

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МЎМИНОВА ГЎЁХОН АЛИДЖОНОВНА

**БОШ МИЯ ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШИНING ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ
ГИПОФУНКЦИЯ ҲОЛАТИ БИЛАН ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Мўминова Гўёхон Алиджонова

Бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон
без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлиги..... 3

Муминова Гуёхон Алиджонова

Взаимосвязь нарушения функции головного мозга
с состоянием щитовидной железы при ее гипофункции..... 23

Muminova Guyokhon Alidjonovna

The relationship between disorders of the brain
with your thyroid when hypothyroidism..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МЎМИНОВА ГЎЁХОН АЛИДЖОНОВНА

БОШ МИЯ ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШИНING ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ
ГИПОФУНКЦИЯ ҲОЛАТИ БИЛАН ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ

03.00.01 – Биокимё

БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/D427 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Кульманова Муножат Усмоновна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Ходжиметов Абдугаффор Ахатович
биология фанлари доктори, профессор

Халимова Замира Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ да куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

И.О.Отажонов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

М.Ж.Аллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйича барча эндокрин касалликлари орасида қалқонсимон без гипофункцияси олдиги ўринларни эгаллаб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра қалқонсимон без касалликлари кўплаб беморларда аниқланган бўлиб, охирги йилларда беморлар сони ортиб бориши кузатилмоқда. Муаллифларнинг келтирган маълумотларига кўра «...гипотиреозда барча аъзо ва тизимларнинг шикастланиши кузатилади ва энг кучли намоён бўлган ўзгаришлар марказий нерв тизимида кузатилади. Гипотиреозда когнитив функцияларни сусайиши, хотира, диққат ва интеллектни пасайиши, диссомник синдром ривожланади...»¹. Шу сабабли қалқонсимон без касалликларини даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан уларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Жаҳонда бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишни такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада нейромедиаторлар тизимининг бузилиши, гипотиреоз натижасида нейроиммун жараёнларнинг жадаллашишининг салбий оқибатлари, қалқонсимон без гипофункцияси шароитида ҳамда L-тироксин ва ноотроп дори воситалари билан фармакокоррекциясида нейрофиламентар омил NF-200, глиал фибриляр кислотали оқсил GFAP, миелиннинг асосий оқсили, потенциалга боғлиқ калций каналлари (VGCC) ва Мура оқсили (S100β) каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан нейротроп аутоантитаначалар кўрсаткичларини самарадорлиги, гипотиреоз ҳолати ҳамда L-тироксин ва ноотроп дори воситалари билан фармакокоррекциясида глутамат, дофамин, ГАМК, опиат, β-эндорфин, серотонин ва ацетилхолин каби бош мия нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари, мия фаолиятининг бузилишида қалқонсимон без гипофункцияси аҳамиятини ўрни, уни фаолиятини тиклаш ва даволаш муолажаларига маҳаллий ишлаб чиқарилаётган нейропротекторларини қўллаб салбий таъсиротларини камайтириш усулларини такомиллаштиришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда аҳоли орасида организмнинг биологик ҳаракат фаоллигини ошириш, соғлом турмуш тарзини тарғибот қилиш орқали биологик тизимларнинг меъёрий даражасини таъминлаш, касалликларни олдини олиш ва даволашда маҳаллий хом ашёлари асосида олинган арзон ва юқори сифатли дори-дармон ва импорт ўрнини босувчи дори воситалар билан таъминлашга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва

¹ E.O'Hare, E.-M. Kim, D. Page and R. Journal of Neuroscience. Effects of thyroxine treatment on histology and Behavior using the methimazole model of congenital Hypothyroidism in the rat, 285(2015). C.128-138

оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда жумладан, қалқонсимон беши касалликларининг нейрофизиологик хусусиятларни асослаш ва организмнинг биологик эҳтиёжини оширишга қаратилган маҳаллий дори воситаларининг биологик аҳамияти, аҳоли орасида қалқонсимон без касалликларини эрта ташхислаш ва даволашда иқтисодий сарфни камайтириш усулларини такомиллаштириш орқали касалликларни олдини олиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада ҳизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан қалқонсимон без гормонларини мияни шаклланишига таъсири, унинг гипофункциясида бош мия шикастланишлари, айрим нейромедиаторлар тизими ва метаболизмнинг бузилиши молекуляр механизмлари ва шунингдек тиреоид гормонлар ва нейропротекторлар билан даволаш йўллари ўрганилган. Ушбу соҳадаги тадқиқотлар хорижлик олимлар Janaina Sena de Souza, Petra Moh'acsik, Edênia Cunha Menezes (Бразилия), Heike Heuer, Carol Ann Mason, Antonio C. Bianco (АҚШ), G. R. Williams, E. O'Hare (Буюк Британия), Anna Göbel (Олмония), Catherine G. Vasilopoulou (Чехия), Jing Dong (Хитой) ва бошқалар томонидан ривожлантирилган. МДХ мамлакатларида И.М. Балаболкин, Е.А. Трошина томонидан қалқонсимон без функцияларини бузилишлари, ташхислаш ва даволаш алгоритми бўйича тадқиқотлар олиб борилган. В.В. Петунина ва Н.В. Петуниналар эса гипотиреозда турли аъзо ва тўқималарни бузилишларни асослаб берган. Григорова И.А., Е.Л. Товажнянская, Беккер Р.А., Быков Ю.В.лар гипотиреозда неврологик асоратларнинг патогенетик механизмларини, Л.Д. Эркенова, Г.Ж. Бильжановалар экспериментал тиреоид энцефалопатияни

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ривожланишида мия тўқимасида морфологик ўзгаришларни ёритишган. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., А.Э. Лычковалар қалқонсимон без фаолиятини нерв тизими орқали бошқарилишини, Т.А. Бизунок, Н.А. Бизуноклар эса қалқонсимон без фаолияти бошқарилишида нейромедиаторларни аҳамиятини асослаб беришган.

Бизнинг мамлакатимизда академик Я.Х.Туракулов раҳбарлигида биокимё ва эндокринология институтларида йод танқислиги, тиреоид патологияларининг биокимёвий асослари, молекуляр механизмлари ва йод танқислигини профилактикаси ва даволаш йўллари тўлиқ ўрганилган. профессор С.Н. Долимова тиреоид гормонларини митохондриялар фаолиятига таъсирини изоҳлаб беришган. З.Ю. Халимова бирламчи гестацион гипотиреозда чақалоқларда марказий нерв тизими функцияларини бузилишини, Д.Г. Якубова экспериментал гипер- ва гипотиреозда мия нейромедиаторлар тизими бузилишлари механизмларини ўрганган, бироқ, бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гиподисфункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлиги баҳолаш тизимлаштирилган.

Мамлакатимизда гипотиреозда қалқонсимон без гипотиреозда мия шикастланишлари молекуляр механизмлари, нейромедиаторлар тизимининг бузилиши ва уни коррекцияловчи биологик фаол моддаларни аниқлаш бўйича кам сонли тадқиқотлар амалга оширилган. Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ССВ-АД-013 «Экспериментал тадқиқотларида қалқонсимон беги молекуляр хужайравий механизми ва бош мия фаолиятининг бузилишига таъсирини ташхислаш, даволаш ва олдини олиш» (2018–2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қалқонсимон без гиподисфункциясида тиреоид гормонлар ҳолати билан боғлиқ равишда бош мия шикастланиши, нейромедиатор тизимида бузилишларини олдини олиш ва уларни коррекциялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қалқонсимон без гиподисфункцияси шароитида ҳамда L-тироксин ва ноотроп дори воситалари билан фармакокоррекциясида нейрофиламентар омил (NF-200), глиал фибриляр кислотали оксил (GFAP), миелиннинг асосий оксили (MBP), потенциалга боғлиқ кальций каналлари (VGCC) ва Мура оксили (S100β) каби нейроспецифик оксилларга нисбатан нейротроп аутоантитаначалар кўрсаткичларини баҳолаш;

гипотиреоз ҳолати ҳамда L-тироксин ва ноотроп дори воситалари билан фармакокоррекциясида глутамат (Глу-Р), дофамин (ДА-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 аутоантитаначалар кўрсаткичларни баҳолаш;

иммунореактив аутоантитаначалар кўрсаткичларини ҳамда қонда тиреоид гормонлар миқдори билан нейроспецифик оксилларга ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар орасида боғлиқликларни мавжудлигини исботлаш;

қалқонсимон без гипофункциясида ҳамда L-тироксин ва ноотроп дори воситлари билан фармакокоррекциясида мия ва гиппокампада морфологик ўзгаришларни баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида интакт ва мерказолил киритилиб, гипотиреоз моделлаштирилган 120 та зотсиз оқ каламушлар L-тироксин, ҳамда нейропротекторлар Сомазина (цитиколин эквиваленти, Испания «FERRER Internacional, S.A.») ва Нейромак (цитиколин эквиваленти, Ўзбекистон «Radiks НПП») дори воситалари олинган.

Тадқиқотнинг предметини бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишда тажриба каламушларнинг қон зардоби ва мия тўқимаси материаллари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишда биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

қалқонсимон без гипофункцияси шароитида нейроспецифик оксилларга (NF-200, GFAP, S-100, MBP ва VGCC) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари гипотиреоз оғирлигига боғлиқ равишда ўзгариши исботланган;

мерказолилни сурункали қабул қилиш натижасида бош мия нейромедиаторлари рецепторларига (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р, м-ОР, Рβ-энд и Хол-Р) нисбатан ауто-АТ миқдорининг ўзгариб бориши асосида нейромедиаторлар тизимининг бузилишлари баҳоланган;

тиреоид гормонлар ишлаб чиқилишини сусайиши бош мия тўқимасида нейроиммун яллиғланиш ривожланишига олиб келиши исботланган;

гипотиреоз шароитида бош мия пўстлоғи ва гиппокампада морфологик ўзгаришлар келиб чиқиши мумкинлиги исботланган;

экспериментал гипотиреоз шароитида бош миядаги нейроиммун яллиғланиш ва нейродегенератив, ҳамда морфологик ўзгаришлар L-тироксин ва нейропротекторлар комбинацияси ёрдамида коррекциялаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гипотиреоз шароитида нейроиммун дисрегуляция жараёнларини ва нейродегенератив шикастланишларни эрта ташхислаш мақсадида ЭЛИ-Н тестдан фойдаланиш учун тавсиялар ишлаб чиқилган;

қалқонсимон без гипофункциясида L-тироксин киритилиши бош мияда нейродегенератив ўзгаришлар коррекцияланмаслиги ҳамда нейропротекторларни биргаликда қўллаш зарурати асосланган;

Ўзбекистонда ишлаб чиқарилаётган Нейромак препарати хорижий Сомазина дори воситасига нисбатан нейропротекторлик хусусиятлари юқорилиги исботланиб, улар тиреоид кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатмаслиги баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган тажриба ҳайвонлари ва тажриба материаллари сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усулларида бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қалқонсимон без гипофункциясида тиреоид кўрсаткичлар билан бош мия шикастланишлари орасида ўзаро боғлиқлигининг молекуляр механизмлари, нейроспецифик оксиллар ва бош мия нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши билан боровчи нейроиммун дисрегуляциянинг ривожланиши ва уларни тиреоид препаратлари билан биргаликда нейропротекторлар билан коррекциялаш механизмларига ойдинлик киритиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қалқонсимон без гипофункцияси шароитида L-тироксин билан биргаликда нейропротекторлар қўлланилиши бош мия ва гипокампа нейродегенератив жараёнлар, нейроиммун яллиғланиш ва нейромедиатор тизими бузилишларини фармакодинамик коррекциялаш, нейромедиаторлар тиреоид кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатмаслиги, Ўзбекистонда ишлаб чиқарилаётган Нейромак дори воситасининг нейропротектив хусусиятлари бўйича ва иқтисодий жиҳатдан хорижий Сомазина дори воситасидан самарадорлиги билан изоҳланади, иқтисодий самарадорлик 87000 сўмни ташкил этди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш бўйича олинган илимий натижалар асосида:

бош мия хужайра ва тўқималарнинг биологик фаолиятининг издан чиқиши орқали эндокрин тизими қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини биологик тизимларга таъсирини олдини олиш бўйича «Қалқонсимон без гипофункциясида бош мия фаолиятини эрта ташхислаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги №8н-р/638 маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЭЛИ-Н тест ёрдамида нейродегенератив касалликларни эрта ташхислаш, беморларнинг биологик ҳолатини яхшилаш билан биргаликда самарли даволаш тизимини яратиш имконини берган;

эндокрин гормонларининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини биологик тизимларга таъсирини баҳолаш бўйича «Қалқонсимон без гипофункциясида бош мия структура ва функцияси бузилишларини коррекциялаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги №8н-р/637 маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома нейропротекторларни қўллаш гипотиреозда нейродегенератив ўзгаришларни олдини олиш орқали самарали даволаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлиги комплекс даволаш самарадорлигини клиник биокимёвий баҳолашда замонавий комплекс ёндашувлари асосида олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент давлат стоматология институти, Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академияси Олий ўқув юртлараро марказий тадқиқот лабораторияларнинг фундаметал тадқиқотларни амалга ошириш амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-д/45-сон маълумотномаси). Натижада, мерказолил билан захарланган тажриба ҳайвонларда ЭЛИ-Н тестини қўллаш бош мия шикастланишини ташхислаш, интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан НСО ҳамда нейромедиаторлар рецепторлари ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишларни, гипотиреоз шароитида тиреотроп гормони билан мусбат кучли, T_4 ва T_3 миқдори билан эса ўрта ва кучли манфий боғланишларни амалга ошириш, қалқонсимон без гипофункцияси мия тўқимасига салбий таъсир этиши ва уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқариши эрта ташхислаш, биокимёвий кўрсаткичларнинг меъёр даражасида яхшилаш ҳамда даволаниш муддатларининг қисқартириш ва касаллик асоратларининг олди олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, урта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 127 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблигини, мақсади ва вазифаларини асослайди, ўрганиш объекти ва мавзусини тавсифлайди. Тадқиқотнинг

республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва ишнинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган

Диссертациянинг «**Мия ривожланишида тиреоид гормонларнинг ўрни**» деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида қалқонсимон без фаолияти сусаишида неврологик ўзгаришлар сабаблари, бош мия ривожланишида тиреоид гормонларнинг аҳамияти, қалқонсимон без функциясини нейромедиаторлар томонидан бошқарилиши, ҳамда экспериментал гипотиреозда бош миёда нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган, муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Гипотиреоз ривожланишида нейромедиатор тизимнинг 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. Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га (Страсбург, 1985) мувофиқ Тошкент фармацевтика институти марказий лабораториясида ўтказилди. Тажрибалар 120та оддий лаборатория рационида яшовчи 180-220 грамм оғирликдаги оқ, зотсиз каламушларда ўтказилган. Мақсадга эришиш учун 70 оқ каламушларга 2,5 мг/100 г дозада мерказолил (тиамазол эквиваленти, Украинанинг ООО «Здоровье» Фармацевтик компанияси) 21 кун давомида меъда ичига киритилиш йўли билан гипотиреоз ҳолати моделлаштирилди [Ф.Х. Камиллов ва ҳаммуаллифлар, 2017]. Қолган 10 каламушлар интакт гуруҳни ташкил қилишди. Гипотиреоз ҳолати шаклланганлигини тана ҳароратини пасайиши, тана вазнининг ортиши ва ҳайвонлар умумий ҳолати назорат қилиниб, ҳамда тиреоид гормонлар ўзгариши билан тасдиқланди. Ҳайвонлар ўлими кузатилмади. 21 кундан бошлаб экспериментал каламушлар 6 та гуруҳга ажратилди: **I гуруҳ** – интакт (10 каламушлар). **II гуруҳ** – 21 кун гипотиреоз моделлаштирилган 10 каламушлар. **III гуруҳ** – 30 кун гипотиреоз моделлаштирилган 15 каламушлар. **IV-гуруҳ** – 21-кундан сўнг 10 кун давомида 3 мкг/кг L-тироксин билан даволанган 15 каламушлар. **V-гуруҳ** – 21-кундан сўнг 10 кун давомида 3 мкг/кг L-тироксин ва «нейромак» нейропротектори билан даволанган 15 каламушлар. **VI гуруҳ** – 21-кундан сўнг 3 мкг/кг L-тироксин ва «сомазина» нейропротектори билан даволанган 15 каламушлар. Сомазина - (цитиколин эквиваленти), Испания «FERRER Internacional, S.A.» фармакологик компаниясининг маҳсулоти, нейропротектор, ноотроп модда ҳисобланиб бош миёда қон айланиши бузилиши ва бош мия ишемиясида қўлланиш учун

мўлжалланган. Нейромак - (цитиколин эквиваленти), Ўзбекистон «Radiks НПП» фармакологик компаниясининг маҳсулоти, нейропротектор, ноотроп модда ҳисобланиб бош миёда қон айланиши бузилиши ва бош миё ишемиясида қўлланиш учун мўлжалланган.

Тадқиқотнинг тегишли кунларида каламушлар ҳарорати 0° - $+2^{\circ}\text{C}$ совуқ хонада декапитация қилинди. Декапитация қилингандан сўнг ҳайвонларнинг қони йиғилди, қон зардоби ажратиб олинди. Ҳайвонларни сўйиш жараёнида кесиб олинган бош миё ва гиппокамп бўлакчалари формалиннинг 10 % ли фосфат буферли нейтрал эритмасида сақланади.

Тажрибанинг 21 ва 30 кунлари барча гуруҳ каламушларнинг қон зардобида тиреоид гормонлар: тиреотроп гормон (ТТГ), тироксин (T_4) ва трийодтиронинларнинг (T_3) умумий ва эркин шакли миқдори иммунофермент таҳлил усулида «Human» (Германия) фирмасининг «Eliza» тест тўплами ёрдамида аниқланди. Иммунофермент тадқиқотлар перинатал марказ қошидаги ООО «Genotexnologiya» молекуляр генетик лабораториясида бир вақтининг ўзида ҳам нейроспецифик оқсиллар: NF-200 (аксонларнинг специфик оқсили), GFAP (астроцитлар цитоскелет системасининг оралиқ филаментларини ҳосил қилувчи миёнинг специфик глиал фибриляр кислотали оқсили), MBP (аксонларнинг миелинли қобикларининг асосий оқсили), S100 β (асосан астроцитлар цитоплазмасида жойлашган нерв системаси учун юқори специфик бўлган Ca^{2+} боғловчи оқсил), VGCC (потенциалга боғлиқ кальций каналлари) оқсиллари; ҳам нейромедиаторлар рецепторлари: глутамат, ГАМК, дофамин, серотонин, холин, опиат ва β эндорфин рецепторларига нисбатан G синфга мансуб нейротроп аутоантитаначалар миқдори (Полетаев А.Б., 2010) оригинал идиотипантиидиотипик тест-системаси «ЭЛИ-Н-Тест» (Россия) ёрдамида аниқланди. Морфологик текширувлар республика Паталогик Анатомиа марказида олиб борилди. Гистологик препаратлар гематоксилин-эозин ва Ниссл бўёқларида бўялди ва ёруғлик микроскопи остида ўрганилиб, керакли соҳалари расмга туширилди. Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакети асосида ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Экспериментал гипотиреозда марказий нерв тизимида структур-функционал ўзгаришлар ва уларни коррекциялаш**» деб номланган учинчи бобда гипотиреозни L-тироксин, L-тироксин+нейромак, L-тироксин+сомазина даволашда миёнинг структурфункционал ҳолатини тиклашда самарадорлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

«*Экспериментал гипотиреозда тиреоид статус ўзгаришлари ва уларни коррекциялаш*» бўлимида гипотиреоз моделлаштирилган каламушларда тадқиқотнинг 21- ва 30-кунда тана ҳароратнинг $36,6\pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ва $35,4\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ пасайиши, тана вазнининг эса 207 ± 3 г ва $212\pm 3,3$ г ортиши аниқланди (интакт гуруҳ ҳайвонларда бу кўрсаткичлар $37,9\pm 0,19^{\circ}\text{C}$ ва $187,6\pm 2$ г ташкил этди). Даволанган гуруҳларнинг барчасида ушбу кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичларга жуда яқин келди. Экспериментал гипотиреозда тажрибанинг 21 ва 30 кунларида ТТГ миқдори 1,81 ($P<0,001$) ва 3,5 марта ортди. Умумий

T_4 1,71 ($P<0,01$) ва 3,11 мартаба ($P<0,001$), T_3 миқдори 1,49 ($P<0,05$) ва 1,47 ($P<0,05$), εT_4 миқдори 3,1 ($P<0,001$) ва 6,16 ($P<0,001$) мартаба, εT_3 миқдори 2,1 ($P<0,001$) ва 5,06 ($P<0,001$) мартаба интакт гуруҳ ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди. Гипотиреозли ҳайвонларга L-тироксинни терапевтик дозада киритилиши (IV гуруҳ), мия фаолиятини фаоллаштириш мақсадида нейропротекторлар: Сомазина (V гуруҳ) ва Ўзбекистонда ишлаб чиқарилаётган Нейромак (VI гуруҳ) препаратлари қўллаш қон зардобида ТТГ миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,5 ($P<0,001$); 3,29 ($P<0,001$) ва 3,29 ($P<0,001$) мартаба пасайиб меърий кўрсаткичлардан фарқланмади. Даволаш муолажалари қон зардобида умумий T_4 миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,12 ($P<0,001$); 3,16 ($P<0,001$) ва 3,13 ($P<0,001$) мартаба IV, V ва VI гуруҳларда оширди. Умумий T_3 миқдори ҳам бу гуруҳларда 1,49 ($P<0,05$); 1,52 ($P<0,05$) ва 1,49 ($P<0,05$) мартаба ошди. Эркин T_4 гормони қон зардобида 5,73 ($P<0,001$); 5,80 ($P<0,001$) ва 5,79 ($P<0,001$) мартаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ошган бўлса, эркин T_3 – 4,9 ($P<0,001$); 4,86 ($P<0,001$) ва 4,97 ($P<0,001$) мартаба ортди. Барча тиреоид кўрсаткичлар интакт гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмади. Ноотроп препаратлар L-тироксинни терапевтик самарадорлигига салбий таъсир кўрсатмади.

«Экспериментал гипотиреозда нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш» бўлимида экспериментал гипотиреоз моделлаштирилган каламушлар қон зардобида нейротроп аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш натижалари келтирилган (1-жадвал).

1-жадвал

Экспериментал гипотиреоз моделида тироксин, сомазина ва нейромак препаратларининг нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларига таъсири (ш.б), $M \pm m$, $n=6$

Нейро-специфик оксиллар	Тажриба гуруҳлари					
	Интакт	Экспериментал гипотиреоз		Даволанишдан кейин		
		21 кун	30 кун	Тироксин	Тироксин+нейромак	Тироксин+сомазина
NF-200	6,2+0,60	20,7+1,7***	19,7+0,99***	17,3+1,9***	14,7+1,1***^&&	14,8+0,95***^&&
GFAP	8,0+0,58	21,7+2,1***	33,2+1,1***^	32,7+1,3***^	18,0+0,86***^^&&&	19,0+0,97***^^&&&
S-100	8,5+0,62	24,8+1,6***	50,7+2,4***^^	28,2+1,7***&&&	16,0+1,3***^^&&&	20,2+1,5***&&&
MBP	4,0+0,37	26,3+2,4***	32,7+0,99***^	31,2+0,95***	16,2+0,83***&&&	19,2+1,6***&&&
VGCC	7,2+0,70	28,2+1,4***	25,7+0,88***	21,7+1,0***^&	14,3+1,1***^^&&&	17,3+1,3***^^&&&

Изох: *- фарқлар интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$)

^ - фарқлар 2 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^- $P<0,05$; ^^- $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$)

& - фарқлар 3 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$)

Интакт каламушларда GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари

8,00±0,58 8,50±0,62; 7,2±0,7; 6,2±0,6 ва 4,00±0,37 нисбий иммунореактивликни ташкил қилди, ва бизнинг фикримизча, биомембраналарни доимо янгилаиб туриши натижасида қонга НСО тушиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

21 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган II гуруҳ каламушларда эса GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP кўрсаткичлари меъёрий кўрсаткичлардан 2,71 (P<0,001); 2,92 (P<0,001); 3,93 (P<0,001); 3,34 (P<0,001) ва 6,58 (P<0,001) мартаба юқори аниқланди. Энг юқори ўзгаришлар MBP хос бўлди, ва бу, бизнинг фикримизча, миелин толаларини емирилиши ҳисобига келиб чиққан бўлиши мумкин. Мерказолилни тажриба ҳайвонларига киритишни давом эттириш GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари 4,15 (P<0,001); 5,96 (P<0,001); 3,57 (P<0,001); 3,18 (P<0,001) ва 8,18 (P<0,001) мартаба интакт гуруҳи ҳайвонлар кўрсаткичларидан юқори бўлди. Энг кўп аутоантитаначалар S-100 ва MBP оқсилларига нисбатан кузатилди.

S-100β оқсили – Ca²⁺ боғловчи оқсил бўлиб, нерв тизими фаолиятида кўплаб жараёнларда регулятор вазифасини бажаради ва унга нисбатан аутоантитаначалар миқдорини ортиши нерв тўқимасидаги деструктив ўзгаришларни ҳамда эмоционал бузилишлар билан боғлиқ МНТ даги ўзгаришлардан далолат беради (Григорова И.А. ва хаммуаллифлар, 2009). Ушбу оқсил хотира ва эмоционал ҳолатларни шаклланишида иштирокини ҳисобга олган ҳолда айтиш мумкинки, гипотиреозда хотира ва адаптация жараёнларининг бузилиши, ҳамда депрессияни келиб чиқиши ушбу оқсил фаолияти бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу эса бизнинг тажрибаларимизда S-100β оқсалига нисбатан аутоантитаначалар ортиши билан исботланади. S-100 оқсалининг молекуляр массаси кичик ва гематоэнцефал тўсиқ орқали қонга ўтиши мумкин. Қонда унинг миқдорини ортиши Т-лимфоцитларни фаоллаштиради, ҳамда IgM ва IgG синфига мансуб аутоантитаначалар пайдо бўлади. Бизнинг тажрибамизда кузатилган MBP оқсалига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини ортиши бош миёда миелинланиш жараёнларининг бузилиши ҳамда аксонлар миелин қобикларида дегенератив ўзгаришлар кечишидан дарак беради [Chris J.H. et al., 2008]. Гипотиреозда апоптоз омилларнинг фаоллашиши ҳисобига миелин қобикларини деструкцияга учраши, уларни миёда миқдори камайиши ва қон зардобиди эса ушбу оқсилга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришига олиб келади.

L-тироксин билан даволанган каламушларда нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар юқори кўрсаткичларнинг қисман пасайиши кузатилди. Фақатгина S-100β оқсалига аутоантитаначалар миқдори сезиларли 1,8 (P<0,001) мартаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайди ва 28,2±1,7% ни ташкил этди. Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Нейромак препаратини қўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини

даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,34 ($P<0,05$); 3,17 ($P<0,001$); 1,84 ($P<0,01$); 2,02 ($P<0,01$) ва 1,8 ($P<0,01$) маротаба, L-тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,18 ($P>0,05$); 1,76 ($P<0,05$); 1,82 ($P<0,05$); 1,93 ($P<0,01$) ва 1,52 ($P<0,05$) маротаба пасайтирди. Аммо бундай ижобий ўзгаришлар бўлишига қарамасдан уларнинг миқдори интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқориликча сақланиб қолди. Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Сомазина препаратини қўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,33 ($P<0,05$); 2,50 ($P<0,001$); 1,74 ($P<0,01$); 1,70 ($P<0,01$) ва 1,49 ($P<0,05$) маротаба, L-тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,17 ($P>0,05$); 1,4 ($P<0,05$); 1,72 ($P<0,05$); 1,63 ($P<0,05$) ва 1,25 ($P>0,05$) маротаба пасайтирди. Лекин уларга нисбатан аутоантитаначалар миқдори интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларидан юқориликча сақланиб қолди. Бундан ташқари, қалқонсимон беши гормонлари етишмовчилиги таъсир механизми остида эркин радикалли жараёнларнинг фаолланиши ва про- ва антиоксидант тизим мувозанатининг бузилиши ётади (Г. Якубова, 2009). Эркин радикалланиш жараёнларининг жадаллашиши гематоэнцефалик тўсиқнинг ўтказувчанлигини ортишига, уларни қонга ўтишига ва НСО га нисбатан аутоантитаначалар пайдо бўлишига олиб келади. Тадқиқот натижаларига кўра, қўлланилган нейропротекторларни L-тироксин билан биргаликда юборилиши самарали эканлиги аниқланди. Биз қўллаган нейромак ва сомазина препаратлари эквиваленти «цитиколин» бўлиб, унинг нейродегенератив касалликларда нейропротектив таъсири исботланган (Nakazaki E. et al., 2019). Цитиколиннинг нейропротектив таъсири унинг нерв ҳужайраларида фосфолипидлар синтезида фаол иштироки билан узвий боғлиқ (Mahtab Roohi-Azizi et al., 2018).

«Экспериментал гипотиреозда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш» бўлимида глутамат рецептори (Glu-R), дофамин рецептори (DA-R), GABA – рецептори (GABA-R), опиат рецепторлар (m-OR), серотонин рецептори (Ser-R), ацетилхолин рецептори (Chol-R) ва β -эндорфинга (β -end) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши келтирилган (2-жадвал). 21 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган II гуруҳ каламушларда бу кўрсаткичлар 8,09 ($P<0,001$); 2,26 ($P<0,001$); 6,20 ($P<0,001$); 2,47 ($P<0,001$); 4,8 ($P<0,001$); 3,85 ($P<0,001$) ва 7,35 ($P<0,001$) маротаба юқори бўлди. Қон зардобида аутоантитаначаларнинг энг кўп миқдори глутамат, GABA, серотонин ва ацетилхолин рецепторларига нисбатан аниқланди. Мерказолил киритилишини давом эттирилиши (тажрибанинг 30 куни) гипотиреоз моделида мия тўқимасидаги ўзгаришларни яна ҳам чуқурлашишига олиб келди (III гуруҳ). Олинган натижаларга асосланиб шуни айтиш мумкинки, қалқонсимон беши дисфункциясида бош мияда нейромедиатор системаси фаолияти бузилиши билан содир бўлувчи метаболик, психик ва неврологик ўзгаришларни

наъмоён қилади. Тадқиқот натижаларига кўра, экспериментал гипотиреозда кескин ўзгаришлар GABA-R, DA-R ва Glu-R учун тегишли бўлди. Гипотиреозда глутаматнинг кўп ажралиши ҳисобига унинг «эксайтотоксик» таъсири кучаяди. Бу эса нерв ҳужайраларига Ca²⁺ ионларини NMDA, AMPA ва VGCC каналлари орқали ортиқча киришига олиб келади, унинг ҳужайра ичидаги миқдорини ортиши протеазалар, фосфолипазалар, нуклеазаларни фаоллашувига, митохондриялар дисфункциясига, оксидланишли стресс ва ҳужайрани ўлимига сабаб бўлади (Juliana Tonietto Domingues et al., 2018). Тадқиқотларимизда аниқланган глутамат рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг юқори бўлиши юқорида келтирилган фикрларни тасдиқлайди.

2-жадвал

Экспериментал гипотиреоз моделида тироксин, сомазина ва нейромак препаратларининг нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларига таъсири (ш.б), M±m, n=6

Рецепторлар	Тажриба гуруҳлари					
	Интакт	Экспериментал гипотиреоз		Даволанишдан кейин		
		21 кун	30 кун	Тироксин	тироксин+нейромак	Тироксин+сомазина
Хол-Р	6,5±0,56	25,0±0,82***	26,8±1,8***	21,8±0,60***^&	16,7±0,67***^&&	20,5±0,96***^&&
Глу-Р	3,5±0,22	28,3±1,1***	48,8±1,1***^^	21,2±0,48***^&&	16,2±1,6***^&&	21,2±1,2***^&&
ГАМК-Р	4,3±0,33	26,7±1,6***	55,5±2,4***^^	19,0±2,0***^&&	13,7±0,67***^&&	13,3±1,1***^&&
ДА-Р	8,5±0,76	19,2±1,1***	46,0±2,2***^^	19,7±0,42***^&&	11,8±0,95***^&&	14,3±0,84***^&&
Сер-Р	6,0±0,58	28,8±1,1***	24,5±1,6***	18,5±1,8***^&	13,3±1,4***^&&	18,7±1,3***^&
м-ОР	6,0±0,52	14,8±1,5***	27,8±1,6***^^	17,7±1,2***^&&	15,7±0,71***^&&	17,2±1,1***^&&
Р-β-энд	2,0±0,26	14,7±0,80***	18,7±0,88***^^	14,3±1,7***^&	11,5±0,76***^&&	12,0±0,86***^&&

Изоҳ: *- фарқлар интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- фарқлар 2 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

&- фарқлар 3 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001)

Шунингдек, гипотиреозда ГАМК тизимининг бузилиши ва бош мия дисфункцияси даражаси ўртасида узвий боғлиқлик исботланган [Bo Liu et al., 2017]. Маълумотларга кўра, тиреоид гормонлар дофамин нейронларини нейротоксик таъсирлардан ҳимоя қилади (Lee E. et al., 2019). Бундан кўришиб турибдики, тиреоид гормонлар етишмовчилигида дофамин нейронлари ҳам зарарланади ва уларнинг миқдори камаяди. Bauer M.A. et al. 2002) тадқиқотларида гипотиреозда миянинг кортикал соҳасида серотонин рецепторлари зичлигини камайиши ва мембрана бутунлигини бузилиши аниқланган. Натижада ушбу рецепторларнинг суббирликларини қонда пайдо

бўлишига ва уларга нисбатан кўплаб аутоантитаначалар синтезланади. Ушбу ўзгаришларнинг барчаси серотонинергик системаси фаолияти бузилишидан ва оқибатда беморда ҳиссий ўзгаришлар пайдо бўлишидан далолат беради.

L-тироксин билан даволанган IV гуруҳ каламушларда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг қисман пасайиши кузатилди. Кўпроқ Glu-R, DA-R ва GABA-Rга нисбатан аутоантитаначалар юқори миқдорини пасайтирди. Бу, бизнинг фикримизча, тироксинни нерв ҳужайраларига ҳимояловчи таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Гипотиреозли ҳайвонларни L-тироксин ва Сомазина билан даволаш ҳам нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини камайтирди. Бу кўрсаткичлар тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан кўпам фарқланмади.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, экспериментал гипотиреозда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ортиши тиреоид гормонлари етишмовчилигининг нейротоксик таъсири натижасида нерв ҳужайраларида апоптоз ва нейродегенератив жараёнлар жадаллашуви билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин. Ушбу аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш гипотиреоз ҳолатида бош мия шикастланиши ва функцияси бузилишларини эрта ташҳислаш ва даво-профилактика чора-тадбирларини ўтказишда самарали натижага эришиш йўллари очади.

«Қон зардобида тиреоид гормонлар ҳамда нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасидаги боғланишлар» бўлимида бу иккита тизим орасида боғлиқликлар натижалари келтирилган. Эпидемиологик тадқиқотларда қалқонсимон безнинг асосий функциясини баҳолашда кенг қўлланиладиган лаборатор маркерлардан бири – бу қон зардобида ТТГ ва эТ4 миқдори ҳисобланади. Шунинг учун биз диссертациямизда уларга нисбатан боғлиқликни изохладик. Олинган натижаларга кўра, интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан НСО ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишлар аниқланди. Олинган натижалар бу иккала тизим орасида ўзгарувчанг мобил боғланишлар мавжудлиги ва улар турғун бўлмаган муносабатлар мавжудлигидан далолат беради.

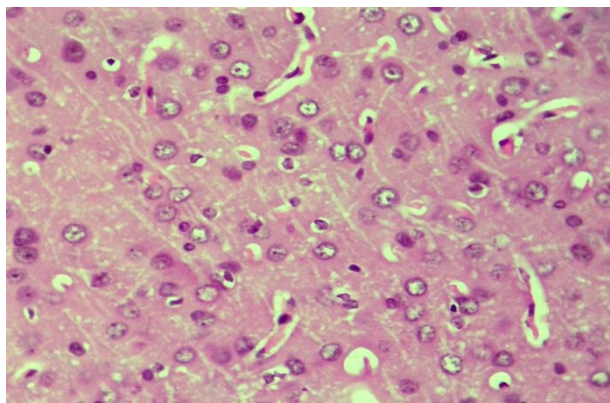
Гипотиреоидли каламушларда, айниқса тажрибининг 30 кунида, биз ТТГ билан S-100 оқсили орасида мусбат кучли ($r=0,72$) боғланишни аниқладик, яъни ТТГни ортиб бориши бу оқсилга нисбатан иммунореактивликни ортиб боришига олиб келади. Тасдиғи сифатида, биз умумий Т3 миқдори билан S-100 оқсили орасида манфий кучли ($r=-0,72$ ва $r=-0,84$), эркин Т3 ни – ўртача манфий ($r=-0,48$) боғланишни келтиришимиз мумкин. Шу билан бирга, биз бу гуруҳда умумий Т3 ва Т4 билан GFAP оқсилига нисбатан иммунореактивликни ўртача манфий ($r=-0,53$) ва кучли манфий ($r=-0,84$) боғланишларни аниқладик. МВР оқсилига нисбатан иммунореактивликни ортиб бориши эркин Т3 ва Т4 миқдорини пасайиши ўртасида кучли манфий боғланишлар аниқланди ($r=-0,87$ ва $r=-0,83$). VGCC

оксилига нисбатан иммунореактивликни ортиб бориши қалқонсимон без гормонларини камайиши орасида ҳам боғлиқлик аниқланди ва улар ($r=-0,56$ ва $r=-0,95$) ташкил қилди. Демак, гипотиреоидизмда қалқонсимон без гормонлари ишлаб чиқарилишини бузилиши мия тўқимасига салбий таъсир этиб, уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин.

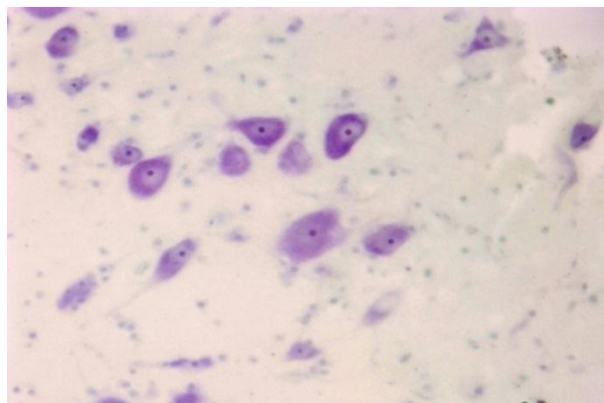
Шу билан бирга биз тиреоид кўрсаткичлари билан нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар орасидаги боғланишларни таҳлил қилдик. Интакт каламушларда биз фақатгина опиат рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик кўрсаткичини қон зардобидида ТТГ миқдори билан кучли манфий ($r=-0,74$) боғланиш борлигини кўрдик. Шунини айтиш жоизки, биз интакт каламушларнинг қон зардобидани умумий ва эркин тиреоид гормонлари ва серотонин рецепторларига нисбатан иммунореактивлик орасида мусбат боғланишлар мавжудлигини кузатдик ($r=0,63$ дан $r=0,79$) гача корреляция коэффиценти ўзгариб борди. Бу, балки тиреоид гормонларининг серотонин рецепторлари янгиланишига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бошқа кўрсаткичлар билан эса боғланишлар кучсиз бўлди. Гипотиреоидли каламушларда тиреоид кўрсаткичлари билан нерв тизими нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори орасида боғлиқликлар кучайди. Жумладан, қон зардобидидаги ТТГ миқдори билан ГАМК ($r=0,43$), дофамин ($r=0,75$), серотонин ($r=0,98$), опиат ($r=0,70$) ва β -эндорфинлар ($r=0,74$) рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасида мусбат боғланишлар аниқланди. Қалқонсимон без гормонлари ва нейромедиатор рецепторларига нисбатан боғланишлар эса манфий кўриниш олди. Демак, қалқонсимон без гормонлари камайиши билан нейрорецепторларга нисбатан иммунореактивлик ортиб борар экан. Бу эса нейромедиатор тизимида маълум даражада клиник ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин. Гипотиреоз ҳолатини L-тироксин билан даволаш ва, айниқса унинг негизида нейропротекторларни қўллаш, қалқонсимон без гормонлари, нейроспецифик оксиллар ва нейрорецепторларга нисбатан нисбий иммунореактивлик кўрсаткичлари орасидаги боғланишларни кучсизланишига олиб келди.

Гипотиреозда бош мия пўстлоғи ва гиппокамндаги морфологик ўзгаришлар» бўлимида гипотиреоз кўзгатиб, ҳайвонлар бош мия пўстлоқ қавати ва гиппокамнда ривожланадиган патоморфологик ўзгаришлар морфогенези ва ўзига хос морфологик ўзгаришлари келтирилган. Каламушларга 21 кун давомида 2,5 мг/100 гр миқдорда меркозалил киритиш орқали моделлаштирилган гипотиреоз ҳолатида бош мия пўстлоғи ва гиппокамнда дастлаб дисциркуляция ва шиш жараёнлари ривожланиб, тажрибанинг кейинги даврларида бу ўзгаришлар авж олиб уларга қўшимча ҳолда дистрофик, деструктив жараёнлар мия тўқимасининг нейронлари, глиал хужайралари, қон томирлари ва оралиқ модда ва ўсимталарига тарқалади ва гипотиреодли энцефалопатия кўринишида намоён бўлади (1-расмга қаранг).

Гипотиреозли каламушларни L-тироксин билан коррекциялаш бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасида дисциркулятор ва шиш жараёнлари нисбатан сақланиб қолганлиги, лекин нейрон ва глиал ҳужайраларда L-тироксин таъсирида ферментлар ва оксиллар алмашинуви фаоллиги ошганлигини ҳам ядролари, ҳам цитоплазмаси гипертрофия ва гиперхромазияга учраганлиги ва нейронларда тигроид модданинг кўпайишига олиб келди (2-расмга қаранг).

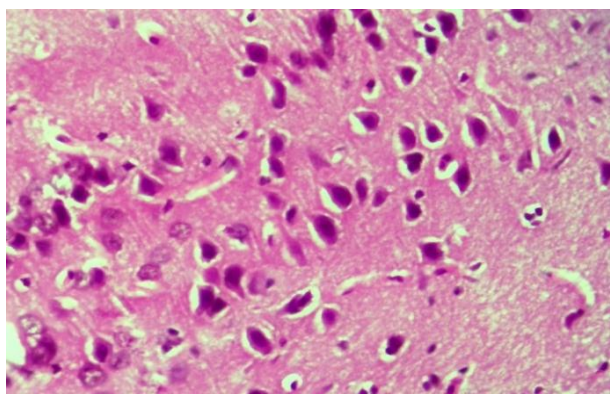


А

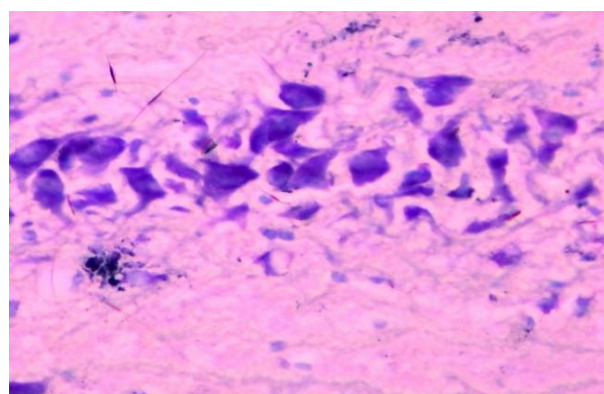


Б

1-расм. Мерказолил киритилишининг 30-куни. Периваскуляр ва периглиал шишнинг кучайганлиги, нейронлар ядроси ҳам шишга учраганлиги, сувли бўшлиқлар пайдо бўлиши. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40 (а). Нейронларда тигроид модданинг камайиши, айримларида батомом йўқлиги, глиаларнинг майда ва оч бўялиши. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x40 (б).



А

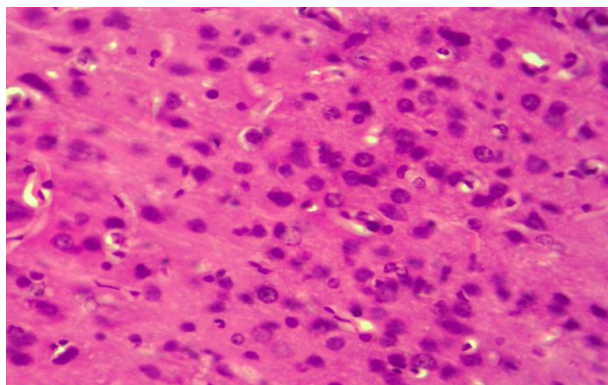


Б

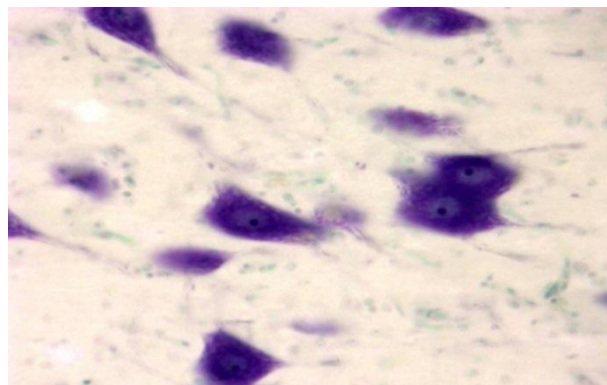
2-расм. Тироксин киритилган гуруҳ, 30-кун, бош мия пўстлоғи. Периваскуляр ва перичеллюляр шишнинг сақланиб қолиши, нейронлар гиперхромазияси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40 (а). Нейронлар цитоплазмасида тигроид модда миқдори кўпайган. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x90 (б).

Тажрибавий гипотиреозни тироксин ва нейромак билан комбинацияланган усулда коррекцияланганда назорат гуруҳи ва тироксин билан даволанган гуруҳдан фарқли ўлароқ, бош мия ва гиппокамп тўқималарида дисциркулятор ва шиш жараёнлари стабиллашиб, камайганлиги кузатилади. Бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқималарида периваскуляр ва перичеллюляр шишнинг йўқлиги, ҳам нейронлар, ҳам

глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви, яъни буларнинг гипертрофия ва гиперпхромазияга (3-расм) учраши нейропротекторнинг хужайра мембрана тузилмаларини фаоллашиши, улардаги ион ва насос тизимини яхшилаши, мембраналарни шикастловчи эркин радикалларнинг камайиши, антиоксидант тизимнинг фаоллашишидан далолат беради.



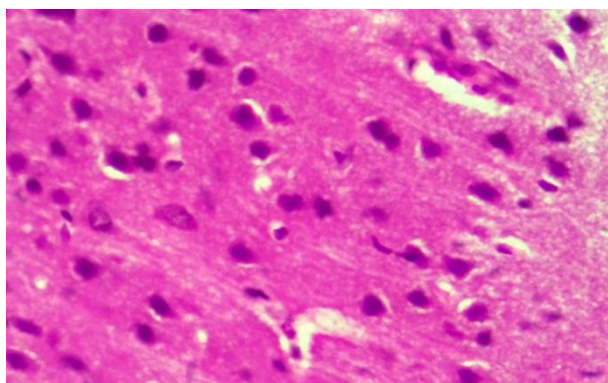
А



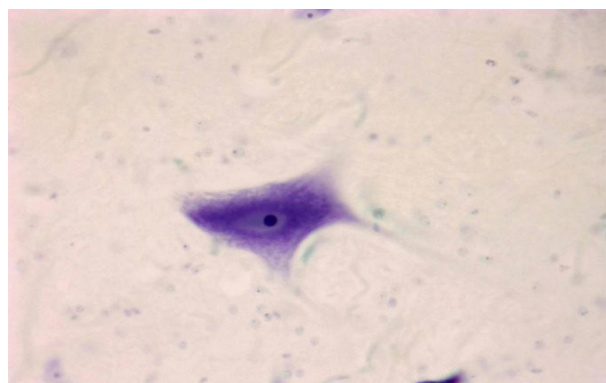
Б

3-расм. Тироксин ва нейромак билан коррекциялаш гуруҳи, 30-кун, бош мия пўстлоғи. Мия тўқимасида шиш йўқ, барча нейронлар гипертрофия ва гиперпхромазияга учраган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40 (а). Нейронлар цитоплазмаси тигроид модда билан тўлган. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x90 (б).

Таҷрибавий гипотиреозни тироксин ва сомазина билан комбинацияланган усулда коррекцияланганда назорат гуруҳи ва олдинги таҷрибавий гуруҳларга нисбатан, бош мия моддасида ҳам, гиппокампада ҳам кам бўлсада шиш жараёни ва хужайраларнинг дистрофик ўзгаришлари сақланиб қолганлиги кузатилди. Тўқимада шиш сақлангани билан, ҳам нейронлар, ҳам глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви, яъни буларнинг гипертрофия ва гиперпхромазияга (4-расм) учраши сомазина таъсирида хужайра мембрана тузилмаларининг мастаҳкамлашуви, уларни шикастловчи фаол радикалларнинг камайиши, нейронлар цитоплазмасида моддалар синтези, жумладан оксиллар синтези кучайганлигидан далолат беради.



А



Б

4-расм. Тироксин ва сомазина билан коррекциялаш гуруҳи, 30-кун, бош мия пўстлоғи. Мия тўқимасида шиш йўқ, барча нейронлар гипертрофия ва гиперпхромазияга учраган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40 (а). Нейронлар цитоплазмаси тигроид модда билан тўлган. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x90 (б).

Тажрибавий гипотиреозни тироксин ва ноотроп препаратлар билан комбинацияланган усулда коррекцияланганда қон зардобида нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан ауто-АТлар миқдорини, ҳамда бош мия ва гипокампада морфологик ўзгаришларни тикланиши кузатилади. Олинган натижалар гипотиреозда L-тироксин билан бирга нейропротекторларни узок муддат қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

«Бош мия функцияси бузилишининг қалқонсимон без гипофункция ҳолати билан ўзаро боғлиқлиги» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Қалқонсимон без гипофункциясида қон зардобида нейроспецифик оксилларга нисбатан иммун реактивлик ортиб боради, энг кўп аутоантитаначалар S-100 ва MBP оксилларига нисбатан кузатилди. L-тироксин билан коррекциялаш аутоантитаначалар юқори миқдорини қисман пасайтирди, нейромак ва сомазина препаратлари билан бирга қўлланилганда эса яна ҳам ижобий натижа берган, лекин улар ҳам аутоантитаначалар миқдорини тўлиқ меъёрлаштирмаган.

2. Экспериментал гипотиреозда қон зардобида нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар унинг даражасига боғлиқ ҳолда ортиб боради, айниқса кескин ўзгаришлар GABA-R, DA-R ва Glu-R учун тегишли бўлди. L-тироксин билан коррекциялаш аутоантитаначалар юқори миқдорини қисман пасайтирди, L-тироксин билан нейропротекторларни бирга қўллаш улар миқдорини яна ҳам пасайтиради, аммо тўлиқ тикланиши кузатилмайди.

3. Интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан HCO ҳамда нейромедиаторлар рецепторлари ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишлар аниқланган бўлса, гипотиреоз шароитида тиреотроп гормони билан мусбат кучли, T₄ ва T₃ миқдори билан эса ўрта ва кучли манфий боғланишлар аниқланиб, қалқонсимон без гипофункцияси мия тўқимасига салбий таъсир этиши ва уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқаришидан далолат беради.

4. Қалқонсимон без гипофункциясида тажрибанинг муддатига боғлиқ ҳолда бош мия моддаси ва гипокампада шиш, ҳужайралар дистрофияси, тигроид моддани йўқолиб бориши кузатилган бўлса, L-тироксин ва, айниқса нейропротекторлар қўлланилганида нейродегенератив ўзгаришларни камайиши, глиал ҳужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви кузатилди.

5. Қалқонсимон без гипофункциясини даволашда L-тироксин ва ноотроп препаратлар Сомазина ва Нейромак қўллаш қондаги тиреоид гормонлар миқдорига салбий таъсир кўрсатмайди, ҳамда L-тироксиннинг самарадорлигини пасайтирмайди. Нейропротекторларни

даво муолажаларига киритилиши L-тироксин монотерапиясига нисбатан бош миёда аутоиммун жараёнларни сусайишига, структур-функционал ўзгаришларни камайишига олиб келди, Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган нейротектор Нейромак, ҳорижда келтириладиган Сомазина препаратидан самарадорлиги бўйича фарқланмайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

МУМИНОВА ГУЁХОН АЛИДЖОНОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С
СОСТОЯНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЕЁ ГИПОФУНКЦИИ**

03.00.01 – Биохимия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2.PhD/D427.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.gscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Кульманова Муножат Усмоновна

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ходжиметов Абдугаффор Ахатович

доктор биологических наук, профессор

Халимова Замира Юсуповна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Разового Научного Совета DSc.04/30.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta20575@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25; факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2021 года).

Г.И. Шайхова

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

И.О.Отажонов

Ученый секретарь научного совета по присуждению Ученых степеней, кандидат медицинских наук

М.Ж. Аллаева

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди всех эндокринных заболеваний гиподисфункция щитовидной железы занимает одно из ведущих мест. По данным Всемирной организации здравоохранения патологии, в последние годы отмечается рост заболеваемости данной патологией. Согласно данным литературы «...при гипотиреозе наблюдается поражение всех органов и систем, и наиболее выраженные изменения отмечены в центральной нервной системе. При гипотиреозе снижаются когнитивные функции и интеллект, замедляется память, теряется внимание и сосредоточенность, развивается диссомнический синдром...»¹. Несмотря на достигнутые успехи в лечении заболеваний щитовидной железы, совершенствование диагностики и терапии остается одной из актуальных проблем биологии и медицины.

В мире проводятся ряд научных исследований по изучению взаимосвязи нарушений функции головного мозга при гиподисфункции щитовидной железы. В связи с этим особое внимание уделяется изменениям нейромедиаторных систем, последствия прогрессирования нейроиммунных процессов при гипотиреозе, связь их с тяжестью гипотиреоза, а также влияние фармакотерапии L-тироксином и ноотропными препаратами на содержание нейротропных аутоантител к таким нейроспецифическим белкам: нейрофиламентарный фактор NF-200, глиальный фибриллярный кислый белок GFAP, основной белок миелина (ОБМ), потенциал-зависимые белки кальциевых каналов (VGCC) и белок Мура (S100 β); к рецепторам глутаматных, дофаминовых, ГАМК, опиатных, β -эндорфиновых, серотониновых и ацетилхолиновых нейромедиаторов. Проводятся научные исследования по уменьшению последствий гипотиреоза и восстановлению функции головного мозга с использованием отечественных нейропротекторов.

В республике среди населения проводятся широкомасштабные мероприятия по повышению биологической активности организма, пропаганде здорового образа жизни, направленные на поддержание нормальной функциональной активности биологических систем, профилактике заболеваний и обеспечению населения дешевыми высококачественными, импортозамещающими лекарственными препаратами на основе местного сырья. Определены важнейшие задачи, направленные «...на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также на внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путем создания эффективных моделей патронажной службы и поддержания здорового образа жизни,

¹ E.O'Hare, E.-M. Kim, D. Page and R. Journal of Neuroscience. Effects of thyroxine treatment on histology and Behavior using the methimazole model of congenital Hypothyroidism in the rat, 285(2015). С.128-138

профилактики различных заболеваний...»². Исходя из поставленных задач, обоснование нейрофизиологических особенностей заболеваний щитовидной железы и оценка биологической значимости использования местных лекарственных препаратов для повышения биологических потребностей организма, снижение экономических затрат путем совершенствования методов ранней диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, имеет важное научно-практическое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении № ПК-2595 от 16 сентября 2016 г. «О мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли в 2016-2020 гг.», Постановлении № ПК-3532 от 14 февраля 2018 г. «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативных актах, связанных с данной деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными проводились исследования по изучению влияния тиреоидных гормонов на формирование головного мозга, молекулярные механизмы повреждения головного мозга при гипофункции щитовидной железы, нарушение функционирования некоторых нейромедиаторных систем и метаболические нарушения в головном мозге, а также пути коррекцию выявленных нарушений тиреоидными гормонами и нейропротекторами. Научные исследования в этом направлении проводятся учеными ведущих Университетов и Центров Janaina Sena de Souza, Petra Moh'acsik, Edênia Cunha Menezes (Бразилия), Heike Heuer, Carol Ann Mason, Antonio C. Bianco (США), G. R. Williams, E. O'Hare (Великобритания), Anna Göbel (Германия), Catherine G. Vasilopoulou (Чехия), Jing Dong (Китай) и др.

В странах СНГ И.М. Балаболкиным, Е.А. Трошиной проводились исследования по нарушению функции щитовидной железы, диагностики и алгоритма лечения. В.В. Петунин и Н.В. Петунина изучали нарушения в различных органах и системах при гипотиреозе. Григорова И.А., Е.Л. Товажнянская, Беккер Р.А., Быков Ю.В. исследовали патогенетические механизмы неврологических осложнений при гипотиреозе, Л.Д. Эркенова, Г.Ж. Бильжанова на модели экспериментальной тиреоидной энцефалопатии изучали морфологические особенности головного мозга тиреоид

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

энцефалопатии. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., А.Э. Лычкова изучали нервную регуляцию функции щитовидной железы, Т.А. Бизунок, Н.А. Бизунок – роль нейромедиаторной регуляции функции щитовидной железы.

В нашей стране исследования в этом направлении проводились под руководством академика Туракулов Я.Х. и Институтах Биохимии и Эндокринологии. Они были посвящены изучению йодной недостаточности в регионе, биохимические основы тиреоидной патологии, молекулярные механизмы их развития, методам профилактики и лечения йодной недостаточности. Профессор С.Н. Долимова и другие обосновали роль митохондрий при тиреоидных патологиях. З.Ю. Халимова исследовала особенности функционирования нервной системы новорожденных при первичном гестационном гипотиреозе, Д.Г. Якубова изучила механизм нарушения нейромедиаторных систем при экспериментальном гипер- ва гипотиреозе.

В нашей республике имеются единичные научные исследования по изучению молекулярных механизмов нарушения головного мозга, нейромедиаторных систем и пути их коррекции биологически активными соединениями. Выполнение их будет иметь важное научно-практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №ССВ-АД-013 «Молекулярно-клеточные механизмы экспериментального поражения щитовидной железы и его влияние на повреждение головного мозга: диагностика, лечение и профилактика» (2018–2022 гг.).

Целью исследований является профилактика повреждения головного мозга во взаимосвязи с состоянием тиреоидных гормонов, предупреждение нарушений нейромедиаторных систем и их коррекция при гипофункции щитовидной железы.

Задачи исследования:

определить содержание аутоантител к нейроспецифическим белкам: нейрофиламентарному фактору (NF-200), глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), основному белку миелина (MBP), потенциал-зависимому кальциевому каналу (VGCC) и белку Мура (S100 β) в сыворотке крови крыс экспериментальном гипотиреозом и на фоне фармакотерапии L-тироксин и ноотропными препаратами;

определить уровень аутоантител к глутаматным (Глу-Р), дофаминовым (DA-Р), ГАМК (ГАМК-Р), опиатным (м-ОР), б-эндорфина (Р-б-энд), серотонина (Сер-Р) и ацетилхолина (Хол-Р) рецепторам в сыворотке крови крыс экспериментальном гипотиреозом и на фоне фармакотерапии L-тироксин и ноотропными препаратами;

доказать наличие корреляционных связей между показателями иммунореактивных аутоантител к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов с уровнем тиреоидных гормонов;

оценить морфологические изменения в головном мозге и гиппокампе при экспериментальном гипотиреозе, а также на фоне коррекции L-тироксина и ноотропными препаратами.

Объектом исследования явились интактные и с мерказолиловым гипотиреозом беспородные крысы, препараты L-тироксин, нейропротекторы Сомазина (эквивалент цитиколина, Испания «FERRER Internacional, S.A.») и Нейромак (эквивалент цитиколина, Узбекистан «Radiks НПП»).

Предметом исследования явились сыворотка крови и ткань головного мозга крыс с экспериментальным гипотиреозом, леченых L-тироксинами и нейропротекторами.

Методы исследований. В выполнении исследований были использованы современные биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана зависимость изменения показателей аутоантител к нейроспецифическим белкам (NF-200, GFAP, S-100, MBP и VGCC) от выраженности гипотиреоза;

выявлено изменение содержания аутоантител к рецепторам нейромедиаторов мозга (Глу-Р, ГАМК-Р, Доф-Р, Сер-Р, м-ОР, Р-β-энд и Хол-Р) в зависимости от длительности введения мерказолила;

доказано отрицательное влияние уменьшения выработки тиреоидных гормонов в щитовидной железе на головной мозг экспериментальных животных и развитие в них нейроиммунного воспаления;

доказано развитие морфологических изменений в головном мозге и гиппокампе в условиях гипотиреоза;

доказана высокая эффективность комбинации L-тироксина и нейропротекторов в экспериментальной фармакотерапии нейроиммунного воспаления и нейродегенеративных процессов, в коррекции морфологических изменений при гипотиреозе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны методические рекомендации по ранней диагностике процессов нейроиммунной дисрегуляции и нейродегенеративного повреждения мозга при гипотиреозе с использованием ЭЛИ-Н-теста;

обоснована необходимость включения нейропротекторов в комплексе с L-тироксинами в коррекции нейродегенеративных изменений головного мозга при гипотиреозе;

доказана высокая нейропротективная эффективность производимого в Узбекистане препарата Нейромак, несколько превышающая по своей активности зарубежный препарат Сомазина, нейропротекторы не оказывают отрицательного влияния на показатели тиреоидного статуса, не ослабляют действие L-тироксина.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также применением адекватных широко апробированных и взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, морфологических и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, а также подтверждается мнениями специалистов и соответствующих уполномоченных учреждений.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в установлении молекулярных механизмов взаимосвязи между показателями тиреоидного статуса и повреждения головного мозга, в развитии нейроиммунной дисрегуляции, проявляющейся увеличением уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам и к лиганд-связывающим сайтам нейромедиаторных рецепторов. Доказана эффективность включения нейропротекторов в комплексе с тиреоидными препаратами для коррекции нейроиммунной дисрегуляции при гипотиреозе.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что при гипофункции щитовидной железы для коррекции нейродегенеративных процессов, нейроиммунного воспаления и нарушений в нейромедиаторной системы в комплексе с L-тироксином целесообразно назначение нейропротекторов. Такой комплексный подход уменьшает нейродегенеративные процессы в головном мозге и гиппокампе, не оказывают отрицательного влияния на тиреоидный статус. Производимый в Узбекистане препарат Нейромак по нейропротективным свойствам не уступает зарубежному аналогу Сомазина и дешевле зарубежного аналога.

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

утверждена методическая рекомендация «Ранняя диагностика нарушений функции головного мозга при гипофункции щитовидной железы» (утверждено в Министерстве здравоохранения 2020 год 22.12. №8н-р/638). Изменения в содержании ауто-АТ к антигенам из нервной ткани, определяемые с помощью ЭЛИ-Н теста, с большой вероятностью могут свидетельствовать о развитии дисрегенераторных изменений в нервной системе и разработать эффективные методы коррекции выявленных нарушений, себестоимость полного обследования нейродегенеративных заболеваний снижается в 6-7 раза;

утверждена методическая рекомендация «Способ коррекции нарушений структуры и функции головного мозга при гипофункции щитовидной железы» (утверждено в Министерстве здравоохранения от 22 декабря 2020 года 8н-р/637). Предлагаемый метод коррекции структурно-функциональных

изменений головного мозга при гипотиреозе позволяет снизить когнитивные нарушения и повысить качества жизни больных.

Результаты научных исследований нарушения функций головного мозга при гипофункции щитовидной железы и их коррекции внедрены в практическую деятельность, в частности, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкентский педиатрический медицинский институт и межвузовскую центральную научную лабораторию фундаментальных исследований (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 29 января 2021 года, 8н-д/45). Установлено, что при интоксикации мерказолилом применение ЭЛИ-Н теста способствует ранней диагностике поражений головного мозга, наличию умеренных и сильных отрицательных коррелятивных связей между показателями ауто-АТНСБ, рецепторам нейромедиаторам и уровнем T_4 и T_3 , указывая на отрицательное действие недостатка тиреоидных гормонов на головной мозг и развитием нейроиммунного воспаления. Своевременное комплексное лечение выявленных нарушений способствовало нормализации биохимических показателей, сокращению сроков лечения и предотвращению риска развития осложнений.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на 3 международных и 4 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 научных статьей 3 из которых опубликованы в республиканских научных журналах, входящий в состав списка ВАК, 1 в международных научных журналах.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 127 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, которая названа **“Роль тиреоидных гормонов в развитии головного мозга”** приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям роли тиреоидных гормонов в развитии нейромедиаторных систем головного мозга, особенности их изменения при гипотиреозе, место центральной нервной

системы и нейромедиаторов в регуляции функции щитовидной железы, определены вопросы, требующие своего решения.

Во второй главе диссертации **«Оценка нарушения нейромедиаторных систем в развитии гипотиреоза, современные методологии лечения и использованные методы»** приведены данные об экспериментальном материале и методах исследования. Эксперименты проведены в центральной лаборатории Ташкентского фармацевтического института на 120 белых беспородных крысах, массой 180-220 г, находящихся на стандартном лабораторном рационе, в соответствии с требованиями Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными (Страсбург, 1985). Для решения поставленной цели гипотиреоз воспроизводили у 70 крыс введением мерказолила (эквивалент тиамазола, фармацевтической компании ООО «Здоровье», Украина) в дозе 2,5 мг/100 г в течение 21 дней [Ф.Х. Камиллов и соавт., 2017]. Остальные 10 крыс составили интактную группу. Развитие гипотиреоза контролировали снижением температуры, увеличением массы тела, изменением общего состояния животных и определением тиреоидного статуса. Летальности животных не наблюдалось. На 21-й день эксперимента животные были разделены на 6 групп: **I группа** – интактная (10 крыс), **II группа** – 21-й день моделирования гипотиреоза (10 крыс), **III группа** – 30-й день моделирования гипотиреоза (15 крыс), **IV группа** – с 21-го дня моделирования гипотиреоза животные в течение 10 дней получали 3 мкг/кг L-тироксин (15 крыс), **V группа** – с 21-го дня моделирования гипотиреоза животные в течение 10 дней получали 3 мкг/кг L-тироксин и нейропротектор «Сомазина» (15 крыс), **VI группа** – с 21-го дня моделирования гипотиреоза животные в течение 10 дней получали 3 мкг/кг L-тироксин и нейропротектор «Нейромак» (15 крыс). Препарат Сомазина (эквивалент цитиколина), производимый фармацевтической компаний «FERRER Internacional, S.A.» (Испания), относится к группе ноотропов, восстанавливает мозговое кровообращение, применяется для лечения острой и хронической ишемии мозга. Нейромак - (эквивалент цитиколина), производимый фармацевтической компанией «Radiks НПП» (Узбекистан), относится к группе ноотропов, восстанавливает мозговое кровообращение, применяется для лечения острой и хронической ишемии мозга.

На 21-й день эксперимента (крысы 2-й группы) и на 30-й день (крысы и 3-й, 4-й, 5-й и 6-й группы через 24 часа после заключительного введения препаратов в холодной комнате животных забивали под легким эфирным наркозом в соответствии с требованиями Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными. Собирали кровь, выделяли сыворотку, извлекали головной мозг и гиппокамп, забирали на морфологию в раствор в 10% раствор формалина в фосфатном буфере.

В сыворотке крови определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) иммуноферментным методом с использованием тест-наборов фирмы «Human» (Германия) на иммуноферментном анализаторе «Eliza».

Иммуноферментные исследования проводили в молекулярно-генетической лаборатории ООО «Genotexnologiya» при перинатальном центре с использованием оригинальной идиотип-антиидиотипической тест-системы «ЭЛИ-Н-Тест» (Россия), которая позволила одновременно изучить содержание нейротропных аутоантител (аАТ) класса G к нейроспецифическим белкам (НСБ): специфическому белку аксонов (NF-200), специфическому глиальному фибриллярному кислому протеину (GFAP), основному белку миелина (MBP), специфическому белку астроцитарной глии, способной связываться с Ca^{2+} (S100 β), белку потенциалзависимых кальциевых каналов (VGCC), а также рецепторам нейромедиаторов: (глутамат, ГАМК, дофамин, серотонин, холин, опиат и β -эндорфин рецепторы) [Полетаев А.Б., 2018; Полетаев А.Б., 11-17]. Морфологические исследования проведены в республиканском Патолого-анатомическом Центре. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и Ниссле, рассматривали на световом микроскопе, нужные участки фотографировали. Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета Exell и OriginPro7,5 (OriginLab Corporation, США).

В третьей главе диссертации **«Структурно-функциональные изменения центральной нервной системы при экспериментальном гипотиреозе и их коррекция»** представлены результаты оценки эффективности фармакотерапии L-тироксин, L-тироксин+нейромак, L-тироксин+сомазин в коррекции структурно-функциональных нарушений при гипотиреозе.

В подглаве *“Изменения тиреоидного статуса при экспериментальном гипотиреозе и их коррекция”* на 21-й и 30-й дни моделирования гипотиреоза у крыс отмечено снижение ректальной температуры до $36,6 \pm 0,11^\circ\text{C}$ и $35,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$, увеличение массы тела до 207 ± 3 г и $212 \pm 3,3$ г (у интактных крыс эти показатели составили $37,9 \pm 0,19^\circ\text{C}$ и $187,6 \pm 2$ г). Во всех пролеченных группах вышеперечисленные показатели приблизились к значениям интактных крыс. При экспериментальном гипотиреозе на 21-й и 30-й дни моделирования уровень ТТГ в сыворотке крови возрос в 1,81 ($P < 0,001$) и 3,5 ($P < 0,001$) раза, соответственно срокам. Отмечено достоверное снижение сывороточного уровня oT_4 в 1,71 ($P < 0,01$) и 3,11 ($P < 0,001$) раза, T_3 – в 1,49 ($P < 0,05$) и 1,47 ($P < 0,05$) раза, сT_4 - в 3,1 ($P < 0,001$) и 6,16 ($P < 0,001$) раза, эT_3 – в 2,1 ($P < 0,001$) и 5,06 ($P < 0,001$) раза относительно значений интактной группы животных, соответственно срокам. Введение гипотиреоидным животным L-тироксина в терапевтических дозах (IV группа), для активизации деятельности мозга дополнительное применение нейропротекторов: Сомазина (V группа) и производимого в Узбекистане Нейромак (VI группа) привело к достоверному снижению уровня ТТГ в сыворотке крови в 3,5 ($P < 0,001$); 3,29 ($P < 0,001$) и 3,29 ($P < 0,001$) раза относительно показателей группы нелеченных животных, и существенно не отличались от значений интактных крыс. Проводимая фармакотерапия по сравнению с показателями нелеченной группы животных повышала низкий

уровень oT_4 в 3,12 ($P<0,001$); 3,16 ($P<0,001$) и 3,13 ($P<0,001$) раза, соответственно в группах IV, V и VI. Уровень oT_3 в исследуемых группах также возрастал в 1,49 ($P<0,05$); 1,52 ($P<0,05$) и 1,49 ($P<0,05$) раза. Содержание sT_4 в сыворотке крови повысился в 5,73 ($P<0,001$); 5,80 ($P<0,001$) и 5,79 ($P<0,001$) раза, sT_3 – в 4,9 ($P<0,001$); 4,86 ($P<0,001$) и 4,97 ($P<0,001$) раза, относительно значений нелеченной группы животных. Показатели тиреоидного статуса во всех группах приблизились к значениям интактных крыс. Ноотропные препараты не оказывали отрицательного влияния на терапевтическую эффективность L-тироксина.

В подглаве “Изменение аутоантител к нейроспецифическим белкам при экспериментальном гипотиреозе и их коррекция” представлены результаты определения сывороточного уровня нейротропных аутоантител при экспериментальном гипотиреозе (табл. 1).

Таблица 1

Влияние препаратов тироксин, нейромак и сомазина на показатели аутоантител к нейроспецифическим белкам при экспериментальном гипотиреозе, (y.e), $M \pm m$, $n=6$

Нейро-специфические белки	Группы животных					
	Интактная	Экспериментал гипотиреоз		После коррекции		
		21 дней	30 дней	тироксин	тироксин+нейромак	тироксин+сомазина
NF-200	6,2±0,60	20,7±1,7***	19,7±0,99***	17,3±1,9***	14,7±1,1***^&&	14,8±0,95***^&&
GFAP	8,0±0,58	21,7±2,1***	33,2±1,1***^	32,7±1,3***^	18,0±0,86***^&&&	19,0±0,97***^&&&
S-100	8,5±0,62	24,8±1,6***	50,7±2,4***^	28,2±1,7***&&&	16,0±1,3***^&&&	20,2±1,5***^&&&
MBP	4,0±0,37	26,3±2,4***	32,7±0,99***^	31,2±0,95***	16,2±0,83***^&&&	19,2±1,6***^&&&
VGCC	7,2±0,70	28,2±1,4***	25,7±0,88***	21,7±1,0***^&	14,3±1,1***^&&&	17,3±1,3***^&&&

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями интактных группы (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$)

^- достоверно по сравнению с показателями 2 группы (^- $P<0,05$; ^^- $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$)

&- достоверно по сравнению с показателями 3 группы (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$)

У интактных крыс относительный уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам GFAP, S-100, VGCC, NF-200 и MBP в среднем составил $8,00 \pm 0,58$, $8,50 \pm 0,62$; $7,2 \pm 0,7$; $6,2 \pm 0,6$ и $4,00 \pm 0,37\%$ относительной иммунореактивности, и, по нашему мнению, это связано с постоянным обновлением биомембран, что приводит к появлению НСБ в крови.

У животных II группы на 21 день моделирования гипотиреоза выявлено повышение уровня аутоантител к GFAP, S-100, VGCC, NF-200 и MBP белкам в 2,71 ($P<0,001$); 2,92 ($P<0,001$); 3,93 ($P<0,001$); 3,34 ($P<0,001$) и 6,58 ($P<0,001$) раза относительно значений интактной

группы животных. Наиболее высокий уровень ауто-АТ был выявлен к МВР и, на наш взгляд, это связано, деградацией миелиновых волокон при гипотиреозе. Более продолжительное введение мерказолила экспериментальным животным способствовало повышению уровня ауто-АТ к таким белкам, как GFAP, S-100, VGCC, NF-200 и МВР в крови в 4,15 (P<0,001); 5,96 (P<0,001); 3,57 (P<0,001); 3,18 (P<0,001) и 8,18 (P<0,001) раза относительно показателей интактной группы животных, соответственно. Наиболее высокие значения были выявлены к белкам S-100 и МВР.

S-100 β белок является Ca²⁺-связывающим белком, участвует в регуляции различных физиологических функций функций нервной системы и увеличение содержания ауто-АТ в сыворотке крови указывает на наличие деструктивных изменений в нервной ткани и центров, ответственных эмоциональное состояние (Григорова И.А. и соавт., 2009). Данный белок отвечает за формирование памяти и эмоционального состояния, в связи с этим можно предположить, что при гипотиреозе нарушают и адаптации, а также развиваются депрессии. Это подтверждается увеличение уровня ауто-АТ к S-100 β белку. Учитывая, что молекулярная масса данного белка относительно низкая и возможность его прохождения через гематоэнцефальный барьер. Накопление в крови приводит к активации Т-лимфоцитов, образованию ауто-АТ класса IgM и IgG. Наблюдаемое в нашем эксперименте выраженное увеличение ауто-АТ к МВР указывает на нарушение процессов миелинизации и развитии дегенеративных процессов в миелиновой оболочке аксонов (Chris J.H. et al., 2008). Активизация факторов апоптоза в подвергшихся деструкции миелиновых оболочек, приводит к уменьшению их количества в мозге, а в крови – повышению ауто-АТ к данному белку.

Лечение экспериментального гипотиреоза L-тироксинном способствует некоторому снижению высоких значений ауто-АТ в сыворотке крови. Лишь уровень ауто-АТ к белку S-100 β достоверно снизился в 1,8 (P<0,001) раза относительно показателей нелеченной группы и составил 28,2 \pm 1,7%. При фармакотерапии гипотиреоза L-тироксинном в комплексе с Нейромак высокий уровень ауто-АТ к белкам NF-200, S-100, GFAP, МВР и VGCC относительно значений нелеченной группы снизился в 1,34 (P<0,05); 3,17 (P<0,001); 1,84 (P<0,01); 2,02 (P<0,01) и 1,8 (P<0,01) раза по сравнению с показателями группы животных, относительно значений крыс с гипотиреозом, леченных L-тироксинном – в 1,18 (P>0,05); 1,76 (P<0,05); 1,82 (P<0,05); 1,93 (P<0,01) и 1,52 (P<0,05) раза, соответственно. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, их значения превышали значения интактных крыс. Фармакотерапия гипотиреоза L-тироксинном и Сомазинном способствовала снижению высоких значений ауто-АТ к белкам NF-200, S-100, GFAP, МВР и VGCC относительно значений нелеченной группы

животных в 1,33 (P<0,05); 2,50 (P<0,001); 1,74 (P<0,01); 1,70 (P<0,01) и 1,49 (P<0,05) раза, по сравнению с показателями животных, леченных L-тироксин, - в 1,17 (P>0,05); 1,4 (P<0,05); 1,72 (P<0,05); 1,63 (P<0,05) и 1,25 (P>0,05) раза. Однако полного восстановления изученных показателей мы не наблюдали, так как эти показатели все еще достоверно превышали значения интактных крыс. Следует сказать, что при недостаточности тиреоидных гормонов активизируются свободно-радикальные процессы и развивается дисбаланс между про- и антиоксидантной системами (Г. Якубова, 2009). Активизация свободно-радикальных процессов способствует увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, поступлению НСБ и повышенному образованию ауто-АТ к этим белкам. Согласно полученным нами данным, нейропротективная терапия на фоне применения L-тироксин оказалась более эффективной. использованные нами препараты Нейромак и Сомазина являются эквивалентами “цитиколина”, нейропротективная активность которого доказана при различных нейродегенеративных заболеваниях (Nakazaki E. et al., 2019). В механизме нейропротективного действия цитиколина лежит активизация синтеза фосфолипидов в нервных клетках (Mahtab Roohi-Azizi et al., 2018).

В подглаве “Изменение уровня аутоантител к рецепторам нейромедиаторов при гипотиреозе и их коррекция” представлены результаты определения сывороточного уровня ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов при экспериментальном гипотиреозе (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препаратов тироксин, нейромак и сомазина на показатели аутоантител к рецепторам нейромедиаторов при экспериментальном гипотиреозе, (y.e), M±m, n=6

Рецепторы	Группы животных					
	Интактная	Экспериментал гипотиреоз		После коррекции		
		21 дней	30 дней	Тироксин	тироксин+нейромак	тироксин+сомазина
Хол-Р	6,5+0,56	25,0+0,82***	26,8+1,8***	21,8+0,60***^&	16,7+0,67***^&&&	20,5+0,96***^&&
Глу-Р	3,5+0,22	28,3+1,1***	48,8+1,1***^&&	21,2+0,48***^&&&&	16,2+1,6***^&&&&	21,2+1,2***^&&&&
ГАМК-Р	4,3+0,33	26,7+1,6***	55,5+2,4***^&&&	19,0+2,0***^&&&	13,7+0,67***^&&&&	13,3+1,1***^&&&&
ДА-Р	8,5+0,76	19,2+1,1***	46,0+2,2***^&&&&	19,7+0,42***&&&	11,8+0,95***^&&&&	14,3+0,84***^&&&&
Сер-Р	6,0+0,58	28,8+1,1***	24,5+1,6***	18,5+1,8***^&	13,3+1,4***^&&&&	18,7+1,3***^&
м-ОР	6,0+0,52	14,8+1,5***	27,8+1,6***^&&&&	17,7+1,2***&&&	15,7+0,71***&&&	17,2+1,1***&&&
Р-β-энд	2,0+0,26	14,7+0,80***	18,7+0,88***^&&	14,3+1,7***&	11,5+0,76***^&&&	12,0+0,86***^&&&

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями интактных группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями 2 группы (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001)
&- достоверно по сравнению с показателями 3 группы (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001)

У животных II группы на 21 день моделирования гипотиреоза выявлено повышение уровня ауто-АТ к Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R и β -end в 8,09 (P<0,001); 2,26 (P<0,001); 6,20 (P<0,001); 2,47 (P<0,001); 4,8 (P<0,001); 3,85 (P<0,001) и 7,35 (P<0,001) раза относительно значений интактной группы животных, соответственно. Более выражено это проявлялось к рецепторам глутамата, GABA, серотонина и ацетилхолина. При более длительном введении мерказолила (30-й день эксперимента) изменения в ткани головного мозга еще больше усугубились (III группа). На основании полученных данных можно сказать, что при дисфункции щитовидной железы нарушается деятельность нейромедиаторных систем головного мозга, обуславливая метаболические, психические и неврологические проявления. Результаты исследования показали более выраженные изменения в рецепторном аппарате таких нейромедиаторов, как GABA-R, DA-R и Glu-R. Известно, что при гипотиреозе наблюдается повышенная секреция глутамата и возрастает его “эксайтотоксичность”. Это приводит к увеличению поступления в нервные клетки ионов Ca^{2+} через NMDA, AMPA и VGCC каналы, повышение концентрации данного катиона внутри нейроцитов активизирует протеазы, фосфолипазы, нуклеазы, развивается дисфункция митохондрий, ускоряется окислительный стресс и гибель клеток (Juliana Tonietto Domingues et al., 2018). Выявленная нами высокая концентрация ауто-АТ к глутаматным рецепторам подтверждает вышеизложенное мнение.

Наряду с этим при гипотиреозе установлено нарушение в ГАМК-ергической системе, взаимосвязанная с тяжестью поражения головного мозга (Bo Liu et al., 2017). Согласно данным литературы, тиреоидные гормоны защищают дофаминовые нейроны от нейротоксических факторов (Lee E. et al., 2019). Следовательно, при недостаточной секреции тиреоидных гормонов будет наблюдаться повреждение дофаминовых нейронов и снижение их содержания. В ряде исследований показано снижение плотности серотониновых рецепторов и их целостности в кортикальной зоне мозга (Bauer M.A. et al., 2002). В результате субъединицы этих рецепторов поступают в кровоток и к ним в высоких концентрациях начинают вырабатываться ауто-АТ. Вследствие этого нарушается функционирование серотонинергической системы, приводя к развитию эмоциональных нарушений у больных с гипотиреозом.

В IV группе животных с гипотиреозом, леченных L-тироксинном, отмечено некоторое снижение уровня ауто-АТ к нейромедиаторным рецепторам. Более выражено это проявлялось в отношении ауто-АТ к Glu-R, DA-R и GABA-R. По нашему мнению, это связано с защитным

действием тироксина на нервные клетки. Включение в комплекс лечебных мероприятий гипотиреоза совместно с L-тироксин нейротекторов Нейромак или Сомазина способствовало более выраженному снижению высоких значений ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов. Если при использовании Нейромака мы наблюдали более выраженное снижение, то при включении Сомазина полученные результаты существенно не отличались от значений крыс, леченных L-тироксинном.

Таким образом, можно предположить, что низкий уровень тиреоидных гормонов оказывает нейротоксическое действие, ускоряется апоптоз нервных клеток и развитие нейродегенеративных процессов, это проявляется повышением содержания ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов при экспериментальном гипотиреозе. Определение сывороточного уровня ауто-АТ при гипотиреозе позволяет проводить раннюю диагностику поражения головного мозга и его функций, проводить лечебно-профилактические мероприятия с включением в комплекс лечебных мероприятий нейротекторов, что позволит добиться положительных результатов.

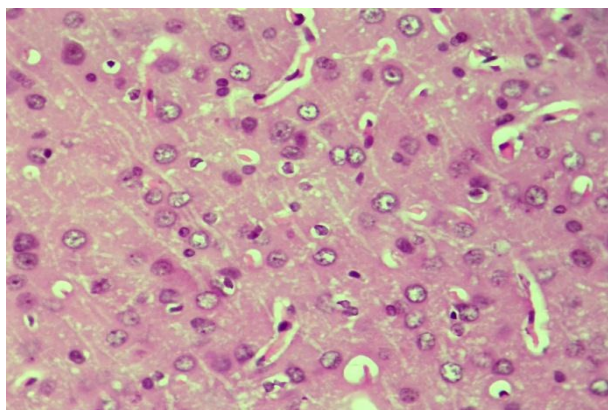
В подглаве *“Связи сывороточного уровня тиреоидных гормонов с относительной иммунореактивностью к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов”* представлены результаты анализа коррелятивных связей между изученными показателями. Известно, что при эпидемиологических исследованиях функции щитовидной железы в качестве маркеров используются сывороточный уровень ТТГ и сТ₄. В связи с этим мы изучили особенности взаимосвязи относительной иммунореактивности с этими показателями. Проведенные исследования показали наличие слабых и умеренных коррелятивных связей между показателями тиреоидного статуса с уровнем ауто-АТ к НСБ у интактных животных. Следовательно, между двумя этими системами имеются переходные мобильные взаимодействия.

У крыс с гипотиреозом, особенно на 30-е сутки исследования, мы выявили наличие положительной сильной связи между ТТГ и белком S-100 ($r=0,72$), т.е. высокие концентрации ТТГ приводят к изменению тиреоидного статуса к увеличению иммунореактивности. Подтверждением этому является наличие сильной отрицательной связи (на 21 и 30 сутки опыта $r=-0,72$ и $r=-0,84$) между уровнем оТ₃ и белка S-100, умеренной отрицательной связи ($r=-0,48$) данного белка и сТ₃. Наряду с этим у данной группы животных установлено наличие умеренной отрицательной связи ($r=-0,53$) между относительной иммунореактивностью к белку GFAP и уровнем оТ₃ и сильной отрицательной связи ($r=-0,84$) с содержанием оТ₄. Между содержанием ауто-АТ к МВР и содержанием свободного Т₃ и Т₄ установлено наличие сильной отрицательной связи ($r=-0,87$ и $r=-0,83$). Между повышением иммунореактивности к белку VGCC и снижением уровня гормонов

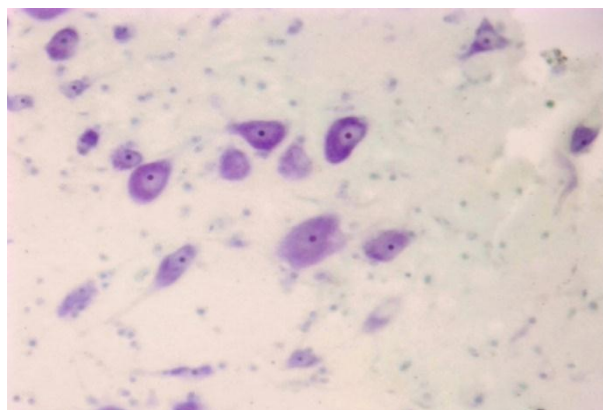
щитовидной железы установлено наличие умеренных и сильных отрицательных связей ($r=-0,56$ и $r=-0,95$). Следовательно, нарушение синтеза тиреоидных гормонов при гипотиреозе оказывает отрицательное действие на нервные клетки и вызывает нейроиммунные изменения.

Наряду с этим мы изучили коррелятивные связи между показателями тиреоидного статуса и уровнем ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов. У интактных крыс мы выявили наличие сильной положительной связи ($r=0,74$) между уровнем ТТГ и показателем относительной иммунореактивности к опиатным рецепторам. Следует сказать, что у интактных крыс между уровнями общего и свободного тироксина и ауто-АТми к серотониновым рецепторам выявлены положительные коррелятивные связи, изменяющиеся в зависимости от срока исследования (от $r=0,63$ до $r=0,79$). Возможно, это связано с влиянием тиреоидных гормонов на обновление серотониновых рецепторов. Коррелятивные связи с другими рецепторами нейромедиаторов были слабыми. При гипотиреозе мы выявили усиление коррелятивных связей между уровнем тиреоидных гормонов и наличием ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов. В частности, между уровнем ТТГ в сыворотке крови и показателями относительной иммунореактивности к рецепторам ГАМК ($r=0,43$), дофамина ($r=0,75$), серотонина ($r=0,98$), опиатов ($r=0,70$) и β -эндорфинов ($r=0,74$) были положительными, тогда как с уровнем тиреоидных гормонов – отрицательными. Следовательно, по мере снижения уровня тиреоидных гормонов иммунореактивность к нейрорецепторам возрастает. Это может способствовать развитию клинических проявлений у больных с гипотиреозом. Фармакотерапия гипотиреоза L-тироксинами, особенно в сочетании с нейропротекторами, приводит к снижению относительной иммунореактивности к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов, а также снижению связей между показателями тиреоидных гормонов.

В подглаве “*Морфологические изменения в головном мозге и гиппокампе крыс гипотиреозе*» представлены результаты гистологических изменений в головном мозге и гиппокампе крыс с гипотиреозом и его фармакотерапией. Воспроизведение модели гипотиреоза у крыс введением мерказолила в дозе 2,5 мг/100 мг в течение 21 дней приводит к развитию дисциркуляторных изменений и отека, которые в последующем прогрессируют и характеризуются распространением дистрофических, деструктивных процессов в нейроны ткани головного мозга, глиальные клетки, кровеносные сосуды, промежуточное вещество и выросты, т.е. развивается картина гипотиреоидной энцефалопатии (смотрите рисунок 1).



А



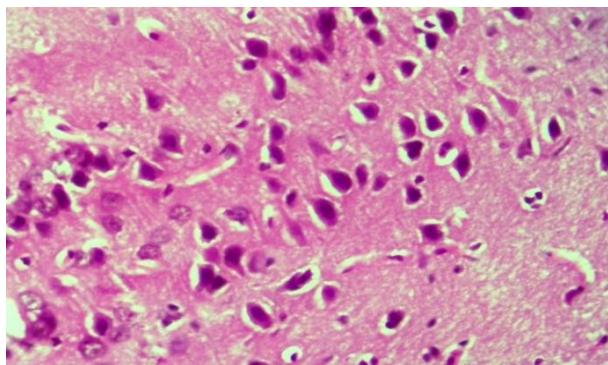
Б

Рис. 1. 30-й день введения мерказолила. Прогрессирование периваскулярного и периглиального отека, отек ядра нейронов, появление полостей с жидкостью.

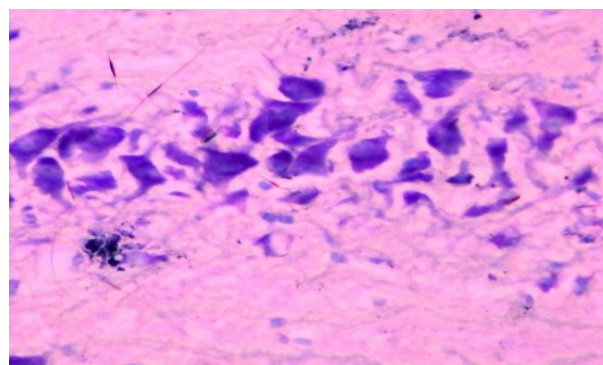
Окраска: Г-Э. X: 10x40 (а). Уменьшение тигроидного вещества в нейронах, в некоторых из них полное его отсутствие, появление мелких, слабо окрашенных глиальных клеток. Окраска: по методу Ниссл. X: 10x40 (б).

Фармакотерапия гипотиреодных крыс L-тироксина способствовала уменьшению дисциркуляторных изменений и отека в нейронах коры полушарий и гиппокампа. В нейронах и глиальных клетках отмечена активация синтетических процессов, гипертрофия и гиперхромазия ядер, увеличение тигроидного вещества в нейронах и гиппокампе (смотрите рисунок 2).

Фармакотерапия экспериментального гипотиреоза L-тироксин и нейромаком, в отличие от нелеченой группы и группы, получавшей L-тироксин, способствовала стабилизации патологического процесса в нейронах и уменьшению дисциркуляторных изменений и отека. В коре головного мозга и гиппокампе отсутствовали явления периваскулярного и перичеллюлярного отека, отмечена активизация морфофункционального состояния нейронов, так и глиальных клеток, их гипертрофия и гиперхромазия (смотрите рисунок 3). Выявленные положительные сдвиги, видимо, обусловлены активизацией мембранных структур клеток, восстановлением ионных каналов, снижением свободно-радикальных процессов и активизацией антиоксидантной системы.



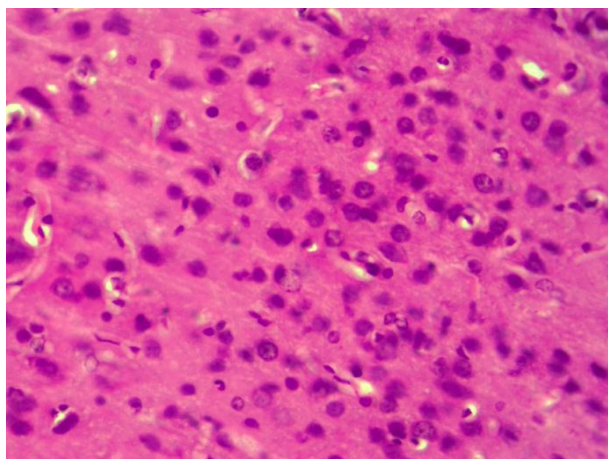
А



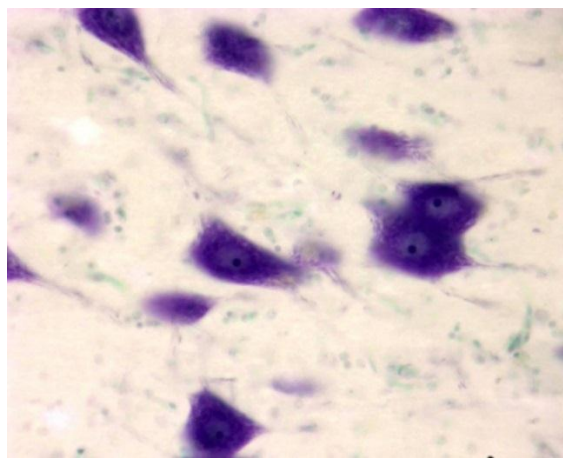
Б

Рис. 2. Группа, леченная L-тироксинами, 30-й день эксперимента, кора полушарий. Сохранение периваскулярного и перичеллюлярного отека, гиперхромазия нейронов.

Окраска: Г-Э. X: 10x40 (а). Увеличение тигроидного вещества в цитоплазме нейронов. Окраска: по методу Ниссле. X: 10x90 (б).



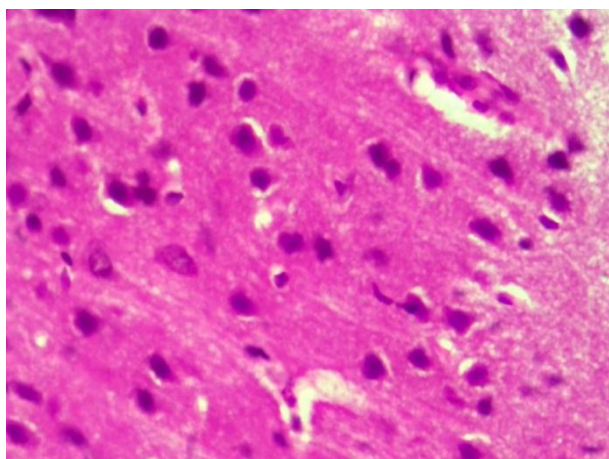
А



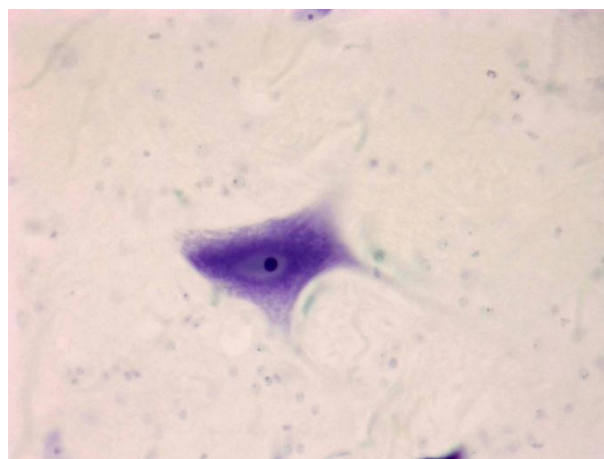
Б

Рис. 3. Группа, леченная L-тироксин+нейромак, 30-й день эксперимента, кора полушарий. В нервной ткани отсутствует отек, в нейронах выявлена гипертрофия и гиперхромазия. Окраска: Г-Э. X: 10x40 (а). Цитоплазма нейроцитов заполнена тигроидным веществом. Окраска: по методу Ниссле. X: 10x90 (б).

При фармакотерапии экспериментального гипотиреоза комбинацией L-тироксина и сомазина выявлено некоторое сохранение отека и дистрофических изменений как в нейронах, так и гиппокампе. Наряду с этим отмечена активизация морфо-функционального состояния нейронов и глиальных клеток, их гипертрофия и гиперхромазия (смотрите рисунок 4). Выявленные изменения свидетельствуют о замедлении свободно-радикальных процессов, стабилизации клеточных мембран под влиянием сомазина и активизацией синтетических процессов в цитоплазме нейроцитов.



А



Б

Рис. 4. Группа, леченная L-тироксин+сомазина, 30-й день эксперимента, кора полушарий. В нервной ткани отсутствует отек, в нейронах выявлена гипертрофия и гиперхромазия. Окраска: Г-Э. X: 10x40 (а). Цитоплазма нейроцитов заполнена тигроидным веществом. Окраска: по методу Ниссле. X: 10x90 (б).

Фармакотерапия экспериментального гипотиреоза L-тироксином ноотропными препаратами снижает ауто-АТ к нейроспецифическим

белкам и рецепторам нейромедиаторов и восстанавливает морфологические изменения в коре полушарий и гиппокампа. Полученные результаты позволяют рекомендовать длительное применение L-тироксина с ноотропными препаратами.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по биологическим наукам на тему: «Взаимосвязь нарушения функции головного мозга с состоянием щитовидной железы при её гипофункции» могут быть сделаны следующие выводы:

1. При гипофункции щитовидной железы повышается иммунная реактивность сыворотки к нейроспецифическим белкам, при этом наибольшее количество аутоантител наблюдается в белках S-100 и MBP. Коррекция L-тироксинами частично снижает высокий уровень аутоантител, а при использовании в сочетании с нейромаком и сомозином положительные сдвиги проявлялись более выражено, однако полной нормализации не наблюдалось.

2. При экспериментальном гипотиреозе наблюдается увеличение аутоантител к рецепторам нейромедиаторов соответственно выраженности гипотиреоза, особенно резкие изменения были характерны для GABA-R, DA-R и Glu-R. Частичное снижение их отмечено при коррекции гипотиреоза L-тироксинами, тогда как при сочетанном использовании с ноотропными препаратами отмечено более выраженное их снижение.

3. У интактных животных были обнаружены различные слабые и умеренные коррелятивные связи между уровнем тиреоидных гормонов и ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов. При гипотиреозе установлено наличие положительной сильной связи с уровнем ТТГ и аутоантителами, средней и сильной отрицательной связи с уровнем T_4 и T_3 и аутоантителами, свидетельствуя о развитии нейроиммунных изменений в ткани мозга.

4. Если при гипофункции щитовидной железы в головном мозге и гиппокампе развивались отек, дистрофия клеток, исчезновение тигроидного вещества, то при применении L-тироксина и, особенно его сочетании с нейропротекторами отмечено снижение нейродегенеративных изменений, активация морфофункционального состояния нейроцитов и глиальных клеток.

5. Использование L-тироксина и ноотропных препаратов Сомазина и Нейромак при лечении гипофункции щитовидной железы не оказывает отрицательного воздействия на уровень тиреоидных гормонов и не снижает эффективность L-тироксина. Введение нейропротекторов в лечение монотерапией L-тироксинами привело к снижению аутоиммунных процессов в головном мозге, уменьшению структурных и

функциональных изменений. Нейропротектор Нейромак, произведенный в Узбекистане, не уступает по эффективности импортному препарату Сомазина.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.04 / 30.12. 2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MUMINOVA GUYOKHON ALIDJONOVNA

**RELATIONSHIP OF DISTURBANCES OF THE BRAIN WITH THE
STATE OF THE THYROID IN ITS HYPOFUNCTION**

03.00.01 – Biochemistry

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2020.2.PhD/D427

The dissertation has been prepared at the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informational educational portal of «ZiyoNet» (www.ziyo.net)

Scientific leader:

Kulmanova Munajat Usmonovna

Doctor of Medical Science, Docent

Official opponents:

Khodjimetov Abdugaffor Akhatovich

Doctor of Biological Sciences, Professor

Halimova Zamira Yusupovna

Doctor of Medical Sciences, professor

The lead organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense will take place on "___" _____ 2021 at _____ at a meeting of one-time Scientific Council DSc.04 / 30.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Phone: .: (+ 99871) 277-69-10; fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta20575@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 100109, Tashkent, st. Farobi, 2. Phone: (+99871) 150-78-25; fax: (+99871) 150-78-25.

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2021

(mailing report №___ on «___» _____ 2021)

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time Scientific council on awarding the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

I. O. Otajonov

Scientific secretary of the one-time Scientific council on awarding the scientific degrees, Candidate of Medical Sciences

M.J. Allaeva

Chairman of the one-time Scientific council on awarding the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work study of brain damage in relation to the state of thyroid hormones, prevention of disorders of neurotransmitter systems and their correction.

The object of the scientific research outbred rats with intact and with mercazolil hypothyroidism, L-thyroxine preparations, neuroprotectors Somazin (equivalent of citicoline, Spain "FERRER Internacional, S.A.") and Neuromak (equivalent of citicoline, Uzbekistan "Radiks NPP").

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

the dependence of changes in the indices of autoantibodies to neurospecific proteins (NF-200, GFAP, S-100, MBP and VGCC) on the severity of hypothyroidism was proved;

revealed a change in the content of autoantibodies to the receptors of brain neurotransmitters (Glu-R, GABA-R, Dof-R, Ser-R, m-OP, R- β -end and Chol-R) depending on the duration of mercazolil administration;

the negative effect of a decrease in the production of thyroid hormones in the thyroid gland on the brain of experimental animals and the development of neuroimmune inflammation in them has been proven;

the development of morphological changes in the brain and hippocampus in conditions of hypothyroidism has been proved;

the high efficiency of the combination of L-thyroxine and neuroprotectors in experimental pharmacotherapy of neuroimmune inflammation and neurodegenerative processes, in the correction of morphological changes in hypothyroidism has been proved.

Implementation of the research results: Based on the results obtained to determine the molecular mechanisms of brain damage and the possibility of their correction:

approved the methodological recommendation "Early diagnosis of cerebral dysfunctions in hypothyroidism" (approved by the Ministry of Health 2020 on December 22, No. 8n-r / 638). Changes in the content of auto-ATs to antigens from the nervous tissue, determined using the ELI-N test, can most likely indicate the development of dysregenerative changes in the nervous system and develop effective methods for correcting the identified disorders;

approved the methodological recommendation "A method for correcting disorders of the structure and function of the brain with hypothyroidism" (approved by the Ministry of Health on December 22, 2020 8n-r / 637). The proposed method for correcting structural and functional changes in the brain in hypothyroidism can reduce cognitive impairment.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 127 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Мўминова Г.А., Кулманова М.У., Исроилов Р.И. Тажрибавий гипотиреозда бош мия пўстлоғи ва гиппокамп патоморфологияси // ЎзМУ хабарлари. – Ташкент. – 2020. - № 3/1. – С. 75-79. (03.00.00; №9)

2. Мўминова Г.А. Экспериментал гипотиреозда тиреоид статус ўзгаришларини коррекциялаш // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент. – 2020. – №6. – С.89-92. (14.00.00; №16)

3. Мўминова Г.А., Кулманова М.У., Иноятова Ф.Х. Некоторые молекулярные механизмы поражения нервной системы при гипофункции щитовидной железы // Инфекция иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2020. - №5. – С.69-74. (03.00.00; №7)

4. Muminova G., Isroilov R., Inoyatova F., Abdullaeva M. Brain morphological changes in the experimental hypothyroidism correction // International Journal of Virology and Molecular Biology 2021, 10(1): 1-4 (03.00.00; №12)

II бўлим (II часть; Part II)

5. Muminova G.A., Kulmanova M.U. Disorders of neurospecific proteins in experimental hypothyroidism and the ways of restoring them // Journal of Critical Reviews. – China – 2020. – Vol 7. – ISSUE.19. – P. 4885-4905.

6. Muminova G.A., Kulmanova M.U., Saydalikhodjaeva S.Z., Ismailova G.A. Correlation of Changes in The Amount of autoantibodies to the receptors of neurotransmitters in the brain with the state of hypothyroidism // Journal of Xian Shiyou University, Natural Science Edition. – India. – 2020. – Vol 16. – ISSUE.10.– P. 169-174.

7. Мўминова Г.А., Кулманова М.У. Гипотиреозда қалқонсимон без гормонлари ўзгаришларини коррекциялаш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» Халқаро илмий-амалий анжумани. – Тошкент. – 2020. 13 ноябрь. – С.372-373.

8. Мўминова Г.А., Кулманова М.У. Экспериментал гипотиреозда қонда нейротроп аутоантитаначалар миқдорининг ўзгариши // «Тенденции та перспективи розвитку науки Іосвіти в умовах глобалізаці» Міжнародна науково-практична интернет-конференція. – Переяслав. - 2020. Випуск 62. 31 серпня. – С. 139-142.

9. Мўминова Г.А. Гипотиреозда бош мия нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ўзгариши // «Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар» мавзусидаги конференция материаллари. – Тошкент. – 2020. 30 ноябрь. – С.21-22.

10. Мўминова Г.А. Тажрибавий гипотиреозни тироксин ва нейромак билан комбинацияланган ҳолда коррекциялашда бош миядаги морфологик ўзгаришлар. // «Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар» мавзусидаги конференция материаллари. – Тошкент. – 2020. 25 декабрь. – С.26-27.

11. Мўминова Г.А. Экспериментал гипотиреозда бош миядаги ўзгаришларни коррекциялашда нейропротектор таъсирини ўрганиш. // «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш.» мавзусидаги конференция материаллари. – Андижон. – 2021. 11-12 июнь. – С.965-966.

12. Мўминова Г.А. Бош мия серотонин рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори ўзгаришларининг гипотиреоз ҳолати билан боғлиқлиги. // «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш.» мавзусидаги конференция материаллари. – Андижон. – 2021. 11-12 июнь. – С. 966.

13. Мўминова Г.А. «International conference on science and education» мавзусидаги халқаро конференция материаллари.- Туркия.- 2021. 15 апрель- С. 4-6.

14. Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Мўминова Г.А. Қалқонсимон без гипофункциясида бош мия фаолиятини эрта ташхислаш // Услубий тавсиянома. – Ташкент. – 2020. – С.15.

15. Мўминова Г.А. Қалқонсимон без гипофункциясида бош мия структура ва функцияси бузилишларини коррекциялаш усули // Услубий тавсиянома. – Ташкент. – 2020. – С.19.

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

Босишга рухсат этилди: 28.08.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади 100. Буюртма № 101

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

