

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВА ЗИЁДА ТАХИРОВНА

ЭПИЛЕПСИЯНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА
НЕЙРОПРОТЕКЦИЯНИНГ АҲАМИЯТИ

14.00.13 – Неврология

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)

Махмудова Зиёда Тахировна

Эпилепсияни комплекс даволашда

Нейропротекциянинг аҳамияти 3

Махмудова Зиёда Тахировна

Роль нейропротекции в комплексном

лечении эпилепсии 21

Makhmudova Ziyoda Takhirovna

The role of neuroprotection in the complex

treatment of epilepsy 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 45

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВА ЗИЁДА ТАХИРОВНА

ЭПИЛЕПСИЯНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА
НЕЙРОПРОТЕКЦИЯНИНГ АҲАМИЯТИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib601 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Гафуров Бахтияр Гафурович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Маджидова Якутхон Набиевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Муратов Фахмитдин Хайритдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй.

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А.Акилов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Г.С.Рахимбаева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Эпилепсия касаллигида когнитив бузулишлар неврологиянинг долзарб муаммолардан бири сифатида эътироф этилиб, бу етишмовчилик беморни ижтимоий дезадаптацияга олиб борувчи сабаблардан бири бўлиб ҳисобланади. Когнитив бузулишлар 50-60% ҳолатларда эпилепсия ташхиси қўйилган беморларда кузатилади¹. Касалланиш ҳолатлари дунё бўйича 100000 нафар аҳоли сонига 40 тадан 70 тагача тўғри келиб, тахминан 33% беморларда эпилепсия фармакорезистент ҳисобланади. Эпилепсияли беморларнинг ижтимоий ва тиббий реабилитацияси муваффақиятлари ташхиснинг қанчалик тез белгиланишига ва тутқаноқга қарши адекват терапияни эрта тайинлашга боғлиқ. Когнитив бузулишларни аниқлаш эпилептология тадқиқотида долзарб йўналиш ҳисобланади.

Жаҳонда когнитив фаолият, уни бузулиши, ва уларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Сўнгги ўн йилликда эпилепсия касаллигида когнитив бузулишларни клиник симптоматикаси, патогенези, ривожланиш предикторлари ва хавф омиллари, ташхиси билан боғлиқ масалалар долзарблигича қолмоқда. Эпилепсияда юқори асаб фаолияти патологияси тасвирланган тадқиқот ишлари, энг аввало, шахснинг ва интеллектуал фикрнинг бузулишига бағишланган илмий тадқиқотлар эътиборга молик. Эпилепсияда когнитив фаолиятни баҳолаш, уни замонавий дори воситаларини ўз вақтида тўғри танлаш бўйича усуллари такоминлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида ахамият касб этади.

2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясида «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатни оширишга қаратилган дастлабки бўғини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш»². вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва аҳоли орасида кенг тарқалган касалликларни профилактика қилиш ва барвақт аниқлашнинг илғор ва синалган услубларини жорий қилиш, аҳолига кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш муҳим. Шунингдек аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, хусусан, эпилепсияда когнитив бузулишларга сабаб бўладиган омилларни камайтириш, эпилепсияли беморларга ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш, самарали даволаш чора-тадбирлар тизимини янада ривожлантириш ва такомиллаштириш, касалланиш кўрсаткичларини пасайиши ва ҳаёти

¹ Макаров А.Ю., 2000; Казаков А.Ю. 2003; Маслова Н.Н., 2003; Курбанова С.А., 2007; Gupta Y.K., 2006; Diaz-Arrastia R., 2009, Калинин В.В., 2004; Воронкова К.В., 2005; Brown S., 2002

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони

давомийлигининг узайишини таъминлаш тиббиётнинг муҳим йўналишларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 6 июндаги ПҚ-3039-сон «Тошкент шаҳри аҳолисига бирламчи тиббий-санитария ёрдами кўрсатишни бошқариш тизимини янада такомиллаштириш ҳамда унинг самарадорлиги учун раҳбарлар ва мутахассисларнинг касбий масъулиятини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 13 сентябрдаги ПҚ-718-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасаларида тиббий хизматлар сифатини яхшилашга, ўтказилаётган профилактика тадбирларининг самарадорлиги учун масъулиятни оширишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, ҳамда 2014 йил ПҚ-2221-сон «2014-2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг репродуктив саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирларсоғлигини муҳофаза қилиш борасидаги давлат дастури тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланганвазифаларни амалга оширишда мазкур диссертацияни тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот иши республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишлари доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эпилепсияда когнитив дефицит муаммосига бағишланган турли хил қарашлар, когнитив дефицитга олиб келадиган омиллар, жумладан тутқаноққа қарши дори воситалар, эпилепсия шакли, тутқаноқ хуружини тури ва эпилепсия касаллигини давомийлиги Зенков Л.Р., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гафуров Б.Г., Шомансуров Ш.Ш. ва бошқа тадқиқотчиларнинг илмий ишлари асосида шаклланган. Антиоксидант химояни эпилепсияда ахамиятини кўпгина илмий тадқиқотларда кўрсатиб ўтилган³. Эпилепсияда оксидатив стресснинг когнитив функцияга таъсири етарлича ўрганилмаган. Эпилепсияда хуруж вақтида ва хуружлар орасидаги даврда нерв хужайралари учун антиоксидант тизимининг ахамияти долзарб ҳисобланади. Ўзбекистонда эпилепсияли беморларда когнитив функциянинг бузилиши олимларимизнинг бир қатор тадқиқот ишларида ёритилган⁴.

Бугунги кунда эпилепсияда когнитив бузулишларни ривожланишида антиоксидант химояни ҳолатини баҳолаш, батафсил таҳлил қилишга бағишланган илмий-тадқиқот ишлари етарли даражада эмас⁵.

Ўтказилган тадқиқотларга қарамадан, эпилепсияда когнитив бузулушларни патогенези ва диагностик мезонлари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас. Юқорида қайд этилганларни ҳисобга олиб, эпилепсияда когнитив бузулиш ривожланиш хавф омилларини аниқлаш, когнитив бузулишни патогенези ва касаллик кечишида оксидатив стресс ўзгаришларни

³ Никушин Е.В., 1991

⁴ Гафуров Б.Г. 2003; Шомансуров Ш.Ш.2006; Маджидова Я.Н. 2005; Рахимбаева Г.С. 2004;

⁵ M.K. Pandey et al. 2013, Chen DLu, Rao 2012, Laupouble E, Tordo P 2002.

эътиборга олган ҳолда даво тактикасини ишлаб чиқиш, башоратлаш ҳамда даволаш ёндошувларини такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Нейропептид дори воситаларининг, хусусан эпилепсияда когнитив функциясига таъсирини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Фақат эпилепсияда когнитив функцияга турли омилларнинг таъсирини билиш, унинг патогенетик терапиясини амалга оширишга имкон беради. Оксидловчи стресс ва когнитив бузилишлар ҳақидаги маълумотларнинг етарлича эмаслигини ҳисобга олиб мазкур тадқиқот иши тақдим этилди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Эпилепсияни комплекс даволашда нейропротекциянинг ахамияти» мавзуси доирасида бажарилган (2013-2017 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади эпилепсияни комплекс даволашда нейропротектор терапияга услубий ёндашув заруриятининг таҳлили ва ишлаб чиқарилиши.

Тадқиқотнинг вазифалари:

эпилепсияли беморларда ўтказилган комплекс клиник, психологик ва нейрофизиологик текширувлар асосида тутқаноққа қарши терапиянинг (барбитурат, карбамазепин, вальпроат) когнитив бузилишга бўлган таъсирини ўрганиш;

эпилепсияли беморлар қонида оксидант-антиоксидант тизимлар ҳолати ва каламушларда экспериментал шакллантирилган ўткир гипоксияда мия тўқимасини ўрганиш;

организмнинг оксидатив мувозанат ҳолатига боғлиқ ҳолда эпилепсияда когнитив етишмовчилик даражаси ва кечиш оғирлигини таҳлил қилиш;

эпилепсияли беморларни комплекс даволашда нейропротектор кортексин ва антиоксидант сукцинасолнинг самарадорлигини клиник, нейрофизиологик ва биохимик текширувлар асосида ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Шаҳар тез тббий ёрдам клиник шифохонасида даволанган 104 нафар эпилепсияли беморлар, ҳамда Тошкент давлат стоматология институти гистология кафедрасида тажрибада тана вазни 120-140 г бўлган, оқ, зотсиз эркак каламушлар (n=30, назорат n=10) олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида эпилепсия ташхиси қўйилган беморларнинг қондаги липидларни перекисьли оксидланиши/антиоксидант ҳимоя (ЛПО/АОХ) маҳсулотларини ва клиник, нейровизуал, нейрофизиологик натижалари электроэнцефалография, когнитив чақирилган потенциал Р300 (ЭЭГ, КЧП Р300) ташкил этди, ҳамда каламушларда экспериментал шакллантирилган ўткир гипоксия фонида бош мияни синаптоархитектониқаси ва нерв хужайралардаги антиоксидант ҳимоя ўрганилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник маълумотлар, анамнез, нейрофизиологик, биокимёвий усулларида, шунингдек ёруғлик микроскопияси ёрдамида морфологик, гистокимёвий ва тадқиқотнинг статистик усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

комплекс клиник-параклиник текширувлар асосида илк бор эпилепсияда когнитив бузилишлар органик асосли ва иккиламчи характерли бўлиши кўрсатилган, бу тез такрорланувчи генераллашган тутқаноқ натижасида, тутқаноққа қарши терапия ва миянинг иккиламчи органик гипоксияси билан боғлиқ;

антиоксидант ҳимоянинг юқори даражада бузилиши барбитурат қабул қилган, анамнезида беш йилдан ортиқ касал бўлган, симптоматик эпилепсия ва тутқаноқ хуружлари генераллашган беморларда кузатилиши исботланган;

эпилепсияли беморларда электроэнцефалограммадаги пароксизмал активлик индекси баланд бўлган ҳолатларда қондаги ЛПО маҳсулотлари юқори даражада ҳамда альфа индекси устунлик қилганда АОХ маҳсулоти миқдори мос равишда кўтарилиши исботланган;

эпилепсияли беморларда когнитив функциянинг етишмовчилигига олиб келувчи омиллардан бўлган тутқаноққа қарши дори воситаси, тутқаноқ тури билан бир қаторда, ЛПО/АОХ маҳсулотларининг юқори даражада таъсири исботланган;

тажрибада шакллантирилган ўткир гипоксия фонида бош миянинг ишемияга сезгир соҳаларида деструкцияга учраган синапслар сонининг ошиши ва нерв хужайраларида ЛПО маҳсулот миқдорининг кўтарилиш ҳолатини синапслар мембранасини ва антиоксидант системани тиклаш орқали бартараф этиш асосида нейропротектор терапия такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

эпилепсияда когнитив бузилиш даражасини ташхислаш учун турли хил бир-бирини тўлдирувчи усулларни қўллаш, шунингдек когнитив бузилишнинг даражасини аниқлаш учун КЧП Р300дан фойдаланиш лозимлиги аниқланган;

доимий равишда динамикада ўтказилган электроэнцефалографик ва КЧП Р300 текширув когнитив фаолиятнинг бузилиши ҳақида қўшимча маълумот бериши асосланган;

доимий равишда қонда ЛПО/АОХ маҳсулот миқдорини аниқлаш ва уни патогенетик асосланган терапия ёрдамида бартараф этиш, эпилептик энцефалопатия ҳамда когнитив етишмовчиликнинг олидини олиши исботланган;

патогенетик асосланган терапия, яъни пептидэргик праперат (кортексин) ва антиоксидант дори воситаси (сукцинасол)ни қўллаш ёрдамида эпилепсияда когнитив фаолиятни тиклашнинг сезиларли самараси аниқланган;

таклиф этилган патогенетик асосланган терапиянинг эпилепсияда клиник ва нейрофизиологик кўрсаткичларни ижобий томонга ўзгартириш самараси аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишида назарий ёндашувлар, усулларни тўғри қўллаш, текширувларнинг аниқлиги, беморлар сонининг етарлиги билан асосланади, шунингдек, тадқиқотда бир-бирини тўлдирувчи морфологик-микроскопик, гистокимёвий текширув, тадқиқ қилинаётган ҳайвонларнинг етарли миқдори, ўткир гипоксияда синаптоархитектоника ўзгаришларини тадқиқотнинг статистик усули билан қайта ишлаб ўрганиш, олинган натижаларнинг хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар ва хулосалар билан таққосланганлиги билан тасдиқланади. Хулоса ва олинган натижалар ваколатли структуралар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот иши натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, таҳлиллар антиоксидант ҳимоя бузилиши даражаси когнитив бузилишнинг акс этиши ифодаланиши билан ўзаро алоқадорлигини аниқлади. Эпилепсияда кейинчалик кузатиладиган когнитив танқисликни ҳисобга олиб даволаш ва кузатишда энг самарали ёндашувни ишлаб чиқишга имкон берди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, жорий этилган нейропротектор ва антиоксидантларни амалиётда қўллаш ўз вақтида ташхислаш ва когнитив танқисликни даволашга, шунингдек тутканок хуружларининг ривожланишини олдини олиш учун янги ёндашувларни ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

«Эпилепсияни комплекс даволашда Сукцинасол дори воситасини қўллаш» услубий тавсия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 06 январдаги 8н-д/1-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма эпилепсия ташхиси қўйилган беморларда антиоксидант ҳимоянинг бузилиши когнитив етишмовчилик сабабларидан бири бўлишини асослаб берди, когнитив фаолиятни тиклаш ва профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга асос бўлди;

Когнитив бузилишларга олиб келадиган сабаблар яъни тутканокқа қарши дори воситалар, эпилепсия шакли, хуружлар, оксидатив стресс, ва когнитив танқисликни нейропротектор ва антиоксидант воситалар билан бартараф этиш бўйича диссертация ишидан олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Тошкент шаҳридаги Ибн Сино номидаги 1-сон шаҳар клиник шифохонасига ва 54-сон оилавий поликлиника фаолиятига жорий этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 02 мартдаги 8н-д/34-сон маълумотномаси). Тадқиқот иши натижаларини жорий қилиш эрта ташхислаш ва прогнозлашнинг усулларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади, бу эпилепсияли беморларда когнитив бузилишни олдини олиш, даволаш ва бартараф этиш самарадорлигини оширади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот ишининг натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий конференцияда маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш чоп этилган, жумладан, 8 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси диссертация мавзуси бўйича илмий-тадқиқот ишларининг асосий натижаларини нашр этиш учун тавсия қилган журналларда, улардан 6 таси республика журналларида, 2 таси хорижий журналда нашр қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, бешта боб, шахсий тадқиқот натижалари, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 101 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Эпилепсия ва когнитив бузилишлар**» деб номланган биринчи бобида эпилепсияда когнитив бузилишларнинг патогенези, хавф омиллари ва клиник хусусиятлари борасидаги замонавий қарашлар ёритилган адабиётлар шарҳи келтирилган. Эпилепсияда когнитив танқисликнинг илмий асосланган маълумотлари тасвирланган.

Диссертациянинг «**Эпилепсияни комплекс даволашда нейропротекциянинг аҳамиятини ўрганишда материал ва тадқиқот усуллари**» деб номланувчи иккинчи бобида тадқиқот хусусияти, тадқиқот услублари (ёруғлик ва электрон микроскопия, гистокимё, морфометрия) келтирилган. Тадқиқот ТДСИнинг гистология ва тиббиёт биологияси кафедраси ва ТошВМОИда бажарилди. Мазкур тадқиқот иши 21 ёшдан 50 ёшгача эпилепсия касаллиги билан стационар даволанган 104 та беморни босқичма-босқич тадқиқ қилишга асосланган.

Текширилаётган беморларнинг ўртача ёши $32,0 \pm 9,3$ ёшни ташкил этди. Текширилаётган беморлар ёки биринчи марта мурожаат қилган пациентлар ёки 2013-2017 йиллар даврида Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг неврология кафедраси ходимлари ва Шаҳар клиник шифохонаси неврологлари назорати остида бўлган беморлар бўлди.

Текширилаётган беморларни клиник тадқиқ қилиш беморни сўроқ қилиш ва анамнез маълумотларини йиғиш, умумий қабул қилинган схема бўйича соматик ва неврологик ҳолатни тадқиқ қилишни ўз ичига олади. Олинган маълумотларни таҳлил қилиш эпилепсия ва эпилептик тутқаноқларнинг клиник шакли, касалликнинг давомийлиги, қабул қилинган дориларнинг фармакологик гуруҳларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди. Барча беморларга ЭЭГ ва КЧП Р300 нейрофизиологик текшируви амалга оширилди. Барча текширилаётган беморлар руҳий ҳолатни

баҳолашнинг қисқа шкаласи – Mini–Mental State Examination (MMSE) нейropsихологик тестдан ўтказилди.

1-жадвал

Беморларнинг клиник характеристикаси⁶

Характеристика заболелания, лечение	Беморлар сони	
	абс	%
Эпилепсия шакли:		
симптоматик	75	72,1%
идиопатик	29	38,7%
Эпилепсиянинг давомийлиги:		
1 йилгача	24	23,07%
1-5 йилгача	39	37,5%
5 йилдан отиқ	41	42,3%
Тутқаноқ тури:		
генераллашган	45	43,2%
Иккиламчи генераллашган	20	19,2%
парциал	39	52%
Монотерапия АЭД:		
вальпроат	47	45,1%
карбамазепин	35	33,6%
бензонал	22	21,1%

«Эркин радикал оксидланиш ва антиоксидант химоя фаоллигини аниқлаш» бўлимида малондиалдегид (МДА), диен конъюгатлар (ДК) каби оксидловчи фаоллик кўрсаткичлари қайд этилди. Қон зардобининг антиоксидант хусусиятлари глутатионредуктаза (ГР) ва супероксиддисмутаза (СОД)нинг фаоллигини аниқлаш билан баҳоланди.

Тадқиқот ишининг **тажриба** қисмида тажрибанинг характери, тадқиқот усуллари (ёруғлик ва электрон микроскопия, гистокимё) тавсифи келтирилган. Тадқиқот ТДСИ гистология ва тиббиёт биологияси кафедрасида амалга оширилди. Бош мия ишемияси умумий уйқу артерияларини сиқиш йўли билан моделлаштирилди. 120-140г оғирликдаги эркак каламушлар энгил эфир наркози остида махсус операция столига ётқизилди; бўйиннинг олд юзаси бўйлаб тери кесилди. Иккала уйқу артерия томирларини игна ушлагичларнинг каучукли бранши ёрдамида 20 дақиқага сиқиб ушлаб турилди. Қисқич ечилгандан сўнг уйқу артерияларидан қон оқими тикланди. Хайвонлар 3 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ хайвонларга кортексин 1мг/кг; 2 гуруҳ хайвонларга 2,0 мл физиологик суюқлик юборилган; ва 3 гуруҳ хайвонларга 2,0 мл сукцинасол юборилган. Диссертациянинг «**Эпилепсияда клиник-нейрофизиологик кўрсаткичлар ва когнитив соҳа ҳолати**» деб номланувчи учинчи бобида эпилепсияли беморларнинг антиконвульсант тури, эпилепсия шакли, тутқаноқ турига кўра тинч ҳолатидаги электроэнцефалограммасини таққослаганда ишончли фарқ қилгани

⁶ Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

кўрсатилган. Миянинг носпецифик тизими ҳолатининг баҳоси альфа-индекс, пароксизмал фаоллик индекси (ПФИ) ва секин тўлқинли фаолликни (СТФ) ҳисоблаш йўли билан амалга оширилди. Нейрофизиологик маълумотларни баҳолашда биз КЧП Р 300 ва N200нинг латентлик даврини давомийлигини баҳоладик.

MMSE шкаласи бўйича тадқиқ қилиш нафақат когнитив бузилишнинг даражасини аниқлашга, балки алоҳида тест субшкаласи бўйича белгилашга имкон берди. (2-жадвал)

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, MMSE тести маълумотларига кўра когнитив функцияга энг кўп бензонал таъсир кўрсатади, депакин эса камроқ таъсир кўрсатади. Бу маълумотлар объектив нейрофизиологик КЧП Р300 таҳлилда тасдиқланди. Латентлик даврининг узайиши бензонал билан даволаш фонида янада кўпроқ акс этди. Худди шу мойиллик N200 параметрлари бўйича ҳам аниқланди.

2-жадвал

Эпилепсияли беморларда когнитив функциянинг клиник-нейрофизиологик тавсифи⁷

Клиник гуруҳ	MMSE(балл)	N200 (мс)	P300 (мс)
Назорат гуруҳи (соғлом шахслар)	29,08±0,86	224,13±8,52	319,55±7,02
Эпилепсияли беморларнинг умумий гуруҳи	25,39±0,78	276,06±5,72	376,36±9,74
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Қабул қилинган дори воситаси			
1)Вальпроат	26,78±0,75	255,57±3,19	349,56±4,29
2)Карбамазепин	25,39±0,86	282,12±5,78	381,31±8,61
3)Барбитурат	23,41±0,84	290,50±8,62	388,56±14,76
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,05	<0,001
Касаллик давомийлиги			
1)1 йилгача	27,07±0,58	251,08±4,09	352,66±5,19
2)1-5 йил	25,08±0,9	278,19±4,80	379,73±7,28
3)5 йилдан юқори	23,08±0,76	291,42±7,28	390,28±12,55
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,001	<0,001
Эпилепсия шакли			
Идиопатик	26,08±1,12	268,09±7,44	353,14±9,90
Симптоматик	24,49±0,57	284,07±4,94	393,11±6,09
P	< 0,05	< 0,05	< 0,001
Тутқаноқ тури			
Умумий	23,80±0,54	285,70±7,10	388,26±9,0
Парциаль	26,29±0,93	266,71±8,52	357,89±11,74
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

⁷ Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Олинган маълумотларни таққослаш генераллашган хуружлар (ГХ) да парциал хуружлар(ПХ) билан таққослаганда MMSE шкаласи бўйича кўрсаткичлар, айниқса, хотира каби компонентларга нисбатан ишончли ёмонроқ эканлигини кўрсатди.

Симптоматик (СЭ) ва идиопатик эпилепсияда (ИЭ) когнитив функция ҳолатини таҳлил қилиш натижалари ИЭли беморларда когнитив функциянинг юқори сақланиб қолишга мойиллигини аниқлади. Mini–Mental State Examination (MMSE) тестига кўра ҳам ва нейрофизиологик параметрлар бўйича ҳам худди шундай натижа белгиланди.

Эпилепсияли беморларда эпилепсия шакли, тутқаноқлар тури ва тутқаноққа қарши қабул қилинадиган дори воситалари турига кўра эркин радикал оксидланиш ва антиоксидант ҳимоя фаоллигини белгилаш қуйидаги натижаларни кўрсатди.

ЭЭГ кўрсаткичлари бўйича қабул қилаётган дорининг таъсирини таққослаганимизда ПФИ ва СТФ карбамазепин ва вальпроат фониди бензонал гуруҳи беморларга нисбатан камроқ ривожланган. Натижалар статистик ишончли бўлган.

3-жадвал

Эпилепсияли беморларда ЭЭГ кўрсаткичлари⁸

Клиник гуруҳ	Индекс альфа волн	ИПА	ИМА
Назорат гуруҳи (соғлом шахслар)	60,6±0,64	-	18,6±1,02
Эпилепсияли беморларнинг умумий гуруҳи	42,4±1,02	29,7±1,74	30,06±2,4
P	< 0,001	-	< 0,001
Қабул қилинган дори воситаси			
1)Вальпроат	53,01±1,58	25,29±0,98	26,50±1,22
2)Карбамазепин	41,99±1,48	28,09±1,45	29,50±1,14
3)Барбитурат	34,01±1,33	35,80±1,05	35,61±2,12
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,05	<0,001
Касаллик давомийлиги			
1)1 йилгача	27,07±0,58	25,6±0,09	27,1±1,3
2)1-5 йил	25,08±0,9	28,59±1,1	30,06±1,24
3)5 йилдан юқори	23,08±0,76	31,1±1,2	34,1±1,5
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,001	<0,001
Эпилепсия шакли			
Идиопатик	45,00±1,93	26,51±1,19	27,39±1,54
Симптоматик	36,00±1,01	31,59±0,83	33,29±1,05
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Тутқаноқ тури			
Умумий	23,80±0,54	23,80±0,54	33,40±1,04
Парциаль	26,10±1,14	26,10±1,14	27,70±1,10
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

⁸ Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Даво муолажаларининг таъсир даражасини ЭЭГдаги ўзгаришларга қараб баҳолаш мумкин. Яъни даво муолажасининг самарасини ЭЭГда патологик ўзгаришларнинг регресси баҳолайди.

Альфа индекс бўйича динамикани баҳолаганимизда, шуни аниқладикки карбамазепин, айниқса вальпроат фонида альфа индекси статистик ишонарли кўпроқ.

ЭЭГ кўрсаткичларни эпилепсиянинг шаклига қараб баҳолаганимизда, ИЭда СЭга нисбатан статистик ишонарли альфа индекси баландлиги аниқланди, ҳамда ПФИ ва СТФ индекси статистик ишончли юқори даражада СЭда кузатилган.

Тутқаноқ турига қараб ЭЭГдаги ўзгаришларни таққослаганимизда, эпилептик фаоллик статистик ишончли юқори даражада генераллашган тутқаноқ хуружли беморларда кузатилган. Альфа индекси эса аксинча парциал хуружли беморларда кўпроқ кузатилган.

Оксидант ва антиоксидант системанинг эпилепсия беморларда ўрганиш мақсадида, беморларни қабул қилаётган дори воситаси, эпилепсия шакли, тутқаноқ тури ва касалликнинг давомийлигига кўра гуруҳларга ажратилди. Олинган натижалар жадвал кўринишида келтирилган:

4-жадвал

Эпилепсияли беморларда ЛПО/АОХ моддаларининг тавсифи⁹

Клиник гуруҳ	МДА	ДК	СОД	ГР
Назорат гуруҳ	12,96±1,83	15,6±1,27	3,81±0,52	0,03±0,01
Қабул қилинган дори воситаси				
1)Вальпроат	35,48±3,5	17,85±0,7	2,02±0,11	0,026±0,03
2)Карбамазепин	38,2±2,67	25,47±0,54	1,08±0,14	0,013±0,05
3)Барбитурат	42,7±3,27	33,35±0,35	0,02±0,5	0,0040±0,001
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Касаллик давомийлиги				
1)1 йилгача	25,48±2,1	19,53±0,48	2,02±0,8	0,018±0,01
2)1-5 йил	36,2±3,68	26,85±0,38	1,06±0,4	0,0021±0,01
3)5 йилдан юқори	40,7±3,28	33,82±0,7	0,9±0,05	0,001±0,01
P1-2	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05
P2-3	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
P1-3	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
Тутқаноқ тури				
Умумий	38,16±2,5	25,65±0,42	1,01±0,16	0,007±0,005
Парциаль	29,62±2,74	19,85±0,58	2,03±0,08	0,017±0,0035
P	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Эпилепсия шакли				
Идиопатик	25,23±1,85	24,41±0,77	2,01±0,16	0,011±0,002
Симптоматик	28,92±2,63	26,5±0,79	1,04±0,08	0,0072±0,0045
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

⁹ Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Жадвалдан кўришиб турибдики, назорат гуруҳи ва эпилепсияли беморларнинг барча тадқиқ этилган параметрлари ўртасида ишончли фарқ борлигини кўрсатди.

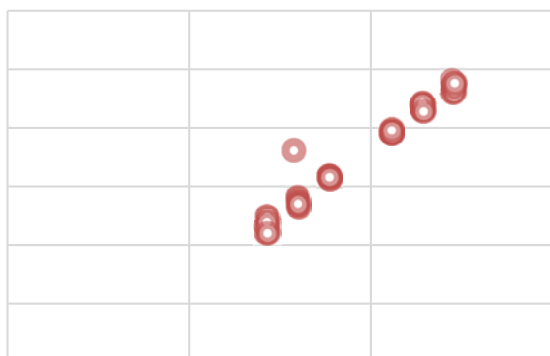
Тадқиқотимизнинг муҳим вазифаларидан бири учта асосий дори воситаси –вальпроатлар, карбамазепин ва барбитуратларни қабул қилган беморларда липидларнинг перекисли оксидланиши/антиоксидант химоя (ЛПО/АОХ) тизими бошқарувининг бузилишини ўрганишдир. Энг аввало, барбиратлар (бензонал) билан даволанган беморлар гуруҳида ЛПО якуний маҳсулотлари ошишига ва АОХ нинг пасайишига аниқ мойиллик борлиги эътиборни тортади. Вольпроат ва карбамазепин қабул қилган гуруҳлар ўртасидаги фарқларга келсак, ВК ва КБЗ қабул қилган беморларда ЛПО/АОХ тизимининг бузилиши камроқ акс этган. Олинган натижалар статистик ишончли.

Тадқиқот натижалари эпилепсия билан оғриган беморларда касалликнинг давомийлигига кўра барча беморларни уч гуруҳга ажратди: бир йилдан буён, бир йилдан беш йилгача ва беш йилдан юқори. Жадвалдан кўришиб турибдики, ЛПО/АОХ тизими бузилишининг акс этиши касаллик давомийлиги узайиши билан ортиб боради. Бунда касаллик давомийлиги беш йилдан юқори бўлган беморларда касалликнинг давомийлиги бир йилгача бўлган гуруҳларга нисбатан ишончли фарқланиши белгиланди. Шу билан бирга, касалликнинг давомийлиги бир йилгача ва беш йилдан ортиқ бўлган беморлар гуруҳи ўртасида ишончли фарқ аниқланди.

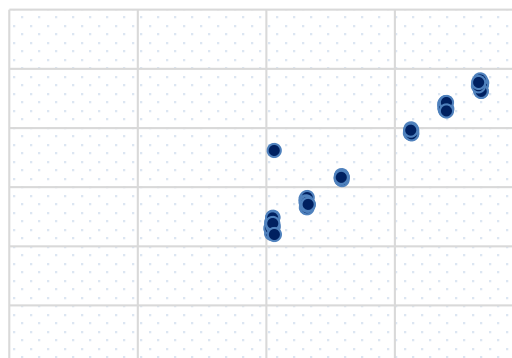
Тадқиқот давомида, биз, эпилепсиянинг идиопатик ва симптоматик шакллари бўлган беморлар гуруҳлари ўртасидаги тадқиқ этилган параметрларни таққосладик. Бунда эпилепсиянинг симптоматик шакли бўлган беморларда ЛПО якуний маҳсулотларининг ишончли юқори эканлиги аниқланди.

Ниҳоят, тутқаноқларнинг умумий ва парциал шакллари бўлган беморлар гуруҳларининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Тадқиқотимизда ЛПО маҳсулотларининг сезиларли ишончли ошгани ва АОХ маҳсулотларининг камайгани аниқланди.

Корреляцион таҳлил Р300 ва ЛПО
(коэф.кор.: 0,96)



Корреляцион таҳлил N200 ва ЛПО
(коэф.кор.: 0,97)



Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Когнитив етишмовчилик антиоксидант химоя бузулиши ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида КЧП Р300, N200 ва ЛПО махсулотлари корреляцион тахлили ўтказилди.

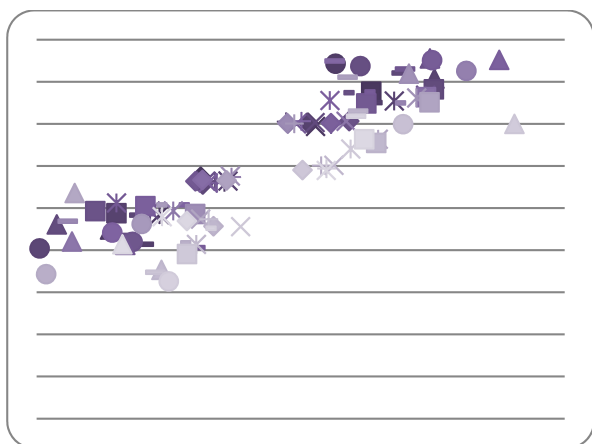
Берилган маълумотларда кўриниб турибдики, когнитив етишмовчилик ва антиоксидант химоя ўртасида юқори мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. Шундан келиб чиққан холда когнитив фаолиятни бузулишига антиоксидант системанинг ахамияти аниқланди.

Антиоксидант система ва ЭЭГ даги дезорганизация ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида, ушбу параметрлар ёрдамида корреляцион тахлил бажарилди. Олинган натижалар расм кўринишида берилган.

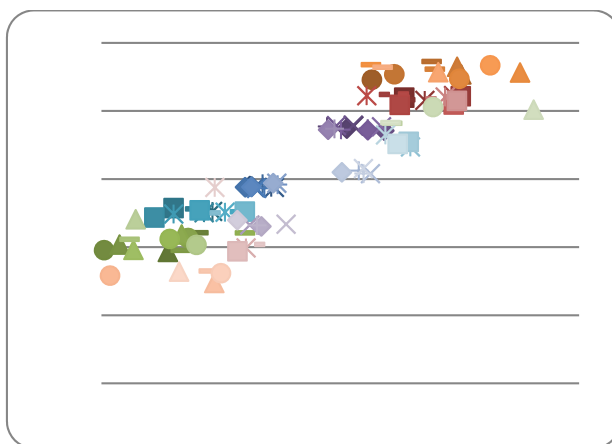
Корреляцион тахлил асосида аниқ бўлдики, ЭЭГдаги дезорганизация даражаси бемор қонида ЛПО махсулотлари кўпайиши билан боғлиқ. Яъни қон тахлили натижасида ЛПО махсулотлар даражаси ошган сари ЭЭГда ПФИ ва СТФИ ортган.

ЭЭГ кўрсаткичлари ва ЛПО махсулотлари ўртасидаги корреляцион тахлил.

Корреляцион тахлил ПФИ ва ЛПО
(коф.кор.: 0,89)



Корреляцион тахлил СТФИ ва ЛПО
(коф.кор.: 0,90)



Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Диссертациянинг «Эпилепсияда нейропротекция зарурати ва самарадорлигининг тажрибавий асосланганлиги» деб номланган тўртинчи бобида патология шароитида тажриба ҳайвонларида бош мия ишемиясида назорат гуруҳи билан таққослаганда синаптик терминал ва контактларнинг умумий майдони ишончли пастлиги белгиланди ($p < 0,05$).

Контактларнинг умумий сони ва зичлиги пасайиши фонида эрта постишемик даврда деструктив ўзгарган синапсларнинг ошишида синапсда деструкцияга учраган митохондрилар сони, синаптик мембраналар инвагинацияси, экзоцитоз ҳосилалар ошади. Олинган натижалар статистик ишончли ($p < 0,05$).

Эпилепсияда нейропротекция жуда зарур, бироқ у дифференциал бўлиши шарт. Хусусан, иккита асосий мақсад диққат марказида бўлиши шарт: 1-дан. Глютамат рецепторларнинг гиперқўзғатувчилиги билан кураш

ва глутамат-кальцийли экай-токсиклилик жараёнини блоклаш; 2. Бу жараённинг кейинги босқичи, яъни ПОЛга қарши кураш. Белгиланган иккита вазифалар ечими учун, биз томонимиздан кортексин ва янтар кислотали фаол антиоксидант таркибли сукцинасол дори воситаси тақдим этилди. Тутқаноқ хуружларидан сўнг шаклланадиган бош миёдаги ўткир гипоксия ҳолатини бартараф этиш мақсадида сукцинасол ва кортексин ёрдамида патогенетик асосланган терапия самараси ўрганилди. Патогенетик терапия фонида деструкцияга учраган синапсларнинг умумий миқдори даволанмаган гуруҳ хайвонларига нисбатан 18,3% камайган ($p < 0,01$) ва нейронлараро контактлар 1 гуруҳ хайвонларда 16,2% даволанмаган хайвонларга нисбатан кўпроқ ($p < 0,01$). Бу қўлланган дориларнинг етарлича юқори протектив хусусиятга эгаллигини кўрсатади.

Ишемияга сезгир нерв хужайралардаги ЛПО/АОХ маҳсулотлари МДА, ДК миқдори $3,43 \pm 0,34$ ммоль/л/г, $2,20 \pm 4,046$ ммоль/г мос равишда ташкил этса, унда ўткир ишемия ва миё реперфузиясидан 1 соат ўтиб уларнинг ҳар бири 3,5, 2 ва 1,3 мартага мос равишда ортади. 1 кундан сўнг каламушлар қонида МДА, ДК концентрацияси янада кўпаяди ва ўртача 7, 3 ва 1,5 мартага ортади ($p < 0,05$). Тажриба динамикасида ПОЛ маҳсулотининг турли даражада ошиши ишемияланган миёда метаболизм ва структуранинг сезиларли бузилишини кўрсатади. Агар миёда қон оқимини тўхтатиш билан бир вақтда кортексин ва сукцинасол юборилса миёда МДА (ўртача 30% га; $P < 0,05$) ва диен конъюгатлар (ўртача 35%; $P < 0,01$) концентрациясини ишончли пасайтиради.

Патогенетик асосланган терапия фонида ўткир ишемия ва реперфузиядан 24 соат ўтиб МДА ва ДК сезиларли пасайтиради ($p < 0,05$).

Тажриба хайвонларида глутатионредуктаза (ГР) ва супероксиддисмутаза (СОД) ферментларининг фаоллиги $1,92 \pm 0,12$ ва $0,20 \pm 0,16$ ед./мг/гни мос равишда ташкил этади. Миё ишемияси ва қон реперфузиясидан бир соат ўтиб унда ГР ўртача 35%га, СОД эса 6 мартага пасаяди. Реперфузиядан 24 соат ўтиб ГР фаоллиги – $0,58 \pm 0,09$ ед./мг/гни ташкил этиб паст бўлиб қолади, яъни назоратдаги хайвонларига нисбатан 3,3 марта кам. СОД фаоллиги $0,013 \pm 0,0015$ ед./мл/гни ташкил этади, бу интакт хайвонлар миқдорига нисбатан 4,3 марта кам.

Диссертациянинг «**Эпилепсияни комплекс даволашда нейропротекциянинг ахамияти натижалари**» деб номланган бешинчи бобида тадқиқотнинг нейропротекция ва эпилепсия имкониятларини баҳолаш вазифалари белгиланган.

Эпилепсияли беморлар (104 та киши) 2 гуруҳга бўлинишди:

1-гуруҳ 10мг дозада мушак ичига 10 кун давомида ҳар куни кортексин юбориш билан даволанган 50 нафар бемордан иборат бўлди.

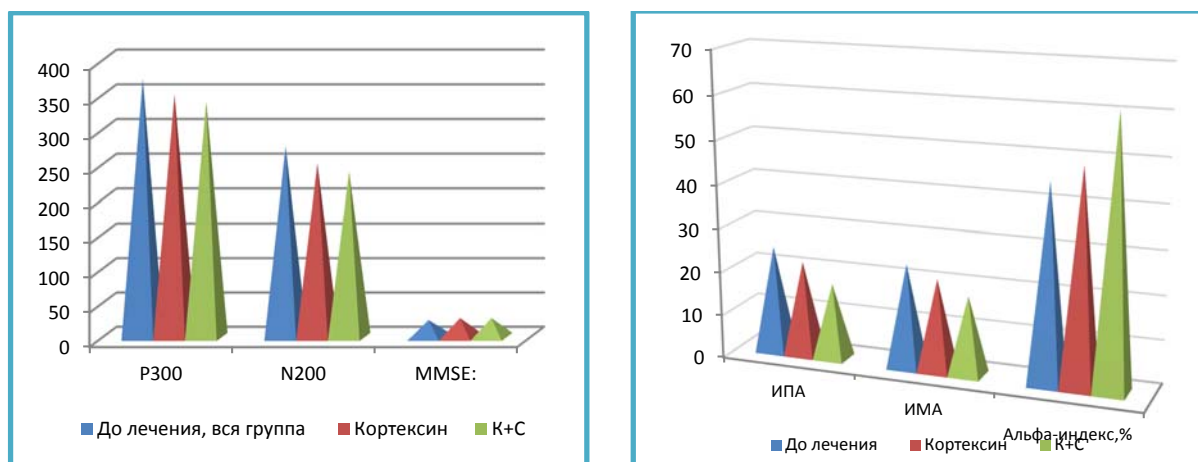
2 – гуруҳни ҳар куни 200.0 дозада сукцинасол инъекцияси вена ичига + кортексин 10мг дозада мушак ичига 10 кун давомида юбориб даволанган 54 нафар бемор ташкил этди.

Терапия самарадорлиги мезонлари сифатида, биз, MMSE сўровномаси, КЧП Р300, электроэнцефалографик кўрсаткичлари, хусусан, альфа-индекс,

секин фаоллик индекси ва пароксизмал фаоллик индексини танладик. Бу тадқиқотлар даволашгача ва олиб борилган терапия фониди 1 ойдан сўнг амалга оширилди. Натижалар жадвалда кўрсатилган.

ЭЭГ кузатуви натижалари терапия курсидан 1 ой ўтиб ЭЭГнинг дезорганизацияланган типлари частотасининг сезиларли пасайганини кўрсатди. Олинган натижалар 1 ва 2 диаграммаларда кўрсатилган.

Когнитив фаолиятни текшириш буйича бажарилган текширувлар диаграммада кўрсатилган: MMSE(1 гр - $27,50 \pm 1,04$; 2 гр - $28,71 \pm 1,15$; $p < 0,05$) ва КЧП по параметрам Р300 (1 гр - $350,61 \pm 7,74$; 2 гр - $340,29 \pm 6,77$ $p < 0,05$) в N200 (1 гр - $251,05 \pm 5,39$; 2 гр - $239,31 \pm 4,64$ $p < 0,05$). Бу кўрсаткичлар бўйича 2 гуруҳ беморларда ўзгариш яққол сезилган, олинган натижалар статистик ишончли бўлган.



Манба: муаллиф томонидан текширувлар натижалари асосида тузилган

Эпилепсияли беморларда нейропротектор терапия фониди ИПА (1 гр- $21,82 \pm 0,79$; 2 гр - $17,39 \pm 0,63$; $p < 0,05$) ва ИМАнинг ўртача кўрсаткичлари (1 гр - $21,19 \pm 0,70$; 2 гр - $18,10 \pm 0,53$; $p < 0,05$) га тенг бўлган, альфа индекс кўрсаткичлари бўйича эса (1 гр - $21,82 \pm 0,79$; 2 гр - $17,39 \pm 0,63$; $p < 0,05$) ни ташкил қилган. Олинган натижалардан кўриниб турибдики 2 гуруҳ беморларда юқоридаги кўрсаткичлар энг юқори натижа аниқланган, олинган натижалар статистик ишонли ($p < 0,05$).

Эпилепсияли беморларда шакли, тури ва тутқанокқа қарши қабул қилинаётган дорига боғлиқ бўлмаган нейропротектор терапия таъсири остида MMSE тести, КЧП Р300га кўра кўрсаткичларнинг ишончли яхшиланиши белгиланди ($p < 0,05$), бу кўрсаткичлар айниқса кортексин+сукцинасол фониди юқори натижаларни кўрсатди, олинган натижалар статистик ишончли бўлиб чиқди ($p < 0,05$).

Тадқиқотда дори воситалари билан даволашдан сўнг эпилепсияли беморлар қон тахлили текширилди. Назорат учун соғлом шахслар қон зардоби текширилди ($n=10$). Тадқиқот давомида эпилепсияли беморларда эркин радикал оксидланиш жараёнининг фаоллашуви белгиланди. Шу билан бирга дори воситалари билан ушбу кўрсаткичларни пасайтиришга эришдик. Шундай қилиб, малондиальдегид патологияли гуруҳда $40,56 \pm 4,57$ нмоль/мг

миқдорда ва даволашдан кейинги гуруҳда $25,25 \pm 3,85$ нмоль/мг оқсил миқдорда белгиланди. МДА миқдори назорат гуруҳида $12,96 \pm 1,83$ нмоль/мг ни ташкил этди.

Диен (КД) миқдори ДК миқдори соғлом шахсларда $15,6 \pm 1,27$ опт.зич.бир./мг бўлганда даволашгача бўлган гуруҳда $29,63 \pm 1,83$ опт.зич.бир./мг оқсил, даволашдан кейинги гуруҳда $14,85 \pm 0,67$ опт.зич.бир./мг ни ташкил этди.

Супероксиддисмутаза (СОД) миқдори ҳам фарқларга эга бўлган. Масалан, назорат (соғлом) гуруҳида унинг фаоллиги ўртача $3,81 \pm 0,52$ у.е./мг оқсил×мин.ни ташкил этди, эпилепсияли беморларнинг даволашгача бўлган гуруҳида СОД миқдори $2,02 \pm 0,11$ у.е./мг оқсил×мин.ташхисланди, даволашдан сўнг назорат кўрсаткичига – $3,5 \pm 0,28$ у.е./мг оқсил×мин га яқинлашди.

Эпилепсияли беморлар қони зардобиди глутатионредуктазанинг ўртача фаоллиги даволашгача $0,033 \pm 0,01$ мгМ/мг оқсил×мин.ни ташкил этди, бу ушбу кўрсаткичнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,1 марта юқорилигини кўрсатди ($0,03 \pm 0,01$ мкМ/мг оқсил×мин). Бироқ даволашдан сўнг фермент фаоллиги $0,05 \pm 0,01$ мкМ/мг оқсил×мин.гача ортди.

ХУЛОСАЛАР

«Эпилепсияни комплекс даволашда нейропротекциянинг аҳамияти» мавзусидаги диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Когнитив бузилишлар бирламчи ва иккиламчи генераллашган тутқаноқ хуружли беморлар гуруҳида, шунингдек, эпилепсиянинг симптоматик шакли бўлган беморларда кўпроқ бўлган. Бензонал билан узоқ вақт даволаш карбамазепин, вальпроат билан таққослаганда когнитив бузилишлар мураккаблашишининг мустақил омили ҳисобланади.

2. Эпилепсияли беморларда оксидатив стресс жараёнининг фаоллашуви ЛПО маҳсулотларини кўпайиши ва антиоксидант системанинг заифлашуви билан кечади. Бу бузилишлар касаллик ривожланиши, жараённинг тарқалиши ва когнитив танқислик ошишида ишончли ортиб боради.

3. Антиоксидант системанинг бузилиш даражаси ЭЭГдаги патологик ўзгаришлар билан чамбарчас боғлиқ. ЛПО/АОС маҳсулотлари қонда ошган сайин ЭЭГда биоэлектрик активликнинг диффуз дезорганизацияси ортади.

4. Эпилепсияли беморларда когнитив бузулиш иккиламчи характерга эга ва касалликнинг оғирлиги, қабул қилаётган тутқаноққа қарши дори воситаси ва организмнинг оксидатив баланси билан боғлиқ. Когнитив танқислигининг акс этган даражаси қонда ЛПО маҳсулотларининг ошишига боғлиқ.

5. Каламушларда ўтказилган тажрибада бош миянинг тажрибавий ишемияси ЛПО маҳсулотларининг кескин ортиши ва АОХ маҳсулотларининг пасайиши билан кузатилишини кўрсатди. Гипоксиянинг ўткир даврида нейропротекторларни юбориш синапслар ҳудудида

деструктив шикастланишлар даражасига коррекцияловчи таъсир кўрсатиши морфологик жиҳатдан асосланган.

6. Клиник-биокимёвий тадқиқот нейропротектор кортексин ва антиоксидант сукцинасолни қўллаш антиоксидант балансга ижобий таъсир кўрсатишини ва ижобий нейрофизиологик ҳамда клиник самара кузатилишини аниқлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

МАХМУДОВА ЗИЁДА ТАХИРОВНА

**РОЛЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.2.PhD/Tib601.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tipme.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель:	Гафуров Бахтияр Гафурович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Маджидова Якутхон Набиевна доктор медицинских наук, профессор Муратов Фахмитдин Хайритдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский институт

Защита состоится «___»_____2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail:info@tipme.uz)

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей за №____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51, Тел./Факс: (+99871) 268-17-44)

Автореферат диссертации разослан «___»_____2018 года.
(протокол рассылки №____ от «___»_____2018 г.).

Х.А.Акилов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Г.С. Рахимбаева

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировой практике когнитивные расстройства при эпилепсии наблюдаются у 50-60 % больных с данным диагнозом, что является одной из причин, приводящей их к социальной дезадаптации¹. Уровень заболеваемости в мире составляет от 40 до 70 на 100 000 человек, причем приблизительно у 33% пациентов наблюдается фармакорезистентная эпилепсия. Успех социальной и медицинской реабилитации пациентов с эпилепсией зависит от того, насколько быстро проводится диагностика и раннее начало адекватной антиэпилептической терапии. В связи с этим изучение и коррекция когнитивных нарушений является актуальным аспектом исследования в эпилептологии.

На сегодняшний день во многих странах мира проводится ряд исследований, направленных на повышение эффективности мероприятий по изучению когнитивной деятельности, её расстройств, а также раннего выявления, лечения и профилактики. За последнее десятилетие проблемы, связанные с клиническими симптомами, патогенезом, предикторами развития и факторами риска когнитивных нарушений при эпилепсии, остаются в центре внимания. Особое значение имеют научные исследования, направленные на улучшение когнитивной активности при эпилепсии, и своевременный правильный выбор современных антиэпилептической терапии.

К одному из пяти приоритетных направлений развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах относится совершенствование системы социальной защиты населения и охраны здоровья, повышение социально-политической активности граждан. Данное направление подразумевает «дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего, первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского обслуживания населения, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений»².

Из этого следует важность роли социальной защиты населения и внедрения передовых и проверенных методов профилактики и раннего выявления распространенных заболеваний, повышения качества медицинского обслуживания населения, предоставления им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Одним из основных направлений здравоохранения является укрепление здоровья населения, в частности, борьба с факторами, вызывающими когнитивные нарушения при эпилепсии, специализированная помощь пациентам с эпилепсией, дальнейшее развитие и совершенствование системы

¹Макаров А.Ю., 2000; Казаков А.Ю. 2003; Маслова Н.Н., 2003; Курбанова С.А., 2007; Gupta Y.K., 2006; Diaz-Arrastia R., 2009, Калинин В.В., 2004; Воронкова К.В., 2005; Brown S., 2002

²«О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» указ № УП-4947.

эффективного лечения, снижение заболеваемости и продление продолжительности жизни.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, может способствовать выполнению задач, указанных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 06.06.2017 г. № ПП-3039 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы управления и повышению профессиональной ответственности руководителей и специалистов за эффективность оказания первичной медико-санитарной помощи населению города Ташкента», Постановлении Кабинета министров Республики Узбекистан от 13.09.2017г. №718 «О дополнительных мерах по улучшению качества медицинских услуг, повышению ответственности за эффективность проводимых профилактических мероприятий в учреждениях первичной медико-санитарной помощи», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 01.08.2014 г. № ПП-2221 «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014 – 2018 годы», а также в прочих нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Различные взгляды на проблему когнитивного дефицита при эпилепсии, факторов, приводящих к когнитивным нарушениям, включая противоэпилептические препараты, форм и типов эпилепсии, продолжительности заболевания эпилепсией (Зенков Л.Р., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гафуров Б.Г., Шомансуров Ш.Ш. и др).

Во многих научных исследованиях указана роль антиоксидантной защиты при эпилепсии³. Но вместе с тем, недостаточно изучено влияние оксидативного стресса на когнитивную функцию у больных эпилепсией. Важным является значение антиоксидантной системы для нервных клеток при приступах эпилепсии и в промежутках между ними. Когнитивная дисфункция у пациентов с эпилепсией в Узбекистане отражена в ряде исследований отечественных ученых⁴.

Однако состояние антиоксидантной защиты организма недостаточно изучена⁵.

Несмотря на проведенные исследования, нет единого мнения о патогенезе когнитивных расстройств при эпилепсии и критериях диагностики.

³Никушин Е.В., 1991

⁴ Гафуров Б.Г. 2003; Шомансуров Ш.Ш.2006; Маджидова Я.Н. 2005; Рахимбаева Г.С. 2004;

⁵M.K. Pandey et al. 2013, Chen DLu, Rao 2012, Laurouble E, Tordo P. 2002.

Принимая во внимание вышесказанное, представляется важным разработка тактики лечения, прогнозирования, а также усовершенствование лечебных подходов, учитывая возможные факторы развития когнитивных нарушений при эпилепсии, патогенеза когнитивных расстройств, а также изменений оксидативного стресса при течении болезни.

Изучение влияния нейропептидных препаратов, в частности, на когнитивную функцию при эпилепсии является актуальным. В процессе эпилептического приступа появляется возможность изучения влияния различных факторов на когнитивную функцию и ее патогенетическую терапию. Диссертационное исследование было представлено с учетом отсутствия научных данных об окислительном стрессе и когнитивных нарушениях при эпилепсии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, в котором выполнена диссертация. Данное научное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей в рамках темы «Роль нейропротекции в лечении эпилепсии» (2013-2017 гг.).

Цель исследования: Анализ необходимости и разработка методологических подходов к нейропротекторной терапии в комплексном лечении эпилепсии.

Задачи исследования:

на основании комплексных клинических, психологических и нейрофизиологических исследований больных эпилепсией изучить влияние противосудорожной терапии (барбитурат, карбамазепин, вальпроат) на развитие когнитивных нарушений;

исследовать состояние оксидантно-антиоксидантных систем в крови больных эпилепсией и в ткани мозга при экспериментальной эпилепсии у крыс;

проанализировать тяжесть течения и степень когнитивного дефицита при эпилепсии в зависимости от состояния оксидативного баланса организма;

на основании клинических, нейрофизиологических и биохимических исследований изучить эффективность нейропротектора кортексина и антиоксиданта сукцинасола в комплексном лечении эпилепсии.

Объектом исследования были 104 больных эпилепсией, получавших лечение в Клинической больнице скорой медицинской помощи города Ташкента, а также лабораторные крысы, весом по 120-140 г, белого цвета, беспородные, особи мужского пола (n=30), контрольная группа (n=10), в рамках опытов на кафедре гистологии Ташкентского государственного стоматологического института.

Предмет исследования: продукты перекисное окисление липидов/антиоксидантная система (ПОЛ/АОС) в крови, клинические,

нейровизуальные, нейрофизиологические результаты (ЭЭГ, КВП Р300) больных с диагнозом эпилепсия, а также синаптоархитектоника головного мозга и антиоксидантная защита нервных клеток при экспериментальной острой гипоксии у крыс.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические данные, анамнез, нейрофизиологические, биохимические методы, методы морфологического, гистохимического исследования с использованием световой микроскопии, а также статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

на основе комплексных клинико-параклинических исследований впервые показано, что когнитивные нарушения при эпилепсии имеют органическую основу и носят вторичный характер, это связано с влиянием противосудорожной терапии и вторичным органически-гипоксическим изменением мозга, вследствие частых генерализованных судорожных припадков;

доказана высокая степень нарушения антиоксидантной защиты у больных, принимавших антиконвульсанты бензоналовой группы, а также с более чем пятилетним сроком заболевания в анамнезе, симптоматической эпилепсией и с генерализованными судорожными припадками;

доказан соответствующий рост количества продуктов АОС при высоком показателе альфа индекса, рост содержания продуктов ПОЛ в крови при высоком показателе индекса пароксизмальной активности в электроэнцефалограмме у больных с эпилепсией;

был доказан высокий уровень воздействия продуктов ПОЛ/АОС на когнитивную функцию, наряду с действием противосудорожных препаратов и типов припадков, являющимся одним из факторов, приводящих к недостаточности когнитивной функции у больных с эпилепсией;

на фоне экспериментальной острой гипоксии мозга усовершенствована нейропротекторная терапия на основе устранения состояния, связанного с повышением количества продуктов ПОЛ в нервных клетках, и с увеличением количества синапсов, подверженных деструкции в участках головного мозга чувствительных к ишемии, путём восстановления мембраны синапсов и антиоксидантной системы.

Практические результаты исследования:

выявлена необходимость использования различных взаимодополняющих методов диагностики степени когнитивных расстройств при эпилепсии, а также использования КВП Р300 для определения уровня когнитивных расстройств;

обоснована дополнительная информативность о расстройстве когнитивной деятельности в результате проведенных постоянных электроэнцефалографических и КВП Р300 обследований в динамике;

доказана профилактика эпилептической энцефалопатии и когнитивной недостаточности путем постоянного определения уровня продуктов

ПОЛ/АОС в крови и их устранения с помощью патогенетической обоснованной терапии;

определена существенная эффективность восстановления когнитивной деятельности при эпилепсии с помощью применения патогенетически обоснованной терапии, т.е. пептидергического препарата (кортексин) и антиоксидантного препарата (сукцинасол);

определена эффективность положительной динамики клинических и нейрофизиологических показателей при использовании предложенной патогенетической обоснованной терапии при эпилепсии.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью проведенных проверок, достаточностью количества больных, а также применёнными взаимодополняющими морфолого-микроскопическими и гистохимическими проверками, достаточностью количества исследуемых животных, обработкой статистическими методами исследования синаптоархитетонических изменений при острой гипоксии, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями. Выводы и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что анализ выявил взаимосвязь между степенью нарушений антиоксидантной защиты и выражением когнитивных расстройств. Исследование дало возможность в дальнейшем разработать эффективный подход к лечению и профилактике, учитывая когнитивный дефицит при эпилепсии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что применение на практике предложенных нейропротекторов и антиоксидантов служит своевременному диагностированию и лечению когнитивного дефицита, а также разработке новых подходов предупреждения развития припадков.

Внедрение результатов исследования.

Оформлены и утверждены методические рекомендации «Применение лекарственного средства Сукцинасол при комплексном лечении эпилепсии» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 6 января 2018 г. №8н-д/1). В данных методических рекомендациях обоснованно то, что у больных с диагнозом эпилепсия нарушение антиоксидантной защиты является одной из причин когнитивных расстройств. Также методические рекомендации послужили основой разработки мер по восстановлению и профилактике когнитивной деятельности.

Полученные результаты научной диссертации относительно причин возникновения когнитивных расстройств, противоэпилептических препаратов, форм эпилепсии, припадков, оксидативных стрессов, а также

предупреждения когнитивного дефицита при помощи нейропротекторных и антиоксидантных средств, были внедрены в практику здравоохранения, в частности, Городскую клиническую больницу №1 им. Ибн Сины г. Ташкента и семейную поликлинику №54 (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 2 марта 2018 г. №8н-д/34). Внедрение результатов исследовательской работы служит основой для разработки методов ранней диагностики и прогнозирования, что повышает эффективность предупреждения, лечения и устранения когнитивных расстройств у больных эпилепсией.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, результатов собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 98 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 об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эпилепсия и когнитивные нарушения**» приводится подробный обзор литературы, в котором отражены современные представления о патогенезе, факторах риска и клинических особенностях когнитивных нарушений при эпилепсии. Приведены научно обоснованные данные когнитивного дефицита у больных эпилепсией.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» было обследовано 104 больных эпилепсией в возрасте от 21 до 50 лет, которые находились на стационарном лечении. Средний возраст обследуемых больных составил $32,0 \pm 9,3$ лет. Исследуемые являлись либо первичными пациентами, либо уже находящимися под наблюдением сотрудников кафедры неврологии ТашИУВ и неврологов Городской Клинической больницы скорой помощи в период 2013 - 2017 гг.

Клиническое исследование обследуемых больных включало опрос больного и сбор анамнестических данных, исследование соматического и

неврологического статуса по общепринятой схеме. Большое внимание уделялось правильному сбору анамнестических данных: сроки появления первого судорожного припадка, возраст на момент постановки диагноза, анамнез заболевания, эффективность противосудорожной терапии. Анализ полученных данных проводился с учётом клинической формы эпилепсии и эпилептических припадков, давности заболевания, фармакологических групп принимаемых препаратов.

Проведено исследование электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и когнитивный вызванный потенциал (КВП) P300. Оценка проводилась путем вычисления альфа-индекса, индекса пароксизмальной активности (ИПА) - число пароксизмальных элементов, и индекса медленно-волновой активности (ИМА).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных⁶

Характеристика заболевания, лечение	Число обследованных	
	абс	%
Форма эпилепсии:		
симптоматическая	75	72,1%
идиопатическая	29	38,7%
Давность заболевания:		
до 1 года	24	23,07%
1-5 лет	39	37,5%
свыше 5 лет	41	42,3%
Вид припадков:		
генерализованные	45	43,2%
вторично-генерализованные	20	19,2%
парциальные	39	52%
Монотерапия АЭП:		
вальпроевая кислота	47	45,1%
карбамазепин	35	33,6%
бензонал	22	21,1%

Метод исследования когнитивного вызванного потенциала P300 является методом изучения ответной реакции головного мозга на подачу в случайной последовательности серии двух сигналов, подразделяющихся на незначимые и значимые. Оценка когнитивных нарушений (КН) определялась по параметрам P300 и N200, удлинения которого выявляется выраженностью КН.

Всем обследованным проводили нейропсихологическое тестирование: краткая шкала оценки психического статуса – MMSE. Оценку ответов производили по следующим критериям: общее количество баллов 30. Критерии оценки MMSE: 30 – максимальная оценка, 27–25 – умеренные

⁶ Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

когнитивные расстройства, 24 и менее баллов – выраженные когнитивные расстройства.

В параграфе **«Определение активности свободного радикала окисления и антиоксидантной защиты»** регистрировались изменения таких показателей окислительной активности, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК). Антиокислительные свойства сыворотки крови оценивались путем определения активности глутатионредуктазы (ГР) и супероксиддисмутазы (СОД). Определение содержания МДА и ДК осуществлялось по методике, описанной И.Д. Стальной и Т.Г.Гаришвилли. Активность СОД определяли по методу Матюшина.

В **экспериментальной** части работы приведено описание характера эксперимента, методов исследования (световая и электронная микроскопия, гистохимия, морфометрия). Исследование выполнено на кафедре гистологии и медицинской биологии ТГСИ. Ишемию головного мозга моделировали пережатием общих сонных артерий. Крысы самцы массой 120-140 г под легким эфирным наркозом фиксировались на специальном операционном столике; затем производили разрез кожи по передней поверхности шеи. Обе сонные артерии пережимались на 20 минут с помощью резиновых бранш иглодержателей. После снятия зажимов с сонных артерий кровотоки восстанавливались. Крысы (n=30), разделены на 3 группы: I гр. (n=10) после острой ишемии внутрибрюшинно введено 2,0 мл раствора, содержащего кортексин в дозе 1 мг/кг; II гр. (n=10) контроль, внутрибрюшинно введено 2,0 мл физиологического раствора; III гр. (n=10) внутрибрюшинно введено 2,0 мл сукцинасола содержащего 1 мг сукцинасола. Ультрамикроскопически через 1,3,7 суток после острой ишемии определяли общую плотность терминалей.

В третьей главе диссертации **«Клиническо-нейрофизиологические показатели и состояние когнитивной сферы при эпилепсии»** изучены выраженность КН по нейрофизиологическим показателям, по опроснику и по изменению антиоксидантной системы в зависимости от принимаемой терапии, от формы эпилепсии и от вида припадков. Было подобраны группы получавших указанные препараты с максимальной эффективностью проводимой терапии. То есть в клиническом отношении все три группы были примерно одинаковыми по эффективности проводимой терапии. Средняя частота припадков у всех больных колебалась от 2-3 до 6-8 в год. Следовательно, это были припадки, которые оценивались как редкие и припадки средней частоты.

По данным теста Mini-Mental State Examination (MMSE) более выраженное влияние на когнитивную функцию оказывает Бензонал, а наименьшее влияние оказывал Депакин. Анализ по субтестам MMSE показал, что особо выраженное влияние лечение оказывает на когнитивную функцию, таких составляющих как ориентировка в пространстве и память. Эти данные получили подтверждение при объективном

нейрофизиологическом анализе когнитивного вызванного потенциала (КВП) P300. Удлинение латентности было более выражено на фоне лечения бензоналом. Причем сравнение с группой депакина разница оказалась достоверна. Эта же тенденция выявлена по параметрам N200, отражающим быстроту восприятия и дифференциацию.

Сопоставление когнитивных показателей у больных с учетом клинической формы эпилепсии и от вида судорожных припадков показывает, что при генерализованные припадки (ГП) по сравнению с парциальные припадки (ПП) достоверно хуже показатели по шкале MMSE, особенно это касается такой составляющей как память. Анализ нейрофизиологических параметров по вызванным потенциалам выявил более значимые различия по этим группам. Эти различия оказались статистически достоверными. Как между сравниваемыми группами больных эпилепсией, а так же между каждыми из этих групп, и средними показателями у всех больных. Это подтверждает известные данные о большей негативной роли ГП на когнитивную функцию в целом, особенно на такие составляющие, как память, восприятие и внимание.

Таблица 2

Клинико-нейрофизиологическая характеристика когнитивных функций у больных эпилепсией⁷

Клинические Группы	MMSE(баллы)	N200 (мс)	P300 (мс)
Контрольная группа(здоровые)	29,08±0,86	224,13±8,52	319,55±7,02
Общая группа больных эпилепсией	25,39±0,78	276,06±5,72	376,36±9,74
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Принимаемый препарат			
1)Вальпроат	26,78±0,75	255,57±3,19	349,56±4,29
2)Карбамазепин	25,39±0,86	282,12±5,78	381,31±8,61
3)Барбитурат	23,41±0,84	290,50±8,62	388,56±14,76
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,05	<0,001
Давность заболевания			
1)До 1 года	27,07±0,58	251,08±4,09	352,66±5,19
2)1-5 лет	25,08±0,9	278,19±4,80	379,73±7,28
3)свыше 5 лет	23,08±0,76	291,42±7,28	390,28±12,55
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,001	<0,001
Форма эпилепсии			
Идиопатическая	26,08±1,12	268,09±7,44	353,14±9,90
Симптоматическая	24,49±0,57	284,07±4,94	393,11±6,09
P	< 0,05	< 0,05	< 0,001
Вид припадков			
Генерализованные	23,80±0,54	285,70±7,10	388,26±9,0
Парциальные	26,29±0,93	266,71±8,52	357,89±11,74
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

⁷ Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

Результаты анализа состояния когнитивной функции при симптоматической (СЭ) и идиопатической эпилепсией (ИЭ) выявили тенденции к большей сохранности когнитивных функций у больных с ИЭ, как по тесту ММСЕ, так и по нейрофизиологическим параметрам.

Сопоставление ЭЭГ показателей, в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений выявлено, что при приблизительно одинаковой средней частоте припадков ИПА и ИМА достоверно ($p \leq 0,05$) в большей степени регрессирует на фоне лечения карбамазепином и особенно вальпроатом.

Эффективность лечения противосудорожной терапией можно прогнозировать по данным ЭЭГ на фоне лечения карбамазепина и в особенности вальпроата. То есть эффективность лечения совпадает с регрессом патологических изменений на ЭЭГ. В то время как при лечении бензоналом по эффективности течения межприступного периода по данным ЭЭГ судить трудно.

Оценка динамики нормального альфа ритма так же подтверждает полученные данные, свидетельствуя о том, что альфа ритм на фоне лечения оказывает более сохранное состояние в группе карбамазепина и особенно в группе больных, принимавших вальпроат.

Таблица 3

ЭЭГ показатели у больных эпилепсией⁸

Клинические группы	Индекс альфа волн	ИПА	ИМА
Контрольная группа (здоровые)	60,6±0,64	-	18,6±1,02
Общая группа больных эпилепсией	42,4±1,02	29,7±1,74	30,06±2,4
P	< 0,001	-	< 0,001
Принимаемый препарат			
1)Вальпроат	53,01±1,58	25,29±0,98	26,50±1,22
2)Карбамазепин	41,99±1,48	28,09±1,45	29,50±1,14
3)Барбитурат	34,01±1,33	35,80±1,05	35,61±2,12
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,05	<0,001
Давность заболевания			
1)До 1 года	27,07±0,58	25,6±0,09	27,1±1,3
2)1-5 лет	25,08±0,9	28,59±1,1	30,06±1,24
3)свыше 5 лет	23,08±0,76	31,1±1,2	34,1±1,5
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,001	<0,001	<0,001
Форма эпилепсии			
Идиопатическая	45,00±1,93	26,51±1,19	27,39±1,54
Симптоматическая	36,00±1,01	31,59±0,83	33,29±1,05
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Вид припадков			
Генерализованные	37,01±1,11	32,19±0,80	33,40±1,04
Парциальные	51,01±1,89	26,10±1,14	27,70±1,10
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

⁸ Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

Оценка ЭЭГ показателей в зависимости от клинической формы эпилепсии и эпилептических припадков в целом показывает, что у идиопатической формы эпилепсии по сравнению с симптоматической формой эпилепсии регресс эпилептических элементов более выражен с достоверными различиями по сравнению с СЭ. При ИЭ в большей степени сохранен нормальный альфа ритм также с достоверными различиями. Эти данные совпадают с результатами исследования КФ и свидетельствуют о меньшей степени дезорганизации мозговой деятельности при ИЭ форме эпилепсии.

И, наконец, вполне ожидаемые результаты, полученные нами данными при сопоставлении ЭЭГ показателей больных с парциальными припадками и генерализованными припадками. Результаты показывают, что в группе генерализованных припадков в эпилептических графах элементы преобладают, в группе с парциальными припадками более сохранен нормальный альфа ритм. Следовательно, дезорганизация мозговой деятельности преобладает при ГП, что так же совпадает с данными исследованиями КФ, показывающие более выраженные нарушения в группе с ГП.

Определение активности свободного радикала окисления и антиоксидантной защиты у пациентов в зависимости от формы эпилепсии, от вида припадков и от вида принимаемых противосудорожных препаратов показало следующие результаты.

Как видно из таблицы, результаты сравнения данных контрольной группы с основной группой больных эпилепсией показали, что в целом по всем исследованным параметрам между здоровыми и больными эпилепсией имеются достоверные различия.

Одной из важных задач нашего исследования является изучение нарушения регуляции системы ПОЛ/АОС у больных принимающих три основных группы препаратов - вальпроаты, карбамазепин и барбитураты. Как видно из представленных данных, в целом имеется ряд достоверных различий между сравниваемыми группами. Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, которых лечили барбитуратами (бензонал) имеет место четкая тенденция к увеличению конечных продуктов ПОЛ, и снижению АОС. Что касается различий между группами, получавшими вальпроат и карбамазепин, как у больных принимавших ВК, так и КБЗ нарушения системы ПОЛ/АОС менее выражены.

Далее мы сопоставили результаты исследования нарушения антиоксидантной защиты у больных эпилепсией в зависимости от длительности заболевания, разделив при этом всех больных на три группы: с давностью до одного года, от одного года до пяти лет и свыше пяти лет. Как видно из таблицы, выраженность нарушений системы ПОЛ/АОС нарастает по мере увеличения длительности заболевания. При этом отмечено, что у пациентов с длительностью заболевания свыше пяти лет имеются

достоверные различия по сравнению с группой с длительностью заболевания до одного года. Вместе с тем, выраженные высоко достоверные различия, нами выявлены между группами пациентов с длительностью заболевания до одного года и свыше пяти лет.

Таблица 4

Определение активности свободного радикала окисления и антиоксидантной защиты у пациентов с эпилепсией⁹

Клиническиегруппы	МДА	Диеновые коньюгаты	СОД	ГР
Контрольная группа	12,96±1,83	15,6±1,27	3,81±0,52	0,03±0,01
Принимаемый препарат				
1)Вальпроат	35,48±3,5	17,85±0,7	2,02±0,11	0,026±0,03
2)Карбамазепин	38,2±2,67	25,47±0,54	1,08±0,14	0,013±0,05
3)Барбитурат	42,7±3,27	33,35±0,35	0,02±0,5	0,0040±0,001
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P1-3	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Давностьзаболевания				
1)До 1 года	25,48±2,1	19,53±0,48	2,02±0,8	0,018±0,01
2)1-5 лет	36,2±3,68	26,85±0,38	1,06±0,4	0,0021±0,01
3)свыше 5 лет	40,7±3,28	33,82±0,7	0,9±0,05	0,001±0,01
P1-2	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05
P2-3	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
P1-3	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
Вид припадков				
Генерализованные	38,16±2,5	25,65±0,42	1,01±0,16	0,007±0,005
Парциальные	29,62±2,74	19,85±0,58	2,03±0,08	0,017±0,0035
P	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Форма эпилепсии				
Идиопатическая	25,23±1,85	24,41±0,77	2,01±0,16	0,011±0,002
Симптоматическая	28,92±2,63	26,5±0,79	1,04±0,08	0,0072±0,0045
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

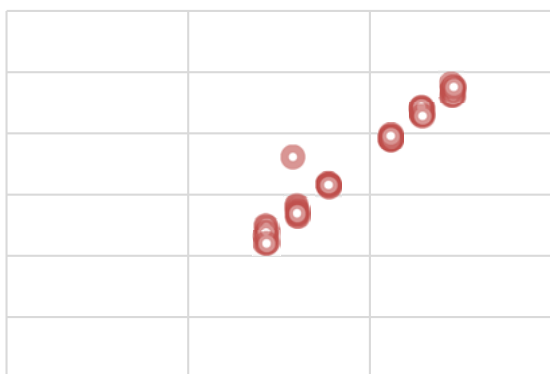
Далее мы сопоставили исследованные параметры между группами больных с идиопатической и симптоматической формами эпилепсии. При этом выявлено, что увеличение конечных продуктов ПОЛ достоверно выше у больных с симптоматической формой эпилепсии.

И наконец, нами был проведен сравнительный анализ групп больных генерализованной и парциальной формами припадков. В нашем исследовании выявлено существенное достоверное увеличение продуктов ПОЛ и уменьшение АОС в группе больных с генерализованными формами припадка.

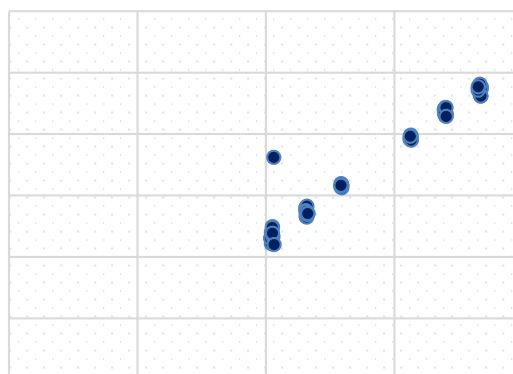
С целью определения взаимоотношения между выраженностью когнитивных нарушений и нарушением антиоксидантной системы был произведен корреляционный анализ между показателями ПОЛ и КВП P300, N 200.

⁹ Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

Корреляция между P300 и ПОЛ
(коэф.кор.: 0,96)



Корреляция между N200 и ПОЛ
(коэф.кор.: 0,97)



Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

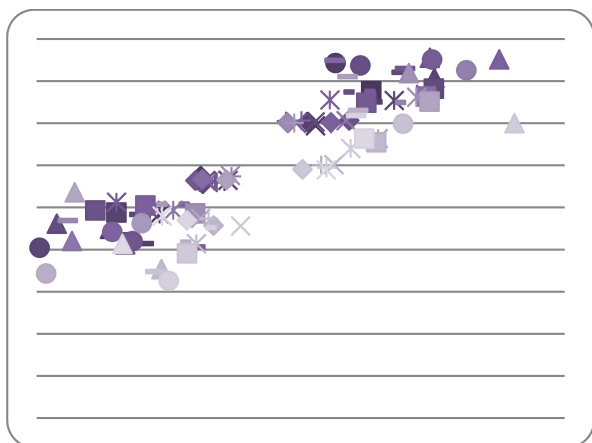
Как видно из рисунка, высокая положительная корреляционная связь выявлена между выраженностью нарушения антиоксидантной защиты и выраженностью когнитивной дисфункции. Из полученных данных можно сделать вывод, что на когнитивную функцию, возможно, влияет окислительный стресс.

Далее, для определения влияния антиоксидантной системы на изменения ЭЭГ показателей, нами был произведен корреляционный анализ между системой ПОЛ/АОС и ЭЭГ показателями. В результате анализа выявлена положительная корреляционная связь между этими показателями.

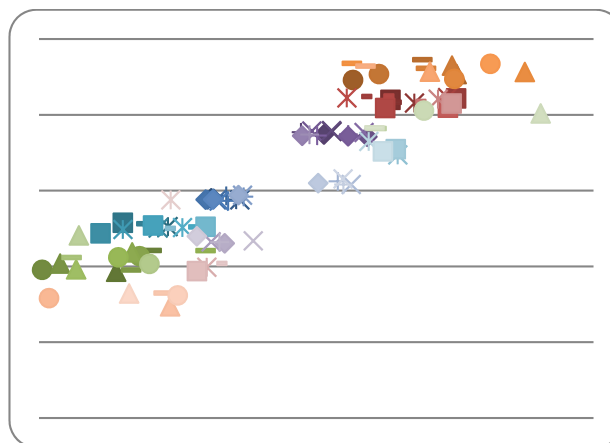
Из представленных данных можно сделать вывод, что увеличение продуктов ПОЛ при уменьшении продуктов АОС оказывает влияние на нейрофизиологическое состояние головного мозга, а также повышает ИПА и ИМА.

Корреляция между ЭЭГ показателями и продуктами ПОЛ

Корреляция между ИПА и ПОЛ
(коф.кор.: 0,89)



Корреляция между ИМА и ПОЛ
(коф.кор.: 0,90)



Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

Нейропротекция при эпилепсии необходима, но она должна быть дифференцирована. В частности, в центре внимания должны быть две главных цели: 1 - это борьба с гипервозбудимостью глутаматных рецепторов и, следовательно, блокированием процесса глутаматокальцевых эксайтотоксичности; 2. Борьба со следующим этапом этого процесса, то есть с системой перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для решения двух задач нами апробированы препарат кортексин и отечественный препарат сукцинасол, содержащий янтарную кислоту-активный антиоксидант.

В четвертой главе диссертации «**Экспериментальные обоснования необходимости и эффективности нейропротекции при эпилепсии**» у животных I и II гр. В динамике постишемического периода наиболее выраженное синаптоархитектонике I слоя коры большого мозга установлены в 1-7 сутки. Через 7 суток в I гр. доля деструктивно измененных нервных терминалей на 18,3% меньше ($p < 0,01$), чем во II гр. Общая плотность межнейронных контактов в I гр. на 16,2% больше чем II гр. Нейропротективное влияние кортексина установлено и при изучении мелких, средних и крупных контактов: через неделю содержание мелких и средних на 21,8% ($p < 0,01$) больше, чем крупных. Аналогичное соотношение отмечено при большем их содержании и у животных без ишемии. Во II гр. Животных доля мелких, средних и крупных контактов в области синапсов крайне вариабельно и поэтому достоверных различий не установлено. ПОТ, сохраняя межнейронные синапсы, состояние терминалей структурный гомеостаз межнейронных сетей, способствует восстановлению и нормализации деятельности головного мозга.

При определении системы ПОЛ/АОС в зоне гипоксии у контрольных животных, значения МДА и диеновых конъюгатов составляют соответственно $3,43 \pm 0,34$ ммоль/л/г, $2,20 \pm 4,046$ ммоль/л/г, то есть через 1 час после острой ишемии и реперфузии мозга каждый из них возрастает соответственно в 3,5, 2 и 1,3 раза ($p < 0,05$). Спустя 1 сутки концентрация МДА и диеновых конъюгатов в нервных клетках крыс становится еще больше и возрастает соответственно в 7,3 и 1,5 раза в среднем. В динамике эксперимента выраженное в разной степени повышение продуктов ПОЛ свидетельствует о существенном нарушении структур и метаболизма в ишемизированном мозге. Патогенетически обоснованная терапия данного состояния кортексином и сукциназолом достоверно снижает концентрацию МДА (на 30% в среднем; $P < 0,05$) и диеновых конъюгатов (на 35% в среднем; $P < 0,01$).

Через 24 часа после острой ишемии и реперфузии введения кортексина и сукцинасола сразу после снятия зажима и восстановления кровотока в мозге существенно снижается МДА и ДК.

Таким образом, в динамике опыта наблюдается увеличение продуктов ПОЛ. Однократное введение кортексина и сукцинасола снижает концентрацию МДА и диеновых конъюгатов.

У контрольных животных активность ферментов глутатионовой системы – глутатионредуктаза (ГР) и супероксиддисмутаза (СОД) составляет соответственно $1,92 \pm 0,12$ и $0,20 \pm 0,16$ ед./мг/г. Через 1 час после ишемии мозга и восстановления кровотока в нем ГР снижается в среднем на 35%, а СОД в 6 раз, т.е. ферменты снижаются, но по-разному реагируют на ишемию и токсические вещества, поступающие в кровоток при реперфузии. Через 1 сутки после начала эксперимента ГР увеличивается в среднем в 4 раза, а СОД возрастает почти в 2 раза по сравнению с 1 часом опыта, но, по-прежнему, в 3,3 раза в среднем меньше, чем у контрольных животных.

Через 24 часа после реперфузии активность ГР остается низкой – $0,58 \pm 0,09$ ед./мг/г, т.е. в 3,3 раза меньше, чем у контрольных животных. Активность СОД составляет $0,013 \pm 0,015$ ед./мл/г, что в 4,3 раза меньше его уровня у интактных животных. Если в аналогичном опыте проанализировать влияние ПОТ, то через сутки активность обоих изучаемых ферментов становится заметно больше. Повышение активности ферментов глутатионовой системы и СОД подавляет концентрацию продуктов ПОЛ.

В пятой главе диссертации **«Результаты комплексной терапии эпилепсии с включением нейропротекторной терапии»** поставлена цель – исследовать динамику когнитивного дефицита у больных с эпилепсией на фоне добавления в комплексную терапию препаратов – кортексина и отечественного препарата сукцинасола. Обоснованием отбора больных для этого исследования были полученные в предыдущей главе данные по исследованию когнитивных функций у больных с эпилепсией, в зависимости от принимаемых противосудорожных препаратов, от вида припадков и от формы эпилепсии, а также изменения в крови больных системы антиоксидантной защиты.

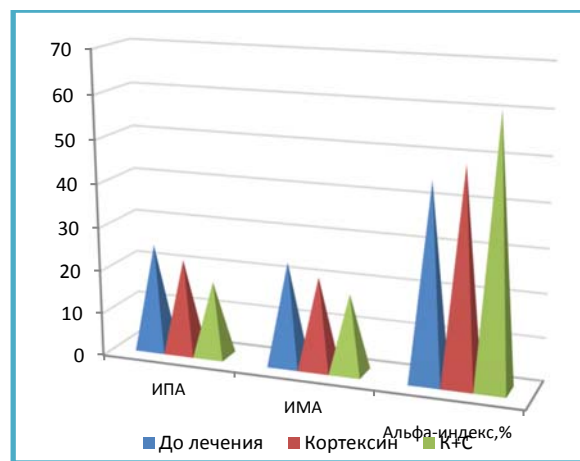
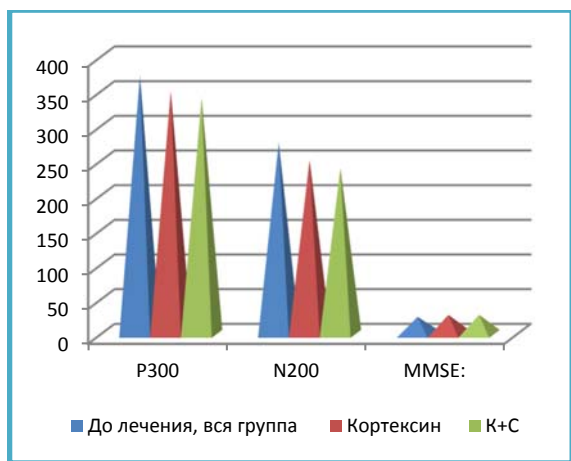
Больные с эпилепсией (104 человека) были разделены на 2 группы:

I группа была составлена из 50-х больных, которым был проведен курс лечения Кортексином в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней;

II группа состояла из 54 больных, которым были назначены инъекции Сукцинасола в дозе 200.0 внутривенно ежедневно + Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней.

В качестве критериев эффективности терапии мы избрали опросник MMSE, КВП Р300, электроэнцефалографические показатели, в частности, альфа-индекс, индекс медленной активности и пароксизмальной активности. А также показатели МДА, КД, ГР, СОД.

Результаты ЭЭГ наблюдения через 1 месяц после курса терапии представлены на диаграммах 1 и 2.



Источник: составлено автором на основе полученных в результате исследований данных

Как видно из диаграммы 1, после проведенной терапии с применением кортексина (1 группа) и кортексин+сукцинасол (2 группа) у больных эпилепсией наблюдались улучшения по показателям теста MMSE (1 гр- $27,50 \pm 1,04$; 2 гр- $28,71 \pm 1,15$; $p < 0,05$) и КВП по параметрам P300 (1 гр- $350,61 \pm 7,74$; 2 гр - $340,29 \pm 6,77$; $p < 0,05$) и N200 (1 гр- $251,05 \pm 5,39$; 2 гр- $239,31 \pm 4,64$ $p < 0,05$), сокращение латентного периода которого достоверно больше преобладало в группе больных, получавших Кортексин+Сукцинасол.

Диаграмма 2 отражает сопоставление таких параметров, как ИПА (1 гр - $21,82 \pm 0,79$; 2 гр - $17,39 \pm 0,63$; $p < 0,05$), ИМА (1 гр - $21,19 \pm 0,70$; 2 гр - $18,10 \pm 0,53$; $p < 0,05$) и альфа индекс (1 гр - $21,82 \pm 0,79$; 2 гр - $17,39 \pm 0,63$; $p < 0,05$). Проведенные эксперименты так же выявили статистически достоверный регресс эпилептиформной активности более выраженный во второй группе, по сравнению с первой.

В исследовании использовалась сыворотка крови больных эпилепсией после лечения препаратом. Контролем служили сыворотки здоровых людей. В ходе исследование нами было установлено, что у больных эпилепсией отмечается активизация процессов свободно-радикального окисления. В то же время действие препарата приводило к снижению данных показателей. Малоновыйдиальдегид определялся на уровне $40,56 \pm 4,57$ нмоль/мг в группе с патологией до лечения и $25,25 \pm 3,85$ нмоль/мг белка в группе после лечения. Содержание МДА в контрольной группе составило $12,96 \pm 1,83$ нмоль/мг. Содержание диеновых (КД) в группе до лечения составило $29,63 \pm 1,83$ ед.опт.плот/мг белка, после лечения $14,85 \pm 0,67$ ед.опт.плот/мг при уровне ДК у здоровых людей $15,6 \pm 1,27$ ед.опт.плот/мг. Уровень супероксиддисмутазы (СОД) также имел различия. Так, в контрольной группе (здоровые) активность данного показателя составляла в среднем $3,81 \pm 0,52$ у.е./мг белка×мин, в группе с эпилепсией до лечения уровень СОД диагностировался $2,02 \pm 0,11$ у.е./мг белка×мин, а после лечения приблизился к контрольному значению $3,5 \pm 0,28$ у.е./мг белка×мин. Средняя активность глутатионредуктазы в сыворотке крови больных эпилепсией до

лечения составила $0,033 \pm 0,01$ мкМ/мг белка×мин, что оказалось в 1,1 раза выше данного показателя по сравнению с контрольной группы ($0,03 \pm 0,01$ мкМ/мг белка×мин). Однако после лечения активность фермента возросла до $0,05 \pm 0,01$ мкМ/мг белка×мин.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что у пациентов с эпилепсией после проведения курса лечения препаратом кортексин и сукцинасол происходит частичное восстановление показателей свободно-радикального окисления. А это, в свою очередь, улучшает нейрофизиологические и когнитивные показатели. Полученные данные свидетельствуют о необходимости осуществления терапии, приводящей процессы свободно-радикального окисления к нормальным показателям.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Роль нейропротекции в комплексном лечении эпилепсии» сформулированы следующие выводы:

1. Когнитивные нарушения достоверно преобладают в группе больных эпилепсией с первично- и вторично- генерализованными припадками, а также и у больных с симптоматической формой эпилепсии. Длительная терапия Бензоналом является независимым фактором риска в углублении когнитивных нарушений, по сравнению с Карбамазепином и Вальпроатом.

2. При эпилепсии активизируются процессы оксидативного стресса с увеличением продуктов ПОЛ и ослаблением антиоксидантной системы (АОС). Эти нарушения достоверно нарастают по мере прогрессирования болезни, генерализации процесса, нарастанием когнитивного дефицита.

3. Степень выраженности нарушений антиоксидантной защиты тесно коррелирует с патологическими изменениями в ЭЭГ. По мере прогрессирования антиоксидантных нарушений нарастает диффузная дезорганизация биоэлектрической активности мозга.

4. Обнаружена тесная связь между выраженностью КН и степенью выраженности нарушений со стороны антиоксидантной защиты. Степень выраженности когнитивного дефицита зависит от увеличения продуктов ПОЛ в крови. Когнитивные нарушения при эпилепсии имеет вторичный характер и связаны с тяжестью клиники, характером противосудорожной терапии и нарушением оксидативного баланса организма.

5. В эксперименте на крысах показано, что экспериментальная ишемия головного мозга сопровождается резким усилением продуктов ПОЛ и снижением продуктов АОС. На этом фоне нейропротектор кортексин и антиоксидантная защита сукциназолом сопровождается не только нормализацией оксидативного баланса, но и наблюдается тенденция к восстановлению ишемических морфологических нарушений головного мозга.

6. Клинико-биохимические исследования выявляют, что применение нейропротектора кортексина и антиоксиданта сукцинасол положительно влияет на антиоксидантный баланс и сопровождается положительным когнитивным нейрофизиологическим и клиническим эффектом.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.31.01 AT TASHKENT
INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

MAKHMUDOVA ZIYODA TAKHIROVNA

**THE ROLE OF NEUROPROTECTION IN THE COMPLEX TREATMENT
OF EPILEPSY**

14.00.13 - Neurology

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

TASHKENT – 2018

The theme of the doctor of philosophy (PhD) in medicine was registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.2.PhD/Tib601.

The doctoral (PhD) dissertation has been prepared at the Tashkent institute of postgraduate medical education.

Abstract of dissertation in two languages (Uzbek, Russian and English) is placed on the web page of Scientific Council (www.tipme.uz) and in information-educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific leader: **Gafurov Bakhtiyar Gafurovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Madjidova Yakutkhon Nabiyevna**
Doctor of medical sciences, professor

Muratov Fakhmitdin Khayritdinovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Samarkand State Medical Institute**

Defense will be held «__» _____ 2018, at ____ hours at the meeting of Scientific Council DSc27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent institute of postgraduate medical education (Address: 100007, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel/fax: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent institute of postgraduate medical education (registered № ____). Address: 100007, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel/fax: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2018 year.
(mailing report № ____ « ____ » _____ 2018 year).

Kh.A. Akilov
Chairman of scientific council for the award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

N.N. Ubaydullayeva
Scientific secretary of scientific council on the award of a scientific degree, candidate of medical sciences, docent

G.S.Rakhimbayeva
Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research: The analysis of the necessity and development of the methodological approaches to the neuroprotection in the combined antiepileptic therapy.

The tasks of the research are:

on the basis of complex clinical, psychological and neurophysiological studies of epilepsy patients, to study the effect of anticonvulsant therapy (barbiturate, carbamazepine, valproate) on the development of cognitive impairment;

to study the state of oxidant-antioxidant systems in the blood of epilepsy patients and in brain tissue in experimental epilepsy in rats;

analyze the severity of the course and the degree of cognitive deficits in epilepsy, depending on the state of the body's oxidative balance;

on the basis of clinical, neurophysiological and biochemical studies, to study the effectiveness of the neuroprotector cortexin and the antioxidant succinazole in the complex treatment of epilepsy.

The object of the research: (a) One hundred four patients with epilepsy receiving the therapy at the Clinical Hospital of Emergency Medicine of the Tashkent City, and (b) the white, outbred male laboratory rats weighing 120-140 grams, discriminated into experimental and control groups (n=30 and n=10 respectively), in the frames of the experimental part of the study at the Department of Histology of Tashkent State Dental Institute.

Scientific novelty of the research:

On the basis of comprehensive clinical and paraclinical studies it was for the first time demonstrated that the cognitive disorders in epilepsy have organic origin and are of secondary character. It is related to the effect of the anticonvulsive therapy and secondary organic hypoxic alterations of the brain, developed in the consequence of frequent generalized convulsive attacks seizures;

High degree of the damage of the antioxidant defense was proven in the patients receiving agents from benzonal group of anticonvulsants, as well as in those having the disease history over five years, with symptomatic epilepsy and with generalized convulsive attacks;

It was proven that the level of the products of the antioxidant system (AOS) might raise in high values of the alpha-index, and the level of LOPs raises in the high values of paroxysmal activity in patients with epilepsy.

Approved high level of the influence of the LO/AOS products onto cognitive functions, along with the effect of anticonvulsants and the types of seizures, which is one of factors resulting in the failure of the cognitive function in patients with epilepsy;

Under the conditions of experimental acute hypoxia of the brain, neuroprotective therapy was improved on the basis of elimination of the condition related to the growth of the values of the LOPs in the neurocytes and the increase of the number of synapses, exposed to destruction in the ischemia-sensitive zones of the brain, by the restoration of the synaptic membranes and AOS.

Implementation of the research. The working guidelines titled «The use of

succinasol in the combined treatment of epilepsy» were developed, designed and officially approved by the final resolution №8Н-Д/1 of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan from January 6, 2018.

These guidelines contain the description of feasibility of the hypothesis that the violation of the antioxidant defense is one of the reasons of the cognitive disorders in patients with epilepsy. In addition, these guidelines have served as a basis for the development of the measures directed to the recovery and prevention of the cognitive activity.

The results obtained during the Study related to the reasons of the development of cognitive disorders, anticonvulsive agents, forms of epilepsy, seizures, oxidative stresses, and the prevention of the cognitive deficiency with the help of neuroprotective and antioxidant agents, were implemented into the Public Health policy, and particularly into the everyday practice of the First Municipal Clinical Hospital named after Ibn Sino and the Family Polyclinic number 54 (final resolution №8Н-Д/34 of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan from March 2, 2018).

Application of the results of current scientific project serves as a basis for the development of the modalities of early diagnosis and prognosis, which increase the efficacy of the prevention, treatment and elimination of the cognitive disorders in patients with epilepsy.

The structure and volume of dissertation. The dissertation is presented on 101 pages consisting of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Махмудова З.Т. Особенности нейровегетативных нарушений у больных эпилепсией // Неврология. -Ташкент, 2011.-№1. –С.55-56 (14.00.00-№4)

2. Махмудова З.Т. Фармакорезистентность при эпилепсии // Неврология. - Ташкент, 2011.-№3 (51). –С.54-55 (14.00.00-№4)

3. Махмудова З.Т. Изменения показателя когнитивного вызванного потенциала Р300 при эпилепсии взрослых //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016 - №3. -С. 107-110. (14.00.00; №3)

4. Махмудова З.Т., Гафуров Б.Г. Нарушение когнитивных функций у больных эпилепсией на фоне противосудорожной терапии // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. - №1.- С.12-15. (14.00.00; №8)

5. Махмудова З.Т. Роль нейропротекции в комплексном лечении эпилепсии // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент. – 2016.– №3. – С.35-37. (14.00.00; №17)

6. Махмудова З.Т. Особенности когнитивных расстройств при эпилепсии на фоне противосудорожной терапии // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент. – 2016.– №4. – С.56-58. (14.00.00; №17)

7. Makhmudova Z.T., Gafurov B.G. Peculiarities of Cognitive Disorders in Adult Patients with Epilepsy // British journal of Medicine and Medical Research – Great Britain, 2016. – Vol. 13, №7. - P. 1-7. (14.00.00; №5)

8. Makhmudova Z.T., Yuldashev A.Yu. Ultra structure of Thyroid and Parathyroid Bodies in Case of Hypocalcemia and HyperCalcemia // British journal of Medicine and Medical Research – Great Britain, 2016. – Vol. 12, №11. - P. 1-10. (14.00.00; №5)

II бўлим (II часть; part II)

9. Махмудова З.Т., Гафуров Б.Г. Нейропротективное влияние Кортиксина на синаптическую пластичность нейронов головного мозга // Материалы Республиканской научно-практической конференции Узбекистан, Ташкент. – 2014. – С.171-73.

10. Махмудова З.Т. Вызванный когнитивный потенциал и его динамика у больных эпилепсией // Эпилепсия, пароксизмальные состояния и другие актуальные вопросы неврологии Узбекистан, Ташкент. – 2013. – С.84.

11. Махмудова З.Т. Особенности когнитивного потенциала Р300 у больных с эпилепсией в зависимости от разновидности принимаемых противосудорожных препаратов // Нейрокогнитивные расстройства Узбекистан, Ташкент. – 2014. – С.127.

12. Махмудова З.Т. Состояние когнитивных функций у больных эпилепсией в зависимости от разновидности принимаемых

антиконвульсантов // Нейрокогнитивные расстройства Узбекистан, Ташкент. – 2014. – С.128.

13. Махмудова З.Т., Гафуров Б.Г. Клинические особенности постинсультной эпилепсии и эффективность нейропротекции // Материалы V съезда неврологов Узбекистана Узбекистан, Ташкент. – 2014. – С.87.

14. Махмудова З.Т. Влияние нейропротекторной терапии на когнитивную функцию при эпилепсии // Научная дискуссия: вопросы медицины: сб. ст. по материалам LI Международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины». – № 7(38). – М., Изд. «Интернаука», 2016. – С. 52-57.

15. Махмудова З.Т., Нугманова У.Т. Когнитивные нарушения и изменения окислительных показателей при эпилепсии // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XI Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – № 5(10). – М., Изд. «Интернаука», 2018. – С. 30-36.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди (12.06.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 14.06.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 229.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.