача бўлган масофа сичқонлар учун камида 10 см, каламушлар учун 20 см бўлиши керак. Тадқиқот стандарт шароитларда (эрталаб, нормал ёруғлик даражаси бўлганда) амалга оширилиши керак.

Ротарод синови (Уго Басиле, Италия), бу 6 та диск билан 5 та бир хил қисмга бўлинган айланувчи барабан қурилма ёрдамида амалга оширилди. Ҳар бир ҳайвон 10 айл./м доимий тезликда айланадиган таёкнинг бўлинадиган бўлинмаларига жойлаштирилди. Ҳайвоннинг ўрнатиш тамбуридан биринчи тушишининг яширин вақти 180 сония давомида қайд этилган. **Ўрганилаётган моддаларнинг жисмоний машқлардан кейин тикланиш жараёнларига таъсирини баҳолаш.** Заифлаштирувчи юклардан сўнг жисмоний кўрсаткичларни тиклаш жараёни фазавий хусусиятга эга. Шу билан бирга, бу жараённинг камида 3 босқичини ажратиш мумкин. Даствлабки босқич - тез тикланиш босқичи - тикланиш даврининг даствлабки 2 соатини ўз ичига олади. Бундай ҳолда, ишлаш асл даражасининг 0 дан 50% гача тикланади. Шундан сўнг оралиқ босқич - бошланғич даражадаги 53-57% даражасида ишлашни барқарорлаштириш, бу 2 соатдан 8 (эхтимол ундан кўпроқ) соатгача бўлган интервални эгаллайди. У меҳнат қобилиятини тиклашнинг кеч босқичига (1-2 кун) ўтади, бунда ҳайвонларининг иш қобилияти чарчаган юклардан кейин деярли бошланғич даражага тикланади.

Тажрибада 50 та каламуш иштирок этди, улар 10 та каламушдан иборат гуруҳларга бўлинган: Бузилмаган «Курглицин» (ЭПД-Эмоционаллик паст даража) билан даволаш «Курглицин» (ЭЮД-Эмоционаллик юқори даража) билан даволаш ҳамда глицин (ЭПД) глицин (ЭЮД) билан даволаш.

Тажриба ҳайвонларнинг қон ва сийдигининг биокимёвий кўрсаткичларини баҳолаш. Биокимёвий кўрсаткичларини баҳолаш Mindray (Хитой) биокимёвий анализаторида Human томонидан ишлаб чиқарилган тижорат синов тўпламлари ва уларга илова қилинган кўрсатмалар ёрдамида амалга оширилди. Аниқланган биокимёвий кўрсаткичлар: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ишқорий фосфатаза, умумий оксил, креатинин, карбамид, глюкоза, холестерин фаоллиги. Қон зардобидаги кортизол даражасини аниқлаш учун кортизол-ИФА-БЕСТ савдо тўплами ишлатилган. Таҳлил ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилди. Оптик зичликни аниқлаш учун SmartReader (Accuris, USA) микроплатаси ишлатилган.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш «Курглицин» Statistica 6,0 дастури ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг ишончлилиги Манн–Уитни тести билан баҳоланди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Тажриба стресс остидаги каламушларнинг нейромотор фаолиятини бузилишининг индивидуал-метаболик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида ўрганилган ҳайвонлар мотор фаоллиги ва очиқ майдонда ташвишланиш намоён бўлишига кўра гуруҳларга бўлинган. Ҳайвонларнинг уч гуруҳи олинди: юқори, ўрта ва паст даражадаги мотор фаоллигига эга ҳайвонлар (1-жадвалга қаранг). Кейинги тажрибаларда юқори ва паст жисмоний фаолликка эга гуруҳлар олинди.

1-жадвал

Экспрементал каламушларнинг очиқ майдондаги жисмоний фаолияти

Гуруҳ	Юрганлар сони, квадрат ичида	Вақт ичида марказда турганлар сони, сония	Таянч ҳаракат тизими	Сийдик ва ахлат чиқариш сони	Ракам вертикал нукта	Бўялган
Кам жисмоний фаоллик	6,09±0,33	9,6±1,6	2,35±0,15	1,30±0,12	1,8±0,33	3,16±0,30
Ўртача жисмоний фаоллик	14,97±0,44	5,77±1,14	3,13±0,20	1,29±0,15	2,64±0,43	2,87±0,23
Юқори жисмоний фаоллик	29,23±0,91	6,10±0,69	3,3±0,19	1,0±0,1	3,0±0,27	2,91±0,25

Изоҳ: кам, ўртача ва юқори жисмоний фаоллик нисабатларни солиштирма таҳлили натижалари, $p < 0,05$

Юқори жисмоний фаолликка эга бўлган гуруҳ ҳайвонлари энг кўп кесишган квадратлари ва камроқ сийдик чиқаришга эга хатти-ҳаракатлари билан ажралиб турарди. Ушбу гуруҳдаги ижтимоий алоқалар даражаси ҳам анча юқори эди. Шунинг учун, биз бу гуруҳда ҳиссиёт ва ташвиш даражаси пастроқ деб тахмин қилишимиз мумкин. Ўртача жисмоний фаолликка эга

бўлган гуруҳ юқори жисмоний фаолликка эга бўлган гуруҳга қараганда 2 барабар кам кесишган квадратларга эга бўлди. Жисмоний фаоллиги паст бўлган гуруҳ энг кам сонли кесишган квадратлар ва вертикал тоқчалар билан ажралиб турарди. Шунинг учун, жисмоний фаоллиги паст бўлган гуруҳ юқори даражадаги ҳиссиётга эга (ЭЮД), юқори жисмоний фаоллиги бўлган гуруҳ эса паст даражадаги ҳиссиётга эга (ЭПД) деб тахмин қилиш мумкин.

Ҳаракатсиз каламушлар стресс ривожланишига мойил деб таснифланган. Ҳаракатчанлиги юқори бўлган каламушлар стрессга чидамли деб баҳоланди, чунки фаол хатти-ҳаракатлар хавфдан қочиш ва табиий муҳитда омон қолиш имконини беради.

Бизнинг тадқиқотларимизда, иккала ўрганилган гуруҳнинг каламушларида иммобилизация стрессидан сўнг, кортизол даражаси назоратга нисбатан ўртача 10-11% га ошди. Эмоционаллик даражаси паст бўлган ҳайвонларда (ЭЮД) узок муддатли иммобилизация билан қоннинг Алт (11% га), АСТ (3,6 марта), холестерин (47%) ва глюкоза (52% га) каби биокимёвий кўрсаткичлари бузилмаган ҳайвонларга нисбатан камаяди ва ишқорий фосфатаза даражаси каби параметрлар 24% га ошади. Эмоционаллик даражаси юқори бўлган ҳайвонларда АЛТ 34% га, АСТ – 2,5 барабар, глюкоза даражаси - 65% га, ишқорий фосфатаза - 26% га камайди. Холестерин даражаси иккала гуруҳда ҳам мос равишда 47 ва 26% га ошиши кутилган эди. Креатинин ва умумий оқсил даражасининг ўзгариши аҳамиятсиз эди (2-жадвалга қаранг).

Олинган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, каламушларда иммобилизация стресси микроциркуляция ва жигар метаболизми жараёнларининг бузилишига, яъни холестазага олиб келади, бу биринчи навбатда жигар ферментларининг фаоллигини пасайтириш, гликолиз жараёнларининг бузилиши, организм томонидан глюкоза ва ёғларнинг кўпайишида акс этади. Бу жараёнлар ҳайвонларнинг ҳиссий лабиллигига қараб ўзгаради, гуруҳлар орасидаги энг катта тебранишлар ишқорий фосфатаза ва холестерин даражасида кузатилди.

Стресс остида бўлган ҳайвонларнинг мотор фаоллигини ўрганишда чарқокдан олдин мажбурий сузиш тестидан фойдаланилди ва мажбурий сузиш вақтини ЭПД эга ҳайвонларга қараганда 32% паст кўрсатди. ЭЮД эга каламушларда мажбурий сузишнинг дастлабки вақти ҳам ЭПД га қараганда юқори эди. Фарқи 31% ташкил қилди.

«Югуриш ғилдираги» синовида ЭЮД билан бузилмаган каламушларнинг умумий жисмоний фаоллиги ЭПД га эга каламушларга қараганда 34% юқори эди. Стрессдан сўнг, иккала гуруҳдаги жисмоний фаоллик даражаси бироз пасайди ва гуруҳлар орасидаги фарқ 37% ни ташкил этди.

Ҳаракат фаолияти марказий асаб тизимининг кўзғалиш жараёнларининг катталигини акс эттиради. Шундай қилиб, каламушларнинг стрессга бўлган муносабати уларнинг асаб тизимининг кўзғалувчанлик даражаси билан аниқланди. Ҳиссий барқарорлик стрессга жавоб турини белгилайдиган энг муҳим омил деб ҳисобланади. Бу вазиятда ҳиссий кўзғалишнинг зарур даражасини шакллантиришни назарда тутган. Ҳиссий барқарорликнинг мақбул даражаси бўлган ҳайвонларда етарли жавоби тез-тез шаклланди.

Шундай қилиб, тажриба ҳайвонларнинг индивидуал типологик параметрлари стресс реакциясининг боришига ва уларнинг стрессга чидамлилигига сезиларли таъсир кўрсатади. Юқори ва паст ҳиссиётларга эга ҳайвонлар стрессли омилларга турли хил реакцияларни намойиш этадилар. Олинган натижалар катта назарий ва амалий аҳамиятга эга, чунки улар тананинг индивидуал сезгирлиги ва турли хил стресс стимуллари таъсирига чидамлилиги асосида механизмларни тушунтиришга қаратилган. Хулқ-атвор фаолияти турларини ва уларнинг юқори интегратив жараёнларга таъсир қилиш хусусиятини тушуниш бизга одамларни касбий танлаш ва уларнинг касбий яроқлилигини баҳолаш пайтида синовдан ўтказиш, шунингдек, адаптив имкониятларни ошириш учун янги фармакологик, физиотерапевтик усулларни ишлаб чиқиш бўйича етарли тавсиялар ишлаб чиқишга имкон беради.

2-жадвал

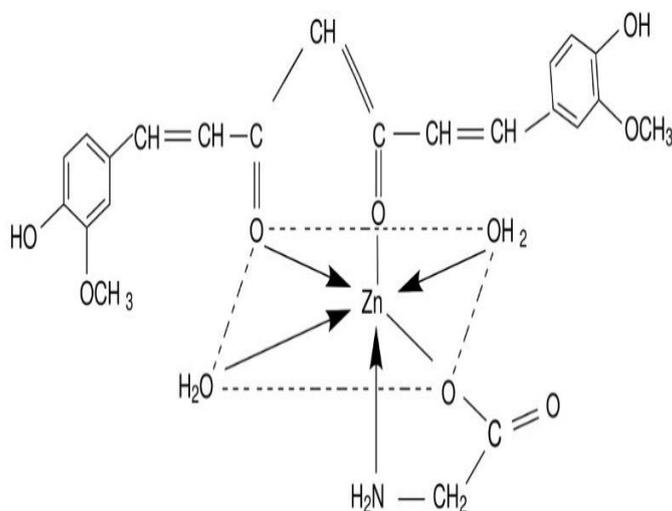
Стресс таъсирида паст ва юқори даражадаги ҳиссиётга эга каламушларнинг биокимёвий параметрларининг ўзгариши

Кўрсаткич (M+m)	Гуруҳ	
	Эмоционал паст даражаси	
	Стрессиз	Стресс
АЛТ, б/л	78,00±10,16	70,55±0,35
АСТ, б/л	216,51±35,51	59,94±0,74
Ишқорий фосфатаза, б/л	274,36±45,57	340,94±2,13
Лактат-дегидрогеназа, б/л	526,24±109,91	440,77±2,52
Глюкоза, мМ/л	6,89±0,53	4,52±0,12
Умумий холестерин, мМ/л	1,20±0,14	1,77±0,02
Умумий оқсил, г/л	68,21±1,25	69,53±0,57
Креатинин, мМ/л	50,49±1,08	47,04±0,90
Эмоционал юқори даража		
АЛТ, б/л	93,83±8,87	69,85±0,33
АСТ, б/л	149,62±8,42	60,13±0,72
Ишқорий фосфатаза, б/л	421,01±49,11	332,68±2,12
Лактат-дегидрогеназа, б/л	799,29±333,58	435,85±1,27
Глюкоза, мМ/л	7,41±1,03	4,49±0,06
Умумий холестерин, мМ/л	1,3±0,21	1,80±0,01
Умумий оқсил, г/л	76,41±1,83	72,43±1,44
Креатинин, мМ/л	46,51±1,68	51,30±0,78

Изоҳ: стрессли ва стрессиз ҳолатларнинг солиштирма натижалари 0,05

Курглициннинг ўткир токсиклиги. «Курглицин» нинг турли дозаларда ўткир токсиклигини ўрганишда , 250 ва 500 мг / кг нисбатан паст дозаларда оғиз орқали 3% суспензия олган сичқонлар моддага салбий реакция кўрсатмади. 750 мг/кг ва 1000 мг/кг нисбатан катта дозаларда «Курглицин» нинг киритилиши билан сичқонларда ҳаракатчанликнинг сезиларли даражада камайиши, уларни бир жойда гуруҳлаш каби аломатлар кузатилди. Бу ўзгаришлар ўртача 45-50 дақиқадан сўнг йўқола бошлади. «Курглицин» ни оғиз орқали юборишдан кейин ҳеч қандай гуруҳда ўлимга олиб келадиган натижалар йўқ эди, шунинг учун LD₅₀ ни аниқлаш мумкин эмас эди.

Диссертациянинг «Глицин, рух ва куркуминни ўз ичига олган мураккаб дори воситасини стрессдан химоя қилувчи восита сифатида ишлатиш самарадорлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида янги экспериментал модданинг стрессдан химоя таъсирини ўрганиш бўйича экспериментал маълумотлар қуйидаги таркибдаги «Курглицин» шартли номи остида берилган:



2-расм. Курглицин компонентларнинг нисбати % билан: рух – 12,04, куркумин – 67,68, глицин – 13,65, сув-6,63.

«Курглицин» тажриба ҳайвонларга 3% суспензия шаклида 5 мл / кг тана вазнига оғиз орқали юборилган. Суспензия 1 г моддани 30 мл тозаланган сувда эритиш орқали олинган.

Комбинацияланган дои воситасини стрессдан кейинги МНТ дисфункциясини тузатишда муҳим элемент ҳисобланади. Модданинг таркибий қисмлари стрессдан келиб чиқадиган бузилишларнинг фармакокоррекциясига ҳисса кўшади, стрессдан ташқари-химоя, антиоксидант, цитопротектор ва гепатопротектор таъсирларни кўрсатади, бу адабиётда қайта-қайта тасдиқланган.

Ҳайвонларнинг индивидуал типологик параметрларининг стресс реакцияси жараёнига таъсири тўғрисида адабиётларда тасдиқланган қоидаларга асосланиб, биз «Курглицин»нинг меъёрий ва стресс остида каламушларнинг биокимёвий параметрларига таъсирини ўргандик.

Иккала гурухнинг каламушларида иммобилизация стрессидан сўнг кортизол даражаси назоратга нисбатан ўртача 10% га ошди. 3 ва 4-жадвалларда курглициннинг стресс остида бўлган каламушларнинг биокимёвий параметрларига таъсири кўрсатилган.

14 мл/кг миқдорда 3% суспензия шаклида «Курглицин»ни 21 кунлик ва 5 кунлик оғиз орқали юбориш стресс реакциясига ижобий таъсир кўрсатди (3-жадвал), глюкокортикоид ишлаб чиқарувчи хужайраларнинг секретор фаоллигини барқарорлаштирди ва кортизолни камайтирди ва иккала гурух учун ҳам назоратга яқин даражалар қайд этилди.

Стресс стандарт ёрдамида каламушларнинг бўйин орқа томонида иммобилизацияси (15 соат) орқали моделлаштирилган. Бундай фиксация билан иммобилизацияланган оёқ-қўлларда қон оқимининг бузилиши кузатилмади. Стрессдан олдин каламушлар 16 соат давомида рўза тутдилар, аммо сувдан эркин фойдаланишлари мумкин эди.

Стрессдан олдин ва кейин қон олинди ва ҳайвонларнинг метаболик параметрлари аниқланди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Иммобилизация стресси остида экспериментал ҳайвонларда курглициннинг кортизол даражасига таъсири (n=10, p<0,05)

Гурух*	Кортизол даражаси, нмоль/л	
	Композицияни қўллашдан 14 кун ўтгач	Композицияни қўллашдан 21 кун ўтгач
Эмоционалик юқори даражаси	61,896±0,620	60,463±0,895
Эмоционалик юқори даражаси	63,710±0,398	61,250±0,529

Изоҳ: * ЭЮД – эмоциянинг юқори даражаси, ЭПД-эмоциянинг паст даражаси

«Курглицин» таъсирида ЭПД ва ЭЮД билан каламушларнинг биокимёвий параметрларининг ўзгаришини ўрганиш ушбу гурухларнинг препарат таъсирига ҳам, назорат сифатида қабул қилинган глицин таъсирига ҳам сезувчанлигида маълум бир фарқни кўрсатди.

4-жадвалдан кўриниб турибдики, 14 ва 21 кунликда курглицинни 5 мл/кг миқдорда назорат гуруҳидаги ҳайвонларда стрессни фармакокоррекция қилиш учун глицин киритилгандан сўнг, жигарнинг функционал фаоллигини босқичма-босқич тиклаш жараёни кузатилди. Стрессли ҳайвонларнинг қонида АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза, ЛДГ, глюкозанинг юқори стрессли даражаси ва холестерин даражасининг пасайиши. ЭЮД бўлган ҳайвонларда курглицин ва глицинни қўллаш стресс остида камайган АЛТ даражасига деярли таъсир кўрсатмади, аммо бу АСТ, ЛДГ, глюкоза, ишқорий фосфатаза даражасининг пасайишига олиб келди.

Шундай қилиб, биокимёвий параметрларнинг ўзгаришига қараб, назорат сифатида қабул қилинган курглицин ва глицин таъсири остида, стрессдан кейин тикланиш жараёнлари юқори даражадаги ҳиссиётга эга бўлган стрессли ҳайвонларда интенсивроқ содир бўлади.

ЭЮД эга хайвонларда мажбурий сузиш тестида курглицинни 14 мл / кг дозада оғиз оркали қабул қилганидан кейин чарчокқа мажбурий сузиш вақти 25% га, 21 кундан кейин эса назоратга нисбатан 45% га ошади. ЭЮД бўлган хайвонларда курглицинни 14 кун давомида қабул қилиш оркали жисмоний фаоллик 35% ва 21 кундан кейин-60% ошгани кузатилди. Шундай қилиб, ЭПД эга хайвонларда курглицин 21-кунида мажбурий сузиш синовидида чидамлиликининг энг катта ўсишига сабаб бўлди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

**Курглицин ва глицин таъсирида паст ва юқори даражадаги
эмоционалликка эга каламушларнинг биокимёвий параметрларини
ўзгариши (n=10, p<0,05)**

Кўрсаткич (M+m)	Гуруҳ			
	Эмоционаллик паст даражаси			
	14 кун дори ичгандан сўнг (курглицин)	21 кун дори ичгандан сўнг (курглицин)	14 кун дори ичгандан сўнг (глицин)	21 кун дори ичгандан сўнг (глицин)
АЛТ, б./л	74,85±10,20	73,92±5,86	77,74±2,24	76,162±2,08
АСТ, б./л	219,31±42,05	204,59±43,83	233,73±2,90	207,4±10,14
Ишкорий фосфатаза, б./л	366,86±75,45	383,18±100,96	387,11±5,58	391,64±14,57
Лактат- дегидрогеназа, б/л	599,20±81,18	523,87±60,09	672,14±11,02	525,868±14,34
Глюкоза, мМ/л	6,53±0,69	6,19±0,69	5,15±0,32	5,466±0,16
Умумий холестерин, мМ/л	1,10±0,07	0,80±0,09	1,10±0,05	0,984±0,04
Умумий белок, г/л	75,03±1,76	68,33±3,42	84,16±2,12	70,12±1,73
Креатинин, мМ/л	51,81±2,09	47,79±2,88	53,34±1,15	49,762±1,17
Эмоционаллик юқори даражаси				
АЛТ, Ед./л	65,72±6,89	65,72±6,89	69,16±5,37	54,04±6,67
АСТ, б./л	189,06±16,84	189,06±16,84	207,38±5,20	176,61±25,09
Ишкорий фосфатаза, б/л	252,26±43,20	252,26±43,20	301,14±13,36	289,12±48,38
Лактат- дегидрогеназа, б/л	517,80±79,96	517,80±79,96	624,91±5,15	443,73±57,53
Глюкоза, мМ/л	6,39±0,23	6,39±0,23	5,874±0,13	7,05±0,30
Умумий холестерин, мМ/л	0,79±0,13	0,79±0,13	0,93±0,03	0,72±0,04
Умумий белок, г/л	80,63±2,98	80,63±2,98	83,68±2,51	73,74±3,07
Креатинин, мМ/л	50,59±2,10	50,59±2,10	52,20±1,80	51,38±1,37

Изох:*ЭЮД – эмоциянинг юқори даражаси, ЭПД-эмоциянинг паст даражаси

Ротарод синовида стрессдан кейин ЭПД эга каламушлар ЭЮД эга каламушлар билан солиштирганда ротарод учун узокроқ сақлаш вақтини кўрсатди. 14 ва 21 кунлик курглицинни 5 мл / кг дозада оғиз орқали юборгандан сўнг, ЭПД эга каламушлар ротародда яхши ушлаб туриш натижаларини кўрсатди.

5-жадвал

Эмоционаллик юқори ва паст даражаси бўлган каламушларда айланувчи таёқчада ушлаб туриш вақти (n=6)

Гуруҳ	Кўзнинг яширин вақти (M±m), сония	
	Бузилмаган	Бошқарув
Эмоционаллик юқори даражаси	32,33±1,14	33,0±0,77
Эмоционаллик юқори даражаси	45,33±0,75	46,5±1,02

Изоҳ: *ЭЮД – эмоциянинг юқори даражаси, ЭПД-эмоциянинг паст даражаси

«Югуриш ғилдираги» тестида ЭЮД бўлган бузилмаган каламушларнинг умумий жисмоний фаоллиги ЭПД бўлган каламушларга қараганда 34% юқори. Стрессдан сўнг ҳар икки гуруҳда жисмоний фаоллик даражаси бироз пасайиб, гуруҳлар орасидаги фарқ 37% ни ташкил этди (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Стрессдан олдин ва кейин турли даражадаги эмоционаллик даражаси бўлган каламушларда (n =6)

Гуруҳ	5 дақиқа ичида айланишлар сони (M±m)	
	Бузилмаган	Стресс
Эмоционаллик юқори даражаси	26,33±0,80	25,16±0,75
Эмоционаллик юқори даражаси	19,66±0,88	18,33±0,80

Изоҳ: *ЭЮД – эмоциянинг юқори даражаси, ЭПД-эмоциянинг паст даражаси

Мотор фаолияти МАТ да қўзғалиш жараёнларининг юқорилигини акс эттиради. Шундай қилиб, каламушларнинг стрессга реакцияси уларнинг асаб тизимининг қўзғалувчанлик даражаси билан аниқланди. Ҳиссий барқарорлик стрессга жавоб турини белгиловчи энг муҳим омил эди. Бу маълум бир вазиятда зарур бўлган ҳиссий қўзғалиш даражасини шакллантиришни назарда тутган. Оптимал ҳиссий барқарорлик даражасига эга ҳайвонларда адекват жавоб реакцияси тез-тез шаклланди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, курглицин стрессдан кейинги касалликларни фармакокоррекция қилиш учун ишлатилиши мумкин ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонлар стрессга

чидамли бўлган ҳайвонларга қараганда курглицин билан даволаш самарали эканлигини намоён этди.

Лаборатория ҳайвонларини сакрум соҳасида текшириш учун терига ёки орқа оёқларига ҳайвоннинг оғирлигига мутаносиб юк бириктирилади (Расм 2.3.га қаранг). Ўрганиш учун жисмоний фаолиятнинг қайси режими (паст, ўртача, ўрта интенсивлик, юқори интенсивлик) режалаштирилганлигига қараб, юкнинг тегишли оғирлиги танланади (тана вазнининг 2,5-3% - узок муддатли юкларнинг паст даражаси, 5%). - ўртача давомийликдаги ўртача даражадаги юклар, 7,5% - юкларнинг ўртача интенсивлиги, 10% - фақат қисқа вақт ичида амалга оширилиши мумкин бўлган юкларнинг юқори даражаси). 2,5-5% юк билан чегаравий сузиш тести одатда ҳайвонлар ҳаракатининг аэроб компонентини баҳолаш учун, 7,5%-10% - аралаш (аэроб ва анаэроб) жисмоний кўрсаткичларини ўрганиш учун, 13-15% - сузишни баҳолаш учун ишлатилади.

Жисмоний ишлашнинг анаэроб компоненти. Усул иккита модификацияда қўлланилади, улар тадқиқотни тугатиш мезонида фарқланади. Чекланган сузиш тестида бундай мезон ҳайвоннинг ўлимига (сузиш ҳаракатларисиз 1 дақиқа давомида ҳовуз тубида туриш, ўпкадан ҳаво пуфакчалари пайдо бўлиши) олиб келади, мажбурий сузиш тестида - ҳайвоннинг ўлими. ҳайвоннинг фаол сузиш ҳаракатларига қодир эмаслиги (30 сония давомида сузиш ҳаракатларисиз ҳовуз тубига чўмиш, айланиш ҳаракатларининг пайдо бўлиши). Бу вақтда ҳайвон тезда сувдан чиқарилади ва қуруқ сочиқ билан қуритилади. Мажбурий сузиш тести одатда ҳайвонларнинг иш фаолияти баҳоланади, шунингдек, лаборатория ҳайвонларининг ишлашини такрорий синовдан ўтказишни ўз ичига олган динамик тадқиқотлар олиб борилади. Турли диапазондаги паст ҳароратларда (сув ҳарорати оралиғи 11-14 °C) ёки гипертермик шароитларда (ҳарорат оралиғи 32-38 °C) текшириш ишлари амалга оширилади. Жисмоний кўрсаткичларни ҳарорат омилининг ўзига хос таъсирини ҳисобга олмасдан баҳолаш учун лаборатория ҳайвонлари учун термонеутрал (22-27 °C) сув ишлатилади. Ҳайвонлар учун сузиш ҳавзасидаги сув унинг қўшимча газланишига йўл қўймаслик учун олдиндан, тадқиқотдан камида 4 соат олдин, девор бўйлаб ингичка оқим билан қуйилади. Чўкиш даврида унда эриган ҳаво сувдан чиқарилади. Сув ҳарорати ўрганиш бошланишидан 30 дақиқа олдин термометр томонидан аниқланади ва агар керак бўлса, керакли ҳарорат оралиғининг ўртача қийматга келтирилади. Ҳовуздаги сув сатҳининг баландлиги лаборатория сичқонлари учун камида 35-40 см, каламушлар учун 75-90 см бўлиши керак. Ҳайвоннинг ҳовуздан сакраб чиқмаслиги учун ҳовуз четидан сув сатҳигача бўлган масофа сичқонлар учун камида 10 см, каламушлар учун 20 см бўлиши керак. Тадқиқот стандарт шароитларда (эрталаб, меъерий ёруғлик даражаси бўлганда) амалга оширилиши керак.

Иммобилизация стресси - бу ўткир стресси вазиятнинг анъанавий модели бўлиб, унда ҳаракатни чеклашдан ташқари, таҳдидли вазиятдан қочишнинг иложи йўқлиги билан боғлиқ аниқ ҳиссий компонент ҳам

мавжуд. Ҳар хил давомийликдаги иммобилизацияни қўллаш турли хил кучларнинг стресс омиллари таъсирида организмдаги ўзгаришларни баҳолашга имкон беради. Стресс реакциясининг биологик белгиларида ўзгаришлар кузатилди. Жумладан: қон плазмасида катехоламинлар, адренкортикотропик гормон (АКТГ) ва кортизол даражасининг ошиши кузатилди.

Бизнинг тадқиқотларимизда, иккала ўрганилган гуруҳнинг каламушларида иммобилизация стрессидан сўнг, кортизол даражаси назорат билан солиштирганда ўртача 10-11% га ошди. Эмоционалик даражаси паст бўлган ҳайвонлар бузилмаган ҳайвонлар билан солиштирилганда, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари АЛТ (11% га), АСТ (3,6 марта), ЛДГ (19% га) ва холестерин даражаси (47%) ва глюкоза (52% га) ва ишқорий фосфатаза даражаси каби параметрлар 24% га ошди. Эмоционалик даражаси юқори бўлган ҳайвонларда АЛТ 34% га, АСТ эса 2,5 мартага, глюкоза даражаси 65% га, ишқорий фосфатаза 26% га, ЛДГ 83% га камайди. Иккала гуруҳда ҳам холестерин даражаси мос равишда 47% ва 26% га ошиши кутилган эди. Креатинин ва умумий протеин даражасидаги ўзгаришлар сезиларли эмас эди.

Олинган маълумотлардан хулоса қилишимиз мумкинки, каламушларда иммобилизация стресси микроциркуляция ва жигар метаболизмининг бузилишига, холестазга олиб келади, бу биринчи навбатда жигар ферментларини ингибирлашда, гликолиз жараёнининг бузилишида, глюкоза ва ёғларни истеъмол қилишнинг кўпайишида намоён бўлади.

Стресс шароитида (мажбурий сузиш тестида) ЭЮД билан бузилмаган ҳайвонларнинг мотор фаоллигини ўрганиш ЭПД билан солиштирганда мажбурий сузиш вақтини 32% га кам кўрсатди. ЭЮД билан бузилмаган каламушларда мажбурий сузишнинг дастлабки вақти ҳам ЭПД билан солиштирганда юқорироқ. Фарқи 31%. "Югуриш ғилдираги" тестида ЭЮД бўлган бузилмаган каламушларнинг умумий жисмоний фаоллиги ЭПД бўлган каламушларга қараганда 34% юқори. Стрессдан сўнг, иккала гуруҳда ҳам жисмоний фаоллик даражаси бироз пасайиб, гуруҳлар орасидаги фарқ 37% ни ташкил этди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш "Statistica 6.0" дастури ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг ишончлилиги Манн–Уитни тести билан баҳоланди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди. Барча тажриба натижалари ўртача арифметик ($M \pm m$) стандарт хатоси сифатида тақдим этилди (SEM).

Шундай қилиб, каламушларнинг стрессга реакцияси уларнинг асаб тизимининг қўзғалувчанлик даражаси билан аниқланди. Ҳиссий барқарорлик стрессга жавоб турини белгиловчи энг муҳим омил. Бу маълум бир вазиятда зарур бўлган ҳиссий қўзғалиш даражасини шакллантиришни назарда тутган. Оптимал ҳиссий барқарорлик даражасига эга ҳайвонларда адекват жавоб реакцияси тез-тез шаклланган. Шундай қилиб, тажриба ҳайвонларининг индивидуал типологик кўрсаткичлари стресс реакциясининг боришига ва уларнинг стрессга чидамлилигига сезиларли таъсир кўрсатади.

Эмоционаллиги юқори ва паст ҳайвонлар стресс омилларига турли хил реакцияларни кўрсатади. Олинган натижалар катта назарий ва амалий аҳамиятга эга, чунки улар организмнинг турли хил стресс кўзгатувчилари таъсирига индивидуал сезгирлиги ва қаршилиқ кўрсатиш механизмларини ёритишга қаратилган. Хулқ-атвор фаолияти турларини ва уларнинг юқори интеграл жараёнларга таъсир қилиш хусусиятини тушуниш бизга касбий танлов пайтида одамларни синовдан ўтказиш ва уларнинг касбий яроқлилигини баҳолаш, шунингдек, мослашув қобилиятини ошириш учун янги фармакологик, физиотерапевтик усулларни ишлаб чиқиш бўйича тегишли тавсияларни ишлаб чиқишга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

«Стрессда нейромотор тизимининг индивидуал - метаболит тавсифи ва унинг коррекция қилиш йўллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўрганилган ҳайвонлар гуруҳлари орасида биз индивидуал типологик, неврологик параметрларга кўра стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвон гуруҳларига ажратдик.

2. Углевод ва липид метаболизмининг кўрсаткичлари, стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларда нормал шароитда ва иммобилизация стрессида стресс гормонлари (кортизол) таркиби аниқланди, бу кўрсаткичлар стрессга чидамлилигига қараб ўзгариши кўрсатилди. Каламушларда иммобилизация стресси микроциркуляция ва жигар метаболити жараёнларининг бузилишига, холестазага олиб келиши кўрсатилди, бу биринчи навбатда жигар ферментларининг фаоллигини таҳлил қилишда, гликолиз жараёнининг бузилишида, глюкоза ва ёғларни истеъмол қилишнинг кўпайишида намоён бўлади. Стрессга чидамли ва стрессга чидамли бўлмаган ҳайвонларнинг бир-биридан энг катта фарқи ЛДГ, ишқорий фосфатаза ва холестерин даражасида кузатилди.

3. Назорат сифатида қабул қилинган курглицин ва глицин таъсирида биокимёвий параметрларнинг ўзгариши шуни кўрсатдики, стрессдан кейин тикланиш жараёнлари юқори даражадаги ҳиссиётга эга бўлган стрессли ҳайвонларда интенсивроқ содир бўлади.

4. Мажбурий сузиш ва ротарод тестларида физиологик параметрларни ўрганиш шуни кўрсатдики, стрессга чидамли ҳайвонлар (ЭЮД) стрессга чидамлилиги паст бўлган ҳайвонларга (ЭПД) қараганда курглицин билан даволаш организмнинг меъерий функционал кўрсаткичларини тез тикланишига ёрдам берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КОСИМОВА ДИЛНОЗА САЁТОВНА

**ИНДИВИДУАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕЙРОМОТОРНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И ПУТИ ЕЕ
КОРРЕКЦИИ**

**14.00.16 - Нормальная и патологическая физиология
14.00.17 - Фармакология и клиническая фармакология**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ - 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.1.PhD/Tib2488.

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziyounet.uz).

- Научные руководители:** **Саидов Саидамир Абборович**
доктор медицинских наук, профессор
Турсунходжаева Феруза Мурадовна
доктор биологических наук
- Официальные оппоненты:** **Саидов Аълонур Бахтинурович**
доктор медицинских наук, доцент
Мавлянов Искандар Рахимович
доктор медицинских наук, профессор
- Ведущая организация:** **Международный Казахско-Турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясауи (Республика Казахстан)**

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2, Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2, Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 года (реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2023 года).

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе
научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на
основе научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж. Усманов

Председатель разового научного семинара при
разовом научном совете на основе научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире за последние годы усиление неблагоприятных факторов окружающей среды, рост социальной напряженности, числа природных и гуманитарных катастроф, а также пандемии, произошедшие в ближайшие годы, приводят к повышению уровня стресса в организме. На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях доказано, что стресс нарушает функцию практически всех органов и систем живых организмов. Эти изменения требуют изучения физиологических и нейрохимических процессов в организме. Возникает необходимость анализа физиологических изменений в организме к повышению уровня стресса и разработки новых подходов к терапии его последствий. «...психофизиология и клинические проявления стресса в большой мере зависят от индивидуальных особенностей организма, в частности, от поведенческих реакций организма. Наряду с активизацией стрессорной системы наблюдается динамический рост активности антистрессорной системы, ограничивающей патологические проявления стресс-реакций, при которых отмечают центральный и периферический уровни регуляции...»¹. Соотношение деятельности стрессорной и антистрессорной систем определяет устойчивость организма к условиям окружающей среды. Реактивность на стресс, стрессоустойчивость являясь основными критериями приспособляемости и жизнеспособности в экстремальных условиях, остается важным вопросом изучения в более широком масштабе типологических особенностей поведения и устойчивости организма к воздействию стрессоров, в том числе и биохимических процессов.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при стрессе и пути его коррекции. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на оценку параметров, характеризующих функциональное состояние ЦНС в условиях нормы и при стрессе, выявление животных, отличающихся по индивидуально-типологическим неврологическим параметрам, в изучаемых группах крыс, показателей углеводного и липидного обмена, содержания стрессового гормона кортизола у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных в условиях нормы и при иммобилизационном стрессе, стресс-протекторного действия Курглицина и глицина у экспериментальных животных в зависимости от индивидуально-типологических параметров, показателей углеводного и липидного обмена, содержания стрессового гормона кортизола у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных при иммобилизационном стрессе после применения Курглицина и глицина.

¹Газиева М. В. Современные подходы к проблеме исследования стресса и стрессоустойчивости //Мир науки, культуры, образования. – 2018. – №. 3 (70). – С. 348-350

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе на раннюю диагностику и эффективное лечение различных заболеваний, связанных со стрессом. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, как поднятие на новый уровень медицинское обслуживание населения, обозначены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службой...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе по совершенствованию индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при стрессе и пути его коррекции.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года, № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В зарубежных странах ведется ряд исследовательских работ по изучению функционирования нейромоторной системы в период стресса и профилактике и лечению нарушений его функционирования, например, в России изучены и проанализированы новые принципы организации НСМ и модели сетевого функционирования нейронных сетей в головном мозге человека. Нейромодуляция центральной и периферической нервных цепей объединяет нейробиологов и нейроинженеров для разработки передовых нейронных интерфейсов для декодирования и воспроизведения информации, закодированной в нервной системе. Дисфункциональные нейронные сети вносят свой вклад не только в патофизиологию неврологических заболеваний, но и во многие нарушения обмена веществ. В мировой практике и в нашей республике проводятся исследования, посвященные изучению физиологии, генетики и биохимии

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022 г.

стресса (П.В.Симонов, Р.А.Каразек, 2017; Joëls M Schwabe L, Myriam V. Thoma, 2017; Jenny J. W. Liu и др., 2018), по изучению стресс-протекторного, адаптогенного, кардиопротекторного, антигипоксического и антиоксидантного действия растительных соединений (В.Н.Сыров, 2016; З.А.Хушбактова, 2019; Х.С.Ахмедходжаева, 2019; Ф.Н.Джахангиров, И.Р.Мавлянов, 2019, Д.А.Нарбутаева, 2019, А.А.Азаматов, 2019), однако, не оценены индивидуально-метаболические особенности нейромоторной дисфункции крыс, находящихся в состоянии стресса, и эффективность использования комплексного препарата, содержащего глицин, цинк и куркумин, в качестве антистрессового средства.

Исходя из вышеизложенных, настоящая диссертация является первым научным исследованием по созданию индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при экспериментальном стрессе и поиску пути его фармакокоррекции.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института № АДСС-15.17.3 в рамках грантового проекта «Изучение фармако-токсикологии физиологически активных веществ и биологически активных добавок» (2018-2022 гг.).

Целью исследования является изучение индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при экспериментальном стрессе и поиск путей их фармакокоррекции.

Задачи исследования:

оценка параметров, характеризующих функциональное состояние ЦНС в условиях нормы и при стрессе, выявление животных, отличающихся по индивидуально-типологическим неврологическим параметрам, в изучаемых группах крыс;

сравнительная оценка показателей углеводного и липидного обмена, содержания стрессового гормона кортизола у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных в условиях нормы и при иммобилизационном стрессе;

оценка стресс-протекторного действия Курглицина и глицина у экспериментальных животных в зависимости от индивидуально-типологических параметров;

оценка показателей углеводного и липидного обмена, содержания стрессового гормона кортизола у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных при иммобилизационном стрессе после применения Курглицина и глицина.

Объектом исследования взяты субстанция, содержащая глицин, цинк и куркумин, традиционно названная Курглицином, которая используются в целях оценки индивидуально-метаболической характеристики

нейромоторной системы при стрессе и коррекции данной патологии у экспериментальных животных.

Предметом исследования взяты субстанция «Курглицин», результаты инструментально-физиологических исследований экспериментальных животных, материалы анализа биохимических изменений в сыворотке крови при разработке лечебных мероприятий нарушений индивидуально-метаболической функции нейромоторной системы в период стресса.

Методы исследования. В исследовании для установления индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при стрессе и при разработке лечебных мероприятий его коррекции, применены физиологические, инструментальные, биохимические и статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы характеристики физиологических и биохимических показателей физической активности, микроциркуляции, печеночного обмена, нарушения холестаза и гликолиза, повышенного потребления глюкозы и жиров у животных с различной устойчивостью к эмоциональному перенапряжению при иммобилизационном стрессе;

впервые выявлено влияние оригинального Курглицина, содержащего цинк, куркумин и глицин, на физиологические и биохимические параметры низкоэмоциональных/стрессоустойчивых и высокоэмоциональных/нестрессоустойчивых экспериментальных животных;

доказано повышение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, повышение чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при местном воздействии Курглицина у нестрессоустойчивых животных;

доказана эффективность в профилактике стрессовых осложнений у экспериментальных животных путём снижением уровня АСТ, АЛТ, глюкозы и щелочной фосфатазы при лечении Курглицином стресса, вызванного различными факторами.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

оценена индивидуально-метаболическая характеристика нейромоторной функции при стрессе;

изучена и оценена специфическая стресс-протекторная активность;

разработаны фармакокоррекционные мероприятия по снижению последствий стресса.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора материалов, современностью применяемых методов, специфика индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при стрессе и пути его коррекции на основе взаимодополняющих физиологических, лабораторных, биохимических, расчетных и статистических методов исследования были сопоставлены с

международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении влияния индивидуально-типологических параметров на физиолого-биохимические показатели животных в условиях нормы и стресса.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что разработан способ фармакокоррекции последствий стресса с учетом индивидуально-типологических параметров при помощи нового средства Курглицин, эти рекомендации были разработаны авторами стресс-тестированием препаратов, защищающих от стресса в экспериментальной фармакологии, а также оценкой физиологических механизмов различных типов стресса в биологии, результатами использования препарата Курглицина для нормализации физиологических параметров при физических и психических нагрузках, а также как эффективное средство для восстановления энергетической функции организма во время восстановления от болезней.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертного совета Бухарского государственного медицинского института №23-з/081 от 13 ноября 2023 года (в Министерство здравоохранения представлено письмо Бухарского государственного медицинского института № 23/034 от 13 мая 2023 года о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения:

первая научная новизна: обоснованность характеристики физиологических и биохимических показателей физической активности, микроциркуляции, печеночного обмена, нарушения холестаза и гликолиза, повышенного потребления глюкозы и жиров у животных с различной устойчивостью к эмоциональному перенапряжению при иммобилизационном стрессе, внедрено в практику приказом по лабораториям и отделам Фармацевтического института образования и исследований (№F-256 от 25.07.2023) и исследовательской лаборатории ООО «Menpharm» (№25/1 от 17.11.2023). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: в условиях эксперимента было показано, что различные виды устойчивости к эмоциональному перенапряжению при иммобилизационном стрессе вызывают у подопытных животных нарушения процессов микроциркуляции и печеночного метаболизма, холестаза, нарушения процесса гликолиза, повышенное потребление глюкозы и жиров, а также обострение осложнений заболеваний, вызванных повышенным стрессовым процессом. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в условиях эксперимента показано обострение различных степеней осложнений, характерных для эмоционального напряжения при иммобилизационном стрессе. Вывод: в результате нового подхода к фармакокоррекции стресса с учетом индивидуально-типологических параметров организма, внедрение лечебной тактики у пациентов позволило

сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в расчете на 1 больного;

вторая научная новизны: выявление влияния оригинального Курглицина, содержащего цинк, куркумин и глицин, на физиологические и биохимические параметры низкоэмоциональных/стрессоустойчивых и высокоэмоциональных/нестрессоустойчивых экспериментальных животных, внедрено в практику приказом по лабораториям и отделам Фармацевтического института образования и исследований (№F-256 от 25.07.2023) и исследовательской лаборатории ООО «Menpharm» (№25/1 от 17.11.2023). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: с помощью комплексного оригинального средства Курглицина, содержащего цинк, куркумин и глицин, было рекомендовано нормализация физиологических и биохимических показателей в крови животных. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение у пациентов средств нормирования физиологических и биохимических показателей в крови животных за короткий срок с помощью препарата Курглицин, защищающего от стресса, позволило сэкономить бюджетные средства на 287656 сум в день и внебюджетные средства на 346432 сум за счет одного пациента. Вывод: оригинальный препарат Курглицин за нормирование физиологических и биохимических показателей в крови животных позволил сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в расчете на 1 больного;

третья научная новизны: доказанность повышения уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, повышение чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при местном воздействии Курглицина у нестрессоустойчивых животных, внедрено в практику приказом по лабораториям и отделам Фармацевтического института образования и исследований (№F-256 от 25.07.2023) и исследовательской лаборатории ООО «Menpharm» (№25/1 от 17.11.2023). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: она более эффективна при анализе активности печеночных ферментов, процесса гликолиза, повышенном потреблении глюкозы и жиров. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение у пациентов в норме стрессоустойчивость и нестрессоустойчивость животных позволило сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в день за счет 1 больного. Вывод: внедрение у пациентов лекарственных препаратов по сравнению с другими по показателям углеводного и липидного обмена у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных в норме и при иммобилизационном стрессе позволило сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в расчете на 1 больного;

четвертая научная новизны: доказанность эффективности в профилактике стрессовых осложнений у экспериментальных животных путём снижением уровня АСТ, АЛТ, глюкозы и щелочной фосфатазы при

лечении Курглицином стресса, вызванного различными факторами, внедрено в практику приказом по лабораториям и отделам Фармацевтического института образования и исследований (№F-256 от 25.07.2023) и исследовательской лаборатории ООО «Menpharm» (№25/1 от 17.11.2023). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: разработана новая инновационная методика индивидуально-метаболической характеристики нейромоторной системы при стрессе и ее коррекции, что дало возможность врачам практической системы здравоохранения целенаправленно подходить к выбору тактики лечения пациентов. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение у пациентов лечения стресса, вызванного различными факторами, позволило сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в день за счет 1 больного. Вывод: для предотвращения осложнений, возникающих в постстрессовых процессах у подопытных животных тактика лечения стресса позволила сэкономить 287656 сум бюджетных средств и 346432 сум внебюджетных средств в расчете на 1 больного.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 15 научных работ, в том числе 3 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 1 в республиканском и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Теории стресса, роль индивидуально-типологических параметров в адаптации организма к стрессовым факторам и пути фармакокоррекции последствий стресса**» подробно изложен обзор зарубежной и отечественной литературы, характеризующий общее понятие о стрессе и адаптации, примеры влияния индивидуально-

типологических параметров на адаптации к стрессам, влиянии средств метаболического действия.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при стрессе и путей его коррекции**» приведена экспериментальная часть, в которой даны характеристики исследуемой субстанции «Курглицин», а также приводятся методы создания экспериментального стресса у животных, методы изучения физиологических и биохимических параметров животных. Эксперименты проводились на 30 белых мышах и 300 белых крысах весом 180-250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (Страсбург, 1986). В экспериментальной части использовалось минимально допустимое количество лабораторных животных в соответствии с применяемым методом статистической обработки полученных результатов. Разрабатываемый препарат для фармакокоррекции стресса условно называется «Курглицин» и имеет структурную формулу.

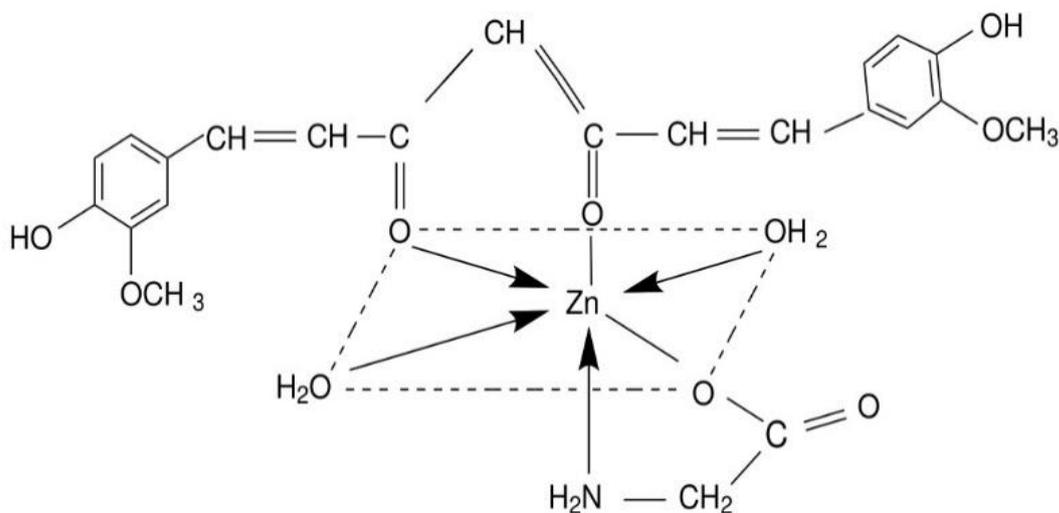


Рис. 1. Химическая формула Курглицина

В виде 3% суспензии вводят перорально по 5 мл/кг массы тела. Суспензия получена путём растворения 1 г вещества в 30 мл очищенной воды. «Курглицин» изучали на 30 лабораторных мышах обоих полов массой 18-23 г. В этой серии экспериментов за состоянием мышей наблюдали в течение 2 недель после введения вещества.

Иммобилизационный стресс. Стресс моделировался путем иммобилизации (15 часов) крыс на спине с помощью стандартных ошейников. При такой фиксации нарушения кровотока в обездвиженных конечностях не наблюдалось. До стресса крысам 16 часов не давали еду, но

разрешили доступ к воде. До и после стресса брали кровь и определяли метаболические параметры животных.

Метод открытого поля. Чтобы определить прогностическую устойчивость к стрессу, животных тестировали методом открытого поля последовательно в течение 5 минут на белых, серых и черных аренах одинакового размера, при стандартных условиях освещения. Большая прямоугольная камера (100×100 см) с пластиковыми стенками высотой 40 см, сделанная из белого пластика, на которую черной краской наносится сетка, делящая площадь на 25 (5×5) равных квадратов. Освещение обеспечивается лампой мощностью 50 Вт, расположенной на высоте 150 см над центром поля. Крысу помещают в угол камеры и наблюдают за ее поведением в течение 5 минут. Количество посещений 16 внешних квадратов (примыкающих к стенам) регистрируется отдельно от количества посещений 9 внутренних квадратов. Раздельный подсчет количества посещений внешних и внутренних площадей производится с интервалом в 1 минуту. Через 5 минут после исследования животное возвращают в клетку.

Особенности поведения стрессоустойчивых крыс: латентный период начала движения - не более 3 секунд, время входа в центр поля - не более 15 секунд, горизонтальная активность - более 80 пересекающихся секторов, более 10 полок. Более 5 посещений сот за время исследовательской деятельности. Особенности поведения нестрессоустойчивых крыс: латентный период начала движения - более 10 секунд и выхода в центр - более 70 секунд, горизонтальная активность - до 40 пересекающихся секторов, вертикальная активность - не более 8, посещение сот до 2 раз, показатель вегетативного равновесия - более 2 болюсов (Е.В. Коплик, 2002).

Изменение уровня гормона стресса кортизола под действием «Курглицина». Известно, что кортизол является одним из признаков стресса. Для определения уровня кортизола в сыворотке крови использовался коммерческий набор кортизол- ЭЛИЗА-БЕСТ (Вектор-Бест, РФ). Анализ проводился в соответствии с инструкцией производителя. Для определения оптической плотности использовалась микроплата Smart Card Reader. Биохимические показатели в сыворотке крови животных были определены с использованием ферментативных колориметрических тестов производства Langdorpsesteenweg, Langdorp-Belgium и биохимических анализаторов Basic SECOMAM, Anova Analytics company, France, на длине волны 505 нм, при температуре 37°C и в кювете 1 см.

Метод вынужденного плавания. Эксперимент проводился на 50 крысах. Для исследования подопытных животных в области крестца к коже или задним лапам прикладывают груз, пропорционального весу животного. В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкой, умеренной, средней интенсивности, высокой интенсивности) запланирован для исследования, подбирается соответствующий вес нагрузки (2,5-3% от массы тела - низкий уровень длительных нагрузок, 5% - умеренный уровень средних нагрузок, 7,5% - средней интенсивности нагрузок, 10% - высокой интенсивности нагрузок, которые могут быть выполнены только за короткий

промежуток времени). Тест на пограничное плавание с нагрузкой 2,5-5% обычно используется для оценки аэробного компонента движений животных, 7,5-10% - для изучения смешанных (аэробных и анаэробных) физических показателей, 13-15% - для оценки плавания.

Анаэробный компонент физической работоспособности. Метод применяется в двух модификациях. В тесте на ограниченное плавание такой критерий приводит к гибели животного (стояние на дне бассейна в течение 1 минуты без плавательных движений, появление пузырьков воздуха из легких), в тесте на вынужденное плавание - к смерти животного из-за неспособности животного к активным плавательным движениям (погружение на дно бассейна без плавательных движений в течение 30 секунд, возникновение вращательных движений). В это время животное быстро вынимают из воды и обсушивают сухим полотенцем. Тест на принудительное плавание обычно оценивает работоспособность животных, а также проводятся динамические исследования, которые включают повторное тестирование работоспособности лабораторных животных. Исследования проводят при низких температурах в различных диапазонах (диапазон температур воды 11-14°C) или в гипертермических условиях (диапазон температур 32-38°C). Для оценки физических показателей без учета специфического влияния температурного фактора используется термонеутральная (22-27°C) вода для лабораторных животных. Воду в бассейне для животных наливают тонкой струйкой по стенке заранее, не менее чем за 4 часа до исследования, во избежание ее дополнительной газификации. В период осаждения из воды удаляется растворенный в ней воздух. Температуру воды определяют термометром за 30 минут до начала исследования и при необходимости доводят до среднего значения необходимого температурного диапазона. Высота уровня воды в бассейне должна быть не менее 35-40 см для лабораторных мышей и 75-90 см для крыс. Расстояние от края бассейна до уровня воды должно быть не менее 10 см для мышей и 20 см для крыс, чтобы животное не выпрыгнуло из пруда. Исследование следует проводить в стандартных условиях (утром, при нормальном уровне освещенности).

Тест ротарода (Hugo Basile, Италия), который проводился с помощью вращающегося барабанного устройства, разделенного на 5 одинаковых секций 6 дисками. Каждое животное размещались в разделительных отсеках стержня, вращающегося с постоянной скоростью 10 об./м. Скрытое время первого падения животного из монтажного барабана зафиксировано в течение 180 секунд.

Оценка влияния изучаемых веществ на процессы восстановления после физических нагрузок. Процесс восстановления физических показателей после изнурительных нагрузок носит фазовый характер. Однако можно выделить как минимум 3 стадии этого процесса. Начальная стадия - стадия быстрого восстановления - включает в себя первые 2 часа восстановительного периода. В этом случае производительность восстанавливается от 0 до 50% от исходного уровня. Далее следует промежуточный этап - стабилизация работоспособности на уровне 53-57% начального уровня, который занимает интервал от 2 до 8 (возможно, больше)

часов. Он переходит в позднюю стадию восстановления работоспособности (1-2 дня), когда работоспособность животных восстанавливается почти до исходного уровня после изнурительных нагрузок. В эксперименте приняли участие 50 крыс, которые были разделены на группы по 10 крыс: лечение интактным «Курглицином» (НУЭ - низкий уровень эмоциональности), лечение «Курглицином» (ВУЭ - высокий уровень эмоциональности), лечение глицином (НУЭ), лечение глицином (ВУЭ).

Оценка биохимических показателей крови и мочи экспериментальных животных. Оценка биохимических характеристик проводилась на биохимическом анализаторе Mindray (Китай) с использованием коммерческих тестовых наборов, разработанных Human, и прилагаемых к ним инструкций. Выявленные биохимические показатели: активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, общего белка, креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина. Для определения уровня кортизола в сыворотке крови использовался торговый набор кортизол-IFA-Best. Анализ проводился в соответствии с инструкцией производителя. Для определения оптической плотности использовалась микроплата Smart Reader (Accuris, USA).

Обработка статистических данных Курглицина осуществлялась с помощью программы «Statistica 6.0». Достоверность полученных результатов оценивалась тестом Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Индивидуально-метаболическая характеристика нарушений нейромоторной функции крыс при экспериментальном стрессе**» представлены результаты собственных исследований по разделению животных с индивидуально-типологическими параметрами на стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых, изучению их биохимических и физиологических параметров в норме и при стрессе.

Исследуемые животные были разделены на группы по проявлениям двигательной активности и тревожности в открытом поле. Получено три группы животных: с высоким, средним и низким уровнем двигательной активности (см.табл.1). Группы с высокой и низкой физической активностью были взяты в дальнейшие эксперименты.

Таблица 1

**Физическая активность экспериментальных крыс в открытом поле
(n=6, p<0,05)**

Группа	Число пересеченных квадратов	Время пребывания в центре, сек	Число дефекаций	Число уринаций	Число вертикальных стоек	Грумминг
Низкая физическая активность	6,09±0,33	9,6±1,6	2,35±0,15	1,30±0,12	1,8±0,33	3,16±0,30
Средняя физическая активность	14,97±0,44	5,77±1,14	3,13±0,20	1,29±0,15	2,64±0,43	2,87±0,23
Высокая физическая активность	29,23±0,91	6,10±0,69	3,3±0,19	1,0±0,1	3,0±0,27	2,91±0,25

Группа с высокой физической активностью отличалась наиболее высоким количеством пересеченных квадратов, меньшим числом уринаций и более интенсивным исследовательским поведением. Уровень социальных контактов в этой группе также был достаточно высоким. Поэтому можно считать, что данная группа отличается меньшим уровнем эмоциональности и тревожности. У группы со средней физической активностью насчитывалось в 2 раза меньше пересеченных квадратов, чем у группы с высокой физической активностью. Группа с низкой физической активностью отличалась наименьшим количеством пересеченных квадратов и вертикальных стоек. Следовательно, можно считать, что группе с низкой физической активностью присущ высокий уровень эмоциональности (ВУЭ), а группе с высокой физической активностью – низкий уровень эмоциональности (НУЭ).

Таким образом, малоподвижных крыс отнесли к предрасположенным к развитию стресса. Крыс с высоким уровнем двигательной активности оценивали как стрессоустойчивых, так как подвижное и активное поведение дает возможность избегать опасности и выживать в естественной среде.

В наших исследованиях после иммобилизационного стресса у крыс обеих исследованных групп уровень кортизола повышался в среднем на 10-11% по сравнению с контролем. У животных с низким уровнем эмоциональности (НУЭ) при длительной иммобилизации по сравнению с интактными животными снижаются такие биохимические параметры крови, как АЛТ (на 11%), АСТ (в 3,6 раз), ЛДГ (на 19%), уровень холестерина (47%) и глюкозы (на 52%), а такие параметры, как уровень щелочной фосфатазы, повышается на 24%. У животных с высоким уровнем эмоциональности (ВУЭ) АЛТ снижался на 34%, а АСТ - в 2,5 раза, уровень глюкозы - на 65%, щелочной фосфатазы - на 26%, ЛДГ - на 83%. Уровень холестерина ожидаемо повышался у обеих групп, на 47 и 26%, соответственно. Колебания уровней креатинина и общего белка были незначительными (см.табл. 2).

Из полученных данных можно сделать вывод, что иммобилизационный стресс у крыс приводит к нарушению процессов микроциркуляции и метаболизма печени, холестаза, что отражается в первую очередь в угнетении активности печеночных ферментов, нарушении процесса гликолиза, повышении потребления организмом глюкозы и жиров и повреждении клеточных мембран. Данные процессы варьируют в зависимости от эмоциональной лабильности животных, самые большие колебания между группами наблюдаются в уровнях ЛДГ, щелочной фосфатазы и холестерина.

Изучение двигательной активности животных в условиях стресса (в тесте вынужденного плавания до утомления) интактные животные с ВУЭ показывали время вынужденного плавания на 32% ниже, чем с НУЭ. Начальное время вынужденного плавания у интактных крыс с ВУЭ было также выше, чем с НУЭ. Разница составила 31%. В тесте «Беговое колесо» общая физическая активность интактных крыс с ВУЭ была выше на 34%, чем у крыс с НУЭ. После стресса уровень физической активности у обеих групп несколько снижался, а разница между группами составила 37%.

Двигательная активность отражает величину процессов возбуждения ЦНС. Таким образом, реакция крыс на стресс была обусловлена уровнем

возбудимости их нервной системы. Эмоциональная устойчивость являлась наиболее значимым фактором, определяющим тип реагирования на стресс. Она подразумевала формирование необходимой в данной ситуации степени эмоционального возбуждения. У животных с оптимальным уровнем эмоциональной устойчивости чаще формировалась реакция адекватного ответа.

Таблица 2

Изменение биохимических параметров крыс с низким и высоким уровнем эмоциональности под влиянием стресса (n=10, p<0,05)

Показатель (M+m)	Группа	
	НУЭ	
	Интактные	Стресс
АЛТ, Ед/л	78,00±10,16	70,55±0,35
АСТ, Ед/л	216,51±35,51	59,94±0,74
Щелочная фосфатаза, Ед/л	274,36±45,57	340,94±2,13
Лактат-дегидрогеназа, Ед/л	526,24±109,91	440,77±2,52
Глюкоза, мМ/л	6,89±0,53	4,52±0,12
Общий холестерин, мМ/л	1,20±0,14	1,77±0,02
Общий белок, г/л	68,21±1,25	69,53±0,57
Креатинин, мМ/л	50,49±1,08	47,04±0,90
ВУЭ		
АЛТ, Ед/л	93,83±8,87	69,85±0,33
АСТ, Ед/л	149,62±8,42	60,13±0,72
Щелочная фосфатаза, Ед/л	421,01±49,11	332,68±2,12
Лактат-дегидрогеназа, Ед/л	799,29±333,58	435,85±1,27
Глюкоза, мМ/л	7,41±1,03	4,49±0,06
Общий холестерин, мМ/л	1,3±0,21	1,80±0,01
Общий белок, г/л	76,41±1,83	72,43±1,44
Креатинин, мМ/л	46,51±1,68	51,30±0,78

Таким образом, индивидуально-типологические параметры экспериментальных животных оказывают существенное влияние на течение стрессовой реакции и их стрессоустойчивость. Животные с высокой и низкой эмоциональностью показывают разную реакцию на стрессовые факторы. Полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлены на выяснение механизмов, лежащих в

основе индивидуальной чувствительности и устойчивости организма к действию различных стрессорных раздражителей. Понимание типов поведенческой активности и их характер влияния на высшие интегративные процессы позволяют выработать адекватные рекомендации для тестирования людей при профотборе и оценке их профессиональной пригодности, а также для разработки новых фармакологических, физиотерапевтических методов повышения адаптивных возможностей организма человека.

Острая токсичность курглицина. В исследовании острой токсичности «Курглицина» в различных дозах мыши, получавшие 3% суспензию перорально в относительно низких дозах 250 и 500 мг/кг, не показали отрицательной реакции на субстанцию. При введении «Курглицина» в относительно больших дозах 750 мг/кг и 1000 мг/кг у мышей наблюдались такие симптомы, как значительное снижение подвижности, группировка их в одном месте. Эти изменения начали исчезать в среднем через 45-50 минут. Ни в одной группе не было летальных исходов после перорального приема Курглицина, поэтому LD₅₀ невозможно идентифицировать.

В четвертой главе диссертации «**Оценка эффективности применения комплексного препарата, содержащего глицин, цинк и куркумин, в качестве стресс-протекторного средства**» приводятся экспериментальные данные по изучению стресс-протекторного действия новой экспериментальной субстанции под условным названием «Курглицин» следующего состава:

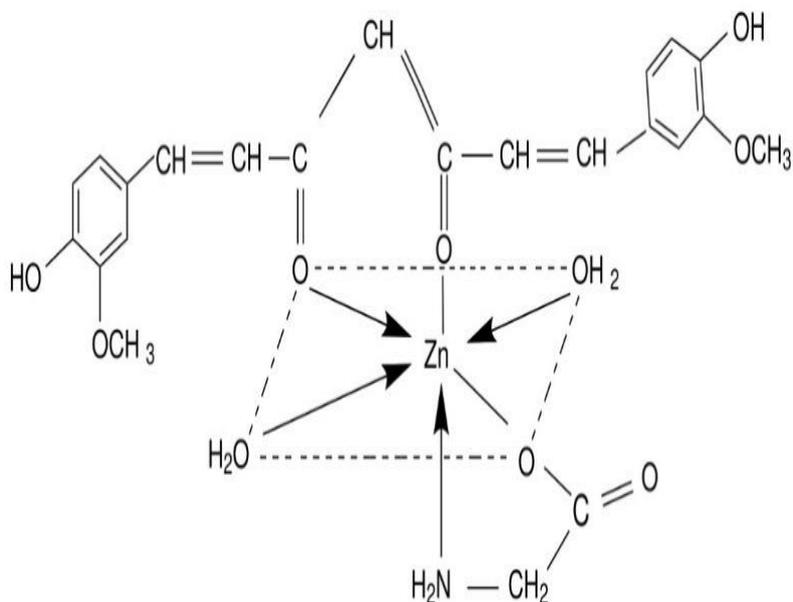


Рис. 2. Соотношение компонентов курглицина в %: цинк - 12,04, куркумин - 67,68, глицин - 13,65, вода - 6,63.

«Курглицин» вводили экспериментальным животным в виде 3% суспензии в дозе 5 мл/кг веса перорально. Суспензию получали растворением 1 г субстанции в 30 мл воды очищенной.

Восполнение сочетанного дефицита глицина и цинка является важным элементом коррекции постстрессорной дисфункции ЦНС. Компоненты

субстанции вносят свой вклад в фармакокоррекцию нарушений, вызываемых стрессом, проявляя, кроме стресс-протекторного, антиоксидантного, цитопротекторного и гепатопротекторного действие, многократно подтвержденное в литературе.

Исходя из обоснованных в литературе положений о влиянии индивидуально-типологических параметров животных на течение стрессовой реакции, нами было изучено влияние «Курглицина» на биохимические показатели крыс в норме и при стрессе.

После иммобилизационного стресса у крыс обеих групп уровень кортизола повышался в среднем на 10% по сравнению с контролем. В табл.3 и 4 показано влияние Курглицина на биохимические параметры крыс при стрессе.

21-дневный и 5-дневный пероральный прием «Курглицина» в виде 3% суспензии в дозе 14 мл/кг оказывал позитивное влияние на течение стресс-реакции в коре надпочечников (табл. 3), стабилизируя секреторную активность глюкокортикоид-продуцирующих клеток и снижая уровень кортизола до уровней, близких к контрольным, у обеих групп.

Стресс был смоделирован путем иммобилизации (15 часов) крыс в задней части шеи с помощью стандарта. При такой фиксации нарушения кровотока в обездвиженных конечностях не наблюдалось. До стресса крысы голодали 16 часов, но имели свободный доступ к воде.

До и после стресса брали кровь и определяли параметры обмена веществ у животных (см. табл. 3).

Таблица 3

Влияние Курглицина на уровень кортизола у экспериментальных животных при иммобилизационном стрессе (n=10, p<0,05)

Группа*	Уровень кортизола, пмоль/л	
	После 14-дневного введения композиции	После 21-дневного введения композиции
НУЭ	61,896±0,620	60,463±0,895
ВУЭ	63,710±0,398	61,250±0,529

Примечание: *ВУЭ - высокий уровень эмоциональности, НУЭ - низкий уровень эмоциональности

Изучение изменения биохимических параметров крыс с НУЭ и ВУЭ под влиянием «Курглицина» показало определенное различие восприимчивости этих групп как к действию препарата, так и к действию взятого в качестве контроля глицина.

Как видно из таблицы 4, после 14- и 21-дневного введения Курглицина в дозе 5мл/кг перорально и глицина для фармакокоррекции стресса у животных группы НУЭ наблюдается процесс постепенного восстановления функциональной активности печени, о чем свидетельствует восстановление в крови стрессированных животных дострессовых уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, глюкозы и снижение уровня холестерина. У животных с ВУЭ введение Курглицина и глицина практически не влияло на

сниженный при стрессе уровень АЛТ, однако приводило к повышению сниженного уровня АСТ, ЛДГ, глюкозы, снижению уровня щелочной фосфатазы и холестерина.

Таблица 4

Изменение биохимических параметров крыс с низким и высоким уровнем эмоциональности под влиянием Курглицина и глицина (n=10, p<0,05)

Показатель (M+m)	Группа			
	НУЭ			
	После 14- дневного введения Курглицина	После 21- дневного введения Курглицина	После 14- дневного введения глицина	После 21- дневного введения глицина
АЛТ, Ед./л	74,85±10,20	73,92±5,86	77,74±2,24	76,162±2,08
АСТ, Ед./л	219,31±42,05	204,59±43,83	233,73±2,90	207,4±10,14
Щелочная фосфатаза, Ед./л	366,86±75,45	383,18±100,96	387,11±5,58	391,64±14,57
Лактат- дегидрогеназа, Ед/л	599,20±81,18	523,87±60,09	672,14±11,02	525,868±14,34
Глюкоза, мМ/л	6,53±0,69	6,19±0,69	5,15±0,32	5,466±0,16
Общий холестерин, мМ/л	1,10±0,07	0,80±0,09	1,10±0,05	0,984±0,04
Общий белок, г/л	75,03±1,76	68,33±3,42	84,16±2,12	70,12±1,73
Креатинин, мМ/л	51,81±2,09	47,79±2,88	53,34±1,15	49,762±1,17
	ВУЭ			
АЛТ, Ед./л	65,72±6,89	65,72±6,89	69,16±5,37	54,04±6,67
АСТ, Ед./л	189,06±16,84	189,06±16,84	207,38±5,20	176,61±25,09
Щелочная фосфатаза, Ед/л	252,26±43,20	252,26±43,20	301,14±13,36	289,12±48,38
Лактат- дегидрогеназа, Ед/л	517,80±79,96	517,80±79,96	624,91±5,15	443,73±57,53
Глюкоза, мМ/л	6,39±0,23	6,39±0,23	5,874±0,13	7,05±0,30
Общий холестерин, мМ/л	0,79±0,13	0,79±0,13	0,93±0,03	0,72±0,04
Общий белок, г/л	80,63±2,98	80,63±2,98	83,68±2,51	73,74±3,07
Креатинин, мМ/л	50,59±2,10	50,59±2,10	52,20±1,80	51,38±1,37

Примечание: *ВУЭ-высокий уровень эмоциональности, НУЭ – низкий уровень эмоциональности

Таким образом, судя по изменению биохимических показателей, под влиянием Курглицина и взятого в качестве контроля глицина процессы восстановления после стресса происходят более интенсивно у стрессированных животных с высоким уровнем эмоциональности.

В тесте вынужденного плавания у животных с ВУЭ время вынужденного плавания до утомления через 14 дней приема Курглицина в дозе 5 мл/кг перорально увеличивается на 25%, а через 21 день - на 45% по сравнению с контролем. У животных с НУЭ прием Курглицина 14 дней - на 35%, а через 21 день - на 60%. Таким образом, у животных с НУЭ Курглицин на 21-й день приема вызывает наибольший рост выносливости в тесте вынужденного плавания (Табл.5).

В тесте ротарод крысы с НУЭ после стресса показывали большее время удерживания на ротарод по сравнению с ВУЭ. После 14- и 21-дневного приема Курглицина в дозе 5 мл/кг перорально крысы с НУЭ показывали лучшие результаты удерживания на ротарод.

Таблица 5

Показатели времени удержания крыс с ВУЭ и НУЭ в тесте на вращающемся стержне (n=6)

Группа	Скрытое время (M±m), сек.	
	Нарушено	Регуляция
ВУЭ	32,33±1,14	33,0±0,77
НУЭ	45,33±0,75	46,5±1,02

В тесте «Беговое колесо» интактные крысы с ВУЭ имели общую физическую активность на 34% выше, чем крысы с НУЭ. После стресса уровень физической активности в обеих группах несколько снизился, разница между группами составила 37% (см. табл. 6).

Таблица 6

У крыс с разным уровнем эмоциональности до и после стресса (n =6)

Группа	Количество оборотов за 5 мин (M±m)	
	Не нарушено	Стресс
ВУЭ	26,33±0,80	25,16±0,75
НУЭ	19,66±0,88	18,33±0,80

Двигательная активность отражает высокий уровень процессов возбуждения в ЦНС. Таким образом, реакция крыс на стресс определялась уровнем возбудимости их нервной системы. Эмоциональная стабильность была наиболее важным фактором, определяющим тип реакции на стресс. Это подразумевало формирование уровня эмоционального возбуждения, необходимого в данной ситуации. У животных с оптимальным уровнем

эмоциональной устойчивости часто формируется адекватная ответная реакция.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что Курглицин может использоваться для фармакокоррекции постстрессорных нарушений, а нестрессоустойчивые животные (ВУЭ) более чувствительны к терапии Курглицином, чем стрессоустойчивые (НУЭ).

Для исследования подопытных животных в области крестца к коже или задним лапам прикладывают груз, пропорционального весу животного. В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкой, умеренной, средней интенсивности, высокой интенсивности) запланирован для исследования, подбирается соответствующий вес нагрузки (2,5-3% от массы тела - низкий уровень длительных нагрузок, 5% - умеренный уровень средних нагрузок, 7,5% - средней интенсивности нагрузок, 10% - высокой интенсивности нагрузок, которые могут быть выполнены только за короткий промежуток времени). Тест на пограничное плавание с нагрузкой 2,5-5% обычно используется для оценки аэробного компонента движений животных, 7,5-10% - для изучения смешанных (аэробных и анаэробных) физических показателей, 13-15% - для оценки плавания.

Анаэробный компонент физической работоспособности. Метод применяется в двух модификациях. В тесте на ограниченное плавание такой критерий приводит к гибели животного (стояние на дне бассейна в течение 1 минуты без плавательных движений, появление пузырьков воздуха из легких), в тесте на вынужденное плавание - к смерти животного из-за неспособности животного к активным плавательным движениям (погружение на дно бассейна без плавательных движений в течение 30 секунд, возникновение вращательных движений). В это время животное быстро вынимают из воды и обсушивают сухим полотенцем. Тест на вынужденное плавание обычно оценивает работоспособность животных, а также проводятся динамические исследования, которые включают повторное тестирование работоспособности лабораторных животных. Исследования проводят при низких температурах в различных диапазонах (диапазон температур воды 11-14°C) или в гипертермических условиях (диапазон температур 32-38°C). Для оценки физических показателей без учета специфического влияния температурного фактора используется термонеутральная (22-27°C) вода для лабораторных животных. Воду в бассейне для животных наливают тонкой струйкой по стенке заранее, не менее чем за 4 часа до исследования, во избежание ее дополнительной газификации. В период осаждения из воды удаляется растворенный в ней воздух. Температуру воды определяют термометром за 30 минут до начала исследования и при необходимости доводят до среднего значения необходимого температурного диапазона. Высота уровня воды в бассейне должна быть не менее 35-40 см для лабораторных мышей и 75-90 см для крыс. Расстояние от края бассейна до уровня воды должно быть не менее 10 см для мышей и 20 см для крыс, чтобы животное не выпрыгнуло из пруда.

Исследование следует проводить в стандартных условиях (утром, при нормальном уровне освещенности).

Иммобилизационный стресс - это традиционная модель острой стрессовой ситуации, в которой, помимо ограничения движений, также присутствует явная эмоциональная составляющая, связанная с невозможностью избежать угрожающей ситуации. Применение иммобилизации разной продолжительности позволяет оценить изменения в организме под воздействием стрессоров разных сил. Наблюдались изменения биологических признаков реакции на стресс. В том числе: наблюдалось повышение уровня катехоламинов, адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в плазме крови.

В наших исследованиях после иммобилизационного стресса у крыс обеих исследованных групп уровень кортизола повышался в среднем на 10-11% по сравнению с контролем. У животных с низким уровнем эмоциональности (НУЭ) при длительной иммобилизации по сравнению с интактными животными снижаются такие биохимические параметры крови, как АЛТ (на 11%), АСТ (в 3,6 раз), ЛДГ (на 19%), уровень холестерина (47%) и глюкозы (на 52%), а такие параметры, как уровень щелочной фосфатазы, повышается на 24%. У животных с высоким уровнем эмоциональности (ВУЭ) АЛТ снижался на 34%, а АСТ - в 2,5 раза, уровень глюкозы - на 65%, щелочной фосфатазы - на 26%, ЛДГ - на 83%. Уровень холестерина ожидаемо повышался у обеих групп, на 47 и 26%, соответственно. Колебания уровней креатинина и общего белка были незначительными

Из полученных данных можно сделать вывод, что иммобилизационный стресс у крыс приводит к нарушению процессов микроциркуляции и метаболизма печени, холестаза, что отражается в первую очередь в угнетении активности печеночных ферментов, нарушении процесса гликолиза, повышении потребления организмом глюкозы и жиров.

Изучение двигательной активности животных в условиях стресса (в тесте вынужденного плавания до утомления) интактные животные с ВУЭ показывали время вынужденного плавания на 32% ниже, чем с НУЭ. Начальное время вынужденного плавания у интактных крыс с ВУЭ было также выше, чем с НУЭ. Разница составила 31%. В тесте «Беговое колесо» общая физическая активность интактных крыс с ВУЭ была выше на 34%, чем у крыс с НУЭ. После стресса уровень физической активности у обеих групп несколько снижался, а разница между группами составила 37%.

Обработка статистических данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 6.0». Достоверность полученных результатов оценивалась тестом Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все результаты эксперимента были представлены как стандартная ошибка (SEM) среднего арифметического (M) \pm .

Таким образом, реакция крыс на стресс была обусловлена уровнем возбудимости их нервной системы. Эмоциональная устойчивость являлась наиболее значимым фактором, определяющим тип реагирования на стресс.

Она подразумевала формирование необходимой в данной ситуации степени эмоционального возбуждения. У животных с оптимальным уровнем эмоциональной устойчивости чаще формировалась реакция адекватного ответа. Следовательно, индивидуально-типологические параметры экспериментальных животных оказывают существенное влияние на течение стрессовой реакции и их стрессоустойчивость. Животные с высокой и низкой эмоциональностью показывают разную реакцию на стрессовые факторы. Полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлены на выяснение механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и устойчивости организма к действию различных стрессорных раздражителей. Понимание типов поведенческой активности и их характер влияния на высшие интегративные процессы позволяют выработать адекватные рекомендации для тестирования людей при профотборе и оценке их профессиональной пригодности, а также для разработки новых фармакологических, физиотерапевтических методов повышения адаптивных возможностей организма человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: **«Индивидуально-метаболическая характеристика нарушений нейромоторной функции при стрессе и пути его коррекции»** сформулированы следующие выводы:

1. Среди групп изученных животных нами проведено разделение по индивидуально-типологическим неврологическим параметрам на стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых индивидуумов.

2. Определены показатели углеводного и липидного обмена, содержания стрессовых гормонов (кортизола) у стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых животных в условиях нормы и при иммобилизационном стрессе, показано, что данные показатели варьируют в зависимости от стрессоустойчивости/эмоциональности животных. Показано, что иммобилизационный стресс у крыс приводит к нарушению процессов микроциркуляции и метаболизма печени, холестаза, что отражается в первую очередь в угнетении активности печеночных ферментов, нарушении процесса гликолиза, повышении потребления организмом глюкозы и жиров. Наибольшая разница у нестрессоустойчивых и стрессоустойчивых животных наблюдается в уровнях ЛДГ, щелочной фосфатазы и холестерина.

3. Изменение биохимических показателей под влиянием Курглицина и взятого в качестве контроля глицина показало, что процессы восстановления после стресса происходят более интенсивно у стрессированных животных с высоким уровнем эмоциональности.

4. Изучение физиологических параметров в тестах вынужденного плавания и ротарод показывают, что нестрессоустойчивые животные (ВУЭ) более чувствительны к терапии Курглицином, чем стрессоустойчивые (НУЭ).

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARDING OF
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KOSIMOVA DILNOZA SAYOTOVNA

**INDIVIDUAL METABOLIC CHARACTERISTICS OF NEUROMOTOR
SYSTEM UNDER STRESS AND WAYS FOR ITS CORRECTION**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology
14.00.17 - Pharmacology and clinical pharmacology**

ABSTRACT
of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) in medical sciences

TASHKENT - 2023

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of PhD)

The aim of the study was study of the individual metabolic characteristics of neuromotor function disorders under experimental stress and the search for ways of their pharmacocorrection.

The object of the study was a substance containing glycine, zinc and curcumin, traditionally called Kurglycin, which is used to assess the individual metabolic characteristics of the neuromotor system under stress and correct this pathology in experimental animals.

The scientific novelty of the research is as follows:

the characteristics of physiological and biochemical indicators of physical activity, microcirculation, hepatic metabolism, disorders of cholestasis and glycolysis, increased consumption of glucose and fat in animals with different resistance to emotional stress during immobilization stress are substantiated;

for the first time, the influence of the original Kurglycin, containing zinc, curcumin and glycine, on the physiological and biochemical parameters of low-emotional/stress-resistant and highly emotional/non-stress-resistant experimental animals was revealed;

an increase in the level of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in the blood plasma, an increase in the sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system with local exposure to Kurglycin in non-stress-resistant animals has been proven;

effectiveness in the prevention of stress complications in experimental animals has been proven by reducing the levels of AST, ALT, glucose and alkaline phosphatase when treating stress caused by various factors with Kurglycin.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-3/081 dated November 13, 2023 (a letter from the Bukhara State Medical Institute No. 23/034 dated May 13 , 2023 on the introduction of scientific innovations in other health care institutions was submitted to the Ministry of Health:

the first scientific innovation was introduced into practice: the validity of the characteristics of physiological and biochemical indicators of physical activity, microcirculation, hepatic metabolism, disorders of cholestasis and glycolysis, increased consumption of glucose and fat in animals with varying resistance to emotional stress during immobilization stress by orders of laboratories and departments of the Pharmaceutical Institute of Education and research (No. F-256 dated July 25, 2023) and the research laboratory of Menpharm LLC (No. 25/1 dated November 17, 2023). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: under experimental conditions, it was shown that various types of resistance to emotional overstrain during immobilization stress cause in experimental animals disturbances in the processes of microcirculation and hepatic metabolism, cholestasis, disturbances in the glycolysis process, increased consumption of glucose and fat, as well as exacerbation complications of diseases caused by increased stress. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: under experimental conditions, an exacerbation of various degrees of

complications characteristic of emotional tension during immobilization stress is shown. Conclusion: as a result of a new approach to pharmacocorrection of stress, taking into account the individual typological parameters of the body, the introduction of therapeutic tactics in patients allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient;

the second scientific innovation was introduced into practice: for the first time, the identification of the influence of the original Kurglycin, containing zinc, curcumin and glycine, on the physiological and biochemical parameters of low-emotional/stress-resistant and highly emotional/non-stress-resistant experimental animals by orders of laboratories and departments of the Pharmaceutical Institute of Education and Research (No. F-256 dated July 25, 2023) and the research laboratory of Menpharm LLC (No. 25/1 dated November 17, 2023). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: with the help of the complex original product Kurglycin, containing zinc, curcumin and glycine, it was recommended to normalize physiological and biochemical parameters in the blood of animals. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the introduction in patients of means of normalizing physiological and biochemical parameters in the blood of animals in a short period of time using the drug Kurglycin, which protects against stress, allowed saving budgetary funds by 287,656 UZS per day and extra-budgetary funds by 346,432 UZS due to one patient. Conclusion: the original drug Kurglycin for normalizing physiological and biochemical parameters in the blood of animals allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient;

the third scientific innovation was introduced into practice: evidence of increasing the level of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in the blood plasma, increasing the sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system with local exposure to Kurglycin in non-stress-resistant animals by orders of laboratories and departments of the Pharmaceutical Institute of Education and Research (No. F-256 dated July 25, 2023) and the research laboratory of Menpharm LLC (No. 25/1 dated November 17, 2023). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: it is more effective in analyzing the activity of liver enzymes, the process of glycolysis, and increased consumption of glucose and fat. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the introduction of stress resistance and non-stress resistance in animals in normal patients allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient. Conclusion: the introduction of medications to patients in comparison with others in terms of carbohydrate and lipid metabolism in stress-resistant and non-stress-resistant animals under normal conditions and under immobilization stress allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient;

the fourth scientific innovation was introduced into practice: evidence of effectiveness in the prevention of stress complications in experimental animals by reducing the levels of AST, ALT, glucose and alkaline phosphatase in the treatment of stress caused by various factors with Kurglycin by orders of laboratories and departments of the Pharmaceutical Institute of Education and Research (No. F-256 dated July 25, 2023) and the research laboratory of Menpharm LLC (No. 25/1 dated November 17, 2023). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: a new innovative method has been developed for the individual metabolic characterization of the neuromotor system under stress and its correction, which has enabled doctors in the practical healthcare system to take a targeted approach to the choice of treatment tactics for patients. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the introduction of treatment for stress caused by various factors in patients allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient. Conclusion: to prevent complications arising in post-stress processes in experimental animals, stress treatment tactics allowed saving 287,656 UZS of budgetary funds and 346,432 UZS of extra-budgetary funds per day at the expense of 1 patient.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим, I part)

1. Kosimova D.S. Kurglisin preparatining Stress holatini baholashda individual parametrlarga ega eksperimental hayvonlarning tipologiyasini o'rganish //Tibbiyotda Yangi kun. –2023. –№10(60). 844-849-betlar (14.00.00 №22).

2. Kosimova D., Saidov S., Tursunkhodjaeva F. Evaluation Of The Effectiveness Of Use Of A Complex Preparation Containing Glycine, Zinc And Curcumin As A Stress Protective Agent //Tuijin Jishu/Journal of Propulsion Technology. – 2023. – V. 44. – №. 3. – P. 4317-4324. (Scopus)

3. Kosimova D., Saidov S., Tursunkhodjaeva F., Mirsultonov J., Ermatov N. Effect of a New Pharmaceutical Composition on Biochemical Parameters of Experimental Animals with Varying Emotion Degrees //American Journal of Medicine and Medical Sciences. –2023. –№13(9). –P. 1227-1231 (14.00.00 №2).

II часть (II бўлим, I part)

4. Kosimova D., Saidov S., Tursunkhodjaeva F., Mirsultonov J., Ermatov N. Effect of a new pharmaceutical composition on biochemical parameters in experimental animals with varying degrees of emotional //Journal of Survey in Fisheries Sciences. -2023. -pp 1227-1231.

5. Kosimova D.S. The Effect of Stress on the Body of Animals. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2022. №3(1), 164-171.

6. Косимова Д.С. Индивидуально-метаболическая характеристика нарушений нейромоторной функции при экспериментальном стрессе и пути их коррекции //Вестник Ташкентской медицинской академии. –2022. –№3. – С.11-14.

7. Kosimova D.S. Individual Metabolic Characteristics of Neuro-Motor Function Disturbances under Experimental Stress and Ways of its Correction. Scholastic: Journal of Natural and Medical Education ISSN: 2835.303X. <https://univerpubl.com/index.php/scholastic/article/view/841> 2023.

8. Косимова Д.С. Индивидуально-метаболическая характеристика нарушений нейромоторной функции при экспериментальном стрессе и пути его коррекции. Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali /Jild: 01 Nashr:07 2022 yil/ISSN: 2181-3464/ Website: <https://sciencebox.uz>

9. Косимова Д.С., Туксанова Д.И. Индивидуально-метаболическая характеристика нарушений нейромоторной функции экспериментальном стресс. Новости дерматовенерологии и репродуктивног здоровья / №2 (102) 2023 год.

10. Косимова Д.С., Турсунходжаева Ф.М. Иммобилизация стресса остида экспериментал каламушларда кортизол даражаси // International Scientific Journal Science and innovation Issue dedicated to the 80th anniversary

of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, September, 2023, Part 3, PP.114-117

11. Қосимова Д.С., Турсунходжаева Ф.М. Влияние иммобилизационного стресса на биохимические параметры крыс с низким и высоким уровнем эмоциональности // International Scientific Journal Science and innovation Issue dedicated to the 80th anniversary of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, September, 2023, Part 3, PP.538-540

12. Kosimova D.S. Eksperimental stressda neyromotor tizimning individual metabolik tavsifi va uning korreksiya qilish yo'llarini baholash. "Ginekologiyaning dolzarb muammolari" ilmiy-amaliy konferensiyasi, 2023 yil 10 mart, Farg'ona

13. Косимова Д.С. Изучение элементного спектра в крови у крыс с сахарным диабетом // X Международная заочная научно-практическая конференция «Современные инновации: достижения и перспективы III тысячелетия» (15-16 декабря 2020 г.), Россия.- С.11-12.

14. Косимова Д.С. О моделях экспериментального развития СД2. // X Международная заочная научно-практическая конференция «Современные инновации: достижения и перспективы III тысячелетия» (15-16 декабря 2020 г.), Россия.-С.13-14.

15. Косимова Д.С., Саидов С.А., Турсунходжаева Ф. М. Методология определения индивидуально-типологических особенностей поведения и изменения основных биохимических показателей у крыс в норме и при стрессе //Методические рекомендации, Бухара 2023, 20 С.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 12.12.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади 100. Буюртма № 190

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**