

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ

БИОХИМИЯ ИНСТИТУТИ

Кўлёзма ўрнида
УДК: 616.43+616-008.9+616.39+
615.849+616.15+615.38

ЯКУБОВА ДИЛНОЗА ТУРДАЛИЕВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ДИСФУНКЦИЯСИДА
МИЯ ҲУЖАЙРАЛАРИ МЕМБРАНАЛАРИ РЕЦЕПТОРЛИК
ХУСУСИЯТЛАРИ БУЗИЛИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

03.00.04 – Биохимия

**Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини
олиш учун ёзилган диссертациянинг
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2010

Илмий иш Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Илмий раҳбар: биология фанлари доктори , профессор
ИНОЯТОВА Феруза Ҳидоятовна

Расмий оппонентлар: биология фанлари доктори, профессор
БАБАЕВ Тулкун Арифович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор
НУГМАНОВА Лариса Бахрамовна

Етакчи ташкилот: Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Ҳимоя « ___ » _____ 2010 й. соат _____ да ЎзР ФА Биохимия институти қошидаги Д 015.16.01 Бирлашган махсус кенгаш мажлисида ўтказилади. Манзил: 100125, Тошкент, Ҳ. Абдуллаев кўчаси, 56.

Телефон: (99871) 262-25-66, факс: (998) 262-24-41.

Диссертация билан ЎзР ФА Биохимия институти кутубхонасида танишиш мумкин.

Автореферат « ___ » _____ 2010 й. да тарқатилди.

Бирлашган махсус кенгаш
илмий котиби,
биология фанлари номзоди

Г. У. УСМАНОВА

Қисқартмалар рўйхати

АТФ – аденозинтрифосфат
АОХ – антиоксидант ҳимоя
ГАМК – гаммааминомой кислотаси
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГР – глутатионредуктаза
ГПО – глутатионпероксидаза
МДА – малонли диалдегид
ЁПО – ёғларнинг перекисли оксидланиши
СОД – супероксиддисмутаза
³Н-СРР - радиоактив эмланган NMDA-рецепторлар антагонисти
ТТГ – тиреотроп гормон
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
NMDA – N-метил- D-аспаратат
³Н -КК – эмланган каин кислота
ТТА – Тошкент тиббиёт академияси
МАТ – Марказий асаб тизими

ИШНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ишнинг долзарблиги. Марказий асаб тизимининг ривожланиши ва фаолияти учун гипоталамо-гипофизар комплекснинг нормал фаолияти муҳим аҳамиятга эга. Гипоталамо-гипофизар комплекс марказий ҳосила бўлиб, организмнинг вегетатив фаолиятини бошқаради. Айнан шу ерда асаб ва эндокрин тизимлар орасидаги боғланиш содир бўлади ҳамда бошқарувчи нерв импульслари юқори махсус химик сигналларга айланади. Гормон ишлаб чиқарувчи гипоталамус нейронларининг танасида аксонлар мавжуд бўлиб, уларда тиреолиберинлар синтезига таъсир кўрсатувчи тиреоид гомонларга рецепторлар мавжуд [Дедов И. И., 2005]. Қалқонсимон безнинг бош мияга бевосита ёки билвосита таъсири адекват ҳаракатларни таъминлайди, хотиранинг ва мия фаоллиги бошқа функцияларининг яхшиланишига кўмаклашади. Бу кўпгина эндокрин касалликларда юзага келувчи турли асабий-руҳий бузилишлар билан тасдиқланади [Broedel O. et al., 2003; Singh Y. N. et al., 2004].

Маълумки, қалқонсимон без тўғридан-тўғри ёки гуморал-воситаланган нерв импульсларининг мослаб турувчи таъсири остида бўлган ҳолда, МАТ нинг турли ҳолатларида амалга оширилувчи жараёнларга жуда катта таъсир кўрсатади [Алимов А. В. ва муаллифд., 2005; Носирова У. Ф., 2006; Нугманова Л. Б., 2008; Чжен Т. Р., 2008; Vtrheesen R. H., Schweitzer S. M., 2008]. МАТ тиреоид гормонларга нисбатан жуда катта сезгирликка эга. Шунинг учун гипер- ва гипертиреоид ҳолатларда қўзғалиш ва тормозланиш жараёнларининг жуда катта бузилиши содир бўлади. Буни клиник ва экспериментал тадқиқотлар тасдиқлайди. Тиреоид гормонлар дисбалансида асосий нерв жараёнлари – қўзғалиш ва тормозланишга зарар етказилади. Бунда тормозланиш жараёни энг кўп зарар кўради [Wiens S. C., Trudeau V. L., 2006]. Организмда қалқонсимон без гормонларининг ортиқчалиги ёки етишмаслиги оқибатида қўзғалувчанликнинг ўзгариши МАТ нинг функционал ҳолатидаги у ёки бу силжишларни таъминловчи механизмлар ҳақидаги масалани ўртага ташлайди. Мия қўзғалувчанлигининг ўзгариши тиреоид гормонларнинг модда алмашинувини турли жиҳатларига, синаптик узатиш жараёнларига таъсири билан боғлиқ деб қаралади [Багирь Л. В. ва б., 2009; Bernal J., 2005; de Jong F. J. et al., 2006; Wiens S. C. et al., 2006].

Муаммонинг ишлаб чиқилганлик даражаси. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, тиреоид гормонлар даражасининг ўзгариши оқсиллар синтези, транспорт тизимларининг шаклланиши жараёнларига ва рецепция жараёнларига бевосита таъсир қилган ҳолда, нерв хужайралари дифференциалланишининг бузилишига олиб келади [Bernal J., 2005; Ahmed O. M. et al., 2008]. Тиреоид гормонлар даражасининг пастлиги, бунда уларнинг бош мияда камайиши туфайли, рецепторлар ишини секинлаштиради. Иккинчи томондан, тиреоид гормонлар,

глутаматдекарбоксилаза фаоллигининг ўзгариши туфайли, бош мия хужайраларида ГАМК нинг ишлаб чиқарилишига жуда катта таъсир кўрсатади [Wiens S.C. et al., 2006]. Синаптосома мембраналарида [Kundu S. et al., 2006], айниқса неонаталь гипотиреозда [Billimoria F.R. et al., 2006] K^+, Na^+ -АТФ-аза ларнинг иши бузилади. Dave B.N. (2006) нинг тадқиқотларида K^+, Na^+ -АТФ-аза фаоллигининг бузилиши, кальций ўтказувчанлиги ва глутамат рецепторлари функцияларининг оқибати эканлиги кўрсатилган. Гипер- ва гипотиреозли каламушларда мия тўқимасидаги метабولىк реакциялар, хусусан ацетилхолинэстераза, K^+, Na^+ -АТФ-азалар, Mg^{+2} -АТФ-азанинг фаоллиги ва моделлар юзага келтирилгандан кейинги 14-кунда мия тўқимасидаги оксилнинг концентрацияси ўзгаради (Carageorgiou H., 2005). Муаллифларнинг фикрича, бу липидларнинг перекисли оксидланиш тизимидаги дисбаланс билан боғлиқ бўлиб, бу дисбаланс гипотиреозда кўпроқ намоён бўлади. Бу ўзгаришлар патологиянинг оғирлик даражаси ошган сари янада чуқурлашиб борган. 1987 йилдаёқ Булец Н. А. нинг тадқиқотлари билан мия қон айланиши ва қалқонсимон без функцияларининг бузилиши орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган. Бу қон оқшининг секинлашиши, қон қуюқлигининг ошиши, гипотиреоздаги дисциркулятор ўзгаришларда намоён бўлган. Қалқонсимон без гипофункциясида тиреоидинни қўлланиши мия қон оқимини яхшилаган. Куликов А.В. ва ҳаммуаллифларнинг (2000) фикрича, гипотиреоидизмли каламушлар мияси тўқимасида 5-НТ1А-, 5-НТ2А рецепторлар ва серотонин оқсил-ташувчилари ўзгаради. Қалқонсимон без функцияларининг бузилиши, ривожланаётган каламушларда, цитоплазматик оқсил омиллари дисфункцияси оқибатида, бош мия митохондриялари функционал фаоллигининг ўзгаришига олиб келади (Тўрақулов Я. Х., 1995; Долимова С. Н., 1997; Симонян А. А., 1997). Кўпгина тадқиқотчилар [Галкина О. В. ва муаллифд., 2000] гипотиреозда бош миянинг яққолроқ намоён бўлувчи жароҳатларини каламушлар бош миясида тироксиннинг антиоксидант эффекти билан боғлайдилар.

Шу билан бирга, тиреоид гормонларнинг миянинг қандай муайян рецепторларига таъсир қилиши, уларнинг энергетик алмашинув, ион каналлари ва антиоксидант ҳимоя тизимларининг ишлаши билан боғлиқлиги охиригача аниқланмаган. Бу масалаларга ойдинлик киритиш нафақат қалқонсимон без дисфункциясининг бош мияга зарарли таъсирининг молекуляр механизмини очиш, балки улар асосида фармакотерапиянинг патогенетик асосланган принципларини ишлаб чиқиш имконини ҳам беради. Бизнинг тадқиқотларимиз мана шу муаммоларни ҳал этиш масалаларига бағишланган.

Диссертация ишининг ИТИ мавзуйий режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ТТА ИТИ режасига киритилган (давлат рўйхатга олиш № 01.070073).

Тадқиқот мақсади: қалқонсимон безнинг экспериментал дисфункциясида мия хужайралари мембраналари рецепторлик хусусиятларининг ўзига хосликларини ва бузилиш механизмини аниқлаш.

Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги **масалалар** белгиланган:

1. Гипо- ва гипертиреоз экспериментал синдроми моделида каламуш мияси синаптосомлари ГАМК_A-рецепторларидаги ГАМК- ва бензодиазепин-боғловчи сайтларнинг ўзгариш хусусиятларини аниқлаш.

2. Гипо- ва гипертиреоз экспериментал синдроми моделида каламуш мияси синаптосомлари NMDA-типли глутамат рецепторларидаги ССР-боғловчи сайтлар ва каинат типли глутамат рецепторлардаги каинат-боғловчи сайтлар зичлиги ўзгаришининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш.

3. Гипо- ва гипертиреоз экспериментал синдроми моделида миянинг Г-6-ФДГ ва K^+ , Na^+ -АТФ-аза фаоллигини текшириш.

4. Гипо- ва гипертиреоз экспериментал синдроми моделида миянинг турли соҳаларида МДА даражасини ва антиоксидант ҳимоя ферментларининг (СОД, каталаза, ГПО и ГР) фаоллигини текшириш.

5. Гипо- ва гипертиреоз синдроми шароитларида каламуш бош миясининг турли бўлимларини морфологик текшириш.

Тадқиқот объекти ва предмети: Тадқиқот объекти жинсий жиҳатдан етилган 168 урғочи каламушдан иборат. Шулардан 38 таси интакт гуруҳни, 65 таси гипотиреоз синдромли ва 65 таси гипертиреоз синдромли каламушни ташкил этади. Тадқиқот предмети каламушлар бош миясининг турли бўлимларидан иборат.

Тадқиқот методлари: биофизик, биохимик, морфологик ва статистик методлар.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий қоидалар:

1. Гипотиреоз синдромларида миянинг NMDA-типдаги глутамат рецепторларидаги ГАМК_A-рецепторлар комплекси ва ССР-боғловчи сайтлар миқдори ошган бўлиб, бу умумий сустранишнинг устун бўлишига ёрдам беради, гипертиреоз синдромларида эса уларнинг миқдори кам, бу эса умумий қўзғалишнинг устун бўлишига олиб келади. Шу билан бирга миянинг турли соҳаларидаги синаптосомларда каинат типли глутамат рецепторлардаги каинат-боғловчи сайтларнинг зичлиги гипотиреоз синдромида камайган, гипертиреоз синдромида эса ошган. Гипертиреоз синдромида пресинаптик қўзғатувчи каинат рецепторларнинг юқори зичлиги кам миқдордаги қўзғатувчи постсинаптик NMDA-рецепторларнинг ўрнини қоплаши ва умуман олганда қўзғатувчи жараёнларни кучайтириши мумкин.

2. Гипо- ва гипертиреоз синдромларида Г-6-ФДГ ва K^+ , Na^+ -АТФ-аза фаоллигининг турли йўналишдаги ўзгаришлари гипотиреоз синдромида бош миянинг турли бўлимларидаги алмашилиш жараёнларининг секинлашишини ва гипертиреоз синдромида уларнинг фаоллашишини

белгилайди. Бунинг тасдиғи антиоксидант ҳимоя ферментларининг турли пландаги ўзгаришларидан иборатдир. Бу гипотиреоз синдромида кўпроқ намоён бўладиган гиперлипидпероксидланишнинг ривожланишига олиб келади.

3. Гипо- ва гипертиреоз синдромларида бош мианинг барча бўлимларида дисциркулятор ўзгаришлар ривожланади. Гистохимик нуқтаи назардан гипотиреоз синдромида нерв ҳужайралари цитоплазмасида тигроид модданинг камайиши кузатилиб, бу алмашинув жараёнларининг бузилишидан дарак беради, гипертиреоз синдромида эса алмашинув жараёнларининг ошиши билан характерланадиган гиперхромазия ва гипертрофия аниқланади.

Илмий янгилиги. Биринчи марта катта экспериментал материаллар асосида гипертиреоз синдроми синаптосомлардаги ГАМК_A-рецепторларда ГАМК- ва бензодиазепин-боғловчи сайтлар, шунингдек NMDA-типли глутамат рецепторларда ССР-боғловчи сайтлар зичлигининг камайишига, гипотиреоз синдроми эса унинг ошишига олиб келиши кўрсатилган. Шу билан бирга гипотиреоз синдромида мианинг турли соҳаларидаги синаптосомларда кайнат типли глутамат рецепторлардаги кайнат-боғловчи сайтлар зичлиги паст, гипертиреоз синдромида эса у юқори.

Гипо- и гипертиреоз синдромларида Г-6-ФДГ ва K^+, Na^+ -АТФ-азанинг фаоллиги турлича йўналишларда ўзгаради: гипотиреоз синдромида патологиянинг кучайиши билан бу фаоллик камаяди, гипертиреоз синдромида у ошади.

Гипо- ва гипертиреоз синдромли каламушларда ПОЛ/АОЗ тизимида дисбаланс мавжудлиги аниқланган бўлиб, у қалқонсимон безнинг гипофункциясида кўпроқ намоён бўладиган гиперлипидпероксидланишнинг ривожланишига олиб келади.

Каламушлардаги гипо- ва гипертиреоз синдромлари бош мианинг барча бўлимларида турли характердаги дисциркулятор ўзгаришларнинг ривожланишига олиб келади. Гистохимик нуқтаи назардан гипотиреоз синдромида нерв ҳужайралари цитоплазмасида тигроид модданинг камайиши кузатилиб, бу алмашинув жараёнларининг бузилишидан дарак беради, гипертиреоз синдромида эса алмашинув жараёнларининг кучайишини билдирувчи гиперхромазия ва гипертрофия намоён бўлади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Иш асосан фундаментал характерга эга бўлиб, у мия ҳужайралари рецептор хоссаларининг бузилиш механизмаларини очиб беради. Бу хоссалар қалқонсимон безнинг дисфункцияларида намоён бўладиган неврологик ходисаларнинг ривожланиш хусусиятларини ўрганиш, уларнинг мембраналарнинг структурали ва функционал бузилишлари билан ўзаро боғланишларини аниқлаш имкониятини беради.

Натижаларни қўлланиш. Тадқиқот натижалари ТТА марказий илмий изланиш лабораториясининг экспериментал бўлимида жорий

қилинган, ўқув жараёнига киритилган – биохимия фани бўйича маъруза ва амалий машғулотлар олиб боришда қўлланилмоқда.

Ишни синовдан ўтказиш. Диссертация ишининг асосий натижалари куйидаги илмий-амалий анжуманларда ва жойларда баён қилинган: «Олима аёлларнинг фан-техника тараққиётида тутган ўрни» илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2007); ёш тадқиқотчиларнинг «Человек и его здоровье» Бутунроссия тиббиёт-биология анжуманида (СПб, 2008); ТТА даволаш ва тиббий-профилактика факультетларининг Биоорганик ва биологик химия кафедрасининг мажлисларида (Тошкент, 2009 ва 2010); ТТА тиббий-педагогика ва стоматология факультетларининг Биоорганик ва биологик химия кафедраси ҳамда Эндокринология кафедрасининг кафедралараро анжуманида (Тошкент, 2010); ЎзР ФА Биохимия институти қошидаги Бирлашган махсус Д 015.16.01 Кенгашнинг илмий семинарида (Тошкент, 2010).

Натижаларнинг нашр этилганлиги. Диссертация материаллари бўйича 8 та илмий иш нашрдан чиққан: Ўзбекистон Республикаси ва Россия Федерациясининг турли илмий нашрларида 6 та мақола журналларда, 2 та тезис илмий-амалий анжуманлар материалларида эълон қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация рус тилида ёзилган, 123 саҳифадан иборат бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва методлари, 3 боб ўз тадқиқотлари натижалари баёни, олинган натижаларнинг муҳокамаси, хулосалар, амалий тавсиялар ҳамда 178 манбани ўз ичига олувчи адабиётлар рўйхатидан (шу жумладан, 82 МДХ мамлакатлари ва 96 чет эл) ташкил топган. Диссертация 14 та жадвал ва 35 та расм билан шарҳланган.

ИЛМИЙ ИШНИНГ АСОСИЙ ТАРКИБИ

Биринчи боб (адабиётлар шарҳи) қалқонсимон без ва асаб тизими, мия тўқимасидаги ГАМК- ва глутамат рецепторлари ўртасидаги ўзаро таъсирни, ҳамда тиреоид гормонларнинг миядаги ГАМК- ва глутамат рецепторларга таъсирини ўрганилиш даражаси ҳақидаги маълумотни ўз ичига олади.

Иккинчи бобда тадқиқот материаллари ва усуллари келтирилган. Тадқиқот 168та жинсий этилган урғочи-каламушларда ўтказилди. Ҳайвонлар 3 гуруҳга бўлинди: 38та каламуш соғлом гуруҳни ташкил этди, 65та гипотиреоз билан ва 65та каламуш гипертиреоз билан. Гипертиреоз модели L-тироксинни 100 мкг/кг дозада кунига 30 кун давомида оғиз орқали бериш билан юзага келтирилди. Гипотиреоз модели мерказолилни 5 мг/кг дозада кунига 30 кун давомида оғиз орқали бериш билан юзага келтирилди. Танланган моделлар умумқабул қилинган бўлиб, экспериментал тиббиётда қалқонсимон без дисфункциясининг классик моделлари сифатида кенг қўлланилади. Тадқиқотлар токсикантлар киритилганидан бошлаб 20нчи ва 30нчи кунларида ўтказилди.

Гипо- ва гипертиреоз синдромларининг ривожланишини (ҳар 10 кунда) тана оғирлиги, ректал ҳарорат ва тиреоид гормонлар (ТТГ, T_4 и T_3) миқдорининг ўзгаришига қараб кузатилди. Тиреоид гормонлар (ТТГ, T_4 и T_3) миқдори қон зардобда иммунофермент анализ билан «Eliza» иммунофермент анализаторида «Human» фирмаси тест-тизимларини (Германия) қўллаган ҳолда аниқланди. Ушбу гормонлар миқдори: ТТГ – МЕ/л; T_3 , T_4 – нг/мл бирликларда келтирилди [Герасимов Г.А., 1998].

Олдимишга қўйилган мақсадни бажариш учун экспериментни 3 қисмда ўтказдик. Биринчи қисмда гипер- (20та каламуш), гипотиреоз (24та каламуш) синдромлари ривожланиш динамикасида ва 13та соғлом хайвонлар миясининг турли соҳалари биохимик кўрсаткичлари, гормонлар миқдорини аниқладик. Иккинчи қисмда қалқонсимон без дисфункциясининг миянинг рецептор аппаратида таъсирини ўргандик (20та ва 24та каламуш гипер- ва гипотиреоз синдроми билан, 13та соғлом). Бу тадқиқотлар Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон миллий университети биофизика кафедраси доценти биология фанлари номзоди А.К. Тонких билан ҳамжиҳатликда ўтказилди. Учинчи қисмда хайвонлар бош миясининг турли соҳаларини морфологик текшируви ўтказилди (гипо- 17та каламуш ва гипертиреоз билан 13та каламуш, 12та соғлом хайвонлар).

Кўрсатилган муддатларда хайвонлар этик талабларга риоя қилган ҳолда декапитация қилинди [Гагаурий В.С. и соавт., 1988], бош миясининг яримшарлар пўстлоғи, мияча ва мия устунни алоҳида ажратиб олинди, Три-НС1-буферда гомогенат тайёрланди. Синаптосомалар фракциялари $N_{a}j_{o}s$ (1975) усули билан олинди, радиоактив эмланган 3H -мусцимол (15 Ки/ммоль), 3H -диазепам (25 Ки/ммоль), 3H -СРР (25 Ки/ммоль), 3H -Каин кислота (30 Ки/ммоль) билан боғланиш $Chude$ (1979) усули бўйича ўтказилди. Миянинг турли соҳаларидан олинган гомогенатларда МДА миқдори [А.И. Андреева и соавт., 1989], ферментлар фаоллиги: СОД [В.Б. Мхиторян и Г.Е. Бадалян, 1978], каталаза [М.А. Коралюк и соавт., 1988], ГПО [С.Н. Власова, 1990], ГР [М.И. Прохорова, 1982], Na^+ , K^+ АТФ-аза [М.И. Прохорова, 1982] ва Г-6-ФДГ [М.И. Прохорова, 1982] аниқланди. Биопробаларда оксил Лоури усули билан аниқланди.

Морфологик тадқиқотлар ТТА патологик анатомия кафедраси профессори Р.И. Исроилов билан биргаликда ўтказилди. Каламушлар мияси 10%ли нейтрал формалинда қотирилди, сувсизлантирилди, парафинга қуйилиб кесмалар тайёрланди. Олинган кесмалар гематоксилин ва эозин билан, РНКга Браше бўйича, ДНК га Фельген бўйича бўялди, Мак-Манус-Хочкисс бўйича ШИК-реакция ўтказилди. Кесмалар Лейк (Германия) фирмаси ёруғлик микроскопида кўрилди. Олинган натижалар статистик анализ татбиқий дастурлар пакети ёрдамида IBM Pentium-4 компьютерида қайта ишланди.

Учинчи бобда қалқонсимон без дисфункциясида миянинг рецепторлик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган. ГАМК-

боғловчи сайт учун ГАМК дан кўра ГАМК_A-рецептор комплекс билан боғланадиган эмланган мусцимол олинди. Аниқландики, мувозанат диссоциацияси константаси $K_d=7,2$ нМ ва максимал боғланиш $V_{\max}=0,17$ пмолей/мг оқсилга тенг. Мусцимол учун боғловчи сайтлар зичлиги пўстлоқда ва миячада тахминан бир хил, мия устунида эса икки марта кам (1-жадвал). Гипотиреоз синдромида миянинг барча ўрганилган соҳаларида ГАМК_A-рецепторлар зичлиги 25-30% га ошди, гипертиреоз синдромида эса аксинча, 30-50%га камайган.

ГАМК_A-рецептор комплексларнинг таркибий қисми бўлиб тиреоид гормонлар билан боғланувчи бензодиазепин рецепторлари ҳисобланади. Эмланган диазепамнинг пўстлоқдаги синаптосомал мембрана препарати билан боғланиш анализи кўрсатдики, мувозанат диссоциацияси константаси $K_d=4,6$ нМ, максимал боғланиш $V_{\max}=0,27$ пмолей/мг оқсилга тенг эканлигини кўрсатди.

1-жадвал

Каламушлар мияси турли соҳаларидан олинган синаптосомал мембрана препаратларидаги ³H-мусцимол (суратда) ва ³H-диазепам (махражда) боғловчи сайтлар зичлиги

Мия соҳаси	Боғловчи сайтлар зичлиги пмолей/мг оқсилга		
	гипотиреоз	контрол	гипертиреоз
пўстлоқ	$0,28 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$
	$0,44 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$
мияча	$0,27 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$
	$0,47 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,03$
Мия устуни	$0,13 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$
	$0,23 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$

Эслатма. Боғловчи сайтлар концентрацияси эмланган мусцимола ва диазепам концентрацияси 10 нМга тенг бўлган миқдорда ўлчанган.

Ҳар бирида ±стандарт чекиниш ($P<0,05$) тўрт карра қайтарилиш билан учта экспериментдан ўртача миқдор келтирилган.

Жадвалдан кўриниб турганидек, диазепам-боғловчи сайтларнинг зичлиги ГАМК-боғловчи сайтлардан, биринчидан, тахминан 1,5 марта юқори. Агар адабиётларда берилишича бензодиазепин-боғловчи сайтлар фақат плазматик мембранадаги ГАМК_A-рецептор комплексларда эмас, цитоплазмада, митохондрияда ва ядрога ҳам мавжудлигини ҳисобга оладиган бўлсак, буни осонгина тушунтириш мумкин. Иккинчидан, ГАМК-боғловчи сайтлар каби гипотиреоз синдромида диазепам-боғловчи сайтлар зичлиги юқори, гипертиреоз синдромида эса, аксинча камайган. Бензодиазепин рецепторларининг аксарият қисми ГАМК_A-рецептор комплексда жойлашганлиги учун, бизнинг натижалар шуни кўрсатдики, гипотиреоз синдромида ГАМК_A-рецепторлар зичлиги мияда ошган, гипертиреоз синдромида эса аксинча камайган. Бундай турли хил натижаларнинг сабаби - тиреоид гормонларнинг ГАМК_A-эргик тизимга бир

нечта механизм бўйича таъсири бўлиши мумкин. Сурункали гипо- ва гипертиреоз синдромларида *in vivo* тиреоид гормонлар генлар фаоллигини ўзгартириш орқали уларни синтезига таъсир қилиб ГАМК_A-рецепторлар миқдорини ўзгартиради. Масалан, бизнинг экспериментларда кузатилганидек, гипотиреоз синдромида ГАМК_A-рецепторлар миқдори ошган, гипертиреоз синдромида эса – камайган. Экспериментда ГАМК_A-рецепторлар миқдори уларга *in vitro* радиоактив эмланган лигандлар боғланишига кўра ҳам баҳоланади. Адабиётда ёзилишича, *in vitro* экспериментда трийодтиронин эмланган бензодиазепинлар учун уларнинг боғловчи сайтларига аллостерик боғланишни кучайтиради [Dalezios Y., et al, 1993]. Синаптосомаларни тайёрлашда етарлича ювилмаслик натижасида, уларда маълум миқдорда эндоген трийодтиронин қолиши мумкин (тироксин хужайрага киргач деярли барчаси трийодтиронинга айланади)

Шундай қилиб, каламушларга тиреоид гормонларни сурункали киритиш натижасида юзага келган ГАМК_A-рецепторларнинг камайган миқдори, боғланиш бўйича экспериментларда трийодтирониннинг ГАМК_A-рецепторларга аллостерик таъсири ҳисобига кўпайган бўлиб кўриниши мумкин. Ушбу тахминни текшириш мақсадида контрол каламушлар миясидан олиниб, яхшилаб ювилган синаптик мембраналарнинг эмланган ³H-диазепам билан боғланишига трийодтирониннинг (Т₃) ҳар хил концентрациялари таъсири ўрганилди. Аниқландики, трийодтиронин 10⁻⁸М – 10⁻⁶М концентрацияда ³H-диазепам боғланишини кучайтиради, бундан юқори концентрацияларда (но физиологик) эса, аксинча ингибирлайди. ГАМК_A-рецепторнинг бошқа боғловчи сайтларига лигандлар мавжудлигида бензодиазепин-боғловчи сайтга боғланишнинг ортиши унинг ўзига хос хусусияти бўлиб ҳисобланади [Leeb-Lundberg L.M.F. et al., 1983].

Гипотиреозда мияда ГАМК_A-рецепторларнинг миқдори ошган, гипертиреозда эса ошган бўлиб, умумий кўзғалиш устунлигини таъминлайди. Адабиётлар анализи миядаги тиреоид гормонлар орқали бошқарув ва глутаматэргик бошқарув орасида ўзаро боғлиқлик борлигини кўрсатди, бироқ бу боғлиқлик ҳақида тўлиқ тасаввурга эга бўлиш учун маълумотлар етарли эмас. Шунинг учун биз кейинчалик глутамат-боғловчи сайтларнинг NMDA- ва каинат типлари зичлигига экспериментал гипер- ва гипотиреознинг таъсирини ўргандик. NMDA- рецепторларни аниқлаш учун радиоактив эмланган NMDA-рецепторлар антагонисти - ³H-CPP олинди.

Аниқланишича, ³H-CPP каламушлар миясидан олинган синаптик мембраналар билан мувозанат диссоциацияси константаси К_d≈31нМ га ва максимал боғланиш В_{макс}≈0,8 пмолей/мг оқсилга тенг бўлган миқдорда боғланади. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, пўстлоқда NMDA-рецепторлар зичлиги максимал, миячада бирмунча камроқ, мия устунида эса минимал. Экспериментал гипотиреозда NMDA-рецепторлар зичлиги миянинг ҳамма ўрганилган қисмларида ошган, гипертиреозда эса, аксинча камайган.

³H-КК каламушлар миясидан олинган синаптик мембраналар препарати билан Кд ≈ 7 нм га ва Вмакс≈0,2 пмоля/мг оксилга тенг бўлган миқдорда боғланади, яъни каинат-боғловчи сайтларнинг зичлиги пўстлоқда NMDA-рецепторларга нисбатан тахминан 4 марта кам. 2-жадвалдан кўринишича, каинат рецепторлар зичлиги пўстлоқда максимал, мячада бироз камроқ, мия устунда эса жуда кам миқдорда. Экспериментал гипотиреозда каинат сайтларининг зичлиги миянинг барча ўрганилган соҳаларида камаймоқда, гипертиреозда эса – ортмоқда.

2 - Жадвал

Каламушлар миясининг турли соҳаларидан олинган синаптосомал мембрана препаратларида ³H-CPP (суратда) ва ³H-КК (махражда) боғловчи сайтлар зичлиги

Мия соҳаси	Боғловчи сайтлар зичлиги пмол/мг оксилга		
	гипотиреоз	контрол	Гипертиреоз
пўстлоқ	$0,72 \pm 0,07$ $0,082 \pm 0,010$	$0,64 \pm 0,06$ $0,120 \pm 0,014$	$0,48 \pm 0,05$ $0,145 \pm 0,015$
мяча	$0,57 \pm 0,06$ $0,072 \pm 0,009$	$0,41 \pm 0,04$ $0,092 \pm 0,010$	$0,35 \pm 0,03$ $0,123 \pm 0,013$
устун	$0,19 \pm 0,02$ $0,016 \pm 0,002$	$0,14 \pm 0,02$ $0,020 \pm 0,005$	$0,10 \pm 0,01$ $0,028 \pm 0,003$

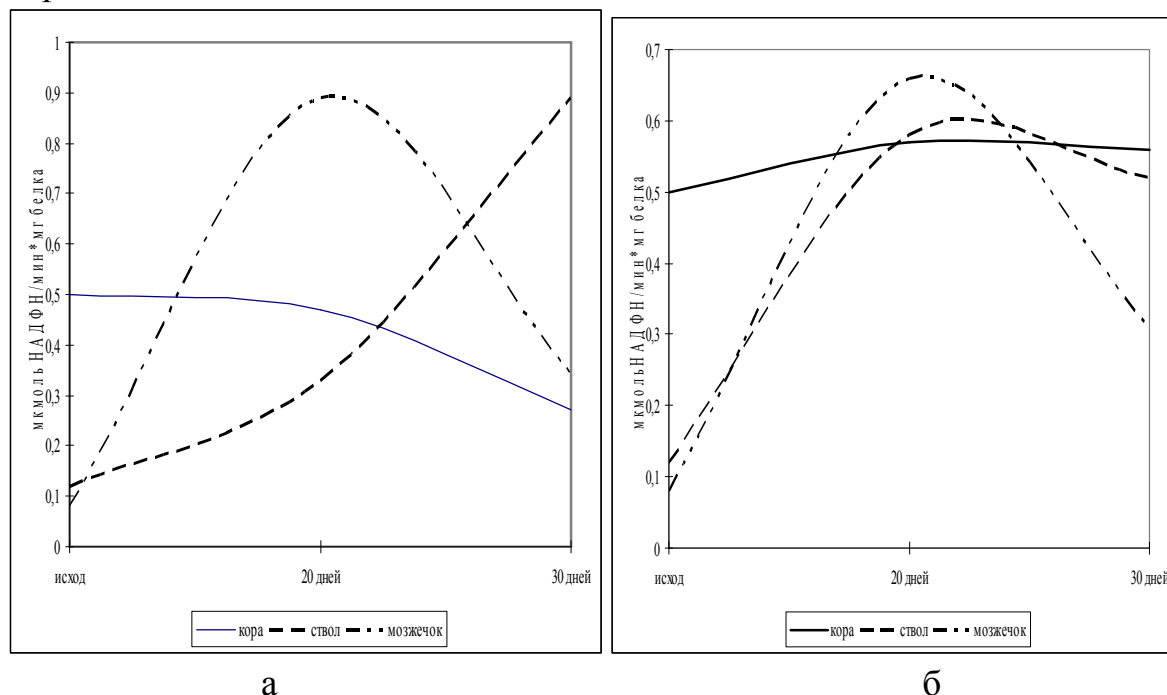
Эслатма. Боғловчи сайтлар концентрацияси эмланган ³H-CPP 50 нМ, ³H-КК 10 нМ га тенг бўлган концентрацияда ўлчанган.

Ҳар бирида ±стандарт чекиниш (P<0,05) тўрт карра қайтарилиш билан учта экспериментдан ўртача миқдор келтирилган.

NMDA- ва каинат рецепторларининг зичлигини гипо- ва гипертиреозда карама-қарши томонга ўзгаришини тушуниш учун шуни ҳисобга олиш лозимки, кўзғатувчи каинат рецепторлар NMDA-рецепторлардан фарқли равишда асосан пресинаптик жойлашган [Дамбинова С.А. и соавт., 1996]. Гипертиреозда пресинаптик кўзғатувчи каинат рецепторларининг юқори зичлиги постсинаптик NMDA-рецепторларининг кам миқдорини компенсация қилиши ва кўзғалиш жараёнларининг кучайишига олиб келиши мумкин.

Тўртинчи бобда қалқонсимон без дисфункциясида бош миянинг баъзи бир аниқланган биохимик кўрсаткичлари натижалари келтирилган. Соғлом каламушлар бош мияси пўстлоғида Г-6-ФДГ нинг юқори миқдори аниқланди, мия устун ва мячада эса пўстлоқдаги фаолликнинг 24 ва 16% ини ташкил этди. Экспериментал гипотиреознинг 20-нчи кунига келиб Г-6-ФДГ фаоллиги хайвонлар бош мияси пўстлоғида соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан деярли ўзгармаган, мия устун ва мячада эса унинг фаоллиги 2,7 марта (P<0,001) ва 11,1 марта (P<0,001) ошган (1а расм). Патологик жараён чуқурлашгани сари Г-6-ФДГ фаоллиги бош мия пўстлоғида соғлом каламушлар ва аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан 1,8 ва 1,7 мартага камайди. Шу билан бирга мия пўстлоғида фермент

фаоллиги нормал ва аввалги муддат кўрсаткичларидан 7,4 ва 2,7 мартага сезиларли даражада ошди. Миячада фермент фаоллиги 30-нчи кунга бориб аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан 2,6 мартага ($P < 0,001$) камайди, лекин соғлом каламушлар кўрсаткичларидан 4,25 марта ($P < 0,001$) юқориликка қолди.



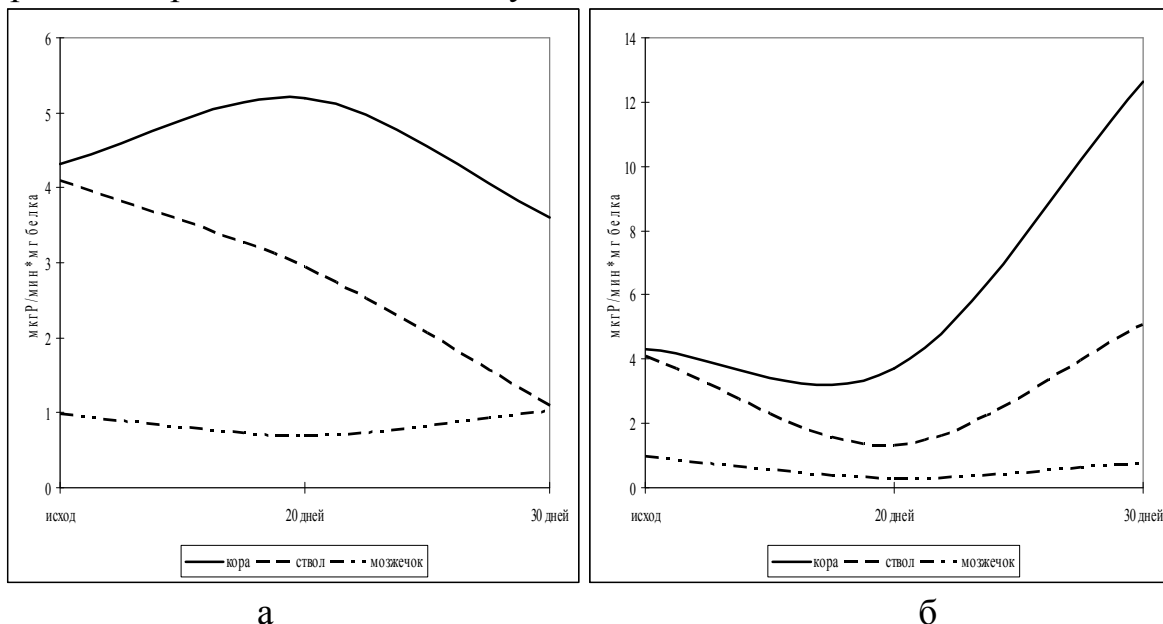
Расм 1. Гипо- (а) ва гипертиреозда (б) каламушлар бош миясининг турли соҳаларида Г-6-ФДГ фаоллигининг ўзгариш динамикаси.

Гипертиреоз фермент фаоллигининг мия устунда (4,8 марта, $P < 0,001$) ва миячада (8,2 марта $P < 0,001$) кескин ошишига мойиллик туғдирди. Кейинчалик фермент фаоллиги пўстлоқда аввалги муддат ва соғлом каламушлар кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади, мия устунда пастлигича (2,4 марта, $P < 0,01$) қолди, ҳамда миячада аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан 2 мартадан кўпга камайди, лекин барибир нормал кўрсаткичлардан 3,9 марта ($P < 0,001$) ошган ҳолда сақланди.

Шу билан бирга айтиш лозимки, бош миянинг нормал метаболизмини таъминлаш учун транспорт тизимининг фаол ҳаракати лозим бўлади, айниқса ион асимметриясини тикловчи ҳамда нерв импульслари ўтишини таъминловчи актив транспорт ферментларининг (транспортных АТФ-аз) фаоллиги. Бу АТФ-азаларнинг ҳиссасига қувват сарфловининг 40% тўғри келади. Шу сабабли биз ҳайвонлар бош миясининг турли соҳаларида K^+, Na^+ -АТФ-азалар фаоллигини ўргандик. Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, пўстлоқда ва мия устунда ушбу ферментларнинг фаоллиги юқори, миячада эса пўстлоқдаги миқдорнинг 22,7% ни ташкил этади.

Гипотиреоз модели юзага келишининг 20-кунида урғочи-каламушларда K^+, Na^+ -АТФ-аза фаоллигининг 1,2 ($P < 0,05$) марта пўстлоқда ошиши, мия устунини ва миячада 1,36 ; 1,42 ($P < 0,05$) мартага камайиши

кузатилди (расм 2а). Кейинчалик фермент фаоллиги олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан 1,44 мартага, соғлом каламушларга нисбатан 1,2 мартага ($P < 0,05$) камайиши кузатилди. K^+, Na^+ -АТФ-аза миқдори бош мия пўстлоғида аввалги муддат ва соғлом каламушларга нисбатан 2,7 ва 3,7 мартага камайди. Айти пайтда, миячада фермент фаоллигининг аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан 1,5 мартага ошишини ва нормал кўрсаткичларга яқинлашганини кузатдик.

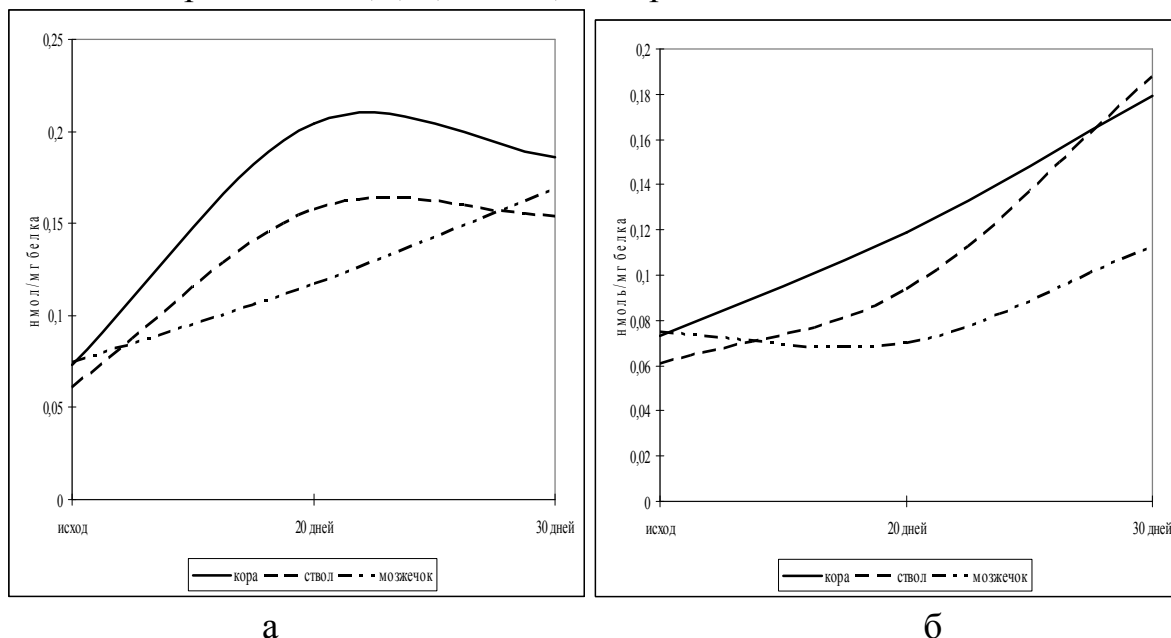


Расм 2. Гипо- (а) ва гипертиреоз (б) билан каламушлар бош миясининг турли соҳаларида K^+, Na^+ -АТФ-аза фаоллигининг ўзгариш динамикаси.

Гипертиреоз урғочи каламушларда тажрибанинг 20-кунига бориб K^+, Na^+ -АТФ-аза фаоллигининг бош миянинг барча соҳасида, айниқса мия устунида ва миячада камайиши билан намоён бўлди: 1,16; 3,13 ва 3,5 мартага мия пўстлоғи, устуни ва миячага мос равишда (расм 2б). Бироқ, бу кузатувлар кетидан ферментнинг кескин фаоллашганини кузатдик: олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан 3,4; 3,9 ва 2,7 мартага ошган. Агар K^+, Na^+ -АТФ-аза фаоллиги пўстлоқда нормадан 2,93 ($P < 0,001$) мартага ошган бўлса, устунда бор йўғи 1,24 ($P < 0,05$) мартага кўтарилган, миячада эса пастлигича сақланган.

Гиперлипเปอร์оксидация биомембраналар деструкциясига олиб келувчи ҳамда қалқонсимон без дисфункциясида бош мия мембраналарининг рецептор хусусиятларини ўзгаришига сабаб бўлувчи омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. МДА унинг вакилларида бири ҳисобланади. Бу соҳада соғлом каламушлар бош миясининг турли қисмларида ўтказилган текширувлар мия устунида унинг юқори миқдорини, миячада ва пўстлоқда бирмунча камроқ натижани кўрсатди. Экспериментал гипотиреознинг 20-кунига МДА миқдори мия пўстлоғида, устунида ва

миячада мос равишда 2,96; 1,79 ва 1,48 мартага ошди (расм 3а). Кейинчалик бош мия пўстлоғида унинг миқдори аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан бирмунча камайди, мия устунда ўша даражада қолди ҳамда миячада 44,4% га кўтарилди. Шу қаторда бош миянинг барча соҳаларида МДА миқдори соғлом каламушлар кўрсаткичларидан пўстлоқ, устун ва миячага мос равишда 2,7; 1,75 ва 2,14 мартага ошди.



Расм 3. Гипо- (а) ва гипертиреоз (б) билан каламушлар бош миясининг турли соҳаларида МДА миқдорининг ўзгариш динамикаси.

Гипертиреознинг 20-кунда МДА миқдори соғлом каламушлар кўрсаткичларидан 72,5% га фақатгина бош мия пўстлоғида кўтарилди (расм 3б). Кейинчалик ЁПО кескин интенсификациясини кузатдик: МДА даражаси нормал кўрсаткичлардан бош мия пўстлоғи, устун ва миячага мос равишда 2,59; 2,14 ва 1,43 мартага ошди. Келтирилган маълумотларга кўра, ЁПО кескин интенсификацияси урғочи-каламушлар бош миясининг пўстлоғи ва устунига хос бўлиб чиқмоқда.

ЁПО маҳсулотлари таркибининг бундай ўзгариши АОҲ ферментлари таъсирининг ўзига хослигига асосланган. АОҲ тизими ферментларидан бири кислород радикаллари дисмутациясида иштирок этувчи СОД ҳисобланади. Шуни айтиб ўтиш лозимки, унинг фаоллиги баъзи бир хусусиятларига эга. СОД фаоллиги мия устунда ва миячада тахминан бир хил бўлиб, $0,369 \pm 0,023$ ва $0,379 \pm 0,026$ усл.ед./мин*мг оксилга тенг. Мия пўстлоғида эса унинг фаоллиги устун кўрсаткичларидан 1,24 ва миячада 1,21 мартага ошди. Урғочи-каламушларда гипотиреозни юзага келтириш тажрибанинг 20-кунига келиб СОД фаоллигининг мия пўстлоғида ва миячада мос равишда 1,13 ва 1,31 мартага ошишига олиб келди, мия устунда эса фермент фаоллиги соғлом каламушлар кўрсаткичлари даражасида сақланди. Тажрибанинг 30-кунига келиб, СОД фаоллиги

гипотиреоз билан урғочи-каламушлар бош миясининг барча соҳаларида соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ошишда давом этди, мия пўстлоғи, устунни ва миячада мос равишда 1,24; 1,2 ва 1,44 мартага.

Гипертиреозни юзага келтиришда биз СОДнинг тажрибавий хайвонлар бош миясининг пўстлоғида ва миячасида бироз фаоллашишини, мия устунда камайишини кузатдик. Гипертиреознинг 30-кунда фермент фаоллиги бош мия пўстлоғида 1,26 ва 1,06 мартага камайди, олдинги муддат ва соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан. Мия устунда юқорида келтирилган кўрсаткичларга мос равишда ферментнинг активлашишини (1,18 ва 1,22 марта), миячада эса - 1,66 ва 1,57 мартага камайишини кузатдик.

Перекис ва гидроперекисларнинг детоксикациясини таъминловчи ферментлардан яна бири – каталазадир. Унинг фаоллигини текшириш соғлом каламушлар бош мияси пўстлоғида юқори активликни, мия устунда бирмунча паст кўрсаткичларни кўрсатди. Гипотиреоз моделининг 20-кунда каталаза активлиги бош мия пўстлоғида нормал кўрсаткичларга нисбатан 1,13 мартага ошди. Шу қаторда мия устунда ва миячада фермент активлиги соғлом каламушлар кўрсаткичлари даражасида сақланди. Патологик жараённинг чуқурлаштирилиши бош миянинг барча соҳаларида олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан каталазанинг активлашишига мойиллик билдирди. Бунда фермент фаоллиги экспериментал хайвонларнинг бош мия пўстлоғи ва устунда нормал кўрсаткичлардан 1,23 ва 1,22 мартага ошди, миячада эса бироз кўтарилишга мойилликни сездик холос. Гипертиреознинг 20-кунда каталаза фаоллигининг бирмунча пасайиши пўстлоқда ва миячада кузатилди. Кейинчалик у барча соҳаларда активлашди ва нормал кўрсаткичлардан мос равишда 1,12; 1,15 ва 1,17 мартага ошди.

Перекис радикаллари зарарсизлантиришга яна бир жавобгар фермент – ГПО бўлиб, иккиламчи ва учламчи ёғ перекисларини зарарсизлантиришда иштирок этади. Унинг активлигини текшириш соғлом каламушлар миясининг пўстлоғида энг юқори ва миячада энг паст даражани кўрсатди. Гипотиреознинг 20-кунда ГПО фаоллиги пўстлоқда ва устунда деярли ўзгармади, миячада эса фермент активлигининг сезиларли ошишини кузатдик (1,39 марта, $P < 0,05$). Кейинчалик фермент активлиги бош мия барча бўлимларида сезиларли пасайди: 4,28; 2,41 ва 8,25 марта аввалги муддат кўрсаткичларига нисбатан ҳамда 4,56; 2,66 ва 5,92 марта соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан, бош мия пўстлоғи, устунни ва миячада мос равишда.

Урғочи каламушларга 20 кун давомида L-тироксин киритиш ГПО нинг фаоллашишига олиб келди: пўстлоқда фермент фаоллиги 1,27 мартага ва, айниқса миячада нормал кўрсаткичларга нисбатан 2 мартага ошди, мия устунда эса меъёр даражасида сақланди. Бироқ кейинчалик (тажриба бошлангандан 30 кун кейин) ГПО фаоллиги статистик аҳамиятга эга равишда камайди, олдинги тадқиқот муддатига нисбатан ҳам (2,89; 1,41

ва 3,97 марта) ва соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ҳам (2,28; 1,38 ва 1,97 марта, бош мия пўстлоғи, устуни ва миячада мос равишда). Ушбу кўрсаткичлар каламушлар миячасида яққол ифодаланди.

Айтиб ўтиш лозимки, ГПО фаолияти хужайралардаги қайтарилган глутатион миқдорида боғлиқ. Қайтарилган шакли эса доимий равишда оксидланган шаклидан ГР ферменти иштирокида ҳосил бўлиб туради. Миянинг турли соҳаларида фермент фаоллигини ўрганиш миячада юқори миқдор ва пўстлоқда паст даражани кўрсатди. Мерказолил киритиш билан қалқонсимон без гипофункциясини юзага келтириш ГР фаоллигининг пўстлоқда 1,38 мартага ошишига олиб келди, мия устунида контрол кўрсаткичлар даражасида сақланди ва миячада статистик аҳамиятга эга даражада - 1,22 мартага ошди. Айтиб ўтиш, тажрибанинг кейинги муддатида мия пўстлоғида ГР фаоллиги олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан 1.29 мартага камайган бўлса, мия устунида ва миячада активлик сезиларли камайган, олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан (2,1 и 1,83 марта), ҳамда соғлом каламушлар кўрсаткичларига нисбатан (2,26 ва 1,5 марта).

Гипертиреоид каламушларда тажрибанинг 20-кунинида мия пўстлоғида ва устунида ГР нинг бирмунча активлашиши, миячада эса 1,4 мартага активликнинг камайиши кузтилди. 30-кунга келиб фермент активлиги юқорилашда давом этди. Айтиб ўтиш, тажрибанинг бош мия пўстлоғида унинг ифодаси аввалги муддат ва соғлом каламушларга нисбатан 2,31 ва 3.14 мартага юқори кўрсаткичларни ташкил этди, мия устунида эса 1,76 ва 1,78 мартага юқори. Миячада ГР фаоллиги секин-аста камайишда давом этди ва нормал кўрсаткичлардан 1,5 марта ($P < 0,01$) кам миқдорни ташкил этди.

Хулоса қилиб айтганда, урғочи каламушларда гипо- ва гипертиреозни юзага келтириш бош миянинг ҳар хил соҳаларида АОХ ферментлари активлигининг турли хил ўзгаришлари билан намоён бўлди. Бу тўқималарнинг перекис радикаллари зарарсизлантирувчи фермент ва нофермент АОХ билан турлича таъминланганлиги ҳақида гувоҳлик беради.

Бешинчи бобда қалқонсимон без дисфункциясида бош миянинг турли соҳалари морфологик текширувлари натижалари келтирилган. Бундан экспериментал гипотиреоз бош миянинг турли соҳаларида яққол ифодаланган дисциркулятор ва шишли-деструктив ўзгаришлар билан кечиши аниқланди. Дисциркулятор ўзгаришлар мия ичи қон-томирлари артериал бўлимининг торайиши ва веноз бўлимнинг паралистик кенгайиши билан намоён бўлди. Периваскуляр мия тўқимасида периваскуляр майдоннинг ва нейроглиянинг очариши ҳамда нерв хужайралари цитоплазмасининг қисман шиши кузатилди. Невр хужайралари цитоплазмасида тигроид модда миқдорининг камайиши кузатилиб, бу алмашинув жараёнларининг, жумладан оксил алмашинувининг бузилишидан дарак беради. Шунингдек, гипертиреозда ҳам бош мия тўқимасида дисциркулятор, дистрофик ўзгаришлар ва шиш кузатилди. Улар, асосан, алмашинув микромираларини

қон димланиши ва диapedез қон қуйилишлар шаклида қамраб олган. Артерия ва артериолалар томонидан мушак қаватининг қисқариши ва эндотелийнинг гипертрофияси ҳисобига улар бўшлиғининг торайиши кузатилди. Бош мия ҳамда миёча нерв ҳужайраларида алмашинув жараёнларининг ошганлигини характерловчи гиперхромазия ва гипертрофия кўринишида морфологик ўзгаришлар ривожланди.

ХОТИМА

Тадқиқот натижаларидан қуйидаги **хулосалар** шаклланди:

1. Трийодтиронин 10^{-8} - 10^{-6} М концентрацияда каламушлар миёсидан олинган синаптик мембраналар билан эмланган диазепам боғланишини кучайтиради, юқорироқ концентрацияда эса – бу боғланишни ингибирлайди. Гипотиреозда ГАМК_A-рецепторларидаги ГАМК- ва бензодиазепин-боғловчи сайтлар зичлиги каламушлар миёсининг турли соҳасидан олинган синаптосомаларда ошган, гипертиреозда эса – камайган.

2. Гипотиреозда NMDA-турдаги глутамат рецепторларининг СРР-боғловчи сайтлари зичлиги каламушлар миёсининг турли соҳасидан олинган синаптосомаларда ошган, гипертиреозда эса – камайган. Айни пайтда гипотиреозда кайнат турдаги глутамат рецепторларининг кайнат-боғловчи сайтлари зичлиги каламушлар миёсининг турли соҳасидан олинган синаптосомаларда камайган, гипертиреозда эса – ошган

3. Гипотиреозда Г-6-ФДГ фаоллиги пўстлоқда секин-аста камайди ва миё устунда ошди, гипертиреозда эса тадқиқотнинг барча муддатларида юқорилигича сақланди. K^+ , Na^+ -АТФ-аза фаоллиги гипо- ва гипертиреозда ҳар хил йўналишда ўзгарди: гипотиреозда патология ривожланиб боргани сари камайди, гипертиреозда эса – ошди.

4. Гиперлипoperоксидация бош миёда гипотиреозда ҳам, гипертиреозда ҳам кузатилди. Агар у гипотиреозда миёнинг барча соҳа ва муддатларида яққол кузатилса, гипертиреозда экспериментнинг охирига бориб намоён бўлди. Антиоксидант химоя ферментлари фаоллиги бош миёнинг турли соҳаларида гипо- ва гипертиреозда турли йўналишда ўзгарди.

5. Каламушларда гипо- ва гипертиреоз бош миёнинг барча бўлимларида дисциркулятор ўзгаришлар ривожланишига олиб келади. Агар гипотиреозда улар артерияларнинг торайиши ва веналарнинг паралитик кенгайиши билан кузатилса, гипертиреозда қон димланиши ва диapedез қон қуйилишлар билан намоён бўлади.

6. Гистохимик гипотиреозда нерв ҳужайралари цитоплазмасида алмашинув жараёнларининг бузилганлигидан дарак берган ҳолда тигроид модданинг камайиши кузатилди, гипертиреозда эса алмашинув жараёнларининг кучайганлигини характерловчи гиперхромазия и гипертрофия кузатилди.

7.

Амалий тавсиялар:

1. Миядаги ГАМК_A-рецептор комплексларнинг ҳамда NMDA-турдаги глутамат рецепторлари СРР-боғловчи сайтларининг бузилиши гипо- ва гипертиреоз синдромларида умумий тормозланиш ёки умумий кўзгалиш устунлигини белгилайди. Бу маълум патологияларда тегишли давони буюришга аниқ ёндошиш зарурлигини уқтиради.

2. Гипо- ва гипертиреоз билан каламушлар бош миясида аниқланган ўзига хос метаболик ўзгаришлар нейротроп метаболик терапия зарурлигини кўрсатади.

ДИССЕРТАЦИЯ ИШИ БЎЙИЧА ЧОП ЭТИЛГАН ИЛМИЙ ИШЛАР РЎЙЎХАТИ

1. Якубова Д.Т. Активность K^+, Na^+ -АТФ-азы в ткани мозга крыс с гипотиреозом //Олима аёлларнинг Фан-техника тараққиётида тутган ўрни. Республика илмий-амалий анжумани материаллари тўплами - Тошкент, 2007 - Б.-169-171
2. Исроилов Р.И., Якубова Д.Т. Патоморфологические изменения в различных зонах головного мозга при гипотиреозе //Патология – Ташкент, 2008 - №4 - С.11-13
3. Якубова Д.Т. Изменения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в головном мозге при дисфункции щитовидной железы //11-ая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье» - г. Санкт-Петербург, 2008 - С.453-454.
4. Исроилов Р.И., Якубова Д.Т. Расулова В.Б. Каламушлар гипотиреозидида бош мия морфологияси //Патология – Тошкент, 2008 - №3 - С.13-15
5. Иноятова Ф. Ҳ., Якубова Д.Т. Особенности изменения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в различных отделах головного мозга при экспериментальной дисфункции щитовидной железы //Ўзбекистон биология журналы – Тошкент, 2008 - №5 - С.8-11
6. Иноятова Ф.Ҳ., Якубова Д.Т. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в головном мозге при дисфункции щитовидной железы //Доклады АН РУз – Тошкент, 2008 - №5 - С.71-73
7. Иноятова Ф.Ҳ., Тонких А.К., Якубова Д.Т. Глутаматные рецепторы мозга крыс при экспериментальном гипо- и гипертиреозе //Врач-аспирант - г. Воронеж, 2009 - №7(34) - С.544-548
8. Иноятова Ф.Ҳ., Тонких А.К., Якубова Д.Т. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы //Проблемы эндокринологии. – Москва, 2009 - Т. 55, №5 - С.28-31

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Якубова Дилноза Турдалиевнанинг 03.00.04 – Биокимё ихтисослиги бўйича “Экспериментал қалқонсимон без дисфункциясида мия хужайралари мембранасининг рецептор хусусиятлари бузилишининг ўзига хослиги” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: гипотиреоз, гипертиреоз, ГАМК ва глутамат рецепторлари, АТФ-аза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, липопероксидация ва антиоксидант ҳимоя ферментлари.

Тадқиқот объектлари: 168 зотсиз каламушлар мияси.

Ишнинг мақсади: қалқонсимон без экспериментал патологияларида мия хужайралари мембраналари рецепторлик хусусиятлари бузилишининг ўзига хослиги ва механизмини аниқлаш.

Тадқиқот методлари: биокимёвий, биофизик, морфологик, статистик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи марта синаптосомаларда ГАМК_A-рецепторлари ГАМК- ва бензодиазепин-боғловчи сайтлари, ҳамда NMDA-турдаги глутамат рецепторларининг СРР-боғловчи сайтлари зичлигининг гипертиреозда камайиши, гипотиреозда эса кўпайиши аниқланди. Каинат типдаги глутамат рецепторларида каинат-боғловчи сайтлар зичлиги гипотиреозда камайса, гипертиреозда – ортган. Г-6-ФДГ ва К⁺, Na⁺-АТФ-азалар фаоллиги гипотиреоз чуқурлашиши билан пасайиб борса, гипертиреозда – ортади. Гипо- и гипертиреозли каламушлар мия тўқимасида ёғларни перекисли оксидланиши/антиоксидант ҳимоя тизимида дисбаланс кузатилиши, гиперлипидпероксидацияни жадаллаштишига олиб келади, бу айниқса қалқонсимон без гипофункциясида яққол кўринади. Гипо- ва гипертиреозли каламушлар миясининг барча қисмларида дисциркулятор ўзгаришлар кузатилди. Агар гипотиреозда нерв хужайралари цитоплазмасида тигроид модданинг камайиши кузатилса, гипертиреозда хужайраларда гиперхромазия ва гипертрофия аниқланди.

Амалий аҳамияти: олинган натижалар асосан фундаментал характерга эга бўлиб, мия тўқимаси хужайралари рецепторлик хоссаларини бузилиш механизмларини ёритади. Бундай ўзгаришлар қалқонсимон безнинг турли хил дисфункцияларида неврологик кўринишларни келиб чиқишига сабаб бўлади.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқот натижалари ТТА нинг МИТЛ иш фаолиятига ва биоорганик ва биологик кимё кафедрасининг маърузаларида ва ўқув жараёнида амалий машғулотларда тадбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: фундаментал тиббиёт ва биология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Якубовой Дилнозы Турдалиевны на тему: «Особенности нарушения рецепторных свойств мембран клеток мозга при экспериментальной дисфункции щитовидной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.04 – Биохимия

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, ГАМК и глутаматные рецепторы, АТФ-аза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, липопероксидация и ферментативная антиоксидантная защита.

Объекты исследования: головной мозг 168 беспородных крыс.

Цель исследования: выяснить особенности и механизм нарушения рецепторных свойств мембран клеток мозга при экспериментальной патологии щитовидной железы.

Методы исследования: биохимические, биофизические, морфологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые показано, что гипертиреоз приводит к уменьшению, а гипотиреоз – к повышению плотности ГАМК- и бензодиазепин-связывающих сайтов на ГАМК_A-рецепторах, а также СРР-связывающих сайтов на глутаматных рецепторах NMDA-типа в синапсосамах. В то же время плотность каинат-связывающих сайтов на глутаматных рецепторах каинатного типа в синапсосамах из различных областей мозга при гипотиреозе понижена, а при гипертиреозе – повышена. Активность Г-6-ФДГ и K^+, Na^+ -АТФ-азы при гипотиреозе снижается по мере прогрессирования патологии, при гипертиреозе – возрастает. У крыс с гипо- и гипертиреозом выявлен дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ, способствующей развитию гиперлипипероксидации, более выражено при гипофункции щитовидной железы. Гипо- и гипертиреоз у крыс приводит к развитию дисциркуляторных изменений различного характера во всех отделах головного мозга. Гистохимически при гипотиреозе отмечается уменьшение содержания в цитоплазме нервных клеток тигроидного вещества, а при гипертиреозе выявляется гиперхромазия и гипертрофия.

Практическая значимость: Работа в основном носит фундаментальный характер и раскрывает механизм нарушения рецепторных свойств клеток мозга, обуславливающих особенности развития неврологических проявлений при патологиях щитовидной железы, их взаимосвязь со структурными и функциональными нарушениями мембран.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в практику экспериментального отдела ЦНИЛ ТМА, включены в учебный процесс – используются при проведении лекционных и практических занятий по биохимии.

Область применения: фундаментальная медицина и биология.

RESUME

Thesis of Yakubova Dilnoza Tulyaganovna on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on specialty 03.00.04 – Biochemistry, subject: “Peculiarities of receptor properties disorder of brain cell membrane in experimental dysfunction of thyroid gland.”

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, GAOA and glutamate receptors, ATPase, glucose-6-phosphatedehydrogenase, peroxidation of lipids and enzymatic antioxidant defense

Subject of the inquiry: brain of 168 mongrel rats

Aim of the inquiry: to define peculiarities and mechanisms of receptor properties disorder of brain cell membrane in experimental pathology of thyroid glands.

Methods of inquiry: biochemical, biophysical, morphological, statistical.

The results achieved and their novelty: for the first time, it has been shown that hyperthyroidism results in reduction, but hypothyroidism – in density increase of GAOA - benzodiazepine-binding sites on GAOA receptors as well as CPP-binding sites on glutamate receptors of NMDA-type in synaptosomes. At the same time, the density of kainite-binding sites on glutamate receptors of kainite-type in synaptosomes from different areas in hypothyroidism is decreased but in hyperthyroidism is increased. G-6-PDG and K^+ , Na^+ - ATPase activity in hypothyroidism has been decreased as far as pathology progressing, in hyperthyroidism has been increased. In rats with hypo- and hyperthyroidism there revealed disbalance in POL/AOD system which promotes the development of hyperperoxidation of lipids more marked in thyroid gland hypofunction. Hypo- and hyperthyroidism in rats result in the development of discirculatory changes of different peculiarities in all areas of brain. Histochemically, in hyperthyroidism reduction of content nerve cells of tigrroid substance in cytoplasm are noted, but in hypothyroidism hyperchromia and hypertrophy are detected.

Practical value: the work mainly has fundamental character and finds out the mechanism of receptor properties disorder of brain cells conditioning peculiarities of the development of neurological manifestations in thyroid gland pathologies, their interconnection with structural and functional membrane disorders.

Degree of embed and economic effectivity: study results have been embedded into practice of CRL TMA experimental department, introduced in academic process – in delivering of lectures and practical lessons in Biochemistry.

Field of application: fundamental medicine and biology.