

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМАДЖОНЎВ АСИЛБЕК КОСИМ ЎҒЛИ**

**ОРГАНИЗМНИНГ ИНДИВИДУАЛ МЕТАБОЛИК ХУСУСИЯТЛАРИГА  
БОҒЛИҚ ҲОЛДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗНИНГ КЕЧИШИ ВА  
УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Ахмаджонўв Асилбек Косим ўғли**

Организмнинг индивидуал метаболик хусусиятларига

боғлиқ ҳолда экспериментал гипотиреознинг

кечиши ва уни коррекциялаш йўллари ..... 3

**Ахмаджонув Асилбек Косим угли**

Течение экспериментального гипотиреоза

в зависимости от индивидуальных метаболических

особенностей организма и пути коррекции ..... 27

**Ahmadjonuv Asilbek**

Course of experimental hypothyroidism depending

on individual metabolic features of the organism

and methods of its correction ..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМАДЖОНЎВ АСИЛБЕК КОСИМ ЎҒЛИ**

**ОРГАНИЗМНИНГ ИНДИВИДУАЛ МЕТАБОЛИК ХУСУСИЯТЛАРИГА  
БОҒЛИҚ ҲОЛДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗНИНГ КЕЧИШИ ВА  
УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2017.2.PhD/Tib208 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Саидов Садамир Абборович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Зуфаров Пулат Соатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Аминов Солохиддин Жураевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли бир марталик Илмий кенгашининг 2018 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_ соат \_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mai.ru](mailto:tta2005@mai.ru)).

Диссертация иши билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

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

**Б. Х. Шагазатова**

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

**А. В. Якубов**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёнинг йод танқислик минтақаларидаги аҳоли орасидаги умумий касалланишлар улушида эндокрин тизими касалликлари, яъни гипотиреоз энг асосий касалликлардан бири ҳисобланади. Қалқонсимон беzi касалликларининг асоратлари асосан болаларда жисмоний ва ақлий ривожланишнинг орқада қолиши, гипогонадизм, ҳомиладорлик нуқсонларининг ривожланиши, бола ташлаш, бепуштлик ва асаб-руҳий тизимида қатор ўзгаришларни юзага келтириши исботланган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра қалқонсимон беzi касалликлари аҳоли орасида тарқалганлиги 5-20% ташкил этади ва эндокрин тизими касалликлари ичида учраши бўйича эса биринчи ўринни эгаллайди<sup>1</sup>.

Жаҳонда организмнинг индивидуал метаболик хусусиятларига боғлиқ ҳолда экспериментал гипотиреоз беморларда касалликни эрта ташхислаш, комплекс даволаш ва олдини олишнинг профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, гипотиреоз билан оғриган беморларда касалликнинг эндоген ва экзоген омилларига боғлиқ хусусиятларини асослаш, тажриба ҳайвонларида гипотиреозни коррекциялаш усулларини такомиллаштириш, касалликни ташхислашнинг оптимал тактикасини танлаш, касалликнинг хавф омилларни олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, касалликнинг олдини олиш ва даволашнинг асоратларини камайтиришга қаратилган экспериментал модел ишлаб чиқиш, аҳоли орасида моддалар алмашинуви касалликларини келиб чиқиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирларни ишлаб чиқишни тақозо қилмоқда. Бу борада йод танқислик ҳолати натижасида келиб чиқадиган касалликлар, жумладан, қалқонсимон беzi патологияси, гипотиреознинг патогенезини аниқлаш, экспериментал ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш бўйича соҳа мутахассислари олдида қатор муаммолар мавжуд. Ушбу муаммоларни бартараф этиш мақсадида 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда муҳим вазифалар, жумладан, эндокрин тизим касалликлари профилактикаси, ташхислаш, самарали даволашда замонавий технологияларни қўллашни кенгайтириш орқали йод танқислик ҳолати олдини олиш ва гипотиреоз касаллигини даволашда ихтисослаштирилган эндокринологик тиббий ёрдамни ташкиллаштириш, қалқонсимон беzi

---

<sup>1</sup> ЖССТ маълумотлари 2014 йил

касалликларини самарали тартибида даволамаслик оқибатида юзага келадиган ногиронликларни олдини олиш ва бартараф этиш каби, аҳолининг турли қатламларига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш ва ҳаёт сифатини оширишда муайян аҳамият касб этади<sup>2</sup>.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиш устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда эндокрин тизими касалликларини ташхислаш ва даволашнинг самарали усулларида фойдаланиш нафақат бизнинг мамлакатимизда балки, хорижий давлатларда ҳам қатор олимлар томонидан ўрганилган (Андросов В.Н., 2005; Walton K. W., Scott P. J., Dykes P. W., 2008; Абрамян А.Г., 2009; Дедов И.Д., 2011; Annenienke C.V., Romana T.N.-M., Ross H.A., 2014) турли патологик ҳолатларда организмнинг лаборатор-функционал ҳолатлари ва клиник кўрсаткичларидаги ўзгаришларнинг боғлиқлигини нафақат ушбу соҳаларда, балки эндокринология соҳасида ҳам турли даражадаги метоболик жараёнлар ксенобиотикларнинг биотрансформация тезлиги, ҚБ патологиясининг гипотериоз билан боғлиқлиги ўрганилган (Азизова Д.Ш., 2003; Shin D. J., Osborne T. F., 2003; Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M., 2004; Громова О.А., 2004; Дедов И.Д., 2011, 2015). Шунингдек, организмнинг гомеостазининг ўзгариш натижасида липидлар ва минераллар алмашинувининг бузилиши ва бошқалар ўрганилмаган.

Ўзбекистонда йод танқислик ҳолати ва уни бартараф қилиш, қалқонсимон беши касалликлари, ушбу патологияларнинг даволаш самарадорлигини ошириш борасида қатор клиник ташхислаш ишлари амалга оширилган (Т.М.Мухамедов, 1998; Л.Б.Нугмонова, 1998; С.И.Исмаилов, 1998; 2001; 205;), йод танқислик ҳолатини олдини олиш профилактикасида янги нон ва нон маҳсулотларни ишлаб чиқилган (Г.И.Шайхова, Н.Ж.Эрматов, 2001, 2005, 2017). Гипотиреоз синдроми билан кечадиган ва йод танқислиги муаммоси билан боғлиқ қалқонсимон без клиник ва экспериментал патологиясининг кўплаб масалалари ҳалигача узил-кесил ечимини топгани йўқ. Жумладан, кўпчилик ҳолатларда гипотиреоз ривожланишига олиб келувчи йод танқислик ҳолатлари даволаш ва олдини

---

<sup>2</sup> 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

олиш учун қўлланадиган турли йод таркибли бирикмалар кенг тарқалганлигига қарамасдан, шу пайтга қадар терапиянинг энг самарали усули ишлаб чиқилмаган ва ушбу патологияни тарқалиши ҳали ҳам реал муаммо бўлиб қолмоқда ва уни ҳал этиш учун янги ёндашувларни қўллаш лозим. Эндокринологик амалиётда янги, ватанимизда ишлаб чиқилган йод таркибли қўшимчаларни ишлатиш бу муаммони ҳал этиши мумкин.

Ушбу муаммони ҳал этишда тадқиқотчилар, одатда, организмнинг индивидуал-типологик хусусиятларини ҳисобга олмас эдилар. Мавжуд метаболик фаоллик турини ҳисобга олган ҳолда гипотиреозни даволашга бундай ёндашув йод таркибли бирикмаларнинг ҳар бир тури учун энг катта самарадорликка эришишга ёрдам берар эди.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Маҳаллий хом-ашё асосида йод таркибли янги доривор шакл ва воситаларни ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида (2011-2016 йй.) бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** N-ацетилтрансфераза фаолликни индивидуал метаболик хусусиятларига боғлиқ равишда экспериментал гипотиреоз кечишига йод таркибли турли бирикмаларнинг таъсирини ўрганишни такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ацетиллаш тезлиги юқори ва паст бўлган каламушларда, экспериментал гипотиреозда, шунингдек, йод таркибли бирикмалар билан коррекциялаш фонида тиреоид мақом хусусиятларини аниқлаш;

метаболик фаоллиги юқори ва паст бўлган каламушларда экспериментал гипотиреозда, шунингдек, йод таркибли бирикмалар билан коррекциялаш фонида оқсиллар ва липидлар алмашув хусусиятларини аниқлаш;

метаболик фаоллиги юқори ва паст (ацетиллашнинг  $\beta$ - ва  $\alpha$ -фенотипли) тажриба ҳайвонларида гипотиреознинг экспериментал модели фонида айрим органларни морфологик ўзгариш жадаллигини баҳолаш;

ацетиллаш фенотипини ҳисобга олган ҳолда гипотиреоз профилактикаси ёки даволаш учун мақбул тавсияларни белгилаш.

**Тадқиқотнинг объекти** вазни 180-220 г бўлган 330 та зотсиз оқ каламуш тадқиқот объекти бўлиб, улардан тез ва секин ацетилляторларга ажратиб 180 та жонивордан фойдаланилган. 60 та каламуш экспериментал гипотиреозда индивидуал-типологик хусусиятларнинг биокимёвий кўрсаткичларини тиреоид даражасига, липид спектрига, электролит баланси кўрсаткичларига ва қалқонсимон без ҳамда ички органларни морфологик ўзгаришига таъсирини текширишда ишлатилди. 120 та жонивор экспериментал гипотиреозда йод таркибли бирикмалар билан даволашнинг тиреоид мақомга таъсирини ўрганиш учун фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг предмети** илмий тадқиқотлар асосида қон ва қон зардоби, тажриба ҳайвонлари қалқонсимон беzi, жигари ва буйрагининг морфологик препаратлари сифатида олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда клиник-лаборатор, биокимёвий, морфологик, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

гипотиреоз ва унга ёндош ўзгаришларни коррекциялашда ацетиллаш фенотипни баҳоланишини ҳисобга олган ҳолда йод таркибли турли бирикмаларни қўллашга дифференциаллашган ёндашув механизми асосланган;

ацетиллаш тури ҳар хил бўлган тажриба ҳайвонларининг қалқонсимон безнинг тиреотроп гормонлари балансини сақлаб туришда йод таркибли бирикмаларни истеъмол қилиш аҳамияти ва унинг ижобий кўрсаткичлари исботланган;

метаболик фаоллиги юқори ва паст ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли тажриба ҳайвонларида гипотиреознинг экспериментал модели фонида қалқонсимон безидан аниқланган морфологик кўрсаткичларнинг ижобий натижалари исботланган;

гипотиреоз билан касалланган ҳайвонларда аниқланган клиник ва биокимёвий кўрсаткичларнинг самарадорлиги юқори бўлган комплекс даволаш тизимининг тартиби такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ацетиллаш фенотипи мавжудлигига боғлиқ равишда экспериментал гипотиреозда йод таркибли калий йодид препаратини оптимал қўллаш тартибининг механизми ишлаб чиқилган;

метаболик фаолликни ҳисобга олган ҳолда гипотиреозни даволаш дифференциаллашган ёндашув, хусусан, экспериментал гипотиреоз моделида эндокринологияда ишлатиладиган таркибида йод мавжуд бирикмаларни клиникагача тадбиқ қилиш тартиби тавсия қилинган;

индивидуал-типологик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда гипотиреозни даволашда энг мақбул йод таркибли бирикманинг ижобий хусусияти экспериментал шароитда танланган;

ушбу тажриба модели даволовчи шифокорларга, шунингдек, фармацевтларга йод танқислик ҳолати профилактикасини оптимал усулини танлаш ва гипотиреозни даволашда тавсиялар ишлаб чиқаришга асос бўлган;

гипотиреоз билан кечадиган қалқонсимон беzi патологияларини ташхислаш стандартларини такомиллаштиришга имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, иммунофермент, биокимёвий ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада тажриба ҳайвонлари ва уларда ацетиллаш фенотипи мавжудлигига боғлиқ равишда экспериментал гипотиреозда бирор турдаги йод таркибли препаратларни оптимал қўллаш усуллари ёрдамида касалликни эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига хослигини такомиллаштириш, касалликнинг ўзига хос кечишини баҳолашда хусусиятли қонуниятлари асосида турли усулларни қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қалқонсимон беzi патологиясига йўлдош бўлган гипотиреозда тиреоид мақом, липидли спектр, оқсилли ва минерал алмашувнинг клиник кечиши ва функционал параметрларининг хусусиятларини метаболик фаоллигини мавжуд ацетиллаш фенотипига боғлиқ равишда аниқлашдан иборатдир, шунингдек, тажрибада индивидуал-типологик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда гипотиреозни даволаш самарадорлигининг ишлаб чиқилган механизми билан изоҳланади.

Тадқиқот ишининг амалий аҳамияти шундан иборатки, экспериментал гипотиреоз моделида ўрганилган тиреоид статус ўзгаришининг хусусиятлари, жумладан, йод таркибли турли препаратлар билан даволашда кейинчалик гипотиреоз билан кечадиган қалқонсимон беzi патологияларида уларнинг терапевтик таъсирини тадқиқ этишда қўлланади. Шунингдек, ушбу ёндашув ҳам эндокринологик амалиётда, ҳам бошқа орган ва тизимларнинг патологияларида қўллаш учун режалаштирилаётган, таркибида йод мавжуд бошқа фармакологик гуруҳларнинг самарадорлигини клиникагача ва клиник тадқиқотларида қўлланилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Организмнинг индивидуал метаболик хусусиятларига боғлиқ ҳолда экспериментал гипотиреозни комплекс даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Йод етишмовчилигини даволаш воситалари» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 20160176). Мазкур усул гипотиреоз билан хасталанган беморларда  $T_3$  ва  $T_4$  гормонларининг тиклаш даражаси бошқа кимёвий йод сақловчи дори воситалари, яъни йодциклодекстринга нисбатан кучсиз, йодциклодекстринда эса фаол эканлигини исботлади;

гипотиреоз беморларда йод танқислиги ҳолатини олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида «Йод танқислик ҳолатида қалқонсимон беzi патологиясининг ривожланиши аспектларида касалликни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш муаммолари» услубий қўлланмаси ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 7 февралдаги 8Н-д/106-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма гипотиреоз билан хасталанган беморларда касалликни ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган анъанавий экспериментал ташхислаш модели яратилган ва касалликни даволаш самарадорлиги 25% дан 56%гача оширган;

гипотиреозни даволашда экспериментал тадқиқотларнинг самарадорлиги ва ацетиллаш фенотипини ҳисобга олган ҳолда йод-бром биологик фаол қўшимчасининг аҳамиятини асослаш мақсадида «Экспериментал гипотиреозда ацетиллаш фенотипини ҳисобга олган ҳолда йод-бром биологик фаол қўшимчасини солиштирма коррекцияси» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 7 февралдаги 8Н-д/106-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада организмда сустр

метаболизмни гипотиреоз касаллиқни даволашда етарли даражада йод бирикмалари билан таъминлашга олиб келиб, касаллиқни даволашда самара бериши исботланган;

индивидуал-типологик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда экспериментал гипотиреозни ташхислашнинг экспериментал даволаш тартиби, дифференциалланган усуллари қўллашнинг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институти амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 11 декабрдаги 8Н-3/65-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши экспериментал тадқиқотлар сифатининг ортиши, жумладан, клиникагача тадқиқотда индивидуал-типологик хусусиятларни аниқлаш турли патологияларни, мазкур ҳолатда эса қалқонсимон без касаллиқларини даволашда ёндашувни, тадқиқ этиладиган бирикмаларнинг энг мақбул турларини танлаш, уларни қўллаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 22 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларни илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробация натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гипотиреознинг ижтимоий ва клиник аспекти, эпидемиологияси, патогенези ва экспериментал даволаш тўғрисидаги замонавий тушунчалар**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида гипотиреоз касаллиги муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Гипотиреознинг этиологияси ва патогенези ривожланиш механизми, тиреоид гормонларининг касаллиқнинг ривожланишидаги ўрни тўғрисида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил

қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг **«Гипотиреоз билан хасталанган беморларни экспериментал ташхислаш методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотлар вазни 180-220 г. бўлган вояга етган зотсиз оқ каламушларда ўтказилган.

Тадқиқотлар экспериментал ҳисобланиб, виварий шароитида ҳамда Тошкент Фармацевтика институти лабораториясида ўтказилган. Экспериментал гипотиреознинг модели 21 кун мобайнида 5 мг/кг дозасида юбориш йўли билан такрорланган. Ҳар бир гуруҳ ўз навбатида тадқиқотнинг қуйидаги муддатларига боғлиқ равишда 5 та гуруҳга бўлинган: 4-чи соатда, тадқиқотнинг 1-, 2- ва 3- ҳафталарида. Ушбу муддатларга мувофиқ равишда  $\alpha$ -«секин» метаболизёрлар (ацетилаторлар) гуруҳига I <sub>$\alpha$</sub> , II <sub>$\alpha$</sub> , III <sub>$\alpha$</sub> , IV <sub>$\alpha$</sub> , V <sub>$\alpha$</sub>  гуруҳчалар,  $\beta$ - «тезкор» метаболизерлар (ацетилаторлар) гуруҳига I <sub>$\beta$</sub> , II <sub>$\beta$</sub> , III <sub>$\beta$</sub> , IV <sub>$\beta$</sub> , V <sub>$\beta$</sub>  гуруҳчалар кирган. Жониворлар органлари препаратларининг (қалқонсимон без, жигар ва буйрак) экспериментал гипотиреозда микроскопияси Тошкент Фармацевтика институти базасида амалга оширилди. Тадқиқотлар чоғида тадқиқ этишнинг гематологик, иммунологик ва статистик усулларидан фойдаланилди. Экспериментларнинг 2-серияси ўтказилиб, унда жами 180 та тажриба жониворлари ишлатилди. Экспериментларнинг биринчи сериясида метаболит жараёнларнинг кечиш фаоллиги бўйича «секин» (ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипли) ва «тезкор» (ацетиллашнинг  $\beta$ -фенотипли) гуруҳларига ажратилган тажриба ости жониворларда экспериментал гипотиреознинг тиреоид мақом кўрсаткичларига, қон зардобининг липид спектрини тавсифловчи қоннинг биокимёвий кўрсаткичларига, катаболик ва анаболик жараёнларнинг жадаллиги ва организмнинг электролит таркибига таъсири тадқиқ этилди. Тадқиқот вазифаларига мувофиқ равишда, ишнинг биринчи босқичларида биз томондан қуйидагилар ўзлаштирилди: экспериментал гипотиреозни такрорлаш усули, тадқиқ этилаётган жониворларни организм метаболит фаоллигининг индивидуал-типология хусусиятлари бўйича, яъни ацетиллаш фенотипи бўйича ажратиш, қон зардобиди тиреоид гормонларнинг иммуноферментли тадқиқот усули ўзлаштирилди. Экспериментларнинг иккинчи сериясида терапия сифатида таркибида калий йодиднинг йоданорганик бирикмаси (йодли калий) мавжуд йодли бирикмаларни перорал (per os) қабул қилган ацетиллашнинг турли фенотипига эга жониворлар ўзаро таққосланди.

Олинган натижаларни таҳлил қилишда «Биостат» статистик ишлов бериш дастуридан, олинган ўлчов бирликлар ва катталикларнинг ишончлилиқ даражасини Стъудент Фишер мезонидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Гипотиреоз касаллиги билан хасталанган беморларнинг клиник тавсифи»** деб номланган учинчи бобида хусусан, йод таркибли бирикмалар билан даволашнинг самарадорлиги солиштирма таҳлил қилинган, шунингдек тиреоид мақомини тикланишида калий йодид бирикмасининг даволаш самараси баён этилган.

Ацетиллаш фенотипи ҳисобга олиниб бимодал тамоийил бўйича ажратилган тажриба ости жониворларни индивидуал типологик хусусиятларини ўрганишда тиреоид мақом кўрсаткичлари (тиреоид гормонлар концентрацияси) ўрганилди, биокимёвий (липид спектри, альбумин умумий оксили, мочевина, креатинин, электролит таркиб) тадқиқотлар ўтказилди.

Ўтказилган тадқиқот доирасида ацетиллаш фенотипи бўйича ажратилган тажриба остидаги жониворларда экспериментал гипотиреозни даволашда қалқонсимон без ҳолатининг функционал-ташхислаш кўрсаткичларининг ўзгариши ўрганилди. Жумладан, экспериментал гипотиреозни ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли жониворларда калий йодид билан даволашда муайян ўзгаришлар аниқланди (1-жадвал). Калий йодид билан терапиянинг 3-ҳафтасидан сўнг ацетиллашнинг секин  $\alpha$ -фенотипли жониворларда  $P_{\alpha}$  гуруҳчадаги қийматларга таққослаганда ТТГ даражасининг 103,4% пасайиши кузатилди, умумий трийодтиронин ( $T_3$ )нинг ортишига мойиллик, эркин трийодтиронин ( $T_{3св}$ ) концентрациясининг 69,5%га, мос равишда умумий тироксиннинг ( $T_4$ ) 65,4%га, эркин тироксиннинг 64,6%га ортиши қайд этилди. Калий йодид билан даволашда экспериментал гипотиреоз терапиясининг 3-ҳафтасида экспериментал гипотиреоз қийматлари билан таққослаганда ТТГ концентрацияси 2,6 марта,  $T_{3св}$  – 2,1 марта,  $T_4$  – 1,5 марта,  $T_{4св}$  – 2,8 марта пасайди, терапиянинг 3-кунидаги қийматларга таққослаганда ТТГ даражаси 2,4 марта камайган бўлиб, шунингдек,  $T_3$ ,  $T_{3св}$ ,  $T_4$ ,  $T_{4св}$  концентрацияларининг ортишига мойиллик кузатилди.  $III_{\beta}$  га нисбатан  $V_{\beta}$  гуруҳчада ТТГ даражаси 2,4 мартага (143,8%га) камайган, бошқа текширилган тиреоид гормонларнинг ортиб боришига бироз мойиллик қайд этилди.  $IV_{\beta}$  гуруҳчага нисбатан,  $V_{\alpha}$  гуруҳчадан фарқли равишда, сезиларли ўзгаришлар кузатилмади, унда тадқиқотнинг анча илгариги муддатларига нисбатан тиреоид мақомнинг анча яққол ўзгаришлари қайд этилди.

Шундай қилиб, ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипли гуруҳчаларда калий йодид билан терапиянинг нисбатан юқори даражада самарадорлигини қайд этиш зарур.

1- ва 2-жадвалларда келтирилган тадқиқот натижалари ацетиллашнинг «секин»  $\alpha$ -фенотипли жониворларда калий йодид билан терапиянинг анча юқори таъсирчанлигидан далолат беради.

Демак, ацетиллаш фенотипини ҳисобга олиб йод таркибли бирикмалар билан гипотиреоз терапиясини тайинлаганда мазкур метаболик тип учун уни самарадорлиги ошади.  $\alpha$ -фенотипли жониворларга калий йодид препарати берилганда тиреоид мақомининг тикланиши  $\beta$ -фенотиплиларга қараганда самаралироқ бўлгани кузатилди. Шу билан бирга, экспериментал гипотиреоз моделида ацетиллаш фенотипининг тиреоид гормонлар кўрсаткичларини динамикада ўзгаришига таъсири ўрганилган (2-жадвал).

Ацетилланишнинг тез ва паст гуруҳидаги ҳайвонларда умумий ва эркин трийодтиронин ва эркин тироксиннинг даражаси ўзгарган. Шунингдек экспериментал гипотиреоз моделининг барча текшириш даврларида интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирганда ишончли ўзгаришлар қайд этилган.

Калий йодид (йодли калий) олган ацетиллаш тезлиги турлича гуруҳчаларда гипотиреозни моделлаштиришда тиреоид гормонлар кўрсаткичларининг ўзгариб бориши (M±m).

Тадқиқ этилаётган кўрсаткичлар:		ТТГ – Тиреотроп гормон, мМЕ/мл	Т <sub>3</sub> – Умумий трийодтиронин, пг/мл	Т <sub>3св</sub> – Эркин трийодтиронин, пг/мл	Т <sub>4</sub> – Умумий тироксин, мг/дл	Т <sub>4св</sub> – Эркин тироксин, нг/мл
Тадқиқот муддатлари	Гуруҳчалар					
I <sub>αβ</sub> (дастлабки маълумотлар)	I <sub>α</sub>	2,07±0,16	1,22±0,20	1,98±0,16	6,72±0,10	1,10±0,25
	I <sub>β</sub>	1,29±0,20\$	1,69±0,17	2,83±0,13\$	8,89±0,10\$	1,70±0,10\$
II <sub>αβ</sub> (гипотиреознинг 3-хафтаси)	II <sub>α</sub>	4,80±0,13*	0,70±0,40	1,05±0,07*	3,70±0,07*	0,65±0,08
	II <sub>β</sub>	8,03±0,05*\$	0,27±0,53*	0,53±0,08*\$	2,13±0,14*\$	0,40±0,14*
III <sub>αβ</sub> (терапиянинг 3-куни)	III <sub>α</sub>	4,05±0,2*	0,97±0,13	1,31±0,36	4,05±0,23*	0,93±0,18
	III <sub>β</sub>	7,63±0,3*\$	0,43±0,14*\$	0,71±0,16*\$	2,37±0,38*\$	0,60±0,15*
IV <sub>αβ</sub> (терапиянинг 1-хафтаси)	IV <sub>α</sub>	3,06±0,20*^#	1,07±0,12	1,55±0,15^	5,40±0,18*^#	1,03±0,07^
	IV <sub>β</sub>	3,63±0,14*^#&	0,73±0,11*\$	1,05±0,14*^\$	2,91±0,21*^\$	0,73±0,11*\$
V <sub>αβ</sub> (терапиянинг 3-хафтаси)	V <sub>α</sub>	2,36±0,23^#&	1,13±0,20	1,78±0,09^	6,12±0,09*^#&	1,07±0,08^
	V <sub>β</sub>	3,13±0,15*^#&	1,07±0,53	1,13±0,18*^\$	3,63±0,47*^\$	1,12±0,24*^

Изох: \* - I гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда ишончили фарқ (P < 0,05); ^ - II гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; # - III гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; & - IV гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; \$ - чиндами наст гуруҳча билан шу гуруҳдаги маълумотларни натижалар билан солиштиришда юқоридагидек.

$\beta$  –фенотипли ацетилланиш гуруҳчасида  $\alpha$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳчасига солиштирилганда кўрсаткичлар динамикаси кўпроқ ифодаланди.

Тиреотроп гормони даражаларини ўзгаришини метаболизм тезлигига боғлиқ равишда ўрганганда ТТГ концентрацияси 4- соатда, 1-, 2- ва 3- ҳафталарда  $\beta$ –фенотипли ацетилланиш гуруҳчасида  $\alpha$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳчасига қараганда 1,6, 1,74, 1,44 ва 1,67 мартага мос равишда ошганлиги қайд қилинган. Бу вақтда интакт ҳайвонлар гуруҳида бошқа ҳолат кузатилди. ТТГ даражаси  $I_\alpha$  гуруҳчада  $I_\beta$  гуруҳчага нисбатан 1,6 мартагача ошганлиги аниқланди.

ТТГ концентрацияси ўзгаришининг қарама-қарши ҳолатда кузатишнинг биринчи ҳафтасида умумий трийодтиронин даражаси  $\alpha$ -фенотипли ацетилланишда  $\beta$ -фенотипли ацетилланишга нисбатан 2,56 мартага ошди.

$\alpha$ - ва  $\beta$ - фенотипли ацетилланиш гуруҳчаларидаги ҳайвонларнинг тиреоид гормонлари кўрсаткичлари солиштирилганда эркин трийодтиронин даражасининг ишончли фарқлари кузатилган. Яъни,  $T_{3cb}$  даражаси  $I_\beta$  гуруҳчада  $I_\alpha$  гуруҳчага нисбатан 42,9% юқори. Бу вақтда, яъни тадқиқотнинг 1- ва 3- ҳафталарида  $T_{3cb}$  даражаси мос равишда 2,88 ва 1,98 мартага  $\alpha$ -фенотипга нисбатан ошган.

Умумий тироксин даражаларини фарқи метаболизм тезлигига боғлиқ равишда кузатилганда қон зардобидидаги  $T_4$  кўрсаткичлари 4- соатда, 1-, 2- ва 3-ҳафталарда  $\alpha$  –фенотипли ацетилланиш гуруҳчасида  $\beta$  -фенотипли ацетилланиш гуруҳчасига қараганда юқорирок: яъни, 4- соатда  $T_4$  3,12 мартага, 1- ҳафтада 1,67 мартага, 2-ҳафтада 1,29 мартага ва 3- ҳафтада 1,7 мартага ошган.

Юқорида келтирилган ўзгаришлар тез метаболизёрларни сушт метаболизёрларга таққослаганда эндокрин тизим реактивлигидан далолат беради. Ацетилланиш тезлиги бўйича текширилаётган гуруҳлар дифференциацияси «яширин» ҳолатларни аниқлашга ва ананавий текширишлардаги объектив таҳлилларнинг қийинлиги ҳамда аниқланмаган эндокрин ўзгаришларни аниқлашга эътибор қаратади.

Шунингдек, ацетилланиш фенотипини ҳисобга олган ҳолда тиреоид гормонларни динамикасини ўрганиш эндокрин патологияларини тадқиқ этишда ва кечувчи ўзгаришларга алоҳида баҳо беришда янги имкониятларни яратади.

Экспериментал гипотиреоз моделида ацетилланиш турларига қараб ҳамда тадқиқот муддатлари бўйича липид алмашинув кўрсаткичлари фарқи қайд этилган (3-жадвал).

Шунингдек, ацетилланишнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ - фенотипли гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқ кузатилди. Юқоридаги кўрсаткичлар  $\beta$ - фенотипли ацетилланиш гуруҳида юқори:  $I_\alpha$  ва  $I_\beta$  гуруҳчаларда умумий холестерин даражаси (УХС), ЗПЛП-ХС ва атерогенлик коэффициенти (УХС/ЗПЛП) мос равишда 19,5%, 18,1% ва 21,4%, шунингдек УХС концентрацияси  $III_\beta$  ва  $III_\alpha$ ,  $IV_\beta$  ва  $IV_\alpha$  ҳамда  $V_\beta$  ва  $V_\alpha$  гуруҳчалар ўртасидаги фарқи  $\beta$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳидаги ҳайвонларда мос равишда 23,5%, 80,1% ва 65,8%га юқори бўлган.

Ацетиллаш тезлигига боғлиқ равишда гипотиреозни моделлаштиришда тиреоид гормонлар кўрсаткичларининг ўзгариб бориши (M±m).

Гуруҳлар	Тадқиқ этилаётган кўрсаткичлар:		ТТГ – Тиреотроп гормон, мМЕ/мл	Т <sub>3</sub> – Умумий трийодтиронин, пг/мл	Т <sub>3св</sub> – Эркин трийодтиронин, пг/мл	Т <sub>4</sub> – Умумий тироксин, мг/дл	Т <sub>4св</sub> – Эркин тироксин, нг/мл
	гуруҳчалар	гормон, мМЕ/мл					
I <sub>αβ</sub> , (дастлабки маълумотлар)	I <sub>α</sub>	2,07±0,16	1,22±0,20	1,98±0,16	6,72±0,10	1,10±0,25	
	I <sub>β</sub>	1,29±0,20\$	1,69±0,17	2,83±0,13\$	8,89±0,10\$	1,70±0,10	
II <sub>αβ</sub> , (4-соат)	II <sub>α</sub>	3,80±0,15*	0,63±0,33	1,27±0,50	4,27±0,48*	0,83±0,14	
	II <sub>β</sub>	6,07±0,34*\$	0,43±0,09*	0,50±0,34*	1,37±0,28*\$	0,47±0,08*\$	
III <sub>αβ</sub> , (1-хафтасида)	III <sub>α</sub>	3,97±0,52*	0,77±0,12	2,10±0,59	4,30±0,23*	0,97±0,19	
	III <sub>β</sub>	6,93±0,15*^\$	0,30±0,18*\$	0,73±0,13*\$	2,57±0,23*^\$	0,40±0,14*\$	
IV <sub>αβ</sub> , (2-хафтасида)	IV <sub>α</sub>	5,43±0,27*^#	0,57±0,16*	1,73±1,30	3,60±0,18*#	0,67±0,07	
	IV <sub>β</sub>	7,83±0,06*^#&\$	0,33±0,11*	0,60±0,14*	2,80±0,11*^\$	0,43±0,08*	
V <sub>αβ</sub> , (3- хафтасида)	V <sub>α</sub>	4,80±0,13*^	0,70±0,40	1,05±0,07*	3,70±0,07*#	0,65±0,08	
	V <sub>β</sub>	8,03±0,05*^#&\$	0,27±0,53*	0,53±0,08*\$	2,13±0,14*^&\$	0,40±0,14*	

Изох: \* - I гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда ишончли фарқ (P < 0,05); ^ - II гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; # - III гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; & - IV гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; \$ - чидами паст гуруҳча билан шу гуруҳдаги маълумотларни натижалар билан солиштирганда юқоридагидек.

Бундай тенденция  $\beta$ - фенотипли ацетилланиш гуруҳи ҳайвонларида ҳам устун бўлиб, тажриба ҳайвонлари қон зардобидаги триглицеридлар миқдори  $III_{\beta}$  ва  $III_{\alpha}$ ,  $IV_{\beta}$  ва  $IV_{\alpha}$  ҳамда  $V_{\beta}$  ва  $V_{\alpha}$  гуруҳчаларида мос равишда 16,4%, 28,3% ва 19,0% га фарқ қилди.

Бундай ўзгаришлар  $\beta$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳида  $\alpha$ -фенотипли гуруҳга нисбатан кўпроқ аҳамиятга эга. Жадвалда келтирилган кўрсаткичлар динамикасида шуни хулоса қилиш мумкинки,  $\alpha$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳи ҳайвонларида триглицеридлар даражаси  $\beta$ -фенотипли ҳайвонлар билан таққослаганда қалқонсимон беши функционал ҳолати ўзгариши сезгирроқдир. Бироқ  $\beta$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳида ушбу ҳолат яққолроқ намоён бўлди.

Тадқиқотлар жараёнида олинган маълумотларнинг ўзгариши липид спектри, ЗЮЛП-ХС даражасини қалқонсимон беши касалликларига таъсири аҳамиятсиз бўлиб, шунингдек  $\alpha$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳи жониворларда тиреоид статусининг ўзгариши сезиларли сезгирлигидан далолат беради.

Шуни таъкидлаш лозимки, ишончли ўзгаришларнинг кўпроқ частотаси  $\beta$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳи жониворларидаги ЗПЛП-ХС миқдори триглицерид ва ЗЮЛП-ХС даражасини ўзгариш хусусиятлари, шунингдек уларнинг юқори даражаси тадқиқотнинг кейинги босқичларида фарқли бўлган.

ЗЖПЛП-ХС даражаси кузатувнинг 4-соатида ва 1-ҳафтасида сезиларли ўзгармади. ЗЖПЛП-ХС даражасини ЗЮЛП-ХС ва ЗПЛП-ХС лар билан солиштирганда экспериментал гипотиреоз моделига боғлиқ равишда гормонал ўзгаришларнинг ушбу кўрсаткичларга сезгирлигининг тадқиқотнинг кейинги босқичларида пастлигини кўрсатди. Бунда  $\beta$ -фенотипли ацетилланиш гуруҳида ЗЖПЛП-ХС даражасининг ўзгариши катта фарқ билан ажралиб турди.

Липидли спектр ўзгаришининг асосий тавсифномасидан бири ЗЮЛП-ХС атерогенлигининг холестерин коэффиценти бўлиб,  $III_{\beta}$  кичик гуруҳда  $II_{\beta}$  кичик гуруҳга нисбатан ушбу кўрсаткич ишончли бўлиб 51,5%га юқори бўлди.

Тадқиқотнинг иккинчи ҳафтасида  $IV_{\beta}$  кичик гуруҳда  $I_{\beta}$ ,  $II_{\beta}$  ва  $III_{\beta}$  кичик гуруҳларга нисбатан 14,5%, 101,5% ва 33% ЗЮЛП-ХС кўрсаткичлари ишончли даражада юқори бўлди. Айни вақтда кейинги муддатларда ҳам  $IV_{\alpha}$  кичик гуруҳда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. ЗЮЛП-ХС даражаси  $V_{\beta}$  кичик гуруҳда  $I_{\beta}$ ,  $II_{\beta}$ ,  $III_{\beta}$  ва  $IV_{\beta}$  гуруҳчаларга нисбатан ишончли 37,2%, 141,5%, 59,4% ва 19,9% га юқори бўлиб, ҳайвонларда бу кўрсаткич ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотипли динамикасини намоён қилади. Бу эса атерогенлик холестерин коэффиценти сезгирлигининг юқори эканлигидан далолат беради, айнан  $\beta$ - тез метаболизерлар (ацетилляторлар)дан иборат кичик гуруҳларда тажрибадаги гипотиреозни моделирлашда қалқонсимон бешининг функционал ҳолатига нисбатан унинг кўрсаткичларини (умумий холестерин ва юқори зичликдаги липоротеидлар) аниқлаб беради.

Ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли гуруҳчаларида гипотиреозни моделлаштиришда каламушларда липид спектри кўрсаткичларини ўзгариб бориши ( $M \pm m$ ).

Тадқиқ этилаётган гуруҳлар	Умумий холестерин (УХС) ммоль/л	Триглицеридлар (ТГ) ммоль/л	ЗЮЛП-ХС ммоль/л	ЗЦЛП-ХС ммоль/л	ЗЖЛП-ХС ед. экст.	атерогенликнинг холестерин коэффициенти ХС/ЗЮЛП
I <sub>α</sub> (дастлабки маълумотлар)	4,1±0,06	1,11±0,06	1,05±0,07	3,01±0,04	0,41±0,10	2,9±0,06
	4,9±0,06\$	1,26±0,04	1,32±0,04\$	3,58±0,06\$	0,48±0,02	3,52±0,08\$
II <sub>αβ</sub> (4-соат)	2,43±0,13*	1,29±0,03*	1,27±0,05*	3,07±0,07	0,53±0,08	1,87±0,04*
	2,50±0,25*	1,40±0,07	1,24±0,02	3,20±0,06*	0,57±0,07	2,00±0,22*
III <sub>α</sub> (1-хафтасида)	3,10±0,10*^	1,34±0,04*	1,27±0,04*	3,10±0,06	0,60±0,00	2,37±0,08*
	3,83±0,11*^\$	1,56±0,04*\$	1,24±0,04	3,17±0,03*	0,67±0,07	3,03±0,07*^\$
IV <sub>αβ</sub> (2-хафтасида)	3,07±0,030*^	1,38±0,02*^	1,28±0,01*	3,10±0,06	0,60±0,09	2,37±0,28
	5,53±0,18*^#&\$	1,77±0,10*^\$	1,36±0,01^\$	3,43±0,05\$	0,77±0,06*\$	4,03±0,17*^#&\$
V <sub>αβ</sub> (3-хафтасида)	4,00±0,05^#&	1,63±0,02*^#&	1,34±0,02*	3,37±0,08*^#&	0,70±0,07*	2,93±0,03
	6,63±0,13*^#&\$	1,94±0,04*^#&\$	1,37±0,03^	3,37±0,09\$	0,83±0,06*^	4,83±0,15*^#&\$

Изох:\* - I гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда ишончили фарк ( $P < 0,05$ ); ^ - II гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; # - III гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; & - IV гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштиришда юқоридагидек; \$ - чидами паст гуруҳча билан шу гуруҳдаги маълумотларни натижалар билан солиштиришда юқоридагидек.

Шундай қилиб, ацетиллашнинг фенотипига боғлиқ ҳолда бўлинган кичик гуруҳларни текшириш натижасида экспериментал гипотиреозни моделлашнинг муддатларидан келиб чиқиб липидли спектрнинг ўзгариш даражаси ўта юқори эканлигини таъкидлаш мумкин. Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, ацетиллашнинг  $\beta$ - фенотипи билан ўрганилаётган ҳайвонларда охириги муддатларда умумий холестерин, триглицеридлар паст ва ўта паст зичликдаги липопротеидлар, шунингдек атерогенликнинг холестерин коэффиценти кўрсаткичлари ўзгариб, экспериментал гипотиреозда бу кўрсаткичлар ўзгаришларга нисбатан юқори «сезгир» бўлган.  $\alpha$  – кичик гуруҳда юқори зичликдаги липопротеидларнинг юқори даражада эканлиги, ацетиллашнинг  $\beta$ - фенотипли кичик гуруҳида липидли алмашинув кескин бузилганлиги ҳақида далолат беради.

Шунингдек, экспериментал гипотиреознинг ривожланиш таъсири электролит ва азот мувозанати каби алоҳида кўрсаткичларни ўзгариш динамикаси ўрганилди. Асосан, ацетиллаш фенотипи билан экспериментал гипотиреозни моделлашдаги оксил алмашинуви ўзгаришининг алоҳида кўрсаткичлари ўрганилди. Олинган натижаларнинг таҳлили, ацетиллашнинг фенотипига боғлиқ ҳолда бўлинган гуруҳларда ўрганилаётган кўрсаткичларда статистик ишончли фарқлар аниқланди (4-жадвал). 1-, 2- ва 3-ҳафтанинг 4-соатида қон зардоби умумий оксилнинг даражаси ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипли интакт гуруҳининг кичик гуруҳларидаги ҳайвонларга нисбатан 21,9%, 54,2%, 51,1% ва 51,1% га паст бўлди, метаболизмнинг  $\beta$ -фенотипли ҳайвонлар гуруҳида эса мос ҳолда 35,4%, 28,9%, 19,5% ва 57,6% га паст бўлди.

Олинган натижалардан ацетиллашнинг  $\beta$ - фенотипли гуруҳнинг кичик гуруҳларида эрта муддатларда (4-соатда) фарқлар кўриниб турибди. Лекин кейинги муддатларда интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан метаболизмнинг  $\alpha$ -секин фенотипли кичик гуруҳларида сезиларли стабил фарқлар кузатилди. Статистик ишончли фарқлар борлиги нуқтаи назаридан умумий оксил миқдорининг ўзгариш динамикасида бир мунча ўхшашликлар кузатилди, яъни муддат ошган сари оксил миқдори ошган бўлиб, айниқса, тажрибанинг кечки муддатларида кескин фарқлар аниқланган. Метаболизмнинг  $\beta$ -тез типли кичик гуруҳида  $\alpha$ -фенотипли кичик гуруҳига нисбатан тажрибанинг 4-соатида эмас балки кечки муддатларда умумий оксил миқдорининг сезиларли фарқлари аниқланган. Хусусан, сезиларли фарқлар ацетиллашнинг  $\beta$ -фенотипли кичик гуруҳида кечки муддатларда кузатилган.

Умумий оксил даражаси ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ - фенотипли кичик гуруҳларида эрта, шу билан бирга кечки муддатларда интакт ҳайвонлар кўрсаткичлари билан солиштирганда паст даражани ташкил қилди. Аммо, ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипли кичик гуруҳида  $\beta$ - фенотипли ҳайвонларга нисбатан тажрибанинг 4-соати ва 3-ҳафтасида ушбу кўрсаткичлар юқори бўлса, 1- ва 2- ҳафтасида аксинча, паст кўрсаткичини ташкил қилган.

Калий йодид билан анъанавий терапиядан фарқли равишда таъсир қилувчи элемент – йод секинроқ ва бир маромда сўрилади, бу эса юқори

метаболик фаоллик мавжуд бўлганда ҚБ ни бу элемент билан анча барқарор тўйинишга етиш имконини беради. Битта муддат ичида ацетиллашнинг турли фенотипли гуруҳчалари солиштирилганда ҳам альбумин концентрациясининг статистик фарқли қийматлари кузатилган. Интакт жониворлар гуруҳчалари ўртасида экспериментнинг 1-ҳафтасида ҳам катта ўзгаришлар кузатилмаган. Яхлит олганда, тадқиқотнинг барча муддатларида альбумин кўрсаткичлари интакт жониворлар кўрсаткичларига қараганда паст бўлган, бунда метаболизмнинг секин  $\alpha$ -типидаги гуруҳчада энг паст қийматлар тадқиқотнинг эрта муддатида (4- соатда эришилган бўлса, тезкор  $\beta$ -туридаги гуруҳчада тезкор экспериментал гипотиреознинг (3-ҳафта) муддатида эришилган.

4-жадвал

Ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли гуруҳчаларида экспериментал гипотиреозни моделлаштиришда каламушлар қони айрим биокимёвий кўрсаткичларини ўзгариб бориши ( $M \pm m$ ).

Гуруҳлар, (тадқиқот муддатлари)	Гуруҳчалар	Умумий оксил (г/л)	Альбумин (г/л)
$I_{\alpha\beta}$ , (интакт жониворлар)	$I_{\alpha}$	68,4±2,1	32,3±1,0
	$I_{\beta}$	66,7±1,9	31,1±0,8
$II_{\alpha\beta}$ , (4-чи соатида)	$II_{\alpha}$	56,10±0,35*	25,33±0,75*
	$II_{\beta}$	49,27±0,69* $\$$	28,33±0,41* $\$$
$III_{\alpha\beta}$ , (1-ҳафтасида)	$III_{\alpha}$	44,37±0,21* $\wedge$	31,00±0,18 $\wedge$
	$III_{\beta}$	51,73±0,95* $\$$	31,33±0,21 $\wedge$
$IV_{\alpha\beta}$ , (2-ҳафтасида)	$IV_{\alpha}$	45,27±0,09* $\wedge$ #	30,67±0,21 $\wedge$
	$IV_{\beta}$	55,80±0,23* $\wedge$ # $\$$	32,00±0,01 $\wedge$ # $\$$
$V_{\alpha\beta}$ , (3-ҳафтасида)	$V_{\alpha}$	45,27±0,09* $\wedge$ #	30,67±0,21 $\wedge$
	$V_{\beta}$	42,33±0,61* $\wedge$ #& $\$$	26,53±0,24* $\wedge$ #& $\$$

Изоҳ: \* - I гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда ишончли фарқ ( $P < 0,05$ );  $\wedge$  - II гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; # - III гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; & - IV гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек;  $\$$  - чидами паст гуруҳча билан шу гуруҳдаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек.

Маълумки, альбумин нафақат оксилли алмашувнинг муҳим компоненти ҳисобланади, балки липид алмашув жумладан, ёғ кислоталарининг ташилиши билан ҳам ўзаро боғлиқ, бу эса яна бир бор ушбу кўрсаткични ўрганишнинг муҳимлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, жигарнинг оксил-синтетик функциясини тавсифловчи айрим параметрларни тадқиқ этишда ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли гуруҳчалари ўртасида тадқиқ этилаётган кўрсаткичларни ўзгариши динамикасида статистик аҳамиятли фарқлар мавжудлиги тўғрисида хулоса қилиш мумкин, бунда яққолроқ ўзгаришлар тезкор  $\beta$ -фенотипли гуруҳчаларда намоён бўлади. Шунинг ҳам таъкидлаш лозимки, ҳам тадқиқотнинг турли муддатлари, ҳам бир хил муддатдаги тадқиқот гуруҳчалари ўртасида ҳам ўрганилаётган кўрсаткичларнинг айниқса

сезиларли фарқлари экспериментал гипотиреозни моделлаштиришнинг нисбатан кечроқ муддатларида намоён бўлади.

Ацетиллаш фенотипига боғлиқ равишда экспериментал гипотиреозда жигарни дезинтоксикацион функцияси кўрсаткичларининг ўзгаришлари ўрганилди. Ацетиллаш фенотипига боғлиқ равишда ажратилган гуруҳчаларда олинган натижаларни таҳлили натижасида тадқиқ этилаётган кўрсаткичларнинг статистик ишончли фарқлари аниқланди (5-жадвал).

5-жадвал

Ацетиллашнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -фенотипли кичик гуруҳларида экспериментал гипотиреозни моделлаштиришда каламушлар қони айрим биокимёвий кўрсаткичларини ўзгариб бориши ( $M \pm m$ ).

Гуруҳлар, (тадқиқот муддатлари)	Гуруҳчалар	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)
I <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (дастлабки маълумотлар)	I <sub><math>\alpha</math></sub>	3,8 $\pm$ 0,8	56,4 $\pm$ 1,8
	I <sub><math>\beta</math></sub>	4,05 $\pm$ 0,65	58,1 $\pm$ 2,1
II <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (4-соатида)	II <sub><math>\alpha</math></sub>	2,10 $\pm$ 0,07	35,07 $\pm$ 2,47*
	II <sub><math>\beta</math></sub>	5,97 $\pm$ 0,05*\$	70,50 $\pm$ 0,09*\$
III <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (1-ҳафтасида)	III <sub><math>\alpha</math></sub>	5,40 $\pm$ 0,12^	50,97 $\pm$ 0,14*^
	III <sub><math>\beta</math></sub>	6,17 $\pm$ 0,09*\$	64,83 $\pm$ 0,94*^\$
IV <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (2-ҳафтасида)	IV <sub><math>\alpha</math></sub>	5,57 $\pm$ 0,02^	51,33 $\pm$ 0,16*^
	IV <sub><math>\beta</math></sub>	6,03 $\pm$ 0,10*\$	62,83 $\pm$ 0,70^\$
V <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (3-ҳафтасида)	V <sub><math>\alpha</math></sub>	5,67 $\pm$ 0,05*^	56,33 $\pm$ 1,04^#&
	V <sub><math>\beta</math></sub>	7,13 $\pm$ 0,06*^#&\$	85,03 $\pm$ 0,48*^#&\$

Изоҳ: \* - I гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда ишончли фарқ ( $P < 0,05$ ); ^ - II гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; # - III гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; & - IV гуруҳчадаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек; \$ - чидами паст гуруҳча билан шу гуруҳдаги маълумотлар билан натижаларни солиштирганда юқоридагидек.

Тадқиқот натижаларини кузатиб бориб, тиреоид патология ривожланиб бориши билан метаболизм тезлиги ҳар хил гуруҳчалар ўртасида фарқлар ифодаланиши камайиб боришини қайд этиш зарур. Ушбу фарқларнинг бироз ортиши кечроқ муддатда кузатилади.

Олинган натижалар шундан далолат берадики, ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипли гуруҳчаларида тадқиқотнинг 4-соатида мочевина концентрацияси сезиларсиз пасайган, худди шу пайтда  $\beta$ -фенотипли жониворлар гуруҳчаларида ушбу кўрсаткичнинг статистик аҳамиятли ошиб бориши кузатилган.

Тадқиқотнинг барча кейинги муддатларида  $\alpha$ -фенотипли гуруҳчаларда 4-соатга нисбатан мочевинанинг юқорироқ даражаси кузатилган. Худди шу пайтда  $\beta$ -фенотипли гуруҳчаларда,  $\alpha$ -фенотипли гуруҳчага солиштирганда, интакт жониворларга нисбатан мочевинанинг каттароқ даражаси кузатилган, аммо экспериментни чекка муддатларини истисно қилганда ушбу кўрсаткич

ўзгариши динамикаси кузатилмаган. Яхлит олганда, мочевина даражаси динамикаси ушбу кўрсаткичини тезкор  $\beta$ - метаболизёрлар гуруҳчасида  $\alpha$ -фенотибли жониворлар кўрсаткичларига нисбатан фаол ўзгаришидан далолат беради.

Маълумки, аминокислоталар парчаланиши натижасида ҳосил бўладиган юқори токсик аммиакни зарарсизлантиришнинг асосий йўли организмдаги оксил алмашувининг якуний бош маҳсули бўлган сийдик билан чиқадиган мочевинанинг ҳосил бўлишидир. Мочевина даражасининг кузатилган ўзгаришлари экспериментал гипотиреознинг ҳам катаболизм жараёнлари жадаллигига, ҳам ацетиллаш фенотипига боғлиқ равишда жигарнинг дезинтоксикациялаш қобилияти самарадорлигига таъсири даражасидан далолат бериши мумкин.

1-ҳафтага солиштирганда  $IV_{\alpha}$  ва  $IV_{\beta}$  гуруҳчаларда катта ўзгаришлар кузатилмаган,  $V_{\alpha}$  ва  $V_{\beta}$  гуруҳчаларда эса креатинин даражаси мос равишда 10,5% ва 31,2% га баланд бўлган. 3-ҳафтада ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотибли гуруҳчаларида экспериментнинг 2-ҳафтасига нисбатан креатининнинг нисбатан юқори даражалари 9,7%га, метаболизмнинг тезкор  $\beta$ -фенотибли гуруҳчасида эса 35,3%га баландроқ кўрсаткичлари қайд этилган. Тадқиқотнинг илк даврида (4- соатда) креатинин концентрацияси ўзгариши интакт жониворлардаги шу кўрсаткич даражасига солиштириб ўрганилганда шуни таъкидлаш зарурки, секин  $\alpha$ -фенотибли гуруҳчаларда унинг қийматларини пасайиши кузатилган, бунда ушбу мойиллик, статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмайдиган кечки муддатни истисно қилганда, тадқиқотнинг барча муддатлари учун хосдир.  $\beta$ - фенотибли гуруҳчаларда эса, аксинча, экспериментал гипотиреознинг барча муддатларида кузатилган концентрацияси ошиб бориши қайд этилган. Креатинин концентрацияси ўзгаришининг олинган натижалари ацетиллаш фенотипи экспериментал гипотиреозда уни қон зардобиддаги даражасига сезиларли таъсир қилишини кўрсатади.

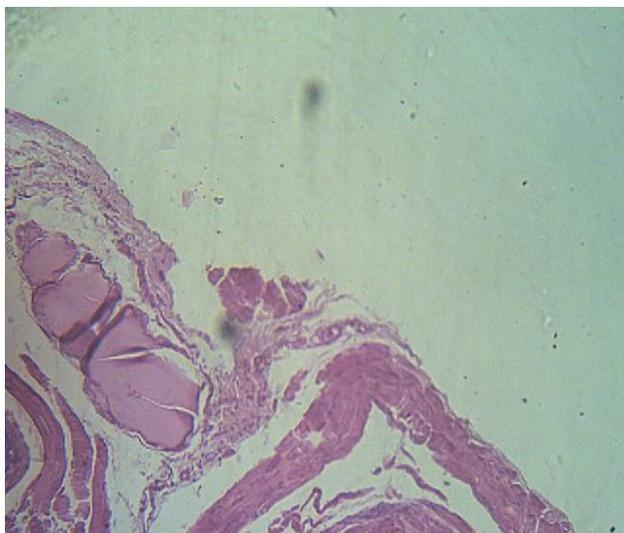
Маълумки, парчаланиш жараёнида ҳосил бўлган азотнинг кўпчилик қисми, креатин ва креатинфосфатдан ҳосил бўлган аминокислоталар организмдан креатинин шаклида ажралиб чиқади. Шундай қилиб, креатинин, мочевина билан бир каторда, оксил парчаланиши жараёнларининг фаоллигини кўрсатувчи муҳим омилдир. Олинган натижалар нафақат мочевина ва креатинин концентрацияларининг, балки уларнинг ўзаро нисбатлари ўзгаришидан ҳам далолат беради. Оксил парчаланиши жараёнлари фаоллигини ва жигарнинг экспериментал гипотиреоз вақтидаги дезинтоксикацион функциясини тавсифловчи баъзи параметрларни тадқиқ этиш вақтида олинган натижалар шундан далолат берадики, ушбу кўрсаткичлар динамикасининг ўзгаришида  $\alpha$ - ва  $\beta$ -ацетиллаш фенотибли гуруҳчалар орасида етарли статистик фарқлар мавжуддир. Гуруҳчалар орасидаги анчагина фарқлар  $\alpha$ -фенотибли метаболистик фаолликли гуруҳчага қараганда метаболизмнинг  $\beta$ -«тезкор» фенотипида яққолроқ намоён бўлади. Яна шуни таъкидлаш жоизки, тадқиқ қилинаётган кўрсаткичларнинг яққол фарқлари бошқа тадқиқот муддатларига нисбатан

ҳам, бир муддатдаги тадқиқотлар гуруҳчалари орасида ҳам, экспериментал гипотиреознинг ўта кечиккан моделлаштириш муддатларида намоён бўлади.

Шундай қилиб, жигарнинг экспериментал гипотиреоз вақтидаги дезинтоксикацион функциясини тавсифловчи баъзи параметрларни тадқиқ этиш вақтида олинган натижалар шундан далолат берадики, ушбу кўрсаткичлар динамикасининг ўзгаришида  $\alpha$ - ва  $\beta$ - ацетиллаш фенотипли гуруҳчалар орасида етарли статистик фарқлар мавжуддир. Гуруҳчалар орасидаги анчагина фарқлар  $\alpha$ -фенотипли метаболистик фаолликли гуруҳчага қараганда метаболизмнинг  $\beta$ - «тезкор» фенотипида яққолроқ намоён бўлади. Шунини таъкидлаш лозимки, тадқиқ қилинаётган кўрсаткичларнинг яққол фарқлари бошқа тадқиқот муддатларига нисбатан ҳам, бир муддатдаги тадқиқотлар гуруҳчалари орасида ҳам, экспериментал гипотиреознинг ўта кечиккан моделлаштириш муддатларида намоён бўлади.

Қалқонсимон без, жигар ва буйракда экспериментал гипотиреоз вақтидаги морфологик ўзгаришлар таҳлил этилди, ўзгаришлар тавсифи ва уларнинг кўриниш даражасини тадқиқотнинг ҳар хил муддатларида ацетилланиш фенотипига боғлиқ ҳолда баҳолаш ўтказилди.

Гистологик тадқиқотлар натижасига кўра, қалқонсимон безда яққол гистоструктур ўзгаришлар  $\beta$ -фенотипли ацеллашган мижозларнинг IV гуруҳида 21 –кунда аниқланди. Қалқонсимон безнинг атрофияси ва унинг бириктирувчи тўқима ва ёғ ҳужайралари билан алмаштирилиши кузатилди, томирлар деворлари қалинлашган ва склерозланган. Без қатламининг сақланган участкалари фолликулалар гипертрофияли ва коллоид билан тўлган (1, 2-расм).



1-расм. Ацетиллаштиришнинг  $\beta$ -фенотипли каламушларнинг қалқонсимон беzi (В.М.) 21 сут. Қалқонсимон без атрофияси ва уни бирлаштирувчи тўқималар ҳамда ёғ қатлами билан алмаштириш. Фолликулалари гипертрофияга учраган безнинг сақланган участкалари ва коллоид билан тўлдирилган. Кат. 160. бўёк: – гематоксилин-эозин.



2-расм. Ацетиллаштиришнинг  $\alpha$ -фенотипли каламушларнинг қалқонсимон беzi (Н.М.) 21 - сутка. Қалқонсимон без бўлақларининг пролиферацияси и гиперплазияси, турли шаклдаги ва ўлчамдаги фолликулалар билан ўралган, аксарият фолликулалар атрофияга учраган, майда, уларда коллоид бўлмайди, бўлақлар орасидаги масофа кенгайган. Томирлар гиперемияси кузатилади. Кат. 160. бўёк: – гематоксилин-эозин

ҚБнинг  $\beta$ -фенотипли мижозлардаги гистоструктур кўриниши дистрофик, энг асосийси, ҚБ нинг бир қисми учун экспериментал гипотиреоз орқали чақирилган қайтмас жараёнларни намоён этади. ҚБ томир тизимининг қалинлашиши ва склерозланиши унинг трофикаси бузилишини кўрсатади, бу эса кузатиладиган ўзгаришлар қайтмаслигининг яна бир кўрсаткичидир.

Олдинги тадқиқот муддатида некротик ва атрофик жараёнларга тортилмаган ҚБ қисми, 21-кунда склерозланиш ва унинг ёғли хужайралар билан алмашилиши, унда гиперплазия ва атрофия жараёнларининг мавжудлигини кўрсатди. Илгариги муддатда некротик ва атрофик жараёнларга учрамаган, 21-кунда эса склерозланиш жараёнида ва уни ёғ тўқималари билан алмаштирганда, ҚБнинг бир қисми гиперплазия ва атрофия жараёнлари мавжудлиги билан ажралиб туради, алоҳида коллоид билан тўлдирилган гипертрофияга учраган фолликулалари бундан далолат беради ва ундан кўра кўпроқ тарқалган майда, коллоиддан маҳрум бўлган фолликулалар дистрофия жараёни тўғрисида гувоҳлик беради. Шунингдек томир реакцияси билан кузатиладиган ивиб қолиш жараёнлари борлигини қайд этиш мумкин. Ушбу (тўртинчи) гуруҳда паст метаболизмли каламушларда ҚБ ни гистологик тадқиқ этганда 21-кунда қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди: фолликулалар атрофияси бўлган қалқонсимон без стромаларининг диффуз лимфоплазмоцитар инфильтрацияси ва алоҳида фолликулаларнинг гипертрофия ҳолати ва коллоид билан тўлиши, бошқа участкаларда пролиферация ва без тўқималарининг гиперплазияси. Қалқонсимон безнинг бўлаклари турли шаклдаги ва ўлчамдаги фолликулалар билан ўралган. Аксарият фолликулалар атрофияга учраган, майда, уларда коллоид бўлмайди, бўлақлар орасидаги масофа кенгайган. Томирлар гиперемияси кузатилади (2-расм).

Метаболизмли паст бўлган каламушларда (ацетиллашнинг  $\alpha$ -фенотипи) кўпроқ ивиш ҳолатлари кузатилди, лимфоплазмоцитар инфильтрация, бўлақлар орасидаги масофа кенгайганлиги ва фолликулалар атрофияси билан ўзини намоёиш этган, гипоксия билан этиопатогенетик боғлиқ, экспериментал гипотиреоз ривожланишидан келиб чиққан дистрофик ўзгаришлар бундан гувоҳлик беради. Коллоиддан маҳрум бўлган майда фолликулалар гипотиреоз ривожланиши жараёнда ҚБ перенхималари камайишини кўрсатади. Атрофик жараёнга учраган ҚБ тўқималарининг ушбу участкаларининг турли ўлчамдаги фолликулалар билан, шу жумладан гиперплазияланган тўқималар билан алмашилиб туриши ҚБ нинг патологик жараёнда нотекис шикастланишини кўрсатади, шунингдек метаболизм секинлик билан кечадиган ҳайвонлардаги гипотиреоид ҳолатнинг тикланиши мумкинлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, гистологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, турли морфологик ўзгаришлар метаболизмли юқори бўлган каламушлар гуруҳида паст метаболизмли каламушлар гуруҳига қараганда кўпроқ, шунингдек мерказолил киритиш давомийлиги бўйича ҳам. Янада чуқурроқ морфологик

Ўзгаришлар ацетиллаштиришнинг  $\beta$ -фенотибли каламушлар гуруҳида кузатилади.

Текшириш олиб борилган муддатнинг сўнггида сезиларли, кўришиб турган функционал ўзгаришлар, шунингдек уларнинг юзага келишининг нисбатан катта тезлиги ушбу касалликдаги асосий органлардан бирининг морфологик тузилмаси деструктив оқибатларининг муқаррарлигига олиб келди. Экспериментал гипотиреозда ички органларнинг ацетиллаштиришнинг фенотипларга боғлиқ морфологик ўзгаришлари тадқиқ этилди.

Гистологик тадқиқотлар натижаларига кўра, паренхиматоз органлардаги энг кўзга кўринадиган ўзгаришлар тўртинчи гуруҳда, метаболизми тез кечадиган каламушларда кузатилди (21-кунда). Жигарнинг бўлакчали тузилиши бузилган, лимфостаз ва томирларнинг оралиғи кенгайганлиги, томирлар атрофида ўчоқли мезенхимал-хужайралараро реакциялар, некроз ва гепатоцитларнинг ёғли дистрофияси аниқланади.

Ушбу гуруҳдаги метаболизми суст (ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотиби) каламушларнинг жигарида (кузатувнинг 21-кунида) қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди: томирлар бўшлиғининг кенгайиши, синусоидлар гиперемияси, гепатоцитлар ва холестаазнинг қоришиқ майда томчисимон ёғ дистрофияси. Муддатнинг охирида  $\alpha$ -фенотибли жониворларда ўзгаришлар бир мунча кам ифодаланди. Хусусан, жигарда фақатгина қоришиқ майда томчисимон ёғ дистрофияси кузатилади, айти вақтда  $\beta$ -фенотибли ҳайвонларда амалда умумий ёғ дистрофияси ҳамда гепатоцитларнинг некротик ўзгаришлари намоён бўлди. Бунда ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотибида кузатилган, томирлар атрофида мезенхимал-хужайравий реакция мажуд эмас. Шунингдек томирлар бўшлиғининг кенгайиши қайд этилди, бироқ ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотибида бу томирларнинг кенгайиши сифатида ҳамда синусоидлар гиперемияси юз кўрсатади, бу эса кузатилаётган ўзгаришлар аввалгироқ босқичларда топилганидан далолат беради. Бунда метаболизми юқори даражада бўлган жониворларда лимфостаз ҳамда жигар гистотузилмасининг хиралашуви кузатиладики, бу ушбу турдаги жониворларда экспериментал гипотиреоз кечувидаги аъзонинг чуқур морфологик ўзгаришларини намоён этади.

Буйракда ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотипига оид жониворларда суст ифодаланган ўзгаришлар қайд қилинди. Строма томирларида органик ўзгаришлар мавжуд эмаслиги, тўғри каналчаларнинг кўзга ташланадиган шикастланишлари мавжуд эмаслиги, фақатгина эгри каналчалар эпителийсининг шишганлиги шундан далолат беради. Айти пайтда  $\beta$ -фенотибли ҳайвонларда кузатилганидан фарқли ўлароқ, каналчалар эпителиysi ўзгаришлари кузатилмади. Шундай қилиб, паренхиматоз аъзоларда ўтказилган гистологик тадқиқот натижалари метаболизми тез бўлган каламушлар гуруҳида турли хил морфологик ўзгаришлар кўпроқ кузатилади. Метаболизми суст каламушлар (ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотиби) учун кўпроқ турғун ҳолат ва гипоксия билан боғлиқ дистрофик ўзгаришлар хос эканлиги намоён бўлди.

Таъкидлаш жоизки, тадқиқот натижалари текширилган жониворларда экспериментал гипотиреоз чоғидаги тиреоид мақоми, қон зардоби липид спектрининг биокимёвий кўрсаткичлари, оксил алмашинуви, катаболик ва анаболик жараёнларнинг интенсивлиги, электролит алмашинувининг ўзгаришлари, қалқонсимон бездаги ва ички аъзолардаги гистотузилмавий ўзгаришларнинг ифодаланишидаги фарқи текширилаётган жониворларнинг индивидуал типологик хусусиятлари ўртасида боғлиқлик мавжудлигидан далолат беради, бу эса таркибида йод сақловчи бирикмалар бўйича ва экспериментал гипотиреоз терапияси самарадорлигига ўз таъсирини кўрсатади.

## ХУЛОСА

«Организмнинг индивидуал метаболик хусусиятларига боғлиқ ҳолда экспериментал гипотиреознинг кечиши ва уни коррекциялаш йўллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Экспериментал гипотиреоз моделида қалқонсимон беши функционал ҳолатининг реактивлиги ацетилланиши «тезкор» (ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотиби) гуруҳида ацетилланиши «суст» (ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотиби) гуруҳига нисбатан жадалроқ, гипотиреоздаги ўзгаришларни яққолиги эса қон зардобидидаги ТТГ ва  $T_4$  гормонларининг миқдорига нисбатан сезгирроқ «маркер» ҳисобланади.

2. Экспериментал гипотиреоз ривожланишида липидларнинг ўзгариш самарадорлигининг динамикаси ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотиби гуруҳида ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотибига нисбатан сустроқ кўрсаткичларда намоён бўлади.

3. Экспериментал гипотиреозда ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотиби гуруҳига мансуб хайвонларда биокимёвий ўзгаришлар яққоллиги катаболизм жараёнларини интенсивлигини ошиши ҳамда анаболик жараёнлар интенсивлигининг пасайиши билан характерланган ҳолда  $\alpha$ -фенотибига нисбатан баландроқ, айниқса, ушбу яққоликни намоён бўлиши экспериментал гипотиреознинг охириги даврларига келиб ортиши баҳоланган.

4. Экспериментал гипотиреозда ацетилланиш фенотибига кўра дифференциация ҚБ нафақат функционал, балки морфологик фарқларни аниқлашга имконият берди. Ацетилланишнинг «тезкор»  $\beta$ -фенотиби гуруҳида ҚБ функционал ўзгаришларининг яққоллиги морфологик ўзгаришларнинг чу-қурлиги билан корреляцион боғлиқ ҳолда, ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотибида ундан фарқли, гормонал статус ҳамда дистрофик ўзгаришлар суст намоён бўлганлиги кузатилди.

5. Экспериментал гипотиреознинг калий йоднинг органик бирикмаси билан терапиясида тиреоид ҳолатни тикланиши ацетилланишнинг  $\alpha$ -фенотибли «суст» хайвонлар гуруҳида кузатилди.

6. Экспериментал гипотиреозни ноорганик йод бирикмали калий йодид билан даволашда ацетилланишнинг  $\beta$ -фенотипли ҳайвонларда тиреоид ҳолат тикланишида самарасизроқ кўрсаткичлари билан намоён бўлиши аниқланди.

7. Экспериментал гипотиреозли ацетилланиш  $\alpha$ -фенотипли «суст» тажриба ҳайвонларда ноорганик йод бирикмали калий йодид бирикмаси билан олиб борилган экспериментал даволаш тури ижобий эканлиги билан изоҳланади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АХМАДЖОНУВ АСИЛБЕК КОСИМ УГЛИ**

**ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент - 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В.2017.2.PhD/Tib208.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском Фармацевтическом институте МЗ РУз.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz). и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» по адресу: [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Научный консультант:** **Саидов Саидамир Аброрович**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Зуфаров Пулат Соатович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Аминов Солохиддин Жураевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский Государственный медицинский институт**

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании Разового Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби - 2. Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(протокол рассылки №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 г.).

**А. Г. Гадаев**

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

**Б. Х. Шагазатова**

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А. В. Якубов**

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Из общего количества всех нозологий, среди населения мира эндокринные заболевания являются одними из самых распространённых. Одним из таких заболеваний является гипотиреоз. Осложнения заболеваний щитовидной железы у подрастающего поколения являются фактором снижения развития, отставания в росте, а у женщин способствуют развитию патологий беременности, мертворождаемости, выкидышам, бесплодию и нарушениям нервно-психического статуса. По данным ВОЗ, распространённость заболеваний щитовидной железы среди различных групп населения составляет 5-20%, а среди эндокринных заболеваний они занимают первое место<sup>1</sup>.

Для раннего выявления и лечения гипотиреоза, в мире проводится широкий круг научных исследований, направленных на оценку особенностей влияния эндогенных и экзогенных факторов на возникновение заболеваний гипотиреозом с учетом индивидуальных метаболических особенностей организма; усовершенствование методов коррекции гипотиреоза у экспериментальных животных; разработку схемы профилактики факторов риска заболевания; разработку экспериментальной модели для профилактики и лечения исходов заболевания. Разрабатывается комплексная схема профилактической работы среди населения, направленная на улучшение качества жизни и профилактику заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и эндокринной системы в целом.

На сегодняшний день в нашей стране проводится кардинальное реформирование здравоохранения, разработка программ, направленных на раннюю диагностику, лечение и уменьшение осложнений заболеваний. Перед специалистами в области диагностики и раннего выявления заболеваний, вызванных недостатком йода в организме, таких, как патология щитовидной железы, имеется ряд проблем, в частности, уточнение патогенеза гипотиреоза и разработка современных методов его диагностики.

В настоящее время, согласно стратегии развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, важно повысить качество оказания специализированной медицинской помощи. Первостепенными задачами, ожидающими своего решения, является своевременная профилактика, диагностика и оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи, в том числе при заболеваниях эндокринной системы, включая болезни щитовидной железы. Важными задачами является организация эндокринологической службы, совершенствование лечения гипотиреоза, предупреждение инвалидизации в результате неправильного лечения патологий щитовидной железы за счёт расширения применения современных технологий, что позволит повысить качество жизни различных слоев населения республики<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Данные ВОЗ 2014 года.

<sup>2</sup> Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям Республики Узбекистан в 2017-2021 годах.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит решению задач стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, а также задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годах», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день, рядом не только отечественных, но и зарубежных исследователей разрабатывается проблема применения современных методов диагностики и лечения эндокринных заболеваний (Андросов В.Н., 2005; Walton K. W., Scott P. J., Dykes P. W., 2008; Абрамян А.Г., 2009; Дедов И.Д., 2011; Annenienke C.V., Romana T.N.-M., Ross H.A., 2014) Многие вопросы клинической и экспериментальной патологии щитовидной железы, сопровождаемые синдромом гипотиреоза и связанные с проблемой йоддефицита, не получили окончательного решения. При различных патологических состояниях организма изучены изменения лабораторно-функциональных и клинических показателей в эндокринологии, а также скорость биотрансформации ксенобиотиков при различных метаболических процессах, также изучена связь других патологий щитовидной железы с гипотиреозом. (Азизова Д.Ш., 2003; Shin D. J., Osborne T. F., 2003; Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M., 2004; Громова О.А., 2004; Дедов И.Д., 2011, 2015;). Вместе с тем, практически не изучено изменение гомеостаза организма и нарушения минерального и липидного обмена при гипотиреозе.

По решению проблем этих патологий, усовершенствованию методов современной диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы в Узбекистане также проведен ряд клиничко-диагностических исследований. (Т.М.Мухамедов, 1998; Л.Б.Нугманова, 1998; С.И.Исмаилов, 1998, 2001; 2005), Для профилактики йоддефицитных состояний разработаны методики производства йодсодержащих хлебобулочных и кондитерских изделий. (Г.И.Шайхова, Н.Ж.Эрматов, 2001, 2005, 2017). Несмотря на широкое распространение различных йодсодержащих соединений, применяемых для лечения и профилактики йоддефицитных состояний, приводящих в большинстве случаев, к развитию гипотиреоза, до сих пор не определен наиболее эффективный метод терапии. Распространенность данной патологии все еще составляет реальную проблему, для решения которой необходимо применять новые подходы. Применение в практике

эндокринологии отечественных йодсодержащих добавок может решить данную проблему.

При решении данной проблемы исследователи, как правило, не учитывали индивидуально-типологические особенности организма. Такой подход к лечению гипотиреоза с учетом, имеющегося типа метаболической активности, мог бы помочь достичь наибольшую эффективность применения каждого типа йодсодержащих соединений.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Ташкентского Фармацевтического института. «Разработка новых йодсодержащих лекарственных форм и средств на основе местного сырья» (в 2011-2016 годах).

**Цель исследования:** Повышение эффективности использования йодсодержащего соединения на течение экспериментального гипотиреоза с учетом индивидуальных метаболических особенностей N-ацетилтрансферазной активности.

**Задачи исследования:**

установить характер тиреоидного статуса при экспериментальном гипотиреозе на фоне коррекции йодсодержащим соединением у крыс с быстрой и медленной скоростью ацетилирования;

определить особенности изменений белкового и липидного обмена при экспериментальном гипотиреозе у крыс с высокой и низкой метаболической активностью;

оценить интенсивность морфологических изменений отдельных органов у особей с высокой и низкой метаболической активностью ( $\beta$ - и  $\alpha$ -фенотипами ацетилирования) на фоне экспериментальной модели гипотиреоза и коррекции состояния йодсодержащим препаратом;

определить оптимальные рекомендации для проведения профилактики или терапии гипотиреоза с учетом фенотипа ацетилирования.

**Объектом исследования** являлись беспородные белые крысы, весом в 180-220 г. в количестве 330 штук. Из них отобраны 180 животных с медленным и быстрым типом ацетилирования, у 60 из них были изучены индивидуальные типологические особенности, биохимические параметры, спектр липидов, показатели электролитного обмена, морфологические изменения внутренних органов и щитовидной железы. У 120 экспериментальных животных с разным типом ацетилирования изучена коррекция экспериментального гипотиреоза с помощью терапии йодсодержащими препаратами.

**Предмет исследования:** изучение биохимических показателей биоматериалов подопытных животных (кровь и сыворотка крови, морфологические препараты щитовидной железы, печени и почек подопытных животных).

**Методы исследований.** Для решения поставленных задач использованы клинико-лабораторный, иммуноферментный, морфологический, биохимический и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

Обоснован дифференцированный подход к применению йодсодержащих соединений с учетом оценки фенотипа ацетилирования при коррекции гипотиреоза и сопутствующих ему изменений тиреоидного статуса;

Доказана оценка значимости применения йодсодержащего соединения для поддержания баланса гормонов щитовидной железы у животных с разным типом ацетилирования при экспериментальном гипотиреозе;

Доказано влияние экспериментального гипотиреоза на особенности изменения тиреоидного статуса, функциональных и морфологических параметров организма подопытных животных с медленной и быстрой метаболической активностью  $\alpha$ - и  $\beta$ - фенотипа ацетилирования.

Усовершенствован порядок комплексного лечения животных с гипотиреозом на основе улучшения клинических и биохимических показателей.

**Практические результаты исследования.**

Разработаны методы оптимального применения йодсодержащего препарата йодида калия при экспериментальном гипотиреозе в зависимости от фенотипа ацетилирования;

рекомендован дифференцированный подход на модели экспериментального гипотиреоза доклинического применения йодсодержащего препарата в зависимости от метаболической активности;

в эксперименте определён оптимальный йодсодержащий препарат для лечения гипотиреоза с учетом индивидуально-типологических особенностей, что позволило дать рекомендации лечащим врачам и фармацевтам при выборе оптимального метода профилактики, лечения йоддефицитных состояний и гипотиреоза;

усовершенствованы стандарты диагностики патологий щитовидной железы, протекающих с гипотиреозом.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммуноферментных, морфологических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных животных, усовершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии щитовидной железы, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением.

Заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования состоит в уточнении особенностей клинического течения и функциональных параметров тиреоидного статуса, липидного спектра, белкового и минерального обмена при гипотиреозе, сопровождающем патологию щитовидной железы, в зависимости от типа метаболической активности, в частности, от имеющегося фенотипа ацетилирования. Оценена эффективность лечения

гипотиреоза с учетом индивидуально-типологических особенностей метаболизма в эксперименте.

Практическая значимость работы заключается в том, что изученные на модели экспериментального гипотиреоза особенности изменений тиреоидного статуса при лечении различными йодсодержащими препаратами, в дальнейшем могут быть применены при исследовании терапевтического действия этих препаратов при патологиях щитовидной железы, сопровождающихся гипотиреозом. Данный подход может быть также применен в доклинических и клинических исследованиях эффективности соединений других фармакологических групп, планируемых для применения, как в эндокринологической практике, так и при патологиях других органов и систем.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов по коррекции экспериментального гипотиреоза в зависимости от индивидуальных метаболических особенностей организма, разработаны материалы внедрения в практику:

получен патент Республики Узбекистан на изобретение «Средство для лечения дефицита йода» (IAP № 20160176). Предлагаемый метод лечения гипотиреоза позволяет отметить более активную динамику восстановления уровня тиреоидных гормонов  $T_3$  и  $T_4$  при применении йодполисахаридного соединения (йодциклодекстрина) и менее активное их восстановление – при применении других йодсодержащих препаратов;

для повышения эффективности лечения и профилактики йододефицитных состояний у больных гипотиреозом утверждено и внедрено в практику методическое пособие «Проблема диагностики, профилактики и лечения йододефицитных состояний в аспекте развития патологий щитовидной железы» (заключение Министерства здравоохранения 8Н-п/9 от 6 февраля 2017). В данном методическом пособии предложен модуль диагностики, лечения и профилактики гипотиреоза, который повышает эффективность лечения с 25 до 56%.

С целью обоснования использования при экспериментальных исследованиях, биологически активной добавки йод-бром с учетом фенотипа ацетилирования разработаны и внедрены в практику методические рекомендации «Сравнительная терапия экспериментального гипотиреоза новой отечественной биологически активной добавкой «Йод-Бром» с учетом фенотипа ацетилирования» (заключение Министерства здравоохранения 8Н-д/106 от 7 февраля 2017). В данной методической рекомендации освещен метод лечения гипотиреоза йодсодержащим соединением, которое позволяет обеспечить организм в достаточном количестве йодом, а также повышает эффективность лечения гипотиреоза в организме с медленным метаболизмом.

Полученные научные результаты по коррекции экспериментального гипотиреоза в зависимости от индивидуальных метаболических особенностей организма, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови МЗ РУз (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-з/65

от 11 декабря 2017 года). Внедрение результатов исследования позволило повысить качество проводимых экспериментальных исследований. Определение индивидуально-типологических особенностей метаболизма при доклиническом исследовании позволяет выбирать оптимальный подход к лечению различных патологий, а в данном случае при – заболеваниях щитовидной железы.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6, в том числе, 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 22 научных работы из них: 9 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD), получен 1 патент.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 ти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о патологии гипотериоза (эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика и прогнозирование)**» приведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов по настоящему состоянию проблемы гипотиреоза. Представлены научно-практические данные о механизме развития, этиологии и патогенезе гипотиреоза, роли тиреоидных гормонов в развитии патологии. Изложены особенности терапии гипотиреоза, её преимущества и недостатки.

Во второй главе диссертации «**Методология экспериментального гипотериоза диагностика патологии щитовидной железы**» дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. Исследования являлись экспериментальными, проводились на половозрелых беспородных белых крысах массой 180-220 г. и выполнялись в условиях вивария и в лаборатории Ташкентского Фармацевтического института.

Модель экспериментального гипотиреоза воспроизводили путем введения мерказолила в дозе 5 мг/кг, на протяжении 21 дня. Каждая из групп, в свою очередь, была поделена на 5 групп в зависимости от следующих

сроков исследования: на 4-м часу, 1-й, 2-й и 3-й неделях исследования. Соответственно данным срокам в группу  $\alpha$ - «медленные» метаболизеров (ацетиляторов) входили  $1_{\alpha}$ ,  $2_{\alpha}$ ,  $3_{\alpha}$ ,  $4_{\alpha}$ ,  $5_{\alpha}$ , а в группу  $\beta$ -«быстрых» метаболизеров (ацетиляторов)  $1_{\beta}$ ,  $2_{\beta}$ ,  $3_{\beta}$ ,  $4_{\beta}$ ,  $5_{\beta}$  подгруппы.

Микроскопия препаратов органов животных при экспериментальном гипотиреозе (щитовидной железы, печени и почек) осуществлялась на базе Ташкентского Фармацевтического института. В ходе исследований были задействованы гематологические, иммунологические и статистические методы исследования. Было проведено 2 серии экспериментов, в которых было использовано всего 180 подопытных животных. В первой серии экспериментов исследовалось влияние экспериментального гипотиреоза на показатели тиреоидного статуса, биохимические показатели крови, характеризующие состояние липидного спектра сыворотки крови, интенсивность катаболических и анаболических процессов и электролитного состава организма подопытных животных, разделенных по активности протекания метаболических процессов на «медленные» ( $\alpha$ -фенотип ацетилирования) и «быстрые» ( $\beta$ -фенотип ацетилирования). В соответствии с задачами исследования на первых этапах работы нами были освоены: метод воспроизведения экспериментального гипотиреоза, метод разделения особей по индивидуально-типологическим особенностям метаболической активности организма исследуемых животных, а именно разделения по фенотипу ацетилирования, метод иммуноферментного исследования тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Во второй серии экспериментов производилось сравнение животных с различным фенотипом ацетилирования получавших в качестве терапии пероральное (peros) введение йодсодержащего соединения (йоднеорганическое соединение калия йодида (йодистый калий)) на животных с различными фенотипами ацетилирования.

Для обработки полученных данных использовалась программа статистической обработки «Биостат». Достоверность изменений показателей проверяли с помощью критерия Стьюдента Фишера.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика больных гипотиреоза»** представлен сравнительный анализ эффективности терапии йодсодержащим соединением, в частности, описаны результаты исследований эффективности восстановления тиреоидного статуса соединением калия йодида (йодистого калия).

При исследовании индивидуально-типологических особенностей подопытных животных, разделенных с учетом фенотипа ацетилирования по бимодальному принципу, были изучены показатели тиреоидного статуса (концентрация тиреоидных гормонов) проведены биохимические исследования (липидного спектра, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, электролитного состава).

В рамках проведенного исследования изучались изменения функционально-диагностических показателей состояния щитовидной железы, при лечении экспериментального гипотиреоза подопытных животных, разделенных с учетом фенотипа ацетилирования. Так, при

лечении экспериментального гипотиреоза калия йодидом у животных с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования были выявлены определенные изменения (табл. 1). После 3-й недели терапии калия йодидом у животных с медленным  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования, по сравнению со значениями  $II_{\alpha}$  подгруппы наблюдалось понижение уровня ТТГ на 103,4%, отмечалась тенденция к повышению общего трийодтиронина ( $T_3$ ), повышение концентрации свободного трийодтиронина ( $T_{3св}$ ) - на 69,5%, общего тироксина ( $T_4$ ) - на 65,4%, свободного тироксина ( $T_{4св}$ ) - на 64,6% соответственно. На 3-й неделе терапии экспериментального гипотиреоза калия йодидом по сравнению со значениями при экспериментальном гипотиреозе концентрация ТТГ понизилась в 2,6 раза,  $T_{3св}$  - 2,1 раза,  $T_4$  - 1,5 раза,  $T_{4св}$  - 2,8 раза, а по сравнению со значениями на 3-й день терапии уровень ТТГ был ниже в 2,4 раза, а также отмечалась тенденция к повышению концентраций  $T_3$ ,  $T_{3св}$ ,  $T_4$ ,  $T_{4св}$ . По сравнению с  $III_{\beta}$  в  $V_{\beta}$  подгруппе уровень ТТГ был ниже в 2,4 (143,8%), и отмечалась незначительная тенденция к повышению остальных исследуемых тиреоидных гормонов. Существенных изменений относительно  $IV_{\beta}$  подгруппы не отмечалось, в отличие от  $V_{\alpha}$  подгруппы, в которой отмечались более выраженные изменения тиреоидного статуса по сравнению с более ранними сроками исследования.

Таким образом, необходимо отметить более высокую степень эффективности терапии калия йодидом в подгруппах с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования.

Результаты исследований, приведенные в таблице 1 и 2 свидетельствуют о более высокой эффективности терапии калия йодидом у животных с «медленным»  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования.

Следовательно, назначая терапию гипотиреоза йодсодержащими соединениями можно повысить её эффективность, если учитывать имеющийся фенотип ацетилирования.

У животных с  $\alpha$ - фенотипом ацетилирования при введении в организм калия йодида происходит наиболее эффективное восстановление тиреоидного статуса чем у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

Также было изучено влияние фенотипа ацетилирования на динамику изменений показателей тиреоидных гормонов при моделировании экспериментального гипотиреоза (табл. 2).

Уровни общего и свободного трийодтиронина и свободного тироксина в группе животных с высокой и низкой скоростью ацетилирования изменялись. Так, на всех сроках исследования при моделировании экспериментального гипотиреоза, отмечались достоверные изменения по сравнению с показателями группы интактных животных.

В подгруппах с высокой скоростью ацетилирования отмечалась более выраженная динамика изменений по сравнению с показателями групп с низкой скоростью ацетилирования.

При изучении изменений уровня тиреотропного гормона, в зависимости от скорости метаболизма, можно было отметить, что концентрация ТТГ на 4-м часу, 1-й, 2-й и 3-й неделях в группах с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования,

Таблица 1

Изменения показателей тиреоидных гормонов при моделировании гипотиреоза в подгруппах с различной скоростью ацетилирования, получавших терапию калия йодидом (йодистым калием) ( $M \pm m$ )

Исследуемые: сроки исследования	под- груп- пы	ТТГ – Тиреотропный гормон, мМЕ/мл		Т <sub>3</sub> – Трийодтиронин общий, пг/мл		Т <sub>3св</sub> – Трийодтиронин свободный, пг/мл		Т <sub>4</sub> – Тироксин общий, мг/дл		Т <sub>4св</sub> – Тироксин свободный, нг/мл	
		1 <sub>ср</sub> , (исходные данные)	1 <sub>а</sub>	2,07±0,16	1,22±0,20	1,98±0,16	6,72±0,10	1,10±0,25	1 <sub>б</sub>	1,29±0,20\$	1,69±0,17
2 <sub>ср</sub> (3-я неделя гипотиреоза)	2 <sub>а</sub>	4,80±0,13*	0,70±0,40	1,05±0,07*	3,70±0,07*	0,65±0,08	2 <sub>б</sub>	8,03±0,05*\$	0,27±0,53*	0,53±0,08*\$	0,40±0,14*
	3 <sub>ср</sub> (3-й день терапии)	4,05±0,2*	0,97±0,13	1,31±0,36	4,05±0,23*	0,93±0,18	3 <sub>а</sub>	7,63±0,3*\$	0,43±0,14*\$	0,71±0,16*\$	0,60±0,15*
4 <sub>ср</sub> (1-я неделя терапии)	4 <sub>а</sub>	3,06±0,20*^#	1,07±0,12	1,55±0,15^	5,40±0,18*^#	1,03±0,07^	4 <sub>а</sub>	3,63±0,14*^#\$	0,73±0,11*\$	1,05±0,14*^\$	0,73±0,11*\$
	5 <sub>ср</sub> (3-я неделя терапии)	2,36±0,23^#&	1,13±0,20	1,78±0,09^	6,12±0,09*^#&	1,07±0,08^	5 <sub>а</sub>	3,13±0,15*^#\$	1,13±0,18*^\$	1,78±0,09^	1,07±0,08^
	5 <sub>б</sub>	3,63±0,23^#&	1,07±0,53	1,13±0,18*^\$	3,63±0,47*^\$	1,12±0,24*^					

Примечание: \* - достоверное различие ( $P < 0,05$ ) при сравнении результатов с данными в 1 подгруппе; ^ - то же при сравнении результатов с данными во 2 подгруппе; # - то же при сравнении результатов с данными в 3 подгруппе; & - то же при сравнении результатов с данными в 4 подгруппе; \$ - то же при сравнении результатов с данными в той же группе с подгруппой низкоустойчивых

в 1,6, 1,74, 1,44 и 1,67 раза соответственно достоверно выше относительно подгрупп с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования. В то же время в группе интактных животных наблюдалась иная картина. Уровень ТТГ был в 1,6 раза достоверно выше в  $I_{\alpha}$ , чем в  $I_{\beta}$  подгруппе.

В противоположность особенностям изменений концентрации ТТГ, уровень общего трийодтиронина на 1-й неделе наблюдения был в 2,56 раза выше в подгруппе с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования, относительно  $\beta$ -фенотипа.

При сравнении показателей тиреоидных гормонов у особей с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования наблюдались достоверные различия в уровне свободного трийодтиронина. Так, уровень  $T_{3св}$  был достоверно выше в  $I_{\beta}$ -подгруппе относительно  $I_{\alpha}$  подгруппы на 42,9%. В то же время, на 1-й и 3-й неделях исследования уровень  $T_{3св}$  был в 2,88 и 1,98 раза выше в подгруппе с  $\alpha$ -фенотипом исследования.

Наблюдались достоверные различия в уровне общего тироксина в зависимости от фенотипа ацетилирования. Так, на 4-м часу, 1-й, 2-й, и 3-й неделями исследования наблюдались более высокие показатели содержания  $T_4$  в сыворотке крови в подгруппах особей с  $\alpha$ -фенотипом, в сравнении с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования: если на 4-м часу уровень  $T_4$  был выше в 3,12 раза, то на 1-й неделе – в 1,67 раза, на 2-й неделе – в 1,29 раза и на 3-й неделе – в 1,7 раза соответственно.

Вышеописанная динамика свидетельствует о достоверно большей реактивности эндокринной системы у быстрых метаболизёров по сравнению с медленными. Дифференцировка групп исследования по скорости ацетилирования позволяет выявить «скрытые» и акцентирует внимание на неявно выраженных эндокринных изменениях, труднодоступных для объективного анализа при традиционном обследовании.

Таким образом, изучение динамики тиреоидных гормонов с учётом фенотипа ацетилирования раскрывает новые возможности для изучения эндокринной патологии и позволяет проводить более детальную оценку происходящих изменений.

При моделировании экспериментального гипотиреоза отмечались достоверные различия показателей липидного обмена и зависимость их изменений от типа ацетилирования как между подгруппами одной группы, так и на разных сроках исследования (табл.3).

Так, достоверные различия отмечались между группами с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования, причем вышеуказанные показатели были выше в подгруппах с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования: между  $I_{\alpha}$  и  $I_{\beta}$  подгруппами в уровне общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП и коэффициента атерогенности(ОХС/ЛПВП) на 19,5%, 18,1% и 21,4% соответственно, а также разница в концентрации ОХС между  $III_{\beta}$  и  $III_{\alpha}$ ,  $IV_{\beta}$  и  $IV_{\alpha}$  и в  $V_{\beta}$  и  $V_{\alpha}$  подгруппами была выше у особей с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования на 23,5%, 80,1% и 65,8% соответственно.

**Таблица 2.**  
**Изменения показателей тиреоидных гормонов при моделировании гипотиреоза в зависимости от скорости ацетилирования (M±m).**

Исследуемые группы, (срок исследования)	подгруппы	ТТГ – Тиреотропный гормон (мМЕ/мл)	Т <sub>3</sub> – Трийодтиронин общий (пг/мл)	Т <sub>3св</sub> – Трийодтиронин свободный (пг/мл)	Т <sub>4</sub> – Тироксин общий (мг/дл)	Т <sub>4св</sub> – Тироксин свободный (нг/мл)
I <sub>ср</sub> , (исходные данные)	I <sub>α</sub>	2,07±0,16	1,22±0,20	1,98±0,16	6,72±0,10	1,10±0,25
	I <sub>β</sub>	1,29±0,20\$	1,69±0,17	2,83±0,13\$	8,89±0,10\$	1,70±0,10
II <sub>ср</sub> , (4 час)	II <sub>α</sub>	3,80±0,15*	0,63±0,33	1,27±0,50	4,27±0,48*	0,83±0,14
	II <sub>β</sub>	6,07±0,34*\$	0,43±0,09*	0,50±0,34*	1,37±0,28*\$	0,47±0,08*\$
III <sub>ср</sub> , (1-я неделя)	III <sub>α</sub>	3,97±0,52*	0,77±0,12	2,10±0,59	4,30±0,23*	0,97±0,19
	III <sub>β</sub>	6,93±0,15*^\$	0,30±0,18*\$	0,73±0,13*\$	2,57±0,23*^\$	0,40±0,14*\$
IV <sub>ср</sub> , (2-я неделя)	IV <sub>α</sub>	5,43±0,27*^#	0,57±0,16*	1,73±1,30	3,60±0,18*#	0,67±0,07
	IV <sub>β</sub>	7,83±0,06*^#&\$	0,33±0,11*	0,60±0,14*	2,80±0,11*^\$	0,43±0,08*
V <sub>ср</sub> , (3-я неделя)	V <sub>α</sub>	4,80±0,13*^	0,70±0,40	1,05±0,07*	3,70±0,07*#	0,65±0,08
	V <sub>β</sub>	8,03±0,05*^#&\$	0,27±0,53*	0,53±0,08*\$	2,13±0,14*^&\$	0,40±0,14*

**Примечания:** \* - достоверное различие (P<0,05) при сравнении результатов с данными в I подгруппе; ^ - то же при сравнении результатов с данными во II подгруппе; # - то же при сравнении результатов с данными в III подгруппе; & - то же при сравнении результатов с данными в IV подгруппе; \$ - то же при сравнении результатов с данными в той же группе с подгруппой низкоустойчивых;

Данная тенденция с преобладанием в большую сторону исследуемого вещества у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования сохранялась и в отношении содержания в сыворотке крови подопытных особей триглицеридов в  $III_{\beta}$  и  $III_{\alpha}$ ,  $IV_{\beta}$  и  $IV_{\alpha}$  и в  $V_{\beta}$  и  $V_{\alpha}$  подгруппах, разница между которыми составляла 16,4%, 28,3% и 19,0% соответственно.

Данные изменения демонстрируют большую выраженность и лабильность изменений в подгруппах с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, чем с  $\alpha$ -фенотипом. Из динамики показателей, указанных в таблице можно сделать вывод, что у животных с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования уровень триглицеридов более чувствителен к изменениям функционального состояния щитовидной железы, по сравнению с показателями подгрупп с  $\beta$ -фенотипом. Однако изменения в подгруппах с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования являются более выраженными.

Полученные в ходе исследования изменения свидетельствуют о незначительном, по сравнению с рассматриваемыми ранее показателями липидного спектра, влиянии патологии щитовидной железы на уровень ХС-ЛПВП, а также о более значительной чувствительности данного показателя к изменениям тиреоидного статуса у животных с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования.

Следует отметить большую частоту достоверных изменений, ХС-ЛПНП у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, в отличие от особенностей колебаний уровней ТГ и ХС-ЛПВП, а также более высокий их уровень на крайних сроках исследования.

Уровни ХС-ЛПОНП на 4-м часу и 1-й неделе наблюдения достоверно не изменялись. Описываемые изменения уровня ХС-ЛПОНП, по сравнению с ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП демонстрируют низкую чувствительность данного показателя к гормональным изменениям, связанным с моделированием экспериментального гипотиреоза, что подтверждается наличием достоверных изменений только на крайних сроках исследования. При этом большая выраженность изменений уровня ХС-ЛПОНП отмечалась в подгруппе с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

Одной из важных характеристик изменений липидного спектра является холестеринный коэффициент атерогенности ХС/ЛПВП, который в  $III_{\beta}$  подгруппе был достоверно выше данного показателя во  $II_{\beta}$  подгруппе на 51,5%.

На 2-й неделе исследования в  $IV_{\beta}$  подгруппе по сравнению  $I_{\beta}$ ,  $II_{\beta}$  и  $III_{\beta}$  подгруппами отмечались на 14,5%, 101,5% и 33,0% достоверно более высокие показатели ХС/ЛПВП. В то же время в  $IV_{\alpha}$  подгруппе достоверных изменений не наблюдалось, как и на следующем сроке в  $V_{\alpha}$  подгруппе. Однако, уровень ХС/ЛПВП в  $V_{\beta}$  подгруппе по сравнению с его уровнями в  $I_{\beta}$ ,  $II_{\beta}$ ,  $III_{\beta}$  и  $IV_{\beta}$  подгруппах был достоверно выше на 37,2%, 141,5%, 59,4% и 19,9% соответственно, что наглядно демонстрирует динамику данного показателя у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования. Это свидетельствует о большей чувствительности холестеринного коэффициента атерогенности,

Таблица 3.

Изменения показателей липидного спектра у крыс при моделировании гипотиреоза в подгруппах с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования ( $M \pm m$ ).

Исследуемые группы (срок исследования)	под-группы	Общий холестерин (ОХС) ммоль/л	Триглицериды (ТГ) ммоль/л	ХС-ЛПВП ммоль/л	ХС-ЛПНП ммоль/л	ХС-ЛПОНП ед. экст.	Холестериновый коэффициент атерогенности ХС/ЛПВП		
								И $\alpha$	И $\beta$
I $\alpha\beta$ , (исходные данные)	I $\alpha$	4,1 $\pm$ 0,06	1,11 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,07	3,01 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,10	2,9 $\pm$ 0,06		
	I $\beta$	4,9 $\pm$ 0,06\$	1,26 $\pm$ 0,04	1,32 $\pm$ 0,04\$	3,58 $\pm$ 0,06\$	0,48 $\pm$ 0,02	3,52 $\pm$ 0,08\$		
II $\alpha\beta$ , (4 час)	II $\alpha$	2,43 $\pm$ 0,13*	1,29 $\pm$ 0,03*	1,27 $\pm$ 0,05*	3,07 $\pm$ 0,07	0,53 $\pm$ 0,08	1,87 $\pm$ 0,04*		
	II $\beta$	2,50 $\pm$ 0,25*	1,40 $\pm$ 0,07	1,24 $\pm$ 0,02	3,20 $\pm$ 0,06*	0,57 $\pm$ 0,07	2,00 $\pm$ 0,22*		
III $\alpha\beta$ , (1-я неделя)	III $\alpha$	3,10 $\pm$ 0,10*^	1,34 $\pm$ 0,04*	1,27 $\pm$ 0,04*	3,10 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,00	2,37 $\pm$ 0,08*		
	III $\beta$	3,83 $\pm$ 0,11*^\$	1,56 $\pm$ 0,04*\$	1,24 $\pm$ 0,04	3,17 $\pm$ 0,03*	0,67 $\pm$ 0,07	3,03 $\pm$ 0,07*^\$		
IV $\alpha\beta$ , (2-я неделя)	IV $\alpha$	3,07 $\pm$ 0,030*^	1,38 $\pm$ 0,02*^	1,28 $\pm$ 0,01*	3,10 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,09	2,37 $\pm$ 0,28		
	IV $\beta$	5,53 $\pm$ 0,18*^#&\$	1,77 $\pm$ 0,10*^\$	1,36 $\pm$ 0,01^\$	3,43 $\pm$ 0,05\$	0,77 $\pm$ 0,06*\$	4,03 $\pm$ 0,17*^#&\$		
V $\alpha\beta$ , (3-я неделя)	V $\alpha$	4,00 $\pm$ 0,05^#&	1,63 $\pm$ 0,02*^#&	1,34 $\pm$ 0,02*	3,37 $\pm$ 0,08*^#&	0,70 $\pm$ 0,07*	2,93 $\pm$ 0,03		
	V $\beta$	6,63 $\pm$ 0,13*^#&\$	1,94 $\pm$ 0,04*^#&	1,37 $\pm$ 0,03^	3,37 $\pm$ 0,09\$	0,83 $\pm$ 0,06*^	4,83 $\pm$ 0,15*^#&\$		

Примечания: \* - достоверное различие ( $P < 0,05$ ) при сравнении результатов с данными в I подгруппе; ^ - то же при сравнении результатов с данными во II подгруппе; # - то же при сравнении результатов с данными в III подгруппе; & - то же при сравнении результатов с данными в IV подгруппе; \$ - то же при сравнении результатов с данными в той же группе с подгруппой низкоустойчивых;

а именно, определяющих его показателей (общего холестерина и липопротеидов высокой плотности) к функциональному состоянию щитовидной железы при моделировании экспериментального гипотиреоза в подгруппах  $\beta$ - быстрых метаболизеров (ацетиляторов).

Таким образом, при исследовании подгрупп, разделенных в зависимости от фенотипа ацетилирования, можно отметить большую выраженность изменений липидного спектра в зависимости от сроков моделирования экспериментального гипотиреоза. Необходимо отметить наличие изменений уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также холестеринового коэффициента атерогенности на крайних сроках у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, которые обладали большей «чувствительностью» к изменениям, происходящим при экспериментальном гипотиреозе. Причем направленность динамики их изменений, а также более высокие уровни липопротеидов высокой плотности в  $\alpha$ -подгруппах, свидетельствовали о большей выраженности нарушений липидного обмена в подгруппах с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

Также изучалось влияние развития экспериментального гипотиреоза на динамику изменений отдельных показателей электролитного обмена и азотистого баланса. В частности, были изучены изменения отдельных показателей белкового обмена при моделировании экспериментального гипотиреоза в соответствии с фенотипом ацетилирования. В результате проведенного анализа результатов, полученных в группах, разделённых в зависимости от фенотипа ацетилирования, были выявлены статистически достоверные различия исследуемых показателей (табл. 4). На 4-м часу, 1-й, 2-й и 3-й неделях уровень общего белка сыворотки крови был ниже по сравнению с показателями животных интактной группы в подгруппах  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования на 21,9%, 54,2%, 51,1% и 51,1% соответственно, а у животных с  $\beta$ -фенотипом метаболизма был ниже на 35,4%, 28,9%, 19,5% и 57,6% соответственно.

Из полученных результатов видно, что различия на раннем сроке (на 4-м часу) более выражены между подгруппами в группе с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования. Однако, в последующих сроках отмечались более выраженные стабильные различия между подгруппами с  $\alpha$ - медленным фенотипом метаболизма относительно показателей интактных животных. Динамика изменения концентрации общего белка отличалась некоторым сходством, в плане наличия статистически достоверных различий, количество которых нарастало по мере увеличения срока, но наиболее выраженные различия проявлялись на более поздних сроках эксперимента. Так, значимые отличия в концентрации общего белка относительно 4-го часа исследования в подгруппах  $\beta$ -«быстрым» типом метаболизма появились на более поздних сроках, чем у животных с  $\alpha$ -фенотипом. Однако, более выраженные различия на крайнем сроке наблюдались именно в подгруппе с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

Уровень общего белка в подгруппах с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования, как на ранних, так и на последующих сроках был ниже по сравнению с показателями интактных животных. Однако если на 4-м часу и на 3-й неделе эксперимента величина данного показателя была выше в подгруппе с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования, чем у животных с  $\beta$ -фенотипом, то на 1-й и 2-й неделях ситуация носила противоположный характер.

При сравнении подгрупп с различным фенотипом ацетилирования в пределах одного срока так же наблюдались статистически значимые различия концентрации альбумина. Между подгруппами интактных животных и на 1-й неделе эксперимента значительных изменений не наблюдалось. В целом показатели альбумина на всех сроках исследования были ниже, относительно показателей интактных животных, причем наименьшие значения в подгруппе с  $\alpha$ -«медленным» типом метаболизма достигались на раннем сроке (4-м часу) исследования, а в подгруппе с  $\beta$ -«быстрым» подтипом ацетилирования на крайнем сроке (3-й неделе) экспериментального гипотиреоза.

Таблица 4

Изменения отдельных биохимических показателей крови крыс при моделировании экспериментального гипотиреоза в подгруппах с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования ( $M \pm m$ )

Группы, (срок исследования)	Подгруппы	Общий белок (г/л)	Альбумин (г/л)
$I_{\alpha\beta}$ , (интактные)	$I_{\alpha}$	68,4 $\pm$ 2,1	32,3 $\pm$ 1,0
	$I_{\beta}$	66,7 $\pm$ 1,9	31,1 $\pm$ 0,8
$II_{\alpha\beta}$ , (4-й час)	$II_{\alpha}$	56,10 $\pm$ 0,35*	25,33 $\pm$ 0,75*
	$II_{\beta}$	49,27 $\pm$ 0,69*\$	28,33 $\pm$ 0,41*\$
$III_{\alpha\beta}$ , (1-я неделя)	$III_{\alpha}$	44,37 $\pm$ 0,21*^	31,00 $\pm$ 0,18^
	$III_{\beta}$	51,73 $\pm$ 0,95*\$	31,33 $\pm$ 0,21^
$IV_{\alpha\beta}$ , (2-я неделя)	$IV_{\alpha}$	45,27 $\pm$ 0,09*^#	30,67 $\pm$ 0,21^
	$IV_{\beta}$	55,80 $\pm$ 0,23*^#&\$	32,00 $\pm$ 0,01^#&\$
$V_{\alpha\beta}$ , (3-я неделя)	$V_{\alpha}$	45,27 $\pm$ 0,09*^#	30,67 $\pm$ 0,21^
	$V_{\beta}$	42,33 $\pm$ 0,61*^#&\$	26,53 $\pm$ 0,24*^#&\$

**Примечания:** \* - достоверное различие ( $P < 0,05$ ) при сравнении результатов с данными в I подгруппе; ^ - то же при сравнении результатов с данными во II подгруппе; # - то же при сравнении результатов с данными в III подгруппе; & - то же при сравнении результатов с данными в IV подгруппе; \$ - то же при сравнении результатов с данными в той же группе с подгруппой низкоустойчивых

Как известно, альбумин является не только важным компонентом белкового обмена, но и взаимосвязан с липидным обменом, в частности, с транспортом жирных кислот, что в очередной раз свидетельствует о важности исследования данного показателя.

Таким образом, при исследовании отдельных параметров, характеризующих белково-синтетическую функцию печени, можно сделать вывод о наличии статистически значимых различий в динамике изменения значений исследуемых показателей между подгруппами с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами

ацетилирования, причем более выраженные изменения проявляются в подгруппах с  $\beta$ -«быстрым» фенотипом метаболизма. Также следует отметить, что особенно существенные различия исследуемых показателей отмечаются как относительно разных сроков исследования, так и между подгруппами одного срока исследования, проявляются на более поздних сроках моделирования экспериментального гипотиреоза.

Были изучены изменения показателей дезинтоксикационной функции печени при экспериментальном гипотиреозе, в зависимости от фенотипа ацетилирования. В результате проведенного анализа результатов, полученных в группах, разделённых в зависимости от фенотипа ацетилирования, были выявлены статистически достоверные различия исследуемых показателей (табл. 5).

Таблица 5

Изменения отдельных биохимических показателей крови крыс при моделировании экспериментального гипотиреоза в подгруппах с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования ( $M \pm m$ )

Группы, (срок исследования)	Под- группы	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)
I <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (исходные данные)	I <sub><math>\alpha</math></sub>	3,8 $\pm$ 0,8	56,4 $\pm$ 1,8
	I <sub><math>\beta</math></sub>	4,05 $\pm$ 0,65	58,1 $\pm$ 2,1
II <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (4-й час)	II <sub><math>\alpha</math></sub>	2,10 $\pm$ 0,07	35,07 $\pm$ 2,47*
	II <sub><math>\beta</math></sub>	5,97 $\pm$ 0,05*\$	70,50 $\pm$ 0,09*\$
III <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (1-я неделя)	III <sub><math>\alpha</math></sub>	5,40 $\pm$ 0,12^	50,97 $\pm$ 0,14^
	III <sub><math>\beta</math></sub>	6,17 $\pm$ 0,09*\$	64,83 $\pm$ 0,94*^\$
IV <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (2-я неделя)	IV <sub><math>\alpha</math></sub>	5,57 $\pm$ 0,02^	51,33 $\pm$ 0,16*^
	IV <sub><math>\beta</math></sub>	6,03 $\pm$ 0,10*\$	62,83 $\pm$ 0,70^\$
V <sub><math>\alpha\beta</math></sub> , (3-я неделя)	V <sub><math>\alpha</math></sub>	5,67 $\pm$ 0,05*^	56,33 $\pm$ 1,04^#&
	V <sub><math>\beta</math></sub>	7,13 $\pm$ 0,06*^#&\$	85,03 $\pm$ 0,48*^#&\$

**Примечания:** \* - достоверное различие ( $P < 0,05$ ) при сравнении результатов с данными в I подгруппе; ^ - то же при сравнении результатов с данными во II подгруппе; # - то же при сравнении результатов с данными в III подгруппе; & - то же при сравнении результатов с данными в IV подгруппе; \$ - то же при сравнении результатов с данными в той же группе с подгруппой низкоустойчивых;

Наблюдая результаты исследования, необходимо отметить уменьшение выраженности отличий между подгруппами с различной скоростью метаболизма по мере развития тиреоидной патологии. Небольшое увеличение данных различий наблюдается на позднем сроке.

Полученные данные свидетельствуют, что концентрация мочевины на 4-м часу исследования в подгруппах с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования несущественно снижалась, в то время как в подгруппах животных с  $\beta$ -фенотипом наблюдалось статистически значимое повышение данного показателя.

На всех последующих сроках исследования в подгруппах с  $\alpha$ -фенотипом наблюдались более высокие уровни мочевины относительно 4-го часа. В то же время, в подгруппах с  $\beta$ -фенотипом наблюдались более высокие уровни мочевины относительно интактных животных, по сравнению с концентрацией в  $\alpha$ -подгруппах, но динамики изменения данного показателя не прослеживалось, за исключением крайнего срока эксперимента. В целом, динамика уровня мочевины может свидетельствовать о более активных изменениях данного показателя в подгруппе  $\beta$ -«быстрых» метаболизёров, по сравнению с показателями животных с  $\alpha$ -фенотипом.

Как известно, основным путем обезвреживания высокотоксичного аммиака в печени, образующегося в результате распада аминокислот, является образование мочевины, выводимой с мочой в качестве главного конечного продукта белкового обмена в организме. Наблюдаемые изменения уровня мочевины могут свидетельствовать о степени воздействия экспериментального гипотиреоза, как на интенсивность процессов катаболизма, так и на эффективность детоксицирующей способности печени, в зависимости от фенотипа ацетилирования.

По сравнению с 1-й неделей в  $IV_{\alpha}$  и в  $IV_{\beta}$  подгруппах значительных изменений не наблюдалось, а в  $V_{\alpha}$  и  $V_{\beta}$  подгруппах уровень креатинина был выше на 10,5%, и на 31,2% соответственно. На 3-й неделе относительно 2-й недели эксперимента в подгруппах с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования отмечались на 9,7%, а в подгруппе с  $\beta$ -быстрым фенотипом метаболизма на 35,3% более высокие уровни креатинина. При исследовании изменения концентрации креатинина на раннем сроке исследования (на 4-м часу), по сравнению с уровнем данного показателя у интактных животных, необходимо отметить, что в подгруппах с  $\alpha$ -медленным фенотипом наблюдается снижение его значений, причём, данная тенденция характерна почти для всех сроков исследования, кроме позднего, где статистически значимых различий не выявляется. В подгруппах же с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, напротив, отмечается повышение его концентрации, прослеживаемое на всех сроках экспериментального гипотиреоза. Полученные результаты изменения концентрации креатинина показывают, что фенотип ацетилирования оказывает существенное воздействие на его уровень в сыворотке крови при экспериментальном гипотиреозе.

Как известно, значительная часть азота, образующегося в результате процесса распада, аминокислот, образуемого из креатина и креатинфосфата, выделяется из организма в форме креатинина. Таким образом, креатинин, наряду с мочевиной, является важным индикатором активности процессов белкового распада. Полученные результаты свидетельствуют не только об изменении концентраций мочевины и креатинина, но и их соотношении между собой. Полученные, при исследовании отдельных параметров, характеризующих активность процессов белкового распада и дезинтоксикационную функцию печени при экспериментальном гипотиреозе, результаты свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в динамике изменения значений данных показателей

между подгруппами с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования. Наиболее выраженные различия между значениями подгрупп проявляются в подгруппах с  $\beta$ - фенотипом метаболизма, в отличие от подгрупп с  $\alpha$ -фенотипом метаболической активности. Также следует отметить, что наиболее существенные различия исследуемых показателей как относительно других сроков исследования, так и между подгруппами одного срока исследования проявляются на более поздних сроках моделирования экспериментального гипотиреоза.

Таким образом, при исследовании отдельных параметров, характеризующих дезинтоксикационную функцию печени можно сделать вывод о наличии статистически значимых различий в динамике изменения значений данных показателей между подгруппами с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенотипами ацетилирования, причем более выраженные изменения проявляются в подгруппах с  $\beta$ -«быстрым» фенотипом метаболизма. Следует отметить, что особенно существенные различия исследуемых показателей, как относительно разных сроков исследования, так и между подгруппами одного срока исследования, проявляются на более поздних сроках моделирования экспериментального гипотиреоза.

Проводился анализ морфологических изменений щитовидной железы, печени и почек при экспериментальном гипотиреозе и проводилась оценка характера изменений и степени их выраженности в зависимости от фенотипа ацетилирования в разные сроки исследования.

По результатам гистологического исследования наиболее выраженные гистоструктурные изменения в щитовидной железе были обнаружены в IV группе на 21 сутки у особей с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования. Отмечалась атрофия щитовидной железы и замещение ее соединительной тканью и прослойками жировой клетчатки, стенка сосудов утолщена и склерозирована. Участки сохранившейся ткани железы с гипертрофией фолликулов и заполнены коллоидом (рис 1, 2).

Гистоструктурная картина ЩЖ у особей с  $\beta$ -фенотипом отражает глубокие дистрофические, а самое главное, необратимые процессы, вызванные экспериментальным гипотиреозом, в части ЩЖ. Утолщение и склерозирование сосудистой системы ЩЖ указывает на нарушение ее трофики, что является еще одним индикатором необратимости наблюдаемых изменений.

Не подвергшаяся на предыдущем сроке исследования некротическим и атрофическим процессам, а на 21 сутки процессам склерозирования и замещения ее жировой тканью, часть ЩЖ характеризуется наличием процессов гиперплазии и атрофии, о чем свидетельствуют одиночные заполненные коллоидом гипертрофированные фолликулы и намного более распространенные мелкие, лишенные коллоида фолликулы, что свидетельствует о выраженных процессах дистрофии. Также необходимо отметить наличие застойных процессов, сопровождаемых сосудистой реакцией.

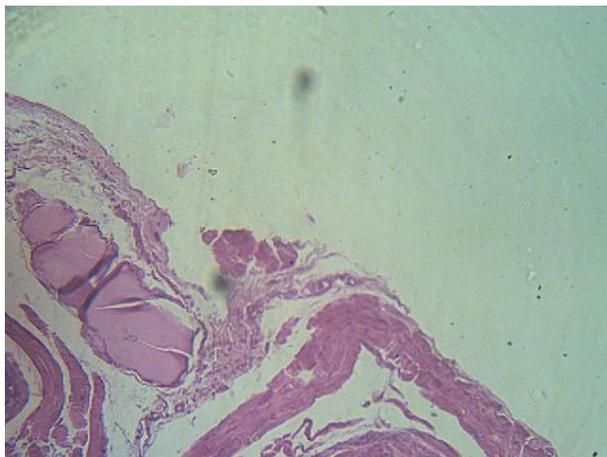


Рис. 1. Щитовидная железа крыс с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования (В.М.) 21 сут. Атрофия щитовидной железы и замещение ее соединительной и жировой тканью. Участки сохранившейся ткани железы с гипертрофией фолликулов и заполнены коллоидом. Ув. об. 160. Окраска:– гематоксилин-эозин.

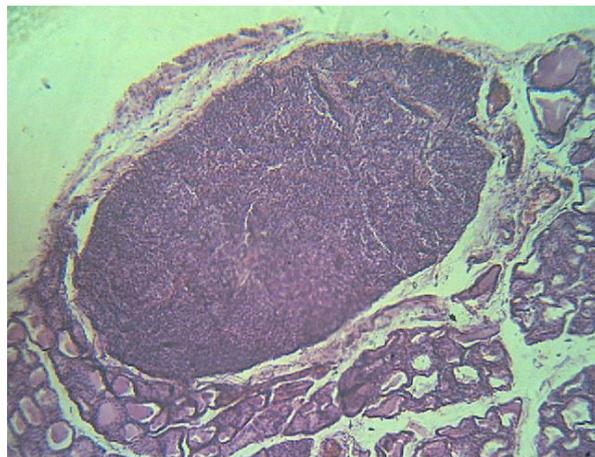


Рис. 2. Щитовидная железа особей с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования (Н.М.) 21 сут. Проллиферация и гиперплазия дольки щитовидной железы, окружена фолликулами разной формы и величины, большинство фолликулов атрофичные, мелкие коллоид в них отсутствует, междольковые пространства расширены. Отмечается гиперемия сосудов. Ув. об. 160. Окраска:– гематоксилин-эозин.

При гистологическом исследовании ЩЖ у особей с медленным метаболизмом в этой (четвертой) группе на 21 сутки отмечались следующие изменения: диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы щитовидной железы с атрофией фолликулов, единичные фолликулы в состоянии гипертрофии и заполнены коллоидом, в других участках пролиферация и гиперплазия железистой ткани. Дольки щитовидной железы окружены фолликулами разной формы и величины. Большинство фолликулов атрофичные, мелкие, коллоид в них отсутствует, междольковые пространства расширены. Отмечается гиперемия сосудов (рис. 2).

У особей с медленным метаболизмом ( $\alpha$ -фенотип ацетилирования) преимущественно наблюдались застойные явления, о которых свидетельствуют лимфоплазмочитарная инфильтрация, расширения междольковых пространств и дистрофические изменения, представленные атрофией фолликулов, этиопатогенетически связанные с гипоксией, вызванной развитием экспериментального гипотиреоза. Мелкие фолликулы, лишенные коллоида указывают на истощение паренхимы ЩЖ в процессе развития гипотиреоза. Чередование данных участков ткани ЩЖ, подверженных атрофическим процессам, с фолликулами различной величины, в том числе и гиперплазированной ткани, свидетельствует о неравномерности поражения ЩЖ патологическим процессом, а также об обратимости гипотиреоидного состояния у животных с медленным метаболизмом.

Таким образом, результаты гистологического исследования показали, что различные морфологические изменения преобладают в группе крыс с быстрым метаболизмом, по сравнению с медленным, а также по

длительности введения мерказолила. Более глубокие морфологические изменения обнаружены у группы животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

Значительные, выраженные функциональные изменения на крайнем сроке исследования, а также относительно большая скорость их наступления, повлекла за собой неотвратимость деструктивных последствий морфологической структуры одного из основных, при данном заболевании, органа.

Были проведены исследования изменений в морфологической структуре внутренних органов при экспериментальном гипотиреозе, в зависимости от фенотипа ацетилирования. По результатам гистологического исследования, наиболее выраженные изменения в паренхиматозных органах были обнаружены в четвертой группе (на 21 сутки) у крыс с быстрым метаболизмом. Дольчатое строение печени стерто, определяется лимфостаз и расширение просвета сосудов, очаговая мезенхимально-клеточная реакция вокруг сосудов, некроз и жировая дистрофия гепатоцитов.

У крыс с медленным метаболизмом ( $\alpha$ -фенотип ацетилирования) в этой группе (на 21 сутки наблюдения) отмечались следующие изменения в печени: расширение просвета сосудов, гиперемия синусоидов, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов и холестаза. На крайнем сроке у животных с  $\alpha$ -фенотипом изменения менее выражены. Так, в печени отмечается только диффузная мелкокапельная жировая дистрофия, в то время как у особей с  $\beta$ -фенотипом наблюдалась практически тотальная жировая дистрофия и некротические изменения гепатоцитов. Отсутствует мезенхимально-клеточная реакция вокруг сосудов, которая наблюдалась у животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования. Также отмечается расширение просвета сосудов, однако при  $\alpha$ -фенотипе ацетилирования отмечается как расширение сосудов, так и гиперемия синусоидов, что свидетельствует о нахождении наблюдаемых изменений на более раннем этапе. При этом у животных с быстрым уровнем метаболизма отмечался лимфостаз и стертость гистоструктуры печени, что указывает на более глубокие морфологические изменения органа при экспериментальном гипотиреозе у животных данного типа.

При исследовании почек менее выраженные изменения отмечаются у животных с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования. Об этом свидетельствуют отсутствие органических изменений сосудов стромы, отсутствие видимого поражения прямых канальцев и только наблюдается набухание эпителия извитых канальцев. В то же время не наблюдались некротические изменения эпителия канальцев в отличие от особей с  $\beta$ -фенотипом.

Таким образом, результаты гистологического исследования паренхиматозных органов показали, что различные морфологические изменения преобладают в группе крыс, с быстрым метаболизмом. Для крыс с медленным метаболизмом ( $\alpha$ -фенотип ацетилирования) были более характерны застойные явления и дистрофические изменения, связанные с гипоксией.

Следует отметить, что результаты исследования свидетельствуют о наличии зависимости различий в выраженности динамики изменений тиреоидного статуса, биохимических показателей липидного спектра сыворотки крови, белкового обмена, интенсивности катаболических и анаболических процессов, изменений электролитного обмена, гистоструктурных изменений в щитовидной железе и внутренних органах при экспериментальном гипотиреозе от индивидуально типологических особенностей исследуемых животных, что влияет на эффективность терапии экспериментального гипотиреоза йодсодержащими соединениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Течение экспериментального гипотиреоза в зависимости от индивидуальных метаболических особенностей организма и пути его коррекции» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Реактивность функционального состояния ЩЖ при моделировании экспериментального гипотиреоза выше в группе животных с высокой скоростью ацетилирования ( $\beta$ -фенотип ацетилирования), по сравнению с животными, с установленным  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования (медленный тип метаболизма), причем содержание ТТГ и  $T_4$  в сыворотке крови является наиболее чувствительным «маркером» различий в выраженности изменений, происходящих в тиреоидном статусе при гипотиреозе.

2. Динамика изменений показателей липидного спектра свидетельствовала о менее благоприятных изменениях его профиля при развитии экспериментального гипотиреоза в подгруппе с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, чем в подгруппе с  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования.

3. Для животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования, при экспериментальном гипотиреозе, свойственна большая выраженность изменений биохимических показателей, характеризующих повышение интенсивности процессов катаболизма, и понижением активности анаболических процессов, чем в подгруппах с  $\alpha$ -фенотипом метаболизма, причем наибольшая выраженность характерна для крайних сроков экспериментального гипотиреоза.

4. Дифференциация по фенотипам ацетилирования при экспериментальном гипотиреозе позволяет выявить различия не только в функциональном, но и в морфологическом состоянии ЩЖ. Для «быстрого»  $\beta$ -фенотипа ацетилирования характерны более значительные и резкие изменения функционального состояния ЩЖ, коррелирующие с более глубокими морфологическими изменениями, в отличие от  $\alpha$ -фенотипа ацетилирования, для которого характерны менее выраженные и более плавные изменения гормонального статуса, отражающие функциональное состояние ЩЖ, коррелирующие с преобладанием застойных явлений и дистрофических изменений в ткани изучаемого органа.

5. При терапии экспериментального гипотиреоза йоднеорганическим соединением калия йодида (йодистого калия) наиболее эффективное

восстановление тиреоидного статуса отмечено у животных с «медленным»  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования.

6. При терапии экспериментального гипотиреоза йоднеорганическим соединением, в качестве которого использовали калия йодид, наименее эффективное восстановление параметров тиреоидного статуса отмечено в группе подопытных животных с  $\beta$ -фенотипом ацетилирования.

7. При терапии экспериментального гипотиреоза у подопытных животных с «медленным»  $\alpha$ -фенотипом ацетилирования, в качестве наиболее оптимального варианта йодсодержащих соединений для проведения терапии являются йоднеорганические соединения калия йодида (йодистого калия).

**ONE – TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE  
SCIENTIFIC DEGREES Sc.27.06.2017.Tib.30.02 AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**AHMADJONUV ASILBEK**

**THE PROGRESS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDOSIS  
DEPENDING ON INDIVIDUAL METABOLIC FEATURES  
OF THE BODY AND ITS CORRECTION WAYS**

**14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2018**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.PhD/Tib208.**

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english(resume)) languages on the website of the Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Scientific leader:** **Saidov Saidamir Abrorovich**  
Doctor of Medicine, professor

**Official opponents:** **Zufarov Pulat Soatovich**  
Doctor of Medicine, professor

**Aminov Solokhiddin Juraevich**  
Doctor of Medicine, professor

**The leading organization:** **Bukhara state medical institute**

Defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@tma.uz](mailto:tta2005@tma.uz))

The doctoral dissertation has been registered at Information Resource Center of Tashkent pediatric medical institute under № \_\_\_\_\_ (Address: 100140, 223 Bogishamol street, Tashkent, tel./fax: (99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@tma.uz](mailto:tta2005@tma.uz)).

The abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.  
(Registry record No \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the on-time Scientific council awarding of scientific degrees,  
Doctor of sciences, professor

**B.Kh. Shagzatova**

Secretary of the one-time Scientific council awarding scientific degrees,  
Doctor of sciences, professor

**A.V. Yakubov**

Chairman of the one-time Scientific seminar under the one-time Scientific council awarding scientific degrees,  
Doctor of sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work:** Improvement of the effect of iodine-containing compound on the course of experimental hypothyroidism depending on individual metabolic features of N-acetyltransferase activity

**The object of the research work:** experimental animals in the amount of 330 pieces of non-fertile white rats weighing 180-220 g. 180 animals with a slow and fast type of acetylation were selected from them, 60 of them were examined typological features, biochemical parameters, lipid spectrum, electrolyte exchange parameters, morphological changes in internal organs and thyroid gland. In 120 experimental animals, experimental iodine-containing drugs were studied for experimental hypothyroidism.

**The scientific novelty of the research work** is as follows:

A differentiated approach to the use of iodine-containing compounds is substantiated, taking into account the evaluation of the acetylation phenotype in the correction of hypothyroidism and the accompanying changes in the thyroid status;

the evaluation of the significance of the use of an iodine-containing compound for maintaining the balance of the thyroid hormones in animals with different types of acetylation in experimental hypothyroidism has been proved;

the influence of experimental hypothyroidism on the features of the change in the thyroid status, functional and morphological parameters of the organism of experimental animals with  $\alpha$  and  $\beta$  type of acetylation is proved.

The approach of complex treatment in patients with hypothyroidism based on improvement of clinical and biochemical parameters were improved.

**Implementation of the research results.** On the basis of scientific results on the correction of experimental hypothyroidism depending on individual metabolic characteristics of the body, materials for introduction into practice have been developed:

The patent of the Republic of Uzbekistan for the invention «Means for treatment of iodine deficiency» (IAP No. 20160176) was obtained. This method makes it possible to provide iodine in a sufficient amount, and also increases the effectiveness of the treatment of hypothyroidism in experimental animals with fast metabolism.

increasing the effectiveness of treatment and prevention of iodine deficiency conditions in patients with hypothyroidism, a methodological manual «The problem of diagnosis, prevention and treatment of iodine deficiency states in the aspect of thyroid pathology development» was approved and introduced into practice (Ministry of Health conclusion No. 8-n / 9 of February 6, 2017), in this the module of diagnostics, treatment and prophylaxis of hypothyroidism is created and the efficiency of treatment is increased from 25 to 56%

in order to justify the effectiveness of the biologically active additive of iodine bromide with the phenotype of acetylation in experimental studies, the methodical recommendations «Comparative therapy of experimental hypothyroidism with a new domestic biologically active additive «Iodine-Brom», taking into account the phenotype of acetylation, have been developed and put into

practice» (Ministry of Health 8N-d/106 of February 7, 2017). These methodological recommendations allow us to note a more active dynamics of the restoration of thyroid hormones T3 and T4 levels with the iodopolysaccharide compound (iodocyclodextrin) and its less active recovery with the use of other iodine-containing drugs.

The obtained scientific results on correction of experimental hypothyrosis depending on individual metabolic features of the organism are introduced into practical health care, in particular, to the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Ministry of Health Decision 8H-Z / 65 of December 11th 2017). The introduction of the research results allowed improving the quality of the conducted experimental studies. Determination of individual-typological features in preclinical research allows you to choose an approach for treating various pathologies, and in this case with thyroid diseases, the most optimal types of test compounds, and to increase the effectiveness of their use.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I-бўлим (I часть; Part I)**

1. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А., Ахмедова М., Рахимов А., Акбаров Д. Особенности развития состояния йододефицита и физиологические преимущества йодаминокислотных соединений // Фармацевтический Вестник Узбекистана. – 2011. - №2. – С. 68-69 (14.00.00; №6).

2. Ахмаджонув А. К., Каримов Х. Я., Саидов С. А. Алимов Т. Р. Особенности метаболизма ферментами биотрансформации ксенобиотиков эндо- и экзогенного происхождения // Фармацевтический журнал. – 2013. - №3. – С. 69-75 (14.00.00; №2).

3. Ахмаджонув А. К., Каримов Х. Я., Саидов С. А. Влияние фенотипа ацетилирования на динамику изменений показателей тиреоидных гормонов при моделировании экспериментального гипотиреоза // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2013. - №4. – С. 93-97 (14.00.00; №8).

4. Ахмаджонув А. К. Изменение показателей дезинтоксикационной функции печени при экспериментальном гипотиреозе, с учетом фенотипа ацетилирования // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2014. - №2. - С. 99-104 (14.00.00; №2)

5. Ахмаджонов А. К., Саидов С. А. Фенотипические и генотипические особенности активности метаболических систем организма // Фармацевтический Вестник Узбекистана. – 2016. - №3. – С 98-104 (14.00.00; №6).

6. Ахмаджонув А. К., Юнусходжаев А. Н. Каримов Х. Я. Саидов С. А., Алимов Т. Р. Проблема диагностики, профилактики и лечения йоддефицитных состояний в аспекте развития патологий щитовидной железы // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2016. - № 6. – С. 520 – 527 (14.00.00; №15).

7. Ахмаджонув А. К., Морфологические изменения почек при экспериментальном гипотиреозе в зависимости от фенотипа ацетилирования // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2016. - № 6. – С. 54-60 (14.00.00; №15).

8. Ahmadjonuv A. K., Karimov Kh. Ya. Saidov S. A. Morphological changes of thyroid gland under experimental hypothyroidism, depending on acetylation phenotype // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. - 2016. – Vol. 5, Issue 5, - P. 187-199. (Impact Factor: 6,647)

9. Ахмаджонув А. К., Взаимосвязь морфологических изменений печени и фенотипа ацетилирования при экспериментальном гипотиреозе // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2016. - №3. - С. 20-24 (14.00.00; №13).

**II-бўлим (II часть; Part II)**

10. Ахмаджонув А. К., Влияние моделирования экспериментального гипотиреоза на уровень общего холестерина и зависимость их изменений от типа ацетилирования //Материалы научно-практической конференции

«Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2013. – С. 548-550.

11. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А. Изменение уровня тиреотропного гормона при экспериментальном гипотиреозе в зависимости от фенотипа ацетилирования // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2013. – С. 546-548.

12. Ahmadjonuv A. K. Variations values of liver detoxification in experimental hypothyroidism, depending acetylation phenotype // European Journal of Natural History. – 2014. - №4. - P. 7-10.

13. Ahmadjonuv A. K. Variations of individual values of the protein metabolism in simulated experimental hypothyroidism, in relation to phenotype of acetylation // European Journal of natural history. – 2014. - №4. - P. 3-6

14. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А., Мавлонов А. А. Влияние фенотипа ацетилирования на динамику показателей фосфорно-кальциевого обмена и уровня сывороточного железа при экспериментальном гипотиреозе // Бухоро Давлат университети илмий ахбороти. – 2015. - №4. – С 6-9.

15. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А., Алимов Т. Р. Изменения отдельных биохимических показателей сыворотки крови у крыс с учетом фенотипа ацетилирования при экспериментальном гипотиреозе // Научный Альманах. – 2015. – Том 10, №8. - С. 923-930.

16. Ахмаджонув А. К. Влияние показателей фосфорно-кальциевого обмена при экспериментальном гипотиреозе с учётом фенотипа ацетилирования // Материалы Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2015, - С 356-357.

17. Ахмаджонув А. К., Эрматов Н.Ж. Изучение эффективности терапии экспериментального гипотиреоза соединениями йода в зависимости от фенотипа ацетилирования // Журнал «Open innovation», Пенза – 2018. - С. 189-191.

18. Ahmadjonuv A. K., Ermatov N. J. Features of the morphological structure of the thyroid gland of intact rats depending on the phenotype of acetylation // «International Scientific Review of the Problems and Prospects of Modern science and Education», Boston USA – 2018. P. 147-149

19. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А. Йод танқислиги: муаммо ва ечимлар. Монография. – Тошкент, 2016.

20. Ахмаджонув А. К., Саидов С. А., Сайдалиева Ф. А. Проблема диагностики, профилактики и лечения йоддефицитных состояний в аспекте развития патологий щитовидной железы: Методическое пособие. - Тошкент 2017.

21. Ахмаджонув А. К., Каримов Х. Я. Рузиев Н. Р. Саидов С. А., Сравнительная терапия экспериментального гипотиреоза новой отечественной биологически активной добавкой «Йод бром» с учетом фенотипа ацетилирования: Методические рекомендации. – Тошкент, 2017.

22. Ахмаджонув А. К., Юнусходжаев А. Н. Аминов С. Н., Саидов С. А. Салихов Ф. Д., Нуриддинов Ш. Ж. Средство для лечения дефицита йода // Заявка на патент (IAP 20160176).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»  
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди  
(05.01.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 09.02.2018 йил.  
Бичими 60x44 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 46.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.