

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АБДУЛЛАЕВА МАШХУРА ИКРОМЖОНОВНА

**ЭТАНОЛ БИЛАН ЗАҲАРЛАНИШДА БОШ МИЯДА
НЕЙРОМЕДИАТОР СИСТЕМАСИНИНГ БУЗИЛИШИ ВА УНИ
ЎСИМЛИК ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШ**

03.00.01 – Биокимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD)

Абдуллаева Машхура Икромжоновна

Этанол билан захарланишда бош миёда нейромедиатор системасининг бузилиши ва уни ўсимлик препаратлари билан даволаш..... 3

Абдуллаева Машхура Икромжоновна

Нейромедиаторные системы головного мозга при отравлении этанолом и возможности их коррекции препаратом растительного происхождения 21

Abdullayeva Mashhura Ikromjonovna

Neurotransmitter system of the brain with ethanol poisoning and the possibility of their correction with plant origin preparations 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АБДУЛЛАЕВА МАШХУРА ИКРОМЖОНОВНА

**ЭТАНОЛ БИЛАН ЗАҲАРЛАНИШДА БОШ МИЯДА
НЕЙРОМЕДИАТОР СИСТЕМАСИНИНГ БУЗИЛИШИ ВА УНИ
ЎСИМЛИК ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШ**

03.00.01 – Биокимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/В177 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Иноятова Феруза Хидоятовна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Ибрагимов Зафар Зокиржонович
биология фанлари бўйича фалсафа доктори

Етакчи ташкилот:

ЎЗР ФА Биоорганик кимё институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.В.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100174, Тошкент шаҳар, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174 уй (Ўзбекистон Миллий университети, Кимё факультети биноси 4-қавати). Тел.: (99871) 246–68–96.

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳар, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174 уй. Тел.: (99871) 246–68–96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Сабиров Равшан Заирович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

Асраров Музаффар Исламович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д., профессор

Кадирова Дилбар Абдуллаевна
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Инсоният минг йилдан ортиқ вақт мобайнида алкоголь истеъмол қилади ва алкоголь ҳозирги кунда ер юзида энг кўп истеъмол қилинувчи психоактив моддаларга киради. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг фикрига кўра, кўплаб беморларда алкоголизм касаллиги қайд қилинган бўлиб, тахминларга кўра беморлар сони яна ортиши мумкин. Сўнгги йилларда алкоголизм кенг тарқалиб бораётган ҳам тиббий, ҳам ижтимоий жиҳатдан долзарб ҳисобланган касаллик бўлиб, алкоголь истеъмол қилиш туфайли турли касалликларни келиб чиқиш даражасининг кескин ортиши кузатилмоқда. Бу ҳолатнинг ижтимоий-иқтисодий оқибатлари биринчи ўринда туради. Сурункали алкоголь истеъмол қилишнинг организмга захарли таъсир механизмларини хужайравий ва молекуляр даражада аниқлаш ҳамда унинг токсик таъсирини камайтирувчи самарали дори воситаларини яратиш муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда дунё миқёсида алкоголизмга қарамликни, бош мия ва бошқа аъзоларни шикастланишини эрта ташхислаш ва этанолнинг токсик таъсирини коррекция қилишда ўсимликлардан ажратиб олинган фармакологик бирикмаларни амалиётга тадбиқ этишга ва даво муолажаларини такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишларга катта эътибор берилган. Нейромедиаторлар тизимининг бузилиши ва этанол таъсирида нейроиммун жараёнларнинг жадаллашишининг салбий оқибатлари ўрганилмоқда. Мия фаолиятининг бузилишида жигарнинг аҳамияти катта бўлиб, жигар фаолиятини тиклаш орқали этанолнинг салбий таъсиротларини камайтириш мумкинлиги сабабли ўсимликлардан олинган зарарсиз гепато- ҳамда нейропротектор хусусиятга эга бўлган дори воситаларини этанол таъсирида жигар ва мия шикастланишларини коррекциясида қўллаш ва амалиётга тадбиқ этиш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Уларнинг молекуляр механизмларини ўрганиш ва амалиётга тадбиқ этиш долзарб вазифалардан бири ҳисобланади.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолини маҳаллий хом ашёлари асосида олинган арзон ва юқори сифатли дори-дармон ва импорт ўрнини босувчи дори воситалар билан таъминлашга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-ўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгиланган¹. Бу борада, маҳаллий хом ашёлар асосида фаоллиги чет эл аналогларидан қолишмайдиган янги дори воситаларини яратиш ҳисобига аҳолини арзон фармацевтика маҳсулотларига бўлган эҳтиёжини қондириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги № ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сонли «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора тadbирлари тўғрисида»ги қарори, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тadbирлари тўғрисида»ги қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тadbқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тadbқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тadbқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан сурункали алкохол интоксикацияси ривожланиши, алкохол таъсирида жигар ва бош мия шикастланишлари, айрим нейромедиаторлар тизими ва метаболизмнинг бузилиши молекуляр механизмлари ва шунингдек алкоголизмни гепатопротекторлар, нейропротекторлар ва нейромедиаторлар рецепторлари антагонистлари ёки агонистлари билан даволаш йўллари ўрганилган. Ушбу соҳадаги тadbқиқотлар хорижлик олимлар Y. Guo (China), Ila Sh. (India), Erukainure O.L. (Nigeria), Girdhari L.G. (India), Majid M. (Iran), Avi Sh. (New Jersey), Ch.Cui (USA), Nora D.V. (USA), Karina P.A. (USA) ва бошқалар томонидан ривожлантирилган.

МДХ мамлакатларида Анохина П.К. ва Анохина И.П. томонидан дофаминергик нейромедиаторлар тизими бузилиши ва алкохолга қарамликни даволаш учун янги фармакологик препаратларни экспериментал қидириш бўйича тadbқиқотлар олиб борилган. Лелевич С.В. эса алкохол интоксикациясида метаболик ва бош мияда нейромедиаторлар миқдорий ўзгариши билан борадиган бузилишларни экспериментал асослаб берган. Халютин Д.А. этанол билан захарланишда жигар ва мия шикастланишлари молекуляр механизмлари ва пептид табиатли препаратлар билан даволаш бўйича тadbқиқотлар олиб борган. Цыбикова Е.А. ва Давыдова Т.В. алкохолга қарамликда содир бўладиган нейроиммун бузилишларни ёритиб беришган.

Бизнинг мамлакатимизда Ашуров З.Ш. хулқ-атвори оғир беморларда гиёҳвандлик ва алкоголизмнинг клиник хусусиятларини аниқлаш мақсадида тadbқиқотлар олиб борган. Носиров Қ.Э. раҳбарлигида алкоголизм ва унга боғлиқ асоратларни даволаш ҳамда профилактика қилиш йўналишида илмий изланишлар бажарилган. Лекин мамлакатимизда сурункали алкохол интоксикациясида жигар ва мия шикастланишининг молекуляр механизмлари, нейромедиаторлар тизими ва нейроиммун бузилишлар ва уларни эрта ташхислаш, ҳамда аниқланган ўзгаришларни коррекцияловчи ўсимликдан олинган биологик фаол моддаларни аниқлаш бўйича кам сонли тadbқиқотлар амалга оширилган. Шу сабабдан ушбу илмий тadbқиқотларни амалга ошириш алкохолга қарамлик ва унинг асоратларни даволашда янги

самарали дори воситаларини яратиш учун муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Экспериментал қандли диабет ривожланишининг молекуляр-ҳужайравий механизми ва алкоголь интоксикацияси ва уни даволаш усуллари» (2014-2018 й.й.) доирасида бажарилган, давлат қайд рақами 01.010073.

Тадқиқотнинг мақсади этанол билан заҳарланиш шароитида бош мия нейромедиатор фаолияти бузилишларининг баъзи механизмларини аниқлаш ва уларни ўсимлик препаратлари билан коррекциялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

сурункали алкоголь билан заҳарланиш шароитида нейрофиламентар омил (NF-200), глиал фибриляр кислотали оксил (GFAP), миелиннинг асосий оксили (MBP), потенциалга боғлиқ калций каналлари (VGCC) ва Мура оксили (S100β) каби нейроспецифик оксилларга нисбатан нейротроп аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш;

сурункали алкогольли заҳарланиш шароитида глутамат (Глу-Р), дофамин (DA-Р), ГАМК (ГАМК-Р), опиат (м-ОР), β-эндорфин (Р-β-энд), серотонин (Сер-Р) ва ацетилхолин (Хол-Р) каби бош мия нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан иммунореактив аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш;

сурункали этанол билан заҳарланиш шароитида бош миянинг турли соҳаларида липидларнинг пероксидланиш маҳсулоти - МДА миқдори ва каталаза фаоллигини динамикада аниқлаш;

этанол билан заҳарланиш шароитида бош мия нейромедиаторлари рецепторлари ва нейроспецифик оксиллар фаолияти бузилишларини коррекциялашда ўсимлик препаратлари таъсирини аниқлаш;

алкоголли заҳарланиш шароитида бош мия ва жигарда гиперлипипероксидацияни коррекциялашда ўсимлик препаратлари таъсирини аниқлаш;

сурункали алкоголь интоксикациясида метаболик жараёнлар бузилишлари ва жигар шикастланиши синдромларини коррекциялашда ўсимлик препаратлари таъсирини тадқиқ қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўсимлик препаратлари карсил ва проантацианидинлар (шартли номи *геранил*), вазни 180-220 грамм бўлган интакт каламушлар ва сурункали алкоголь интоксикацияси моделлаштирилган каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сурункали алкоголь интоксикация шароитида проантацианидин ва карсил препаратининг таъсирини аниқлаш учун қон зардоби, бош мия ва жигар гомогенати олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажариш давомида белгиланган вазифаларга мос ҳолда замонавий биокимёвий, иммунофермент ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали этанол билан захарланиш шароитида нейроспецифик оксилларга (NF-200, GFAP, S-100, MBP ва VGCC) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларини пасайишига проантацианидин ва карсилнинг коррекцияловчи таъсири исботланган;

сурункали алкохол интоксикацияси шароитида бош мия нейромедиаторлари рецепторларига (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ортиши ва унга проантацианидин ва карсилни коррекцияловчи таъсири исботланган;

бош миянинг турли соҳаларида липидларни перекисли оксидланиш маҳсулоти - МДА кўпайиши ва каталаза фаоллигининг пасайиши этанол билан захарланиш давомийлигига боғлиқлиги аниқланган;

сурункали алкохол интоксикацияси моделида бош мия ва жигарда гиперлипопероксидацияни, ҳамда жигар шикастланиши синдромларини коррекциялашда проантацианидиннинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали этанол билан захарланиш шароитида нейроиммун дисрегуляция ва нейродегенератив жараёнларни эрта ташхислаш мақсадида ЭЛИ-Н-тестдан фойдаланиш учун тавсиялар ишлаб чиқилган;

сурункали алкохол билан захарланиш шароитида карсил ва проантацианидинларни жигар фаолиятини тиклаш билан бир қаторда бош мияда нейродегенератив жараёнларни коррекциялаш мақсадида қўллаш мумкинлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги статистик ишлов учун ҳайвонлар ва таҳлиллар миқдорининг етарлилиги, адекват усулларнинг қўлланилганлиги, бирламчи информацияни олиш ва қайта ишлаш учун кўп экспериментларда синалган усулларни қўлланганлиги ва олинган натижаларни бошқа мавжуд натижалар билан солиштирганлигига асосланган. Олинган натижалар мавжуд маълумотларга зид эмас. Натижаларни статистик ишловида Excell ҳамда OriginPro8,6 (OriginLab Corporation, АҚШ) дастурлар пакети қўлланилди. Назорат ва тажриба гуруҳидаги каламушлар ўртасидаги фарқ аниқланганда Стъудент муқаррарлик коэффициенти (t) ва фарқларнинг ишончлилиги кўрсаткичи (P) аниқланди. Олинган натижаларнинг ишончлилиги мутахассислар баҳолари ва уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали алкохол интоксикациясида нейроспецифик оксиллар ва бош мия нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши билан борувчи нейроиммун дисрегуляциянинг ривожланишида жигар ва бош мияда гиперлипопероксидациянинг аҳамиятини тушунтириш ва бу жараёнларни фармакологик коррекциялаш механизмлари ҳақида назарий билимлар доирасини кенгайтириш билан изоҳланади.

Олинган натижаларнинг амалий аҳамияти сурункали этанол билан

захарланиш шароитида янги проантацианидин билан бош мия шикастланиши ва нейромедиатор тизими бузилишларини фармакодинамик коррекциялашдан иборат бўлиб, ушбу бирикмалар асосида фармакологик коррекция мақсадида препаратлар ишлаб чиқишда тавсия этиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали этанол билан захарланиш шароитида бош мия шикастланиши молекуляр механизмларини ўрганиш бўйича олинган натижалар асосида:

«Бош мия нейронлари рецептор аппарати шикастланишларини ЭЛИ-Н-тест ёрдамида аниқлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 16.09. даги №8н-р/351 сонли маълумотномаси). Натижада ЭЛИ-Н тест ёрдамида нейродегенератив касалликларни эрта ташхислаш имконини берган;

Сурункали алкохол интоксикация моделида бош мия нейронлари рецептор аппарати шикастланишини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент давлат стоматология институтининг марказий илмий тадқиқот лабораторияси ва Тошкент фармацевтика институти амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 07.10. даги №8н-д/213 сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сурункали алкохол билан захарланишда нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторлари шикастланиш хавфини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган. Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, шулардан 3 та Республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган. Шунингдек 1 та услубий тавсиянома тасдиқланган ва чоп этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 102 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий этиш асослари келтирилган, нашр

қилинган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Этанол билан захарланиш муаммосининг ҳозирги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида этанолни органлар тизимига таъсири, этанол метаболизмининг бузилиш механизмлари, бош миёга этанол таъсирининг умумий хусусиятлари, этанол билан захарланишда нейромедиатор тизими бузилиши эҳтимоллик механизмлари, алкоғолли шикастланишни даволаш тамойиллари бўйича замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган, муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Алкоғолли захарланиш ривожланишида нейромедиатор тизимининг бузилиши ролини баҳолаш ҳамда даволашнинг замонавий методологияси ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида олдинга қўйилган мақсад ва белгиланган вазифаларга кўра тадқиқотда қўлланилган материал ва методларнинг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган. Тадқиқотларда меъёр ва алкоғол интоксикацияси шароитида нейроспецифик оксиллар (GFAP, S-100, VGCC, NF-200 и MBP) ва нейромедиаторлар рецепторларига (Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларини тадқиқ этувчи иммунофермент таҳлил усуллари, бош миёда ва жигар гомогенатида МДА миқдори ва каталаза фаоллиги, шунингдек, жигар синдромларини ташхисловчи биокимёвий кўрсаткичларни ўзгаришини тадқиқ этувчи биокимёвий усуллар ёритилган.

Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га мувофиқ (Страсбург, 1985) оддий лаборатория рационида яшовчи 180-220 грамм оғирликдаги оқ, зотсиз каламушларда ўтказилган. Сурункали алкоғол интоксикацияси модели этанолнинг 25% ли эритмасини каламушлар ошқозонига 10 мл/кг миқдорида 28 кун мобайнида юбориш орқали чақирилди. Тажрибалар икки босқичда амалга оширилган. Тажрибаларни биринчи босқичида 28 кун давомида этанолнинг 25% ли эритмасини каламушлар ошқозонига 10 мл/кг миқдорида юборилган. Иккинчи босқичда каламушларнинг 28 кун мобайнида алкоғол билан захарланган каламушларда ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти ходимлари томонидан ажратиб олинган проантацианидинли бирикма ва карсил препарати билан фармакотерапияси самарадорлиги ўрганилди. 21-кундан бошлаб сурункали алкоғол интоксикацияси моделлаштирилган каламушлар даво муолажаларига боғлиқ равишда 3 гуруҳга ажратилди: 1-тажриба гуруҳидагиларга этанол, 2-тажриба гуруҳига 100мг/кг миқдорида проантацианидин ва 3-тажриба гуруҳига 100мг/кг миқдорида карсил препарати берилган.

Натижаларнинг статистик ишловида Excel ҳамда OriginPro8,6 (OriginLab Corporation, АҚШ) дастурлар пакети қўлланилган. Назорат ва тажриба гуруҳидаги каламушлар ўртасидаги фарқ аниқланганда Стъудент

муқаррарлик коэффициентлари (t) ва фарқларнинг ишончлилиги кўрсаткичи (P) аниқланган.

Диссертациянинг «Этанол билан захарланиш ривожланишида бош миёда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнлари ва нейромедиатор тизимининг бузилишларини тадқиқ қилиш» деб номланган учинчи бобда сурункали алкоголь интоксикациясида экспериментал хайвонларда динамикада қон зардобида нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари, бош миёнининг яримшар, таламус, ўзак соҳаларида липопероксидланиш жараёнлари жадаллиги ва каталаза фаоллигини аниқлаш бўйича натижалар келтирилган. Тадқиқотларда токсикантнинг кириш вақти ўтган сайин нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари ишончли ортиб бориши аниқланди (1 жадвал). Кўрсаткичларнинг интакт каламушларга нисбатан ишончли ортиши этанол билан захарланишнинг 14-кунда аниқланди ва энг кўп ўзгариш токсикантни киритилишининг 28-кунда қайд қилинди. Жумладан, NF-200 оксидига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28-кунларида мос равишда 1,21; 1,65; 2,11 ва 2,80 маротаба, GFAP оксидига нисбатан 1,44; 2,03; 2,72 ва 4,07 маротаба, MBP оксидига нисбатан 1,1; 1,26; 1,52 ва 1,7 маротаба, S-100 оксидига нисбатан 1,31; 1,81; 2,44 ва 3,3 маротаба, VGCC оксидига нисбатан 1,45; 1,86; 2,37 ва 3,26 маротаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ортиши аниқланди. Олинган натижаларга кўра, этанол билан захарланишда эрта ва кескин ўзгаришлар GFAP ва S-100 оксиллари учун тегишли бўлди.

1 жадвал.

Этанол билан захарланиш моделида нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари (ш.б), $M \pm m$, $n=6$

Нейроспецифик оксиллар	Тажриба гуруҳлари ва муддати				
	Интакт	7-кун	14-кун	21-кун	28-кун
NF-200	5,27±0,32	6,39±0,18 P<0,01	8,67±0,52 P<0,001	11,12±0,32 P<0,001	14,76±0,60 P<0,001
GFAP	3,87±0,24	5,58±0,25 P<0,001	7,85±0,38 P<0,001	10,55±0,35 P<0,001	15,76±0,62 P<0,001
S-100	5,21±0,37	6,85±0,31 P<0,01	9,43±0,42 P<0,001	12,71±0,31 P<0,001	17,26±0,48 P<0,001
MBP	14,83±0,53	16,35±0,26 P<0,05	18,69±0,39 P<0,001	22,58±0,28 P<0,001	25,20±0,50 P<0,001
VGCC	2,45±0,21	3,60±0,15 P<0,001	4,56±0,27 P<0,001	5,81±0,13 P<0,001	7,99±0,45 P<0,001

Изоҳ: P - интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончлилиги.

Сурункали этанол билан захарланишда нейромедиаторлар рецепторларга нисбатан ауто-АТ миқдорини аниқлаш натижаларига кўра, захарланиш муддатига боғлиқ равишда аутоантитаначалар миқдори ишонarli ортади (2 жадвал). Энг кучли ўзгаришлар глутамат, ГАМК ва

дофамин рецепторларига нисбатан аниқланди. Жумладан, Глу-Рга нисбатан ауто-АТ кўрсаткичларининг тажрибанинг 7-кунида 1,12 марта, 14-кунида 1,39 марта, 21-кунида 2,18 марта ва 28-кунида эса ауто-АТ кўрсаткичларининг интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сезиларли 5,75 маротаба ортиши қайд қилинди. ГАМК-Рга нисбатан ауто-АТ кўрсаткичлари тажрибанинг 7- кунида 1,2 маротаба, 14-кунида 1,63 маротаба кўтарилди. Кейинги муддатларда 2,83 (21-куни) ва 5,99 (28-куни) маротаба ортади. Шунга ўхшаш ўзгаришлар ДА-Рга нисбатан ҳам аниқланиб, ауто-АТлар кўрсаткичлари тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28- кунлари мос равишда 1,15; 1,63; 2,96 ва 5,79 маротаба ортади. Сер-Рга нисбатан ауто-АТ миқдори тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28-кунларида тажриба ҳайвонларида интакт гуруҳ ҳайвонларига нисбатан мос равишда 1,15; 1,33; 2,1 ва 4,17 маротаба ортиши қайд қилинди. М-ОРга нисбатан ауто-АТ миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,37; 1,95; 2,81 ва 3,91 маротаба ортиши аниқланди. Р-β-эндорфинларга нисбатан ауто-АТ кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси шунга ўхшаш бўлиб юқорида қайд этилган муддатларда 1,28; 1,68; 2,41 ва 3,92 маротаба ортиши аниқланди. Холин рецепторларига нисбатан ауто-АТ кўрсаткичлари тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28-кунларида эса уларнинг миқдори мос равишда 1,14; 1,55; 2,18 ва 3,72 маротаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ортди.

2-жадвал

Этанол билан заҳарланиш моделида нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари (ш.б), $M \pm m$, $n=6$

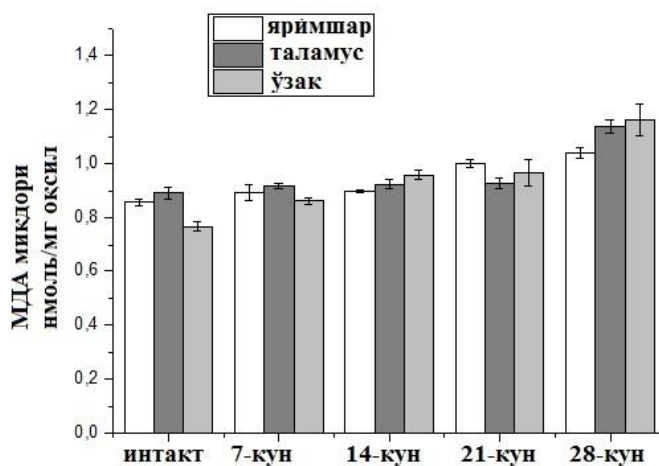
Рецепторлар	Тажриба гуруҳлари ва муддати				
	Интакт	7-кун	14-кун	21-кун	28-кун
Глу-Р	1,79±0,06	2,02±0,06 P<0,05	2,5±0,08 P<0,001	3,9±0,13 P<0,001	10,30±0,29 P<0,001
ГАМК-Р	1,27±0,07	1,53±0,08 P<0,05	2,07±0,06 P<0,001	3,6±0,13 P<0,001	7,61±0,17 P<0,001
ДА-Р	1,22±0,07	1,41±0,06 P<0,05	1,99±0,08 P<0,001	3,62±0,14 P<0,001	7,07±0,13 P<0,001
Сер-Р	1,93±0,06	2,22±0,07 P<0,01	2,56±0,09 P<0,001	4,05±0,12 P<0,001	8,06±0,15 P<0,001
м-ОР	1,03±0,06	1,41±0,07 P<0,001	2,01±0,06 P<0,001	2,9±0,10 P<0,001	4,03±0,11 P<0,001
Р-β-энд	1,07±0,06	1,37±0,04 P<0,001	1,8±0,06 P<0,001	2,58±0,09 P<0,001	4,20±0,14 P<0,001
Хол-Р	1,09±0,06	1,25±0,04 P<0,01	1,69±0,09 P<0,001	2,38±0,11 P<0,001	4,06±0,11 P<0,001

Изоҳ: Р - интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончилилик.

Бизнинг тадқиқотларда аниқланган алкохол билан заҳарланишда нейромедиаторлар рецепторларига ва нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначаларнинг кўп ишлаб чиқилиши ушбу касалликда нейроиммун ўзаро таъсирларнинг дисрегуляцияси, нейромедиатор тизими бузилишлар механизмида иммун тизимнинг иштироки ҳақида дарак беради. Бундан

ташқари, этанолнинг шикастловчи таъсир механизми остида нерв хужайралари мембранасида эркин радикаллар ҳосил бўлиш жараёнининг жадаллашиши ётади.

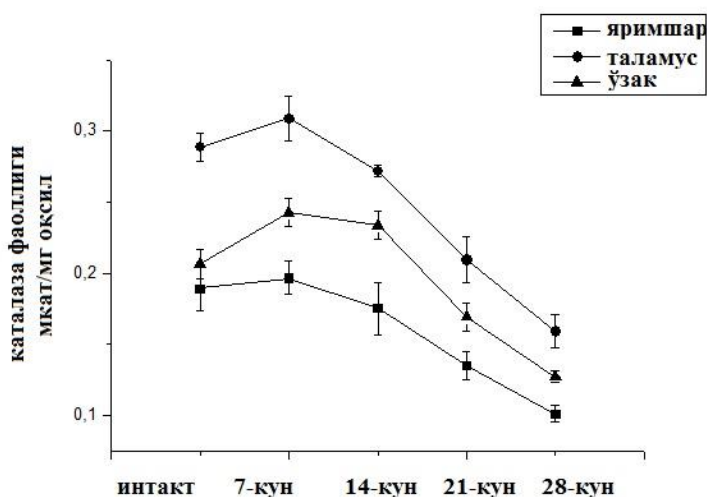
Бу мақсадда амалга оширилган тадқиқотда олинган натижаларга кўра, сурункали этанол билан заҳарланиш шароитида бош миянинг турли соҳаларида ЛПО жараёнларининг жадаллашуви аниқланди (1-расм). Бош мия катта яримшарлари гомогенатида тажрибанинг 7- ва 14-кунларида МДА миқдори сустроқ 4,08% ва 4,66% га, 21- ва 28-кунларида эса статистик ишонарли 16,55% ва 21,09% га ортиши аниқланди. Худди шундай ўзгаришлар таламусда ҳам кузатилди. МДА миқдори таламус соҳасида тажрибанинг 7- ва 14-кунларида 2,80% ва 3,59% га, 21- ва 28-кунларида эса 4,15% ва 27,35% га интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ортди. Бош мия ўзагида эса МДА миқдори тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28-кунларида мос равишда ишонарли 12,5%; 24,87%; 26,04% ва 51,43% га ортиб борди.



1-расм. Сурункали этанол билан заҳарланиш моделида бош миянинг турли қисмларида МДА миқдори, $M \pm m$; $n=6$

Этанол билан заҳарланган каламушларда антиоксидант тизим фаолиятида дисбаланс кузатилиши ҳам тажрибамизда исботланди. Этанол билан заҳарланиш моделида бош миянинг турли қисмларида антиоксидант тизим ферментларидан бири бўлган каталаза фаоллигини ўзгариши қайд этилди (2-расм). Жумладан, яримшарларда тажрибанинг 7-кунида фермент фаоллашишига мойиллик кузатилган бўлса, кейинги муддатларда каталаза фаоллиги пасая бошлади ва тажрибанинг 14-кунида сустроқ 7,41% га, 21- ва 28-кунларида эса статистик ишонарли 28,57% ва 46,56% га интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан паст бўлди. Шунга ўхшаш ўзгаришларни биз таламусда ҳам кузатдик ҳамда тажрибанинг 7-кунида каталаза фаоллиги 6,92% кўтарилган бўлса, 7-, 21- ва 28- кунларида 5,88%; 27,33% ва 44,98%га интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди. Мия ўзагида каталаза фаоллиги тажрибанинг 7-кунида статистик ишонарли меъёрий кўрсаткичларга нисбатан 17,4% га кўтарилган бўлса, кейинчалик унинг фаоллиги пасайиб борди, лекин тажрибанинг 14-кунида 13,04% га интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан юқорилигича сақланиб қолди, 21- ва 28-

кунларида эса фермент фаоллиги ишонарли 18,36% ва 38,65% га интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди.



2-расм. Сурункали этанол билан захарланиш моделида бош мианинг турли қисмларида каталаза фаоллиги, $M \pm m$, $n=6$

Каталаза ферментини компенсатор имкониятларини тушунтириш учун каталаза фаоллигини МДА миқдорига нисбатини таҳлил қилдик. Ўтказилган тадқиқотлардан маълум бўлишича, бош мианинг барча соҳаларида тажрибанинг эрта муддатида (этанол билан захарланишнинг 7-, 14-кунлари) перекисли бирикмаларни зарарсизлантиришда каталазанинг компенсатор имкониятларини сақланиши ва интакт гуруҳ кўрсаткичлардан фарқланмаслиги аниқланди. Аммо тажрибанинг сўнги муддатларида (21- ва 28- кунлари) унинг имкониятлари кескин пасайди: яримшарларда интакт ҳайвонларда $0,219 \pm 0,006$ ташкил қилган бўлса, этанол қабул қилган гуруҳда тажрибанинг 21- ва 28-кунларида $0,135 \pm 0,011$ ва $0,097 \pm 0,006$ гача пасайди, таламусда интакт ҳайвонларда $0,326 \pm 0,019$ бўлса, тажриба гуруҳларида $0,228 \pm 0,021$ ва $0,140 \pm 0,012$ ни ташкил этди, миё ўзагида эса интакт ҳайвонларда $0,271 \pm 0,018$ бўлса, этанол қабул қилган гуруҳларда юқоридаги муддатларга мос равишда $0,175 \pm 0,013$ ва $0,110 \pm 0,006$ гача камайди.

Олинган натижаларга кўра сурункали алкоголь интоксикацияси шароитида бош миёда каталазанинг компенсатор имкониятлари камайиши ва ЛПО маҳсулотларининг ортиши кузатилади. Каталаза фаоллигининг пасайиши эса уни ацетальдегид томонидан модифицирланишига боғлиқ. Таъкидлаш керакки, этанол пассив диффузия йўли билан организмнинг барча тўқималарига жуда тез ўта олади, миёда унинг концентрацияси қондаги миқдоридан юқори бўлади. Сурункали этанол қабул қилиш жигарда цитохром P-450 монооксиганеза системасини фаоллаштиради, натижада кўпмикдорда ацетальдегид ҳосил бўлибгина қолмай, кўп миқдорда кислороднинг фаол шакллари тўпланади ва бош миёда ЛПО жараёнининг жадаллашуви ГЭТ ўтказувчанлигининг ортишига, мембрана структураларининг бузилишига олиб келади. Бу бизнинг тадқиқотларда нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан

ауто-АТ миқдорининг ортиши билан исботланади. Бизнинг фикримизча, аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши нерв тўқимаси специфик структурасидаги бузилишларининг эрта белгиларидандир.

Диссертациянинг «Сурункали алкоголь интоксикациясида липидларнинг перекисли оксидланиши, баъзи метаболик жараёнлар ва нейромедиатор тизимининг бузилишларини тиклаш» деб номланган тўртинчи бобида алкоголь интоксикациясида ўсимлик препаратларининг самарадорлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган. Тадқиқот натижаларига кўра, ўсимлик препаратларини нейроспецифик оксилларга нисбатан ауто-АТлар юқори миқдорини пасайтириш орқали нейропротектив таъсир этиши қайд қилинди (3-жадвал). Проантацианидин билан даволанган гуруҳларда NF-200, GFAP, S-100 MBP ва VGCC каби нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 35,11%; 65,48%; 49,53%; 28,38% ва 48% пасайди. Бу ижобий ўзгаришларга қарамадан бу кўрсаткичлар интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,63; 1,65; 1,73; 1,3 ва 1,75 марта юқорилигича сақланиб қолди. Карсил препарати билан даволанган гуруҳларда эса NF-200, GFAP, S-100, MBP ва VGCCларга нисбатан аутоантитаначалар миқдори ишонарли даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 34,72%; 60,39%; 49,06%; 24,93%; ва 45,27% пасайди. Таъкидлаш керакки, бу кўрсаткичлар юқоридаги даволанган гуруҳниқидан сезиларли фарқ қилмади, лекин меъерий кўрсаткичлардан мос равишда 1,64; 1,89; 1,74; 1,36 ва 1,84 марта юқори эканлиги аниқланди.

5-жадвал.

Сурункали алкоголь билан захарланиш моделида ўсимлик препаратларининг нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларига таъсири (ш.б), $M \pm m$, $n=6$

Нейроспецифик оксиллар	Тажриба гуруҳлари			
	Интакт	Алкоголли захарланган каламушлар	Даволанишдан кейин	
			проантацианидин	Карсил
NF-200	5,07±0,25	12,76±0,17 $P_1 < 0,001$	8,28±0,45 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	8,33±0,32 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
GFAP	3,05±0,23	14,57±0,29 $P_1 < 0,001$	5,03±0,14 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	5,77±0,18* $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
S-100	4,96±0,18	16,96±0,07 $P_1 < 0,001$	8,56±0,13 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	8,64±0,16 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
MBP	13,44±0,19	24,34±0,36 $P_1 < 0,001$	17,43±0,24 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	18,27±0,18 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
VGCC	2,04±0,16	6,87±0,42 $P_1 < 0,001$	3,57±0,19 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	3,76±0,19 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Изоҳ: P_1 – интактга нисбатан, P_2 – даволанмаган гуруҳга нисбатан ишончилилик.

Нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш тадқиқотлари шуни кўрсатдики, ўсимлик препаратлари билан даволанган гуруҳларда бу кўрсаткичларни ишонарли пасайиши аниқланди (4-жадвал). Проантацианидинлар билан даволанганда Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд ва Хол-Р нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичи даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 3,7; 3,37; 3,19; 2,77; 2,02; 2,26 ва 2,3 мартабага камайиши қайд қилинди. Лекин, бу кўрсаткичлар интакт гуруҳниқига нисбатан мос равишда 1,51; 1,46; 1,49; 1,49; 1,93; 1,69 ва 1,4 марта юқорилигича сақланиб қолди. Карсил препарати қўлланган гуруҳда даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан юқорида қайд этилган нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини 3,57; 3,7; 3,43; 2,70; 2,1; 2,37 ва 2,37 мартаба пасайишини кўрдик. Лекин ушбу кўрсаткичлар интакт гуруҳ кўрсаткичларидан мос равишда 1,44; 1,62; 1,6; 1,45; 2; 1,78 ва 1,42 марта юқори эканлиги аниқланди. Шуни айтиш жоизки, иккала даволанган гуруҳларда ҳам ўсимлик препаратларининг бир хил таъсир этишини аниқладик. Олинган натижалар проантацианидин ва карсил препаратлари нейропротектив таъсирга эга эканлигини кўрсатади.

4-жадвал.

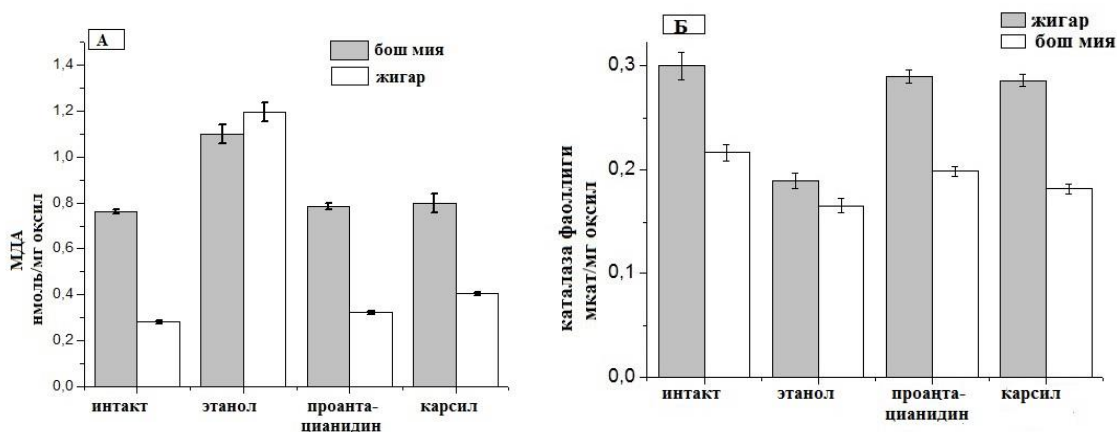
Сурункали алкоголь билан захарланиш моделида ўсимлик препаратларининг нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларига таъсири (ш.б), $M \pm m$, $n=6$

Рецепторлар	Таъриба гуруҳлари			
	Интакт	Алкоголли захарланган каламушлар	Даволанишдан кейин	
			проантацианидин	карсил
Глу-Р	1,91±0,06	10,27±0,21 $P_1 < 0,001$	2,75±0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,88±0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ГАМК-Р	1,38±0,06	7,52±0,18 $P_1 < 0,001$	2,23±0,1 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,01±0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ДА-Р	1,36±0,04	6,96±0,11 $P_1 < 0,001$	2,18±0,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,03±0,03 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Сер-Р	1,98±0,06	7,97±0,11 $P_1 < 0,001$	2,88±0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,95±0,12 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
м-ОР	1,06±0,05	4,30±0,10 $P_1 < 0,001$	2,12±0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,05±0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Р-β-энд	1,13±0,06	4,54±0,11 $P_1 < 0,001$	2,01±0,07 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,91±0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Хол-Р	1,20±0,06	3,99±0,09 $P_1 < 0,001$	1,71±0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,68±0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Изоҳ: P_1 – интактга нисбатан, P_2 – даволанмаган гуруҳга нисбатан ишончилилик.

Кейинги тадқиқотларимизда ўсимлик препаратларининг бош мия ва жигарда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнига ва каталаза фаоллигига таъсири ўрганилди (3-расм). Этанол билан заҳарланишда ўсимлик препаратларининг қўлланилиши бош мия ва жигарда ЛПО маҳсулоти МДА миқдорининг пасайиши ва каталаза фаоллигининг ортишига олиб келади. Жумладан, янги проантацианидин ва карсилни қўллаганимизда МДА миқдори бош мияда 1,39 ва 1,37 маротаба даволанмаган гуруҳга нисбатан камайди ва интакт гуруҳ кўрсаткичларига яқинлашди. Проантацианидин ва карсил билан даволаш жигар тўқимасида бу кўрсаткични даволанмаган гуруҳникига нисбатан 4 ва 3,75 маротаба камайтирди.

Мия ва жигар тўқимасида каталаза фаоллиги сурункали этанол билан заҳарланган каламушлар гуруҳида 1,57 ва 1,31 маротаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан пасайган бўлса, даволанган каламушларда эса фермент фаоллиги интакт каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашганини кўрдик. Жумладан, проантацианидин ва карсилнинг киритилиши натижасида фермент фаоллигини даволанмаган каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан жигарда 1,54 ва 1,51 маротаба; мияда эса 1,14 ва 1,08 маротаба ошиши қайд қилинди.



3-расм. Сурункали алкоғол интоксикацияси шароитида ўсимлик препаратларининг липидларнинг перекисли оксидланишига (А) ва каталаза фаоллига (Б) таъсири, $M \pm m$, $n=6$

Алкоғолнинг сурункали истеъмол қилиниши жигар циррози билан яқунланувчи стеатогепатоз ривожланишига ва метаболлик жараёнлар бузилишига олиб келади. Шу сабабдан, сурункали алкоғол интоксикациясида жигар шикастланиши синдромларини карсил ва проантацианидин билан коррекциялашни тадқиқ қилиш бўйича тажрибалар олиб борилди. Сурункали алкоғол билан заҳарланишда АлТ, АсТ, ИФ ва ГГТ ферментлари фаоллиги, билирубин фракциясининг бевосита билирубин ҳисобига кўтарилиши, шунингдек жигарда гликогенолиз ва глюконеогенез жараёнларининг бузилиши сабабли қонда глюкоза миқдорининг камайиши, кислороднинг фаол шакллари таъсири натижасида жигарнинг оксил синтезлаш функцияси бузилганлиги туфайли албумин миқдорининг камайиши, липопроteid

бирликларда липидларнинг перекисли оксидланиши туфайли конда умумий холестерин миқдорининг ортиши ҳисобига метаболик жараёнларнинг бузилиши аниқланди (5-жадвал).

5- жадвал

Сурункали алкоголь интоксикацияси шароитида ўсимлик препаратларининг биокимёвий кўрсаткичларга таъсири, $M \pm m$, $n=6$

Кўрсаткичлар	Тажриба гуруҳлари			
	Интакт	Алкоголли заҳарланган каламушлар	Даволанишдан кейин	
			проантацианидин	Карсил
АЛТ(ед/л)	74,28±1,69	138,62±4,81 $P_1 < 0,001$	75,92±1,97 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	87,75±2,44 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
АСТ(ед/л)	126,0±3,83	218,66±4,61 $P_1 < 0,001$	131,0±3,25 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	140,67±4,34 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$
ГГТ(ед/л)	30,0±1,29	140,0±3,65 $P_1 < 0,001$	26,67±2,11 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	53,33±2,47 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ИФ(ед/л)	230,85±11,54	340,92±12,54 $P_1 < 0,001$	274,67±7,9 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	284,72±10,42 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Билирубин (мкмоль/л)	14,50±0,73	38,53±0,82 $P_1 < 0,001$	17,57±0,79 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	18,23±0,69 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$
Бевосита(мкмоль/л)	2,68±0,26	21,68±0,67 $P_1 < 0,001$	4,87±0,26 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	4,9±0,29 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Билвосита (мкмоль/л)	11,82±0,49	16,85±0,47 $P_1 < 0,001$	12,70±0,55 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	13,33±0,42 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$
Умумий оқсил (г/л)	77,60±0,68	65,58±1,5 $P_1 < 0,001$	75,68±1,61 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	73,01±1,07 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Албумин (г/л)	46,48±0,99	32,33±1,8 $P_1 < 0,001$	43,30±1,3 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	36,60±1,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Глюкоза (ммоль/л)	5,51±0,29	3,65±0,19 $P_1 < 0,001$	4,85±0,23 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	4,41±0,14 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Холестерин (мг/дл)	97,05±2,34	120,33±3,38 $P_1 < 0,001$	111,15±1,83 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	111,30±2,47 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$

Изоҳ: P_1 – интактга нисбатан, P_2 – даволанмаган гуруҳга нисбатан ишончлилиқ.

Шундай қилиб, сурункали алкоголь интоксикациясида цитоллиз (трансаминазалар фаоллигининг ортиши, пигмент алмашинувининг бузилиши), холестаза (ишқорий фосфатаза ва ГГТ фаоллигининг ортиши,

холестерин миқдорининг ортиши), жигарнинг синтетик функцияси (конда глюкоза ва албумин миқдорининг камайиши) жараёнлари бузилиши аниқланди. Олинган натижалар этанол таъсирида жигарнинг структур-функционал имкониятлари бузилишидан далолат беради. Карсил ва проантацианидинни қўллаш натижасида пигмент алмашинуви, цитоллиз ва холестаза синдромлари маълум даражада пасайди. Шу билан биргаликда қон зардобиди глюкоза ва албумин миқдори ортиши ва жигарнинг синтетик функциялари тикланиши аниқланди. Қўлланилган проантацианидин моддасининг самараси нисбатан юқорироқ эканлиги маълум бўлди. Шунингдек, тадқиқотларда сурункали алкоголь интоксикациясида жигарнинг детоксикация функциясининг бузилиши (этаминал уйқу вақтининг $87,67 \pm 6,79$ дақиқадан $196,67 \pm 11,1$ дақиқагача яъни, 2,24 марта ортиши ($P < 0,001$)) ва жигар индексининг ортиши аниқланди. Проантацианидин ва карсил қабул қилган гуруҳларда этаминал уйқу вақтини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,22 ва 1,73 марта пасайиши, жигарнинг зарарсизлантириш функциясининг тикланиши аниқланди. Шунингдек, даволанган гуруҳларда жигар индекси ҳам интакт кўрсаткичларга яқинлашди. Олинган натижалар қўлланилган препаратларни гепатопротектив таъсирга эга эканлигидан дарак беради. Бизнинг фикримизга кўра, олиб борилган даволаш усулларининг самарадорлиги унинг мембранага барқарорлаштирувчи таъсир кўрсатиши, ЛПО жараёни ингибирланиши, организмнинг антиоксидант ҳолати даражаси ортиши билан боғлиқ ҳолда амалга ошади.

Шундай қилиб, олинган натижаларга кўра айтиш мумкинки, биофлавоноид карсил ва проантацианидинлар юқори нейропротектор ва гепатопротектор хусусиятларга эга. Уларнинг ижобий таъсири ЛПО-АОТ мувозанатини тиклаш орқали нейрцитлар ва гепатоцитлар мембранасига барқарорлаштирувчи таъсир кўрсатиши билан боғлиқ. Бу нафақат жигар шикастланиши синдромларининг пасайиши, балки нейромедиатор тизими оксиллари ва рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг камайишига ҳам олиб келади. Бу эса нейроиммун яллиғланиш жараёнлари жадаллигини пасайишига ва нейромедиаторлар тизими фаолиятининг ҳам тикланишига олиб келади. Олинган натижалар карсил ва проантацианидинни нафақат гепатопротектор сифатида балки нейропротектор препарат сифатида қўллаш учун тавсия этиш имкониятини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

“Этанол билан захарланишда бош миёда нейромедиатор системасининг бузилиши ва уни ўсимлик препаратлари билан даволаш” мавзусидаги биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертациясида ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали этанол билан захарланиш шароитида NF-200, GFAP, S-100 MBP ва VGCC каби нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар

кўрсаткичлари аста-секин ортиб борди, айниқса тадқиқотнинг 28-кунда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 2,80; 4,07; 3,30; 1,70 ва 3,26 мартаба ортиши ва энг кўп ўзгаришлар S-100 ва GFAP оқсилларига нисбатан аниқланди ($p < 001$).

2. Сурункали алкоголь интоксикацияси шароитида заҳарланишнинг барча муддатларида Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд ва Хол-Р нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори ортди ($p < 001$), айниқса глутамат, ГАМК ва дофамин рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари тадқиқотнинг 28-кунда интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 5,75; 5,99 ва 5,79 мартаба ортиши аниқланди, бу эса бош мия нейромедиатор системаси фаолияти бузилишидан далолат беради.

3. Сурункали этанол билан заҳарланиш моделида этанол билан заҳарланиш давомийлигига боғлиқ равишда бош миянинг турли қисмларида ЛПО маҳсулоти – МДА миқдори ортиши, каталаза ферментининг фаоллиги пасайиши аниқланди ($p < 001$), хусусан бош мия яримшарларида МДА миқдори 21,09%, таламусда 27,35% ва ўзак соҳасида 51,43% ортди, каталаза фаоллиги эса мос равишда 46,56%; 44,98% ва 38,65% пасайди.

4. Сурункали этанол билан заҳарланиш моделида карсил ва проантацианидинларни қўллаш нейроспецифик оқсиллар (NF-200, GFAP, S-100 MBP ва VGCC) ва нейромедиаторлар (Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд ва Хол-Р) рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар юқори миқдорини статистик ишонарли камайтирди ($p < 001$).

5. Проантацианидин ва карсил препаратларини алкогольли заҳарланишда қўллаш бош мия ва жигарда МДА миқдорининг камайишига ва каталаза ферменти фаоллигининг ортишига олиб келди, хусусан проантацианидин қўлланганда МДА миқдори бош мия ва жигарда 1,39 ва 4,0 мартаба камайди, каталаза фаоллиги эса 1,54 ва 1,14 мартаба ортди, карсил препарати қўлланганда МДА миқдори 1,37 ва 3,75 мартаба камайди, каталаза фаоллиги 1,51 ва 1,08 мартаба ортди.

6. Сурункали этанол билан заҳарланишни проантацианидин ва карсил билан экспериментал даволаш метаболик бузилишларни коррекция қилади, хусусан, АлТ, АсТ, ИФ ва ГГТ ферментлари фаоллиги, билирубин, холестерин, глюкоза, умумий оқсил ва албумин миқдорини интакт гуруҳ кўрсаткичларига яқинлаштирди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.В.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И
БИОХИМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АБДУЛЛАЕВА МАШХУРА ИКРОМЖОНОВНА

**НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ
ПРЕПАРАТОМ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

03.00.01 – Биохимия

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

Ташкент - 2020

Тема диссертации (PhD) доктора философии по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/B177

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet».

Научный руководитель: **Иноятова Феруза Хидоятовна**
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Юлдашев Носир Мухамеджанович**
доктор биологических наук, профессор

Ибрагимов Зафар Зокиржонович
доктора философии по биологическим наукам

Ведущая организация: **Институт биоорганической химии АН РУз**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в «___» часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская 174.(4 этаж здания химического факультета Национального университета Узбекистана) Тел.: (99871) 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии Национального Университета Узбекистана (регистрационный номер №___). (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская 174.Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(Реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2020 года).

Сабиров Равшан Заирович
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

Асраров Музаффар Исламович
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., профессор

Кадирова Дилбар Абдуллаевна
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученой степени, д.б.н., профессор.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Человечество в течение тысячелетий принимает алкоголь и к настоящему времени алкоголь является одним из самых распространенных и часто используемых психоактивных соединений. Согласно данным ВОЗ, алкоголизм диагностирован у многих больных, согласно прогнозам число алкогользависимых людей ещё может возрасти. К настоящему времени распространенность алкоголизма приобретает глобальные масштабы и является одним из актуальных социальных проблем, имеет важное медицинское значение, отмечается увеличение заболеваний, связанные с алкоголизмом. По социально-экономическим последствиям они занимают первое место. В связи с этим важное научно-практическое значение имеет изучение молекулярно-клеточных механизмов токсического действия хронического употребления алкоголя на организм и создание лекарственных средств, снижающих его токсическое действие.

В мировом масштабе большое внимание уделяется научным исследованиям по ранней диагностике алкогольной зависимости, повреждения головного мозга и других органов и систем организма, совершенствованию тактики лечения токсического действия алкоголя, разработке методов фармакологической коррекции биологически активными соединениями, выделенными из растений, внедрение их в клиническую практику. Изучаются негативные последствия нарушений нейромедиаторной системы и интенсификации нейроиммунных процессов при воздействии этанола. Доказана важная роль печени в повреждении функций головного мозга, поэтому коррекция структурно-функциональных нарушений печени позволяет существенно уменьшить токсическое действие этанола, в связи с этим проводятся научные исследования по созданию безопасных лекарственных форм из растений, обладающих как гепатопротекторным, так и нейропротекторными свойствами для лечения алкогольных поражений печени и мозга, внедрения их в клиническую практику. Изучение их молекулярных механизмов и внедрение в клиническую практику является одной из наиболее актуальных задач.

В нашей стране за годы независимости осуществлены широкомасштабные мероприятия по обеспечению населения дешевыми высококачественными, импортозамещающими лекарственными препаратами на основе местного сырья. В 4-ом направлении «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» определены важные задачи по «развитию фармацевтической промышленности, а также улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами»¹ В частности, удовлетворить потребности населения фармацевтической продукцией путем создания новых

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». № УП-4947.

лекарственных препаратов из местного сырья, по активности не уступающих зарубежным аналогам.

Диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными исследовались молекулярные механизмы развития алкогольной интоксикации, поражение печени и головного мозга, нарушение нейромедиаторных систем и метаболизма нейромедиаторов, также лечение алкоголиков гепатопротекторами, антагонистами или агонистами нейромедиаторов. Исследования в данном направлении активно развивались зарубежными учеными: Y. Guo (China), Pa Sh. (India), Erukainure O.L. (Nigeria), Girdhari L.G. (India), Majid M. (Iran), Avi Sh. (New Jersey), Ch.Cui (USA), Nora D.V. (USA), Karina P.A. (USA).

В странах СНГ по руководством Анохина П.К. и Анохиной И.П. проводились исследования по изучению нарушений дофаминергических нейромедиаторных систем и экспериментальный поиск новых фармакологических препаратов для лечения алкогольной зависимости. Экспериментальными исследованиями Лелевич С.В. доказаны количественные изменения нейромедиаторов и метаболические нарушения в головном мозге при острой хронической интоксикации алкоголем. Халютин Д.А. изучил молекулярные механизмы нарушений функции печени и мозга и возможность их коррекции препаратами пептидной природы. Цыбикова Е.А. и Давыдова Т.В. обосновали нейроиммунные нарушения у пациентов алкогольной зависимостью.

В нашей стране З.Ш. Ашуровом проводились исследования по выяснению клинических особенностей алкоголизма и наркомании у больных с девиантным поведением. Под руководством Носирова К.Э. проведены комплексные исследования по профилактике и лечению алкоголизма и его последствий. Однако в республике недостаточно исследований по выяснению молекулярных механизмов поражения печени и мозга,

нарушения в нейромедиаторных и нейроиммунных нарушений, их ранней диагностики, а также возможность коррекции выявленных изменений биологически активными соединениями из растений. Такие исследования важны для создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения алкогольной зависимости и его последствий.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии на тему «Молекулярно-клеточный механизм развития экспериментального сахарного диабета и алкогольной интоксикации и методы её лечения» (2014–2018 гг.), номер Государственной регистрации 01.010073.

Целью исследования явилось определение некоторых механизмов нарушений нейромедиаторной функции головного мозга при хронической интоксикации этанолом и возможность их коррекции растительными препаратами.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определить показатели нейротропных аутоантител к нейроспецифическим белкам: нейрофиламентарному фактору (NF-200), глиальному фибриллярному кислом протеину (GFAP), основному белку миелина (MBP), белку потенциалзависимых кальциевых каналов (VGCC) и белку Мура (S100 β) при хронической алкогольной интоксикации;

определить иммунореактивные аутоантитела к рецепторам нейромедиаторов головного мозга: к глутаматным рецепторам (Глу-Р), дофаминовым рецепторам (DA-Р), ГАМК – рецепторам (ГАМК-Р), опиатным рецепторам (м-ОР), рецепторам β -эндорфина (Р- β -энд), серотонина (Сер-Р) и ацетилхолина (Хол-Р) при хронической интоксикации этанолом;

определить содержания МДА - продукта перекисного окисления липидов и активность каталазы в динамике в различных отделах головного мозга в условиях хронического отравления этанолом;

определить влияния растительных препаратов в коррекции нарушении функции нейромедиаторных рецепторов и нейроспецифических белков головного мозга в условиях отравления этанолом;

определить влияния растительных препаратов в коррекции гиперлипเปอร์оксидации в головном мозге и печени в условиях отравления этанолом;

исследовать влияния растительных препаратов в коррекции нарушении метаболических процессов и синдромов поражения печени при хронической интоксикации этанолом.

Объектом исследования выбраны растительные препараты карсил и проантацианидины (условное название *геранил*), интактные крысы и крысы с экспериментальной хронической алкогольной интоксикацией, массой 180-220г.

Предметом исследования явились гомогенаты головного мозга и

печени, сыворотка крови крыс для оценки влияния проантацианидина и препарата карсил в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Методы исследования. При выполнении работы использованы современные биохимические, иммуноферментные и статистические методы исследования, соответствующие поставленным задачам.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

доказано корригирующее действие проантацианидина и карсила на изменения показателей аутоантител к нейроспецифическим белкам (NF-200, GFAP, S-100, MBP и VGCC) при хронической отравлении этанолом;

доказано повышение уровня аутоантител к рецепторам нейромедиаторов головного мозга (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р) при хронической алкогольной интоксикации и коррекции проантацианидином и карсилом;

установлено увеличение содержания продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) и снижение активности каталазы в различных участках головного мозга в зависимости от продолжительности отравления этанолом;

доказано эффективность проантацианидина в коррекции гиперлипопероксидации в головном мозге и печени, а также синдромов поражения печени при хронической алкогольной интоксикации.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны рекомендации по применению ЭЛИ-Н-теста для ранней диагностики процессов нейроиммунной дисрегуляции и нейродегенерации в условиях хронического отравления этанолом;

установлено возможность применения карсила и проантацианидина при хронической алкогольной интоксикации для восстановления функции печени, а также для коррекции нейродегенеративных процессов в головном мозге.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также использованием адекватных широко апробированных и взаимодополняющих методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями. Полученные результаты не противоречат имеющимся сведениям. При статистической обработке результатов применены пакеты программ Excell и OriginPro8,6 (OriginLab Corporation, США). Достоверность различий между показателями контрольной и опытных групп определены методом коэффициента Стьюдента (t), достоверность различий по показателю Р. Достоверность полученных результатов подтверждается мнениями специалистов, обсуждением результатов исследования на республиканских и международных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость результатов исследования обусловлено внесением

ясности в понимании в объяснении значимость гиперлипเปอร์оксидации в головном мозге и печени в развитии нейроиммунной дисрегуляции, проявляющейся повышением содержания естественных аутоантител к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов, расширяет диапазон теоретических знаний по механизму фармакологической коррекции.

Практическая значимость полученных результатов заключается в фармакодинамической коррекции поражений головного мозга, нарушений нейромедиаторной системы новым проантацианидином при хроническом отравлении этанолом, что позволит рекомендовать эти соединения в качестве основы для разработки лекарственных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по определению молекулярных механизмов поражения мозга и возможности их коррекции:

утверждена методическая рекомендация «Применение ЭЛИ-Н-теста для определения нарушений рецепторного аппарата нейронов головного мозга» (утверждено в Министерстве здравоохранения 2019 год 16.09. №8н-р/351). В результате использования ЭЛИ-Н-теста позволили провести раннюю диагностику нейродегенеративных заболеваний;

на основе полученных результатов по определению поражении рецепторного аппарата нейронов головного мозга в условиях хронической алкогольной интоксикации внедрены в практику здравоохранения: в работу Центральной исследовательской лаборатории Ташкентского Государственного стоматологического института, в практику Ташкентского фармацевтического института (утверждено в Министерстве здравоохранения 2019 год 07.10. №8н-д/213). Применение полученных научных результатов позволяет определить предрасположенность к повреждению рецепторов нейромедиаторов и нейроспецифических белков при хронической отравлении этанолом.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на 4 международных и 2 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 научных статьей которых опубликованы в республиканских научных журналах, входящий в состав списка ВАК, 1 в международных научных журналах, а также 1 методическая рекомендация.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, список использованной литературы. Объем диссертации составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования

приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, которая названа **«Современное состояние проблемы отравления этанолом»** приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям влияния этанола на органы и системы организма, механизм нарушений метаболизма этанола, общие характеристики воздействия этанола на головной мозг, возможные механизмы нарушения нейромедиаторных систем при отравлении этанолом, основные принципы лечения алкогольной интоксикации, определены вопросы, требующие своего решения.

Во второй главе диссертации **«Оценить значение нарушения нейромедиаторных систем в развитии алкогольной интоксикации и современные методологии и методы лечения»** в соответствии с целями и задачами работы описаны материал и методы исследования. В исследовании использованы иммуноферментные методы определения аутоантител к нейроспецифическим белкам (GFAP, S-100, VGCC, NF-200 и MBP) и рецепторам нейромедиаторов (Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р), биохимические методы определения содержания МДА в гомогенате мозга и печени, активности каталазы, биохимические показатели оценки синдромов поражения печени в норме и при алкогольной интоксикации.

Эксперименты проводили в соответствии «Европейская конвенция по защите позвоночных животных для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985г.) на 120 белых беспородных крысах, массой 180-220г, находящихся на стандартном лабораторном рационе. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали путем внутрижелудочного введения 25% раствора этанола 10 мл/кг. Исследования проведены в 2 серии. В первой серии эксперимента вводили в желудок крыс 25% раствор этанола 10 мл/кг в течение 28 дней. Во второй серии у крыс, отравленных алкоголем в течение 28 дней оценивали эффективность фармакотерапии карсилем и производным проантацианидинов, выделенного сотрудниками Института химии растительных веществ АН РУз. На 21-сутки моделирования животные были разделены на 3 группы в зависимости фармакотерапии: 1-опытной группе вводили этанол, 2-опытной группе вводили проантацианидин в дозе 100 мг/кг, 3-опытной группе вводили карсил в дозе 100 мг/кг.

Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета Excel и OriginPro8,6 (OriginLab Corporation, США). Достоверность различий между показателями контрольной и опытных групп определены методом коэффициента Стьюдента (t) и показателю Р.

В третьей главе диссертации **«Исследование процессов перекисное окисление липидов и нарушения нейромедиаторной системы головного мозга при интоксикации этанолом»** представлены результаты изменения

содержания аутоантител в сыворотке крови в динамике экспериментальных животных к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности каталазы в полушарий, таламусе и стволе головного мозга при хронической алкогольной интоксикации. Проведенные исследования показали постепенное нарастание уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам по мере удлинения продолжительности введения этанола (табл. 1). Статистически достоверное превышение значений интактных крыс отмечается с 14-х суток отравления этанолом и наибольшие изменения выявлены на 28-сутки введения токсиканта. В том числе, отмечено увеличение показатели аутоантител к белку NF-200 на 7-, 14-, 21- и 28-сутки опыта в 1,21; 1,65; 2,11 и 2,80 раза, к белку GFAP – в 1,44; 2,03; 2,72 и 4,07 раза, к белку MBP – в 1,1; 1,26; 1,52 и 1,7 раза, к белку S-100 β – в 1,31; 1,81; 2,44 и 3,3 раза, к белку VGCC – в 1,45; 1,86; 2,37 и 3,26 раза по сравнению с интактной группой, соответственно. Как видно из приведенных данных, ранние и достоверные изменения при отравлении этанолом были отмечены для белков GFAP и S-100.

Таблица 1

Показатели аутоантител к нейроспецифическим белкам при алкогольной интоксикации (y.e), $M \pm m$, n=6

Нейроспецифические белки	Группы и сроки исследования				
	Интактная	7-сутки	14-сутки	21-сутки	28-сутки
NF-200	5,27 \pm 0,32	6,39 \pm 0,18 P<0,01	8,67 \pm 0,52 P<0,001	11,12 \pm 0,32 P<0,001	14,76 \pm 0,60 P<0,001
GFAP	3,87 \pm 0,24	5,58 \pm 0,25 P<0,001	7,85 \pm 0,38 P<0,001	10,55 \pm 0,35 P<0,001	15,76 \pm 0,62 P<0,001
S-100	5,21 \pm 0,37	6,85 \pm 0,31 P<0,01	9,43 \pm 0,42 P<0,001	12,71 \pm 0,31 P<0,001	17,26 \pm 0,48 P<0,001
MBP	14,83 \pm 0,53	16,35 \pm 0,26 P<0,05	18,69 \pm 0,39 P<0,001	22,58 \pm 0,28 P<0,001	25,20 \pm 0,50 P<0,001
VGCC	2,45 \pm 0,21	3,60 \pm 0,15 P<0,001	4,56 \pm 0,27 P<0,001	5,81 \pm 0,13 P<0,001	7,99 \pm 0,45 P<0,001

Примечание: P – достоверность от интактной группы

Анализ уровня аутоантител к рецепторам нейромедиаторов при алкогольной интоксикации также показал постепенное увеличение их по мере длительности интоксикации (табл. 2) Наиболее достоверные изменения наблюдались к рецепторам глутамата, ГАМК и дофамина. Так, если содержание ауто-АТ к Глу-Р на 7-сутки опыта в 1,12 раза, на 14-сутки в 1,39 раза, на 21-сутки в 2,18 раза и на 28-сутки в 5,75 раза статистически достоверно повышается относительно значений интактных крыс. Показатели аутоантител к ГАМК-Р на 7-сутки опыта возрастает в 1,2 раза, на 14-сутки в 1,63 раза. В последующих сроках возрастает в 2,83 раза (на 21-сутки) и в 5,99

раза (на 28-сутки). Подобные изменения наблюдаются к ДА-Р, возрастает уровня ауто-АТ к ДА-Р на 7-, 14-, 21- и 28- сутки опыта в 1,15; 1,63; 2,96 и 5,79 раза, соответственно. Содержание аутоантител к Сер-Р на 7-, 14-, 21- и 28-сутки опыта повышается в 1,15; 1,33; 2,1 и 4,17 раза относительно значений интактных крыс. Показатели аутоантител к м-ОР возрастает в 1,37; 1,95; 2,81 и 3,91 раза относительно значений интактных крыс. Подобные изменения наблюдаются к Р-β-эндорфина, уровня аутоантител к Р-β-энд возрастает в 1,28; 1,68; 2,41 и 3,92 раза по сравнению значениями интактных крыс, соответственно срокам исследования. Показатели ауто-АТ к Хол-Р на 7-, 14-, 21- и 28-сутки опыта возрастает в 1,14; 1,55; 2,18 и 3,72 раза относительно значений интактных крыс, соответственно.

Таблица 2

Показатели аутоантител к рецепторам нейромедиаторов при алкогольной интоксикации (у.е), $M \pm m$, $n=6$

Рецепторы	Группы и сроки исследования				
	интактная	7-сутки	14-сутки	21-сутки	28-сутки
Глу-Р	1,79±0,06	2,02±0,06 P<0,05	2,5±0,08 P<0,001	3,9±0,13 P<0,001	10,30±0,29 P<0,001
ГАМК-Р	1,27±0,07	1,53±0,08 P<0,05	2,07±0,06 P<0,001	3,6±0,13 P<0,001	7,61±0,17 P<0,001
ДА-Р	1,22±0,07	1,41±0,06 P<0,05	1,99±0,08 P<0,001	3,62±0,14 P<0,001	7,07±0,13 P<0,001
Сер-Р	1,93±0,06	2,22±0,07 P<0,01	2,56±0,09 P<0,001	4,05±0,12 P<0,001	8,06±0,15 P<0,001
м-ОР	1,03±0,06	1,41±0,07 P<0,001	2,01±0,06 P<0,001	2,9±0,10 P<0,001	4,03±0,11 P<0,001
Р-β-энд	1,07±0,06	1,37±0,04 P<0,001	1,8±0,06 P<0,001	2,58±0,09 P<0,001	4,20±0,14 P<0,001
Хол-Р	1,09±0,06	1,25±0,04 P<0,01	1,69±0,09 P<0,001	2,38±0,11 P<0,001	4,06±0,11 P<0,001

Примечание: P – достоверность от интактной группы

Выявленная нами усиленная продукция аутоантител к рецепторам нейромедиаторов и нейроспецифическим белкам при алкогольной интоксикации свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в механизмы нарушения нейромедиаторных систем и о дисрегуляции нейроиммунных взаимодействий при данной форме патологии. Кроме того, в механизме повреждающего действия этанола на мембраны нейроцитов лежит активизация свободно-радикальных процессов.

Проведенные в этом плане исследования у крыс с хронической алкогольной интоксикацией показали постепенную активизацию ПОЛ в различных отделах головного мозга (рис. 1). Так, если в коре полушарий на 7-, 14-сутки эксперимента уровень МДА возрастает незначительно на 4,08% и 4,66%, на 21-, 28-сутки возрастает достоверно превышая значения

интактных крыс на 16,55% и 21,09%. Подобные изменения наблюдались в гомогенате таламуса: содержание МДА в таламусе повышается на 2,80% и 3,59% на 7-, и 14-сутки и на 4,15% и 27,35% на 21- и 28-сутки эксперимента соответственно. В стволе содержание МДА на 7-, 14-, 21- и 28-сутки эксперимента достоверно возрастало на 12,5%; 24,87%; 26,04% и 51,43% соответственно.

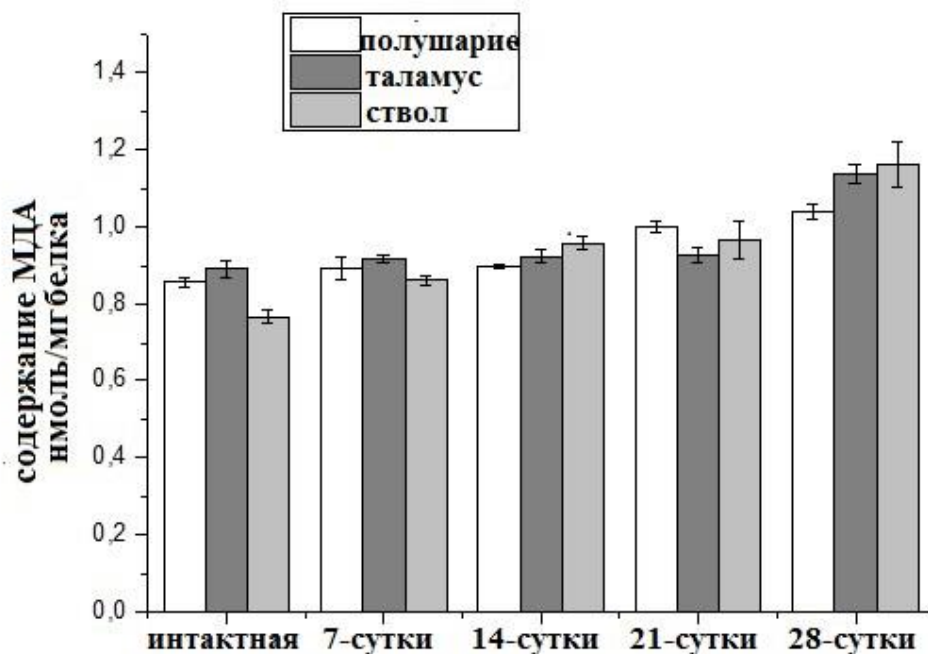


Рис 1. Содержание МДА в различных участках головного мозга при хроническом отравлении этанолом, n=6

В наших экспериментах доказано, что наблюдается дисбаланс антиоксидантной системы у крыс, отравленных этанолом. Установлено, что изменение активности каталазы, одного из ферментов антиоксидантной системы в различных участках мозга при алкогольной интоксикации (рис.2). В коре полушарий наблюдалась тенденция к активации фермента на 7-сутки эксперимента, активность каталазы начала снижаться в последующие сроки, на 14-сутки эксперимента незначительно снижалась на 7,41%, на 21- и 28-сутки снижалась на 28,57% и 46,56% статистически достоверно. Мы наблюдали аналогичные изменения в таламусе, на 7-сутки эксперимента активность каталазы увеличилась на 6,92%, на 7-, 21- и 28-сутки на 5,88%; 27,33% и 44,98% снижалась относительно значений интактной группы. В стволе головного мозга активность каталазы на 7-сутки эксперимента возрастала на 17,4% по сравнению со нормативными значениями, но затем снизилась, всё равно на 14-сутки оставалась высоким уровне на 13,04% по отношению к интактной группе, на 21- и 28-сутки активность фермента снижалась на 18,36% и 38,65% относительно значений интактной группы, соответственно.

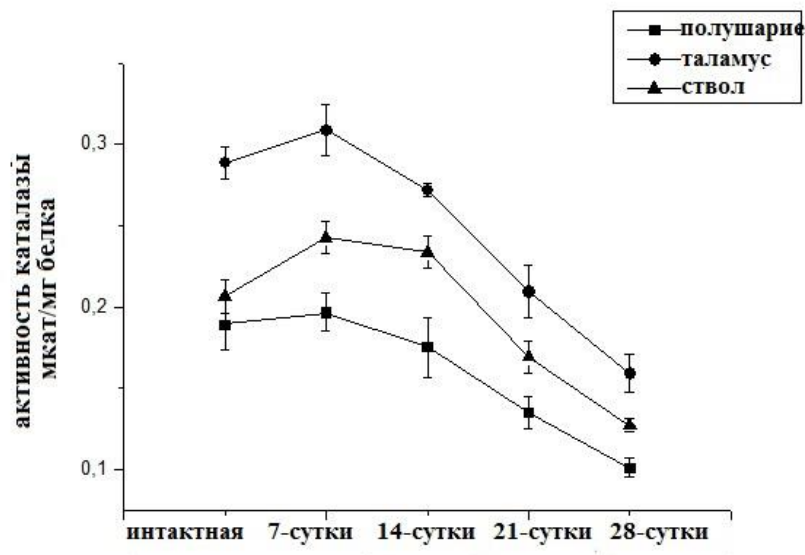


Рисунок 2. Активность каталазы в различных отделах головного мозга при хроническом отравлении этанолом, $M \pm m$, $n=6$

Для выяснения компенсаторных возможностей каталазы нами проанализировано соотношение активности каталазы к уровню МДА. Проведенные исследования показали сохранение компенсаторных возможностей каталазы в обезвреживании перекисных радикалов на ранних (7 и 14 суток) этапах интоксикации этанолом. Однако при более длительном введении (на 21-е и 28-е сутки) компенсаторные возможности каталазы прогрессивно снижаются: если в коре полушарий, таламусе и стволе интактных крыс данный показатель составил $0,219 \pm 0,006$; $0,326 \pm 0,019$ и $0,271 \pm 0,018$ отн.ед., то у опытных крыс он снизился до $0,135 \pm 0,011$ и $0,097 \pm 0,006$ отн.ед. – в коре полушарий, до $0,228 \pm 0,021$ и $0,140 \pm 0,012$ отн.ед. – в таламусе, до $0,175 \pm 0,013$ и $0,110 \pm 0,006$ отн.ед. – в стволе головного мозга, соответственно срокам исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении компенсаторных возможностей фермента при длительном употреблении этанола и накоплении продуктов ПОЛ. Снижение активности каталазы обусловлено ее модификацией ацетальдегидом. Следует сказать, что этанол путем пассивной диффузии быстро всасывается и его концентрация в головном мозге превышает сывороточный уровень. Учитывая, что при длительном поступлении этанола активизируется цитохром Р-450-зависимая монооксигеназная система печени, в результате которой резко возрастает не только уровень ацетальдегида, но и кислородных радикалов, можно сказать, что наблюдаемая интенсификация ПОЛ в головном мозге приводит к разрушению биомембран и нарушению проницаемости гематоэнцефального барьера. Это в наших экспериментах проявлялось увеличением уровня аутоантител в сыворотке крови к нейроспецифическим белкам и рецепторам. На наш взгляд, изменение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам

и рецепторам нейромедиаторов являются ранним признаком нарушения специфической структуры нервной ткани.

В четвертой главе диссертации «**Коррекция нарушений перекисного окисления липидов, метаболических процессов и нейромедиаторных систем при хронической интоксикации этанолом**» приведены результаты исследований по определению эффективности препаратов растительного происхождения при алкогольной интоксикации. Проведенные исследования показали нейропротективное действие использованных препаратов, что проявлялось снижением высокого уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам (табл. 3). Экспериментальная фармакотерапия хронической интоксикации этанолом новым препаратом также статистически значимо снизила высокий уровень аутоантител к NF-200, GFAP, S-100, MBP и VGCC в сыворотке крови на 35,11%; 65,48%; 49,53%; 28,38% и 48% относительно значений группы нелеченных животных. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, эти показатели были выше значений интактных крыс в 1,63; 1,65; 1,73; 1,3 и 1,75 раза, соответственно вышеперечисленным белкам. У животных, леченных карсиллом, уровень ауто-АТ к NF-200, GFAP, S-100, MBP и VGCC белкам достоверно снизился на 34,72%; 60,39%; 49,06%; 24,93%; и 45,27% относительно значений группы нелеченных животных. Однако эти показатели существенно не отличались от значений предыдущей группы крыс и все еще превышали нормативные величины в 1,64; 1,89; 1,74; 1,36 и 1,84 раза выше, соответственно.

Таблица 3

Влияние растительных препаратов на показатели аутоантител к нейроспецифическим белкам на модели хронического отравления этанолом, (y.e), M±m, n=6

Нейроспецифические белки	Группы животных			
	Интактная	Животные с ХАИ	После коррекции	
			проантацианидин	карсил
NF-200	5,07±0,25	12,76±0,17 P ₁ <0,001	8,28±0,45 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	8,33±0,32 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
GFAP	3,05±0,23	14,57±0,29 P ₁ <0,001	5,03±0,14 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	5,77±0,18* P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
S-100	4,96±0,18	16,96±0,07 P ₁ <0,001	8,56±0,13 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	8,64±0,16 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
MBP	13,44±0,19	24,34±0,36 P ₁ <0,001	17,43±0,24 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	18,27±0,18 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
VGCC	2,04±0,16	6,87±0,42 P ₁ <0,001	3,57±0,19 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	3,76±0,19 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001

Примечание: P₁ – достоверность от интактной, P₂ – от нелеченной группы.

Анализ уровня аутоантител к рецепторам нейромедиаторов у животных с хронической интоксикацией этанолом, леченных растительными препаратами, показал достоверное их снижение (табл. 4). Так, высокое содержание аутоантител к глутамат, ГАМК, дофамин, серотонин, опиат, β -эндорфин и ацетилхолин рецепторам после лечения производным проантацианидинов уровень аутоантител к Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р- β -энд и Хол-Р статистически значимо снизился в 3,7; 3,37; 3,19; 2,77; 2,02; 2,26 и 2,3 раза относительно значений группы нелеченых животных, соответственно. Однако изучаемые показатели все еще превышали показатели интактных крыс в 1,51; 1,46; 1,49; 1,49; 1,93; 1,69 и 1,4 раза, соответственно вышеперечисленным рецепторам нейромедиаторов. При фармакотерапии хронической алкогольной интоксикации карсилом достоверно снизилось в 3,57; 3,74; 3,43; 2,70; 2,1; 2,37 и 2,37 раза относительно значений животных нелеченой группы, соответственно. Однако изучаемые показатели все еще превышали показатели интактных крыс в 1,44; 1,62; 1,6; 1,45; 2; 1,78 и 1,42 раза, соответственно вышеперечисленным рецепторам. Следует сказать, что каких-либо преимуществ между препаратами мы не выявили. Проведенные исследования показали наличие у карсила и проантацианидина нейропротективных свойств.

Таблица 4

Влияние растительных препаратов на показатели аутоантител к рецепторам нейромедиаторов на модели хронического отравления этанолом, (y.e), $M \pm m$, $n=6$

Рецепторы	Группы животных			
	Интактная	Животные с ХАИ	После коррекции	
			Проантацианидин	Карсил
Глу-Р	1,91 \pm 0,06	10,27 \pm 0,21 $P_1 < 0,001$	2,75 \pm 0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,88 \pm 0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ГАМК-Р	1,38 \pm 0,06	7,52 \pm 0,18 $P_1 < 0,001$	2,23 \pm 0,1 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,01 \pm 0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ДА-Р	1,36 \pm 0,04	6,96 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$	2,18 \pm 0,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,03 \pm 0,03 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Сер-Р	1,98 \pm 0,06	7,97 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$	2,88 \pm 0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,95 \pm 0,12 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
м-ОР	1,06 \pm 0,05	4,30 \pm 0,10 $P_1 < 0,001$	2,12 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,05 \pm 0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Р- β -энд	1,13 \pm 0,06	4,54 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$	2,01 \pm 0,07 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,91 \pm 0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Хол-Р	1,20 \pm 0,06	3,99 \pm 0,09 $P_1 < 0,001$	1,71 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,68 \pm 0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Примечание: P_1 – достоверность от интактной, P_2 – от нелеченой группы.

В следующих исследованиях изучалось влияние растительных препаратов на процессы перекисное окисление липидов и активность каталазы в головном мозге и печени (рис. 3). Применение растительных при отравлении этанолом приводит к снижению количества МДА - продукта ПОЛ и увеличению активности каталазы в головном мозге и печени. Так, применение проантацианидина и карсила достоверно снижало высокий уровень МДА в гомогенате мозга в 1,39 и 1,37 раза относительно значений нелеченных животных и приблизило к значениям интактных крыс. Экспериментальная фармакотерапия проантацианидином и карсилом приводила к снижению уровня МДА в гомогенате печени в 4 и 3,75 раза относительно значений нелеченных животных.

Активность каталазы в гомогенатах мозга и печени у крыс с алкогольной интоксикацией статистически значимо снижалась в 1,57 и 1,31 раза относительно значений интактных крыс, у леченных группах приближалась к значениям интактных крыс. Так, при применении проантацианидина и карсила активность фермента в гомогенате печени возрастает в 1,54 и 1,51 раза, в гомогенате мозга возрастает в 1,14 и 1,08 раза относительно значений нелеченных животных, соответственно.

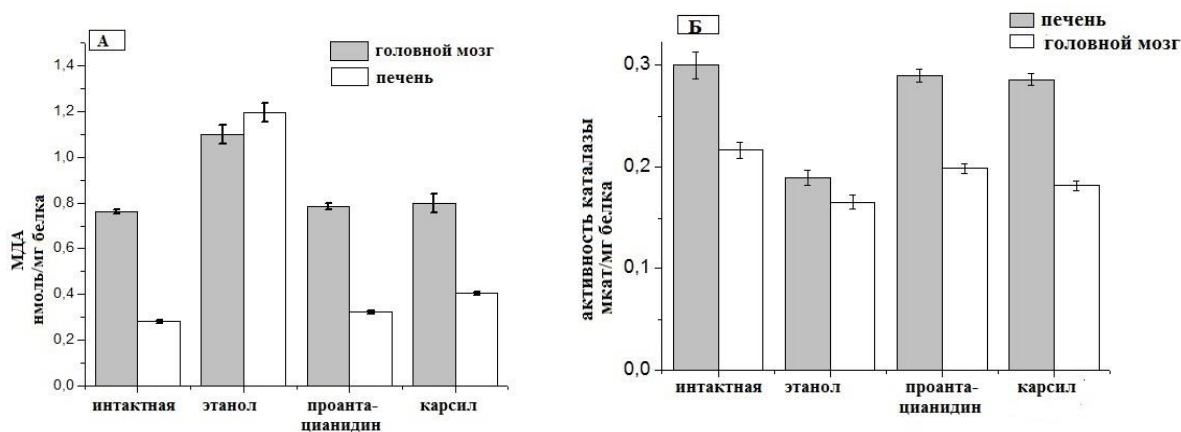


Рисунок 3. Влияние растительных препаратов на уровень МДА (А) и активность каталазы (Б) в гомогенате мозга и печени при хронической алкогольной интоксикации, $M \pm m$, $n=6$

Хроническое употребление алкоголя приводит к развитию стеатогепатоза с последующим развитием цирроза печени и нарушению метаболических процессов. В связи с этим представляло интерес изучение карсила и проантацианидина в коррекции синдромов поражения печени. При хронической алкогольной интоксикации в сыворотке крови достоверно повышается активность ферментов АлТ, АсТ, ЩФ и ГГТП, возрастает уровень общего билирубина, в основном за счет его прямого билирубина, содержание глюкозы несколько снижается, вследствие нарушения процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижается содержание альбумина, вследствие недостаточности синтетических функций печени связанной с влиянием активных форм кислорода, повышается содержание холестерина,

вследствие процессы перекисное окисление липидов в липопротеидах, в результате этого нарушается метаболических процессов (табл.5).

Таблица 5

Влияние растительных препаратов на биохимические показатели при хронической алкогольной интоксикации, $M \pm m$, $n=6$

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Животные с ХАИ	После коррекции	
			Проантацианидин	Карсил
АЛТ(ед/л)	74,28±1,69	138,62±4,81 $P_1 < 0,001$	75,92±1,97 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	87,75±2,44 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
АСТ(ед/л)	126,0±3,83	218,66±4,61 $P_1 < 0,001$	131,0±3,25 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	140,67±4,34 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$
ГГТ(ед/л)	30,0±1,29	140,0±3,65 $P_1 < 0,001$	26,67±2,11 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	53,33±2,47 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ЩФ(ед/л)	230,85±11,54	340,92±12,54 $P_1 < 0,001$	274,67±7,9 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	284,72±10,42 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Билирубин (мкмоль/л)	14,50±0,73	38,53±0,82 $P_1 < 0,001$	17,57±0,79 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	18,23±0,69 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$
Прямой(мкмоль/л)	2,68±0,26	21,68±0,67 $P_1 < 0,001$	4,87±0,26 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	4,9±0,29 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Непрямой (мкмоль/л)	11,82±0,49	16,85±0,47 $P_1 < 0,001$	12,70±0,55 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	13,33±0,42 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$
Общий белок (г/л)	77,60±0,68	65,58±1,5 $P_1 < 0,001$	75,68±1,61 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	73,01±1,07 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Альбумин (г/л)	46,48±0,99	32,33±1,8 $P_1 < 0,001$	43,30±1,3 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	36,60±1,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Глюкоза (ммоль/л)	5,51±0,29	3,65±0,19 $P_1 < 0,001$	4,85±0,23 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	4,41±0,14 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Холестерин (мг/дл)	97,05±2,34	120,33±3,38 $P_1 < 0,001$	111,15±1,83 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	111,30±2,47 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$

Примечание: P_1 – достоверность от интактной, P_2 – от нелеченной группы.

Таким образом, установлено развитие синдромов цитолиза (повышение активности трансаминаз, нарушение пигментного обмена), холестаза (повышение активности щелочной фосфатазы и ГГТ, увеличение уровня неэтерифицированного холестерина), синтетической функции печени (снижение содержания глюкозы, альбуминов в сыворотке крови) при

хронической алкогольной интоксикации. Полученные результаты свидетельствуют о развитии структурно-функциональных нарушений в печени экспериментальных животных под воздействием этанола. Проведение фармакотерапии карсилем или производным проантацианидинов в определенной степени уменьшает показатели цитолиза, пигментного обмена, холестаза. Наряду с этим восстанавливается и синтетическая функция печени, что проявляется увеличением уровня глюкозы, альбуминов в сыворотке крови. Более выражено это проявляется при использовании проантацианидина. Вместе с тем нами выявлено нарушение детоксицирующей функции печени (удлинение продолжительности этиминалового наркоза с $87,67 \pm 6,79$ мин до $196,67 \pm 11,1$ мин, т.е. в 2,24 раза ($P < 0,001$)) и повышение индекса печени при хронической интоксикации этанолом. Активизируется и детоксицирующая функция печени, что проявляется укорочением в 2,22 и 1,73 раза продолжительности этиминалового наркоза в группах крыс, получавших проантацианидин и карсил относительно показателей нелеченой группы животных. У леченных групп индекс печени приблизился к интактным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном гепатопротекторном эффекте использованных препаратов. На наш взгляд, эффективность лечения обусловлена мембраностабилизирующим действием препаратов, замедлением процессов ПОЛ и повышением ферментативной антиоксидантной защиты.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что биофлавоноид карсил и проантацианидин на модели хронического отравления этанолом обладают выраженным нейропротекторным и гепатопротекторным действием. В механизме их положительного действия важная роль принадлежит восстановлению баланса в системе ПОЛ-АОЗ, в результате которого отмечается стабилизация биомембран нейроцитов и гепатоцитов. Это приводит не только к снижению показателей синдромов поражения печени, но и аутоантител к белкам нейромедиаторной системы и рецепторам нейромедиаторов. Это способствует снижению выраженности нейроиммунного воспаления и восстановлению функции нейромедиаторной системы головного мозга. Полученные результаты позволяют рекомендовать карсил и новый проантацианидин не только в качестве гепатопротектора, но и в качестве нейропротектора.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по биологическим наукам на тему: «Нейромедиаторные системы головного мозга при отравлении этанолом и возможности их коррекции препаратом растительного происхождения» в заключение можно сделать следующие выводы:

1. При хронической алкогольной интоксикации постепенно повышается уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам NF-200,

GFAP, S-100, MBP и VGCC, особенно к белкам S-100 и GFAP и на 28-сутки опыта эти показатели возрастает в 2,80; 4,07; 3,30; 1,70 и 3,26 раза соответственно.

2. При хронической интоксикации этанолом увеличивается количество аутоантител к рецепторам нейромедиаторов Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р во все сроки исследования ($p < 001$), аутоантител к глутаматным, ГАМК и дофаминовым рецепторам на 28-сутки опыта повышается в 5,75; 5,99 и 5,79 раза относительно значений интактных крыс, указывая на нарушение функции нейромедиаторных систем головного мозга.

3. На модели хронического отравления этанолом выявлено постепенное накопления продукта ПОЛ-МДА и снижение активности каталазы в различных участках головного мозга крыс в зависимости от продолжительности отравления этанолом ($p < 001$): уровень МДА повышается в коре полушарий на 21,09%, в таламусе на 27,35% и в стволе на 51,43%, активность каталазы снижается на 46,56%; 44,98% и 38,65% соответственно.

4. Применение карсила и проантацианидина на модели хронического алкогольного поражения снижает высокий уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам (NF-200, GFAP, S-100 MBP и VGCC) и рецепторам (Глу-Р, ГАМК-Р, ДА-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р) нейромедиаторов ($p < 001$).

5. Применение карсила и проантацианидина на модели алкогольного поражения в гомогенатах головного мозга и печени снижает высокий уровень МДА и повышает низкую активность каталазы: при применении проантацианидина снижается высокий уровень МДА в гомогенате мозга и печени в 1,39 и 4,0 раза, активность каталазы возрастает в 1,54 и 1,14 раза; при применении карсила уровень МДА снижается в 1,37 и 3,75 раза, активность каталазы повышается в 1,51 и 1,08 раза относительно значений нелеченных животных.

6. Экспериментальная фармакотерапия хронического отравления этанолом карсилом и проантацианидином корректирует метаболических нарушений: приблизило активность АлТ, АсТ, ИФ и ГГТ, содержание билирубина, холестерина, глюкозы, общего белка и альбумина к значениям интактных крыс.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ABDULLAEVA MASHKHURA IKROMJONOVNA

**NEUROTRANSMITTER SYSTEM OF THE BRAIN WITH ETHANOL
POISONING AND THE POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION WITH
PLANT ORIGIN PREPARATIONS**

03.00.01 – Biochemistry

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) OF
BIOLOGICAL SCIENCES**

Tashkent – 2020

The title the dissertation of PhD Has been registered with number B2018.2.PhD/B177 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been carried out prepared at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English RESUME)) on the webpage of the Scientific Council www.ibb-nuu.uz on the website of «ZiyoNet» information–educational portal (www.ziyo.net)

Scientific supervisor: **Inoyatova Feruza Hidoyatovna**
doctor of biological sciences, professor

Official opponents: **Yuldashev Nosirjon Muhamedjanovich**
doctor of biological sciences, professor

Ibragimov Zafar Zokirjonovich
PhD of biological sciences

Leading organization: **Institute of Bioorganic chemistry**

The defense of the dissertation will take place on _____2020 year ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12. 2019.B.01.13 scientific degrees at the Institute of biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan at the following Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University st., 174. Phone: (99871) 262–68–96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of biophysics and biochemistry National University of Uzbekistan (registration number №___). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96, E-mail: ibb-nuu@mail.ru; asrarov54@mail.ru

The abstract of the dissertation has been distributed on «___» _____2020
(Protocol at the register №___ dated «___» _____2020)

Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of scientific degrees awarding
of the scientific council, D.B.Sc., academician

Asrarov Muzaffar Islamovich
Scientific secretary of scientific degrees awarding
of the scientific council, D.B.Sc., professor

Kadirova Dilbar Abdullayevna
Chairman of the seminar of scientific degrees
awarding of the scientific council, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (PhD thesis abstract)

The aim of the research work is the study the mechanisms of disorders of neurotransmitter system of the brain during chronic ethanol intoxication and the possibility of their correction with plant origin preparations.

The object of the research work: plant preparations carsil and proanthocyanidins (geranyl), intact rats and rats weighing 180-220g with experimental chronic alcohol intoxication.

Scientific novelty of the research work is as follows:

proven correcting effects of proanthocyanidin and carsil on changes in in the level of autoantibodies to neurospecific proteins (NF-200, GFAP, S-100, MBP and VGCC) during chronic ethanol poisoning;

proven an increase in the level of autoantibodies to the receptors of brain neurotransmitters (Glu-R, GABA-R, Da-R, Ser-R, m-OP, R- β -end and Hol-R) at chronic alcohol intoxication and correction with proanthocyanidin and carsil;

determined an increase in the content of malondialdehyde (MDA) - product (LPO) lipid peroxidation and a decrease in activity of catalase in various parts of the brain depending on the duration of ethanol poisoning;

proven correcting effect of proanthocyanidin on hyperlipoperoxidation in the brain and liver, and on liver syndromes at chronic alcohol intoxication.

Implementation of the research results. Based on the results of a study of mechanisms of disorders of brain at chronic alcohol intoxication issued methodical recommendation "The use of the ELI-N test to determine disorders of the receptors of the brain". (Conclusion of the Ministry of Health №. 8n-d/351 2019.16.09.). It was allowed an early diagnosis of neurodegenerative diseases with ELI-N test.

the results of scientific research on the analysis the damage of receptors of brain at chronic alcohol intoxication are introduced into public health practice, in particular, the Central Research Laboratory of the Tashkent State Dental Institute, the Tashkent Pharmaceutical Institute (Ministerial Report №.8n-d/213 2019.07.10). The implementation of the results in practice made it possible to carry out the ability to effectively predict the risk of disorders of the receptors of neurotransmitters and neurospecific proteins at chronic alcohol intoxication.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

І бўлим (І часть; Part I)

1. Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х. Интенсивность перекисного окисления липидов в различных органах крыс и их связь с активностью этанолаксилирующих ферментов в печени при хронической интоксикации этанолом // Ўзбекистон биология журнали. – Ташкент. – 2018. – № 3. – С.15-18. (03.00.00; №4)

2. Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х. Взаимосвязь между уровнем аутоантител к белку S-100 в сыворотке крови крыс и процессами липопероксидации в головном мозге при хронической интоксикации этанолом // ЎЗМУ хабарлари. – Ташкент. – 2018. – № 3/2. – С.14-16. (03.00.00; №4)

3. Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh. Natural neurotropic autoantibodies in blood of rats at chronic alcohol intoxication // European Science review. – Austriya. – 2018. – Vol 2. – № 11-12. – P. 48-50.(14.00.00; №12)

4. Абдуллаева М.И. Естественные нейротропные аутоантитела к нейрорецепторам при хронической алкогольной интоксикации // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент. – 2019. – № 2. – С.50-53. (14.00.00; №9)

II бўлим (II часть; Part II)

5. Иноятова Ф.Х., Абдуллаева М.И. Применение эли-н-теста для определения нарушений рецепторного аппарата нейронов головного мозга // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2019. – С.18.

6. Иноятова Ф.Х., Абдуллаева М.И., Дустов Ф., Абдурахмонова К. Динамика изменения процессов липопероксидации в различных тканях крыс при алкогольной интоксикации // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент. – 2015. – № 4. – С.22-25.

7. Abdullayeva M., Dustov F., Abdurahmonova K. The index of lipid peroxidation in the brain due to alcohol consumption // Young scientists day. Topical issues in medicine. Material of the 5th scientific- practical conference. – Tashkent – 2016 April. – P.77.

8. Dustov F., Abdullayeva M. Dynamics of changes of processes in lipid peroxidation in different tissues of rats under alcohol intoxication // Young scientists day. Topical issues in medicine. Material of the 5th scientific- practical conference. – Tashkent – 2016 April. –P.82-83.

9. Абдуллаева М.И. Содержания нейротропных аутоантител в сыворотке крови крыс и их связь с процессами липопероксидации в головном мозге при хронической алкогольной интоксикации // «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации»

международная научно-практическая конференция. – Украина. – 2018. 25-декабря. – № 42. – С.473-476.

10. Абдуллаева М.И. Аутоантитела к рецепторам нейронов головного мозга при алкогольной интоксикации // Сборник научных трудов ХLI итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И.Евдокимова. – Москва – 2019. 1-3 апреля. – С.218-219.

11. Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х. Взаимосвязь уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам с процессами липопероксидации в головном мозге при хронической интоксикации этанолом // «От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем: сборник научных трудов» Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого. – Курск. – 2019. 3-4 октябрь. – С.18-19.

12. Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh., Narbutayeva D.A., Siddiqiv D. Changes in biochemical indexes of rats blood during chronic ethanol poisoning and treatment them with herbal preparations // International Journal of Scientific and Technology research. – 2020. – Vol.9. – Issue.3. – P.701-709. ISSN:2277-8616.

13. Абдуллаева М.И. Влияние растительных препаратов на содержание аутоантител к белку S100 у крыс при отравлении этанолом. «Найновите научни постижения – 2020» Материали XVI международна научна практична конференция. – София. «Бял ГРАД-БГ ОДД» – 2020. 15-22 март. – С.80-81.

14. Abdullaeva M.I., Narbutaeva D.A. Pharmacological correction of alcoholic brain injury in rats by herbal preparation. International conference. Colloquium journal. Poland. 2020. №.13 (65). P.29-30 . ISSN: 2520-6990.

Автореферат “ЎзМУ хабарлари” журнали таҳриридан
ўтказилди.