

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSC.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАСИМОВА ГУЛНОРАХОН ЗУЛФИКАРОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ЖИГАР ВА БУЙРАҚДАГИ
ОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРГА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ТАЪСИРИ ВА УНИ ТИҚЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

03.00.01–Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2018

УДК: 616-008.6+611-018.74:577.3:616.36+616.61-08

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Касимова Гулнорахон Зулфикаровна

Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш

жараёнларга эндотелий дисфункциясининг таъсири

ва уни тиклаш йўллари..... 5

Касимова Гулнорахон Зулфикаровна

Влияние дисфункции эндотелия на окислительные

процессы в печени и почках при развитии метаболического

синдрома и пути их коррекции..... 24

Kasimova Gulnorakhon Zulfikarovna

Impact of endothele dysfunction to oxidative processes

in liver and kidneys under development of metabolic

syndrome and the ways of their correction

45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of pulished works 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSC.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАСИМОВА ГУЛНОРАХОН ЗУЛФИКАРОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ЖИГАР ВА БУЙРАҚДАГИ
ОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРГА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ТАЪСИРИ ВА УНИ ТИҚЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

03.00.01–Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.1.PhD/Tib445 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.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Сабирова Рихси Абдукадировна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Арипов Абдумалик Нигматович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Саидов Саидамир Аброрович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг «_____» _____ 2018 йил соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: tta2005@mail.ru Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1 қават, 7 хона. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25).

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

Г.И. Шайхова
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Ж. Эрматов
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.У. Кулманова
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Мавзунинг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра Европада 40 млндан 60 миллионгача инсонлар метаболик синдромга (МС) чалинган¹. Швеция ва Данияда МС ташхислашга янгича ёндашувларни қўллаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Унинг натижаларига кўра, глюкозага толерантлик бузилмаганда ҳам МС 10% аёл ва 15% эркакда аниқланган. Глюкозага толерантлик бузилишининг ривожланишида касалликнинг аниқланиши аёлларда 42%гача ва эркакларда 64%гача, қандли диабетда (ҚД) эса мос равишда 78% ва 84% га ортади². Муҳим эпидемиологик тенденциялардан бири—метаболик синдромли шахслар умумий сонининг тўхтовсиз ошиб боришидир. Шунга кўра, нишон органлари—юрак, қон-томирлар, буйрак шикастланиши тарқалганлигининг ошишидандир. Бу шикастланишлар ривожланишида гемодинамик бузилиш билан бирга метаболик ва гуморал омиллар ҳам муҳим ўрин эгаллайди. МС ҳаёт тарзи ва генетик омиллар натижасида ривожланади. Бугунги кунда эпидемия сифатида эътироф этиладиган МСни келтириб чиқарадиган асосий сабаблардан бири - жисмоний фаолликнинг пасайиши ва юқори углеводли овқатланишидир. Ҳозирда метаболик бузилишнинг дастлабки сабаби ҳақида ягона тўхтамга келинмаган. Наслий инсулинрезистентлик ва ёғ босишига мойиллик жисмоний фаолликнинг пастлиги ва меъёридан кўп овқатланиш билан бирга МС ривожланиш ҳавфини белгилайди. Бунда тўқима инсулинрезистентлиги ва компенсаторли гиперинсулинемия (ГИ) глюкозага толерантлик бузилиши (ГТБ) ва МС шаклланишини ишга солувчи механизм ҳисобланади.

Жаҳонда метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада метаболик синдром ривожланиш динамикасида азот оксидининг ўрни ва эндотелий фаолиятининг бузилиши, буйрак ва жигарда микросомал оксидланиш тизимининг фаоллиги, митохондрия ва микросома фаолиятининг бузилишида организмнинг оксидант, антиоксидант ва азот оксиди тизимининг ўрни ҳамда эндотелий фаолияти бузилишига хитозан турли шакллари таъсирининг самарадорлигини асолашдан иборат. Жигар ва буйракда микросомал оксидланиш тизими ва митохондрия ферментлари фаоллашувини меъёрлаштиришда хитозан хосилалари самарадорлигини тажрибаларда ўрганиш, метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар механизмини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Республикамызда ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳоли орасида кенг тарқалган

1 Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике // Пробл.Эндокринол.-2009.-Т.55, №4.-С.3-5.

2 Igoma B., Almgren P., Tomi T et.al. Cardiovascular mortality and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care.-2001.-vol 24.-P. 683-689.

касалликлар олдини олиш ва барвақт аниқлаш чора-тадбирлари амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатишда ташхислаш тизимининг ўрнини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, унинг дастлабки бўғинида эрта ташхислаш тизимини шакллантириш ва ривожлантиришни амалга ошириш....»³ касалликларни эрта ташхислаш ва кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар мажмуаси ишлаб чиқилди. Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари ташхислашда инновацион технологияларни қўллаш асосида замонавий даволаш усулларни ишлаб чиқиш ва бажариш бугунги кунда ечимини кутаётган долзарб вазифалардан бири бўлиб ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Метаболик синдромда юрак қон-томир касалликлари ривожланиш ва тараққий этиш хавфи омиллари қаторидаги ортиқча ёғ босиш, углеводларга толерантликнинг бузилиши, дислипидемия, яллиғланиш олди ва протомботик ҳолатлар (Бутрова С.А., 2001; Гинзбург М.М., Крюков Н.Н., 2002; Узбекова Н.Р. ва бошқа., 2013; Landsberg L., 1999) жиддий юрак қон-томир асоратлари хавфи ривожланиш эҳтимолини соғлом кишиларга қараганда 2-4 мартага оширади (Чазова И.Е., Мичка В.Б., 2002; Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al., 2002). Бугунги кунда юрак қон-томир тизими турли касалликларининг патогенезида эндотелийнинг аҳамияти ва унинг функционал ҳолатига фармакологик ҳамда дори воситаларисиз таъсир этишни ўрганиш кўплаб тадқиқотларнинг предмети ҳисобланади ва маълум маънода назарий ва амалий қизиқишни акс эттиради. Микросомал фермент тизим эндоген ва экзоген субстратлар метаболизмида муҳим ўрин эгаллайди ва унинг функционал ҳолати тўлиқ

³ 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

эндоплазматик ретикулумнинг мембрана структураси бутунлигига боғлиқ. Оқилона парҳезли даволаш патологик жараён натижасида бузилган метаболизмнинг асосий бўғимларини коррекциялаш, моддалар алмашинуви бузилишининг олдини олишда самарага эришишга имкон беради.

Бугунги кунда мамалакатимизда метаболик синдром натижасида юзага келадиган ўзгаришларнинг патофизиологик механизмларни ўрганиш модели яратилган (С.А.Саидов, 2006); метаболик синдромли касалларни даволаш тизими яратилган (Н.Р.Узбекова, 2017). МСнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари етарлича тўлиқ ўрганилган, бироқ ҳалигача органлар ва тизимлар аро алоқанинг бузилиш механизмлари аниқланмаган, ушбу ҳолат ривожланиши натижасида жигар ва буйракнинг микросомал ва митохондриялар оксидловчи тизими ўзгаришлари аҳамияти, бу жараёнларга эндотелий фаолияти бузилишининг таъсири белгиланмаган, даволашнинг самарали усуллари аниқламаган.

Бу ечилмаган масалалар илмий тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди. Илмий-тиббий хужжатлар таҳлили, мавжуд адабиётларда метаболик синдромда жигар ва митохондрияларда оксидловчи жараёнларга эндотелий фаолияти бузилишининг таъсири, ЛПО жараёнлари интенсификацияси, АОТ ферментлари, интерлейкинлар, нитроергик тизимлар фаоллиги ҳақида яқуний маълумотлар йўқлигини тасдиқлайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон Давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот режасига мувофиқ «Метаболик синдром ривожланишида буйрак ва жигарда эндотелий фаолияти бузилишининг оксидланиш жараёнларига таъсири ва уларни коррекциялаш йўллари» (2011-2016 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Экспериментда метаболик синдром ривожланишида жигар, буйраклар ва эндотелийда оксидланиш жараёнлари бузилишининг молекуляр механизмларини ва хитозан сульфат ва унинг нано шакли билан коррекциялаш имкониятларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

метаболик синдром ривожланиш динамикасида азот оксидининг ўрни ва эндотелий фаолияти бузилишини ўрганиш;

метаболик синдром ривожланишида буйрак ва жигарда МОТ фаоллигини баҳолаш;

метаболик синдром ривожланишида митохондрия ва микросома функциялари бузилишида организмнинг оксидант, антиоксидант ва NO тизими ролини ўрганиш;

МС ривожланишида эндотелий фаолияти бузилишига хитозан турли шакллари билан самарадорлик таъсирини ўрганиш;

жигар ва буйракда МОТ ва митохондрия ферментлари фаоллашувини меъёрлаштиришда хитозан маҳсулотлари самарадорлигини тажрибаларда ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти шиншилла зотидаги 60 та қуён.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон, қон зардоби, жигар ва буйрак микросома ва митохондрияси олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда қўйилган мақсад ва вазифаларга эришиш учун биокимёвий, иммунфермент ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Илк марта МС ривожланишида эндотелий дисфункцияси бузилишининг ўрни белгиланди, эндотелий фаолияти бузилишига хитозан турли шакллариининг коррекцияловчи таъсири кўрсатилди, қон-томирлар дисфункцияси бузилишини тиклашда хитозан сульфат ва хитозан сульфатнинг нано шакллари глюкофажга нисбатан самарадорлиги асосланди.

Метаболик синдром ривожланишида жигар ва буйракда оксидловчи жараёнлар бузилишининг патогенетик механизмлари белгиланди. Олинган натижалар асосида аниқланган бузилишларни хитозаннинг турли шакллари билан коррекциялаш усуллари ишлаб чиқилди.

Илк маротаба метаболик синдром ривожланишида жигар ва буйракда митохондриял ва микросомал оксидланиш бузилишининг аҳамияти белгиланди. Ўз навбатида, метаболик синдром ривожланишида бу тизимлар бузилиши тўғридан-тўғри оксидант, антиоксидант ва NO тизимларнинг дисфункционал ҳолатига боғлиқ.

Илк маротаба метаболик синдром ривожланишида жигар ва буйракда МОТ ва митохондриял оксидланишга хитозан ҳосилаларининг коррекцияловчи таъсири тажрибаларда ўрганилди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

метаболик синдром ривожланишининг биокимёвий механизмлари асосланган;

метаболик синдром ривожланишида жигар ва буйракда митохондриял ва микросомал оксидланишнинг бузилиши исботланган;

оксидант, антиоксидант ва NO тизимлар бузилиш механизмлари тажриба ҳайвонларида ўрганилган;

метаболик синдром ривожланишига хитозан ҳосилаларининг коррекцияловчи таъсири ўрганилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ўтказилган тажрибалар сонининг етарлилиги, биокимёвий, иммунфермент ва статистик таҳлил усуллари асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллариининг самарадорлигини баҳолашда тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти метаболик синдром патогенези

механизмлари ҳақидаги тушунчаларни кенгайтириш, эндотелий функциясини бузилиши, микросомал-митохондриал оксидланиш, антиоксидант тизимлар, липидларнинг перекисли оксидланиши ҳамда азот оксиди тизими бузилишларини илмий асослашдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эндотелий функциясини бузилиши, жигар ва буйракда оксидловчи жараёнлар бузилишини коррекциялашда хитозаннинг нано шаклини қўллаш даволашни 4-5 кунга қисқартиради, иқтисодий сарф-харажатларни камайтиради ва касалликларни даволаш натижасида юзага келадиган асоратлар ривожланишининг олдини олиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Метаболик синдромда эндотелий фаолияти бузилишини коррекциялашда хитозан сульфат» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 14 ноябрдаги 8н/176-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма метаболик синдромни хитозан сульфат билан даволаш ва профилактика чора-тадбирларини белгилашга имкон берган;

Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари самарадорлиги ва олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент фармацевтика институти ва Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот лабораториясига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 мартдаги 8н-д/27-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши беморларга фундаментал текширув натижаларини жорий этиш метаболик синдромни эрта ташхислашга ёрдам берган, касалликни даволаш ва прогнозлашни, беморлар ҳаётини яхшилаб, асоратлар сонини пасайтирган ва беморларнинг узок вақт даволанишларини 15%га қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари**ни замонавий тамойиллари» деб номланган биринчи бобда тиббиёт муаммоларининг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган ва метаболик синдромни ривожлантириш механизмлари хусусиятлари ва уни даволаш тамойиллари ёритилган тадқиқотлар системалаштирилган, бу муаммонинг ечилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари**ни материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобда тадқиқотда қўлланган материаллар ва усуллар, тажриба материалларининг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган.

Тажриба материали тавсифи. Тажрибалар 60 та эркак қуёнда олиб борилган, уларнинг ҳар бири 2050-3400 г тана вазнига эга бўлиб, тадқиқот мақсади ва даволаш усулидан келиб чиқиб 5 та гуруҳга бўлинган (ҳар бир гуруҳда 12 тадан қуён): 1-гуруҳ (назорат) – интакт қуёнлар; 2-гуруҳ – метаболик синдром моделлаштирилган ҳайвонлар; 3-гуруҳ – метаболик синдромни хитозан сульфат билан коррекциялаш; 4-гуруҳ – метаболик синдромни хитозан сульфатнинг нано шакли билан коррекциялаш; 5-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) – метаболик синдромни глюкофаж билан коррекциялаш.

Қуёнларда метаболик синдром С.А.Саидов усули (2006) бўйича чиқарилган. Бунинг учун ҳайвонлар сув идишига 5%ли шакар эритмаси қўшилди, емишига эса ҳар куни тана вазнига кўра 250 мг/кг миқдорда холестерин кристаллари аралаштирилди. Бир вақтнинг ўзида қуёнларга кун ора тери остига 0,1 бирлик/100 г дозада инсулин юборилди. Тажриба давомийлиги 2 ойни ташкил этди. Хитозан сульфат ва унинг нано шакллари метаболик синдром ривожлангандан кейин 20 кун давомида 25 мг/кг дан оғиздан юборилди. Глюкофаж йўриқнома бўйича тана вазнидан келиб чиқиб 7,14 мг/кгдан юборилди.

Қондаги глюкоза ва С-пептид миқдорини «Randox» (Буюк Британия) фирмасининг Daytona биокимёвий анализаторида махсус тўплам ва дастурлардан фойдаланиб аниқладик.

Қон зардобидида умумий холестерин миқдори Ильк усули (1982) бўйича аниқланди.

Қон зардобида цитокинлар миқдори АДТИ ИТЛМда «Stat-Fax» (АҚШ) фирмасининг анализаторида, ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) фирмасининг тест-систем тўпламидан фойдаланиб иммунфермент таҳлил усулида текширилди, уларнинг миқдори пг/млда кўрсатилди.

Қон зардобида эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари иммунфермент усули билан АТ858 (Хитой) иммунфермент анализаторида аниқланди.

Жигар ва буйракнинг митохондриял ва микросомал фракцияларини рефрижераторли ультрацентрифуга VAC-601да (Германия) дифференциал центрифугирлаш билан ажратилди. Бунинг учун тажриба ҳайвонлари эфир маскали наркоз остида $0^{\circ}-4^{\circ}\text{C}$ ҳароратли совуқ хонада декапитация қилинди.

Жигар ва буйракда МОН ферментлари фаоллигини аниқлаш: микросомал суспензияда цитохром P-450 миқдори UV-2100 LTD Хитой спектрофотометрида Т.Оmura, R.Sato (1968) усули бўйича аниқланди. Жигар ва буйракда митохондриял ферментлар фаоллигини аниқлаш: цитохромоксидаза (ЦХО) – полярографик усул билан LP-7 полярографда, Кларкнинг ёпиқ платинали электрод тури билан, сукцинатдегидрогеназа (СДГ), сукцинат-цитохрома С-редуктаза (СЦС-ред.), ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза (РСБ-цит.С-ред.) ва моноаминооксидазалар (МАО) спектрофотометрик усул билан СФ-46 да (Chance B., Williams C.R., 1955) аниқланди.

Жигар ва буйрак гомогенатида малондиалдегиди миқдорини (МДА) Л.И. Андреева ва бошқалар (1989) усули бўйича аниқладик. АОН ҳолати унинг асосий ферментлари – каталаза, супероксиддисмутазалар (СОД) фаоллигига кўра баҳоланди.

Каталаза фаоллигини М.А.Коралюк ва бошқалар усулига кўра аниқладик (1988). СОД фаоллигини ишқорий муҳитда нитротетразол кўкнинг тикланиш фоизига кўра аниқладик ва шартли оксилнинг дақ/мг га бўлган ШБда кўрсатдик (Мхитарян В.Г., Бадальян Г.Е., 1978).

Жигар ва буйрак гомогенатида NO тизим ҳолатини NO (NO_2^- и NO_3^-) барқарор метаболитлар миқдори, азот оксиди синтазалари фаоллиги ва пероксинитрит (ONO_2^-) миқдорига кўра баҳоладик.

NO миқдорини нитрит ва нитрат метаболитлари миқдорига кўра (NO_2^- ва NO_3^-) П.П.Голиков ва бошқалар (2000) усули бўйича белгиладик.

Пероксинитрит (ONO_2^-) миқдорини $\text{ONOO}^- + \text{NH}_2\text{O}^- \xrightarrow{\text{Cu}^{2+}} \text{NO}_2^- + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ реакциясида гидроксилламин (NH_2O^-) билан оксидлашдан ҳосил бўладиган пероксинитритга кўра N.W.Кооу ва бошқалар усули бўйича (1995), Р.К. Азимов, А.С. Комарин (2005) модификациясида аниқладик.

Натижаларни статистик қайта ишлаш, рақамли материаллар шахсий компьютерда статистик таҳлил учун амалий дастурларни қўллаб статистик қайта ишланди.

Диссертациянинг «**Метаболик синдром ривожланишида эндотелий ва жигар, буйраклардаги оксидланиш жараёнларининг ҳолати**» деб номланган учинчи бобида метаболик синдром ривожланиш динамикасида жигар ва буйракда микросомал ва митохондриял оксидланиш, эндотелий

функцияси бузилиши, цитокинлар, нитроергик тизимлар ўзгариши кўриб чиқилди.

Метаболик синдром ривожланиш динамикасида қон зардобдаги цитокинлар миқдорини текшириш натижалари зардобда ФНО- α миқдори тадқиқотнинг 20-, 40- ва 60-кунларида интакт гуруҳи билан таққослаганда 2,6; 3,0 ва 2,7 мартага ишончли даражада ошганлигини кўрсатди. Унинг миқдорининг кўпроқ ошиши тадқиқотнинг 40-кунига тўғри келади.

IL-1 ва IL-6 ни текшириш унинг миқдори тадқиқотнинг барча муддатларида динамик ошганини кўрсатди. Тадқиқотнинг 20-, 40- ва 60-кунларида IL -1 миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичлари билан таққослаганда 1,9; 2,0 ва 2,4 мартага ошган. Тадқиқотнинг 20-, 40- ва 60- кунларида IL -6 ҳам интакт гуруҳи кўрсаткичлари билан таққослаганда 1,7; 1,9 ва 2,4 мартага ошган.

Шундай қилиб, метаболик синдромли қуёнлар қон зардобда яллиғланиш олд цитокинларининг, айниқса ФНО- α нинг 40-кунда, IL-1 ва IL-6 тажрибанинг 60-кунида экспрессияси аниқланди.

Тадқиқотнинг 40-кунида интакт гуруҳ билан таққослаганда азот оксидининг 20,4%га ишончли ошгани белгиланди. Тадқиқотнинг 60-кунида азот оксидининг интакт гуруҳ билан таққослаганда 40,8%га пасайиши юз берди.

Тадқиқот натижалари метаболик синдромда қон зардобда eNOS ва iNOS фаоллашувининг турли йўналишларда ўзгаришини кўрсатди. eNOS фаоллашуви тадқиқотнинг барча муддатларида интакт жониворлар билан таққослаганда ишончли пасайган. Агар ушбу фермент фаоллашуви тажрибанинг 20- ва 40-кунида 19,3 ва 20,8%га пасайган бўлса, тадқиқотнинг 60-кунида олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда унинг фаоллашуви пасайди ва интакт жонзотлар билан таққослаганда 30,5%ни ташкил этади.

Тажрибанинг 20- ва 40- кунида iNOS фаоллашуви интакт жонзотлар билан таққослаганда 7,5 ва 8,0 мартага ишончли ошади. Бироқ тадқиқотнинг 60-кунида ушбу ферментнинг фаоллашуви интакт жонзотлар билан таққослаганда – 8,7 мартага, $P < 0,05$, олдинги текширувларга таққослаганда мос равишда 15,1 ва 8,8% ошган.

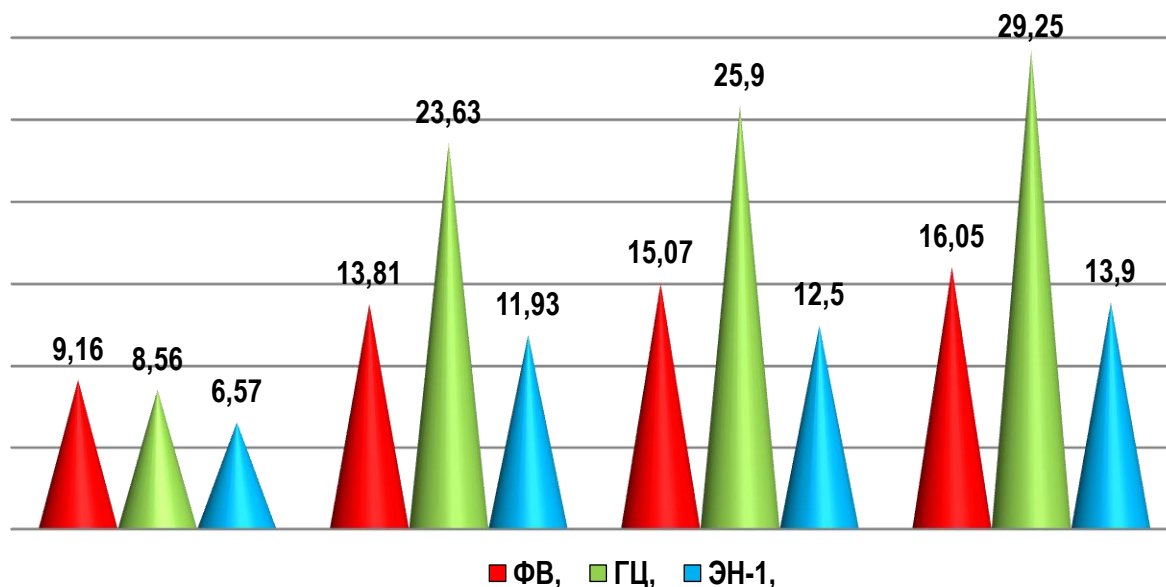
Метаболик синдром ривожланиш динамикасида интакт жонзотлар билан таққослаганда ONO_2^- нинг ошгани аниқланди. Тадқиқотнинг 20-, 40- ва 60-кунида пероксинитрит миқдори интакт жониворлар билан таққослаганда 2,5; 2,8 ва 3,6 мартага ошган. Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, ONO_2^- нинг кўпроқ ошиши тадқиқотнинг 60-кунига тўғри келади.

Шундай қилиб, NO тизим фаолияти бузилишида eNOS ва iNOS ферментлар фаоллашувидаги дисбаланс муҳим омил ҳисобланади, бунинг натижасида қонда ONOO^- юқори миқдори кузатилади.

Шундай экан, олинган натижаларни яқунлаб айтиш мумкинки, метаболик синдромда яллиғланиш олд цитокинлари фаоллашуви кузатилади ва организмда пероксинитрит синтезини келтириб чиқаради.

Тадқиқотнинг 20-, 40- ва 60- кунларида Виллебранд омили миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 50,8; 64,5 ва 75,2% ($P < 0,05$) ошган.

Кўрсатилганлардан хулоса қиладиган бўлсак, ушбу омил миқдорининг бир мунча аниқ ошиши тадқиқотнинг 60-кунига тўғри келади, зеро унинг миқдори 20- ва 40-кунлар билан таққосланганда 16,2 ва 6,5% га ишончли даражада юқори (1-расм).



1-расм. Метаболик синдром ривожланиш динамикасида қонда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларининг ўзгариши

Тадқиқот натижалари метаболик синдром ривожланиш динамикасида қонда ГЦ миқдори ошишини кўрсатди. Таҷрибанинг 20-, 40- ва 60-кунда интакт ҳайвонлар билан таққослаганда ГЦ 2,8; 3 ва 3,4 марта ошиши белгиланди. Бундан келиб чиқадики, ГЦнинг энг кўп ошиши таҷрибанинг 60-кунига тўғри келади. Тадқиқотнинг бу муддатида ГЦ миқдори 40-кун билан таққослаганда 9,6%га ошган ($P < 0,05$).

Юқорида келтирилганлар, метаболик синдром ривожланиш динамикасида қон зардобидида эндотелин-1 миқдорини ўрганишга қизиқиш уйғотди. Эндотелин-1 миқдори тадқиқотнинг барча муддатларида ошади, айниқса таҷрибанинг 60-кунда унинг кўпроқ ошиши кузатилди. Тадқиқотнинг бу муддатида унинг миқдори интакт ҳайвонлар билан таққослаганда 2,1 мартага ошган ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижаси метаболик синдром ривожланиш динамикасида эндотелий фаолияти бузилишини кўрсатди, бу кўрсаткичларнинг энг кўп ўзгариши таҷрибанинг 60 кунда аниқланди.

Микросомал оксидланишни ўрганиш натижалари метаболик синдромли қуёнлар жигари микросомасида P-450 ва b₅ цитохромлар миқдори 28,6 ва 17,2%га пасайганлигини, кўпроқ ўзгариш цитохром P-450 миқдорида аниқланди. Жигар микросомал ферментларининг фаоллиги меъёрдан НАДФН-цитохром C-редуктазада – 2,5 марта, амидопирин-N-деметилазада 1,9 марта, анилингидроксилазада 2 марта сезиларли даражада пасайди.

Демак, метаболик синдромда жигарда микросомал оксидланишнинг сезиларли бузиши P-450, b₅ цитохромлар миқдорининг пасайишида акс этади.

Метаболитик синдромли куёнлар жигарида митохондриял ферментлар фаоллашувини ўрганиш моноаминоксидазлар (MAO) ва цитохромоксидазаларнинг (ЦХО) назоратдаги жонзотлар кўрсаткичларига нисбатан – 67,8 ва 58%га мувофиқ фаоллашувини кўрсатди. МСдаги бошқа ўрганилган ферментлар фаоллиги анча камайган, СДГ фаоллиги меъёрдан 32,9%га пасайган. Интакт жонзотлар билан таққослаганда сукцинат-цитохром С-редуктаза фаоллиги 1,7 мартага пасайиши билан белгиланди. Бироқ, энг кўп пасайиш ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза фаоллашувида – меъёрдан 1,8 мартага пасайиш билан қайд этилди.

Шундай қилиб, МСда жигарда микросомал ва митохондриял оксидланишда P-450, b₅ цитохромлари миқдорининг пасайиши ва фаоллашуви назорат кўрсаткичидан 1,6-1,7 марта юқори бўлган цитохромоксидаза ва моноаминоксидазадан ташқари микросомал ва митохондриял ферментлар фаоллашуви билан характерланади.

МСда буйракда микросомал оксидланишни ўрганиш P-450 ва b₅ цитохромлар миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига мос равишда 1,6 ва 1,9 марта пасайганини кўрсатди. Кўпроқ пасайиш НАДФН-цитохрома С-редуктаза, амидопирин-N-деметилаза, анилингидроксилаза фаоллашувида кўрсаткичлар назоратдагидан 2,6; 2,4; 2,4 марта пастлиги билан белгиланди.

Метаболитик синдромда куёнлар буйрагида митохондриял ферментлар фаоллигини тадқиқ қилиш текширилаётган ферментларнинг сезиларли фаоллашувини кўрсатди. Масалан, моноаминоксидаза, сукцинатдегидрогеназа, сукцинат-цитохром С-редуктаза ва РСБ НАДН-цитохром С-редуктаза фаоллиги 66,4; 78,3; 84,2 ва 67,3%га мос равишда ошди, бу интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан 1,6-1,7 мартага юқори эди. Айниқса, цитохромоксидаза кучли фаоллашди. Унинг фаоллиги меъёрдан 85,9%га, яъни 1,8 мартага юқори бўлди.

Шундай қилиб, МСда буйракда барча митохондриял ферментлар фаоллиги соғлом ҳайвонлар кўрсаткичларидан юқори бўлди, бу айниқса сукцинат-цитохром С-редуктаза ва цитохромоксидаза фаоллашуви билан белгиланди.

МСда жигарнинг NO тизимини тадқиқ қилиш натижалари азот оксиди миқдорини интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан 2,8 мартага ошганини кўрсатди. eNOS фаоллиги 37,95%га, яъни 1,6 марта пасайган, NO-синтазанинг индуцибелли шакли меъёрдан 3,8 марта фаоллашди, бу эҳтимол, унинг экспрессиясига боғлиқ бўлса керак. iNOS экспрессиясида ишлаб чиқарилган ошган миқдорли NO юқори токсик бирикма – ONO₂⁻ ҳосил бўлишига олиб келади, унинг миқдори МСли ҳайвонларда меъёрдан 4 мартага юқори бўлган.

Ўхшаш бузилишларни буйракнинг NO-tizимида аниқладик. Уларнинг фарқи, ўрганилаётган компонентлар миқдори бузилиши (NO дан ташқари) янада кўпроқ бўлган. Масалан, NO миқдори 2,5 мартага ошган. МСли ҳайвонларда eNOS фаоллашуви интакт куёнларга нисбатан 2 мартага паст

бўлган. iNOS нинг 15 мартадан кўпроқ фаоллашуви пероксинитрит миқдорининг сезиларли ошишига олиб келди. МСли жониворлар буйрагида ONO_2^- миқдори меъёрдан 16 мартага ошди.

Шундай қилиб, МСда ҳайвонлар жигар ва буйрагида NO тизим ҳолати бузилади: азот оксиди ва пероксинитрит миқдори ошади, eNOS ва iNOS фаоллиги турли йўналишларда ўзгаради.

МСда жигарда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни кучайиши белгиланди. Масалан, МДА миқдори меъёрдан 67,7% га ошди, СОД ва каталаза миқдори эса назоратдагидан 1,8 ва 1,7 марта паст эди. Буйракнинг оксидант-антиоксидант тизими (жигарга қараганда) МДА миқдорининг 2 мартага кўпроқ ошганини ва тахминан СОД ва КТ фаоллигининг 1,75 ва 1,9 марта муқобил равишда пасайишини кўрсатди.

Демак, тажрибавий метаболик синдромда ҳайвонлар жигари ва буйрагида антиперекисли ҳимоя пасайишида ЛПО жараёнлари жадаллашади.

Диссертациянинг «**Метаболик синдром ривожланишига хитозан турли шакллари**нинг таъсири» деб номланган тўртинчи бобида тажрибавий МСни хитозаннинг турли шакллари билан даволаш натижалари келтирилган. Қиёслаш дори воситаси глюкофаж ФНО- α миқдорини метаболик синдромли ҳайвонлар билан таққослаганда 26,5%га пасайтиради. Шу билан бир вақтда хитозан сульфат унинг миқдорини 33,7%га, яъни глюкофаж билан таққослаганда 9,7% ($<0,05$)га кўпроқ пасайтиради. Глюкофаж ва хитозан сульфат билан таққослаганда ФНО- α нинг янада яққолроқ пасайиши хитозан сульфатнинг нано шакллари билан даволашда юз беради. Хитозан сульфатнинг нано шакли ФНО- α концентрациясини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 45,8%га пасайтиради. Хитозан сульфатнинг нано шакли глюкофаж ва хитозан сульфат билан таққослаганда ФНО- α миқдорини 26,2 ва 18,3% га кўпроқ пасайтиради.

Глюкофаж билан даволашда IL-1 ва IL-6 миқдори даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 27 ва 35,0%га ишончли даражада пасайди. Хитозан сульфат ушбу цитокинлар миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққосланганда 24,4 ва 21,5%га пасайтиради.

IL-1 миқдори хитозан сульфат таъсирида глюкофаж билан таққослаганда 14,7%га ишончли пасаяди. IL-1 ва IL-6 миқдорининг кўпроқ ишончли пасайиши хитозан сульфатнинг нано шакллари билан даволашда аниқланди. Хитозаннинг ушбу шакли цитокинлар миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 39,3 ва 33%га мос равишда ишончли даражада пасайтиради. Хитозан сульфатнинг наношакли хитозан сульфат билан таққослаганда 19,7 ва 14,7% га мос равишда IL-1 ва IL-6 миқдорини пасайтиради.

Шундай экан, цитокинлар миқдorigа хитозаннинг турли шакллари таъсирини ўрганиш натижалари хитозан сульфатнинг нано шакли хитозан сульфат ва глюкофажга нисбатан кўпроқ таъсир кўрсатади.

Тажриба ҳайвонларини глюкофаж ва хитозан сульфат билан даволаш азот оксиди таркибини ишончли ўзгартирмайди. Шу билан бир вақтда хитозан сульфатнинг нано шакли билан даволаш азот оксиди миқдорини глюкофаж ва

хитозан сульфат билан даволанган гуруҳлар билан таққослаганда 24,4 ва 18,8%га мос равишда оширади.

Метаболик синдромли тажриба ҳайвонларини глюкофаж билан ҳам, хитозан сульфат билан ҳам даволаш eNOS фаоллигини ўзгартирмайди. Хитозан сульфатнинг нано шакли eNOS синтезини оширади, ушбу фермент фаоллашуви глюкофаж ва хитозан сульфат билан даволанган гуруҳдагилар билан таққослаганда 25,6 ва 18,1%га ошган.

Метаболик синдромли ҳайвонларда глюкофаж ва хитозан сульфат ва унинг нано шакли билан даволашда iNOS фаоллиги даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 23,9; 35,2 ва 60,4%га мос равишда пасаяди. Келтирилган маълумотлар хитозан сульфат нано шаклининг iNOS фаоллигига кўпроқ ингибирловчи таъсирини кўрсатди. iNOSнинг юқори фаоллигини сақлаб қолиши ONO_2^- миқдорида акс этади. Глюкофаж билан даволашда пероксинитритлар миқдори даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 13,1%га ишончли пасаяди, хитозан сульфат билан даволаганда эса унинг миқдори пасайиши 35,5% ($P < 0,05$)ни ташкил этди, яъни хитозан сульфат глюкофаж билан таққослаганда пероксинитритлар миқдорини 25,8%га пасайтиради. Хитозан сульфатнинг нано шакли ONO_2^- миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 1,7 марта пасайтириши белгиланди. Шу билан бир вақтда, глюкофаж ва хитозан сульфат билан таққослаганда хитозан сульфатнинг нано шакли ONO_2^- миқдорини 33,7 ва 10,7%га мос равишда пасайтиради ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари метаболик синдромда NO тизимда eNOSнинг сезиларли пасайиши ва iNOS гиперактивизацияси натижасида қонда ONO_2^- юқори миқдорига боғлиқ дисбаланс ривожланади. Хитозаннинг турли шакллари билан даволаш ўтказилганига қарамай, азот оксид тизимида дисбаланс сақланиб қолди. Хитозан сульфат нано шаклининг iNOS экспрессиясини секинлаштириши, пероксинитритнинг юқори миқдорини пасайтириши, eNOSни фаоллаштириши азот оксиди якуний маҳсулотлари паст миқдорини бошланғич кўрсаткичлар билан таққослаганда ошишига олиб келади.

Метаболик синдромли ҳайвонлар қонида эндотелий фаолияти бузилишини хитозаннинг турли шакллари билан даволашдаги кўрсаткичларини тадқиқ қилиш натижалари Виллебранд омилининг глюкофаж таъсирида пасаймаслигини кўрсатди. Глюкофаж ушбу омил миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда ўртача 11,4%га пасайтиради ($P < 0,05$). Хитозан сульфат билан даволаш ушбу омил миқдорини даволанмаган ва глюкофаж билан даволанган гуруҳлар билан таққослаганда 21,7 ва 11,6% ($P < 0,05$)га пасайтиради. Хитозан сульфатнинг нано шакли Виллебранд омили миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 30,1%га, глюкофаж ва хитозан билан даволанган гуруҳга нисбатан эса 21,1 ва 10,7%га мос равишда пасайтиради. Бу маълумотлар хитозан сульфатнинг нано шакли глюкофаж ва хитозан сульфатга нисбатан коррекцияловчи таъсирини кўрсатади.

Гипергомоцистеинемия эндотелий функцияси бузилишини кўрсатувчи белги ҳисобланади. Таққослаш дори воситаси глюкофаж билан даволаш ГЦ миқдорини даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда 28,4%га пасайтиради. Глюкофаж билан таққослаганда хитозан сульфат ГЦ миқдорига самаралироқ таъсир кўрсатади. Демак, хитозан сульфат билан даволашда ГЦ миқдори даволанмаган ва глюкофаж билан даволанган гуруҳлар билан таққослаганда 34,3 ва 8,3%га ишончли пасаяди. Энг кўп пасайтирувчи таъсир хитозан сульфатнинг наношакли билан даволашда аниқланди. Унинг таъсирида ГЦ миқдори даволанмаган, глюкофаж ва хитозан сульфат билан даволанганлар билан таққослаганда 49,5; 29,5 ва 23,2%га ишончли пасаяди ($P<0,05$).

Ўтказилган тажрибаларда метаболик синдромли қуёнларда эндотелин-1 интакт гуруҳи билан таққослаганда 2,0 марта ошгани белгиланди. Глюкофаж ва хитозан сульфат билан даволашда эндотелин-1 миқдорининг даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда пасайишида ишончли ўзгаришлар аниқланмади.

Шу билан бир вақтда, хитозан сульфатнинг нано шакли унинг миқдорини даволанмаган, глюкофаж ва хитозан сульфат билан даволанганлар билан таққослаганда 28,5; 22,0 ва 21,8%га ишончли пасайтиради ($P<0,05$).

1-жадвал

Метаболик синдромли қуёнлар жигарида микросомал ва митохондриял оксидланишга хитозан ҳосилаларининг таъсири ($M\pm m$)

Гуруҳ	Микросомалар				
	Р-450, нмоль/мг	b ₅ , нмоль/мг	НАДФН- цит.с-ред. нмоль/мин/мг	АН, нмольНСНО/м ин/мг	АГ, нмольаминофе н/мин/мг
Интакт	0,985±0,030	0,593±0,021	94,4±8,48	7,0±0,492	1,09±0,06
МС	0,703±0,024*	0,491±0,004*	38,0±2,94*	3,6±0,28*	0,51±0,026*
МС+хитозан сульфат	0,775±0,033*	0,484±0,024*	49,6±3,27*	4,4±0,30* ^Δ	0,57±0,024*
МС+хитозан сульфат нано	0,84±0,026* ^Δ	0,518±0,019*	53,8±2,48* ^Δ ^ο	5,5±0,177* ^Δ ^ο	0,67±0,034* ^Δ ^ο
МС+глюкоф аж	0,706±0,032*	0,497±0,021*	45,7±1,76*	3,6±0,28*	0,54±0,032*
Гуруҳ	Митохондриялар				
	МАО, нмоль/мин/мг	СДГ, нмоль/мин/мг	СЦС-ред., нмоль/мин/мг	РСБ-цит.С- ред., нмоль/мин/мг	ЦХО, нмольО ₂ /мин/ мг
Интакт	23,0±0,09	127,8±4,144	120,2±3,35	55,1±2,0	120,3±2,63
МС	38,6±1,34*	85,7±1,53*	69,3±2,3*	30,7±1,39*	190,2±8,49*
МС+хитозан сульфат	35,1±1,41*	97,2±3,70*	89,6±3,48* ^Δ	40,2±1,67*	150,4±7,54* ^Δ
МС+хитозан сульфат нано	28,5±1,47* ^Δ ^ο	116,2±2,54* ^Δ ^ο	103,8±4,60* ^Δ ^ο	46,8±1,84* ^Δ ^ο	133,6±6,25* ^Δ ^ο
МС+глюкоф аж	37,2±1,32*	90,7±3,37*	70,5±4,23*	33,8±1,44*	188,3±9,83*

Изох: * - фарқлар интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$), ^Δ - фарқлар МС гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^Δ - $P<0,05$), ^ο - фарқлар МС+хитозан

сульфат гурухи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли ($^{\circ}$ - $P < 0,05$)

Хитозан сульфат билан даволашнинг 20-кунлик курсидан кейин жигар микросомасида цитохром P-450 миқдори бошланғич кўрсаткичга нисбатан 7,9%га ошди, яъни дори воситалари унинг миқдорига ҳеч қандай таъсир кўрсатмаган (1-жадвал). Хитозан сульфат ва нано шакли билан даволашдан сўнг НАДФН-цитохром C-редуктаза фаоллиги 30,5 ва 41,6%га ошди, яъни нано шакли самаралироқ таъсир кўрсатди. Глюкофаж самараси кучсизроқ бўлди: у бу ферментни 20,3%га фаоллаштирди. Жигар микросомасида амидопирин-N-деметилаза фаоллашувининг деярли 50%ли бошланғич пасайиши хитозан сульфат билан давлангандан сўнг 22,2%га ошди. Хитозан сульфатнинг нано шакли анча самаралироқ таъсир кўрсатди: фермент миқдори бошланғич кўрсаткичдан 52,7%га ошди. Анилингидроксилазанинг бошланғич фаоллиги меъёрдан 2 марта паст бўлган. Барча тадқиқ қилинган дори воситаларидан фақат хитозан сульфатнинг нано шакли самарали таъсир кўрсатди: у анилингидроксилаза фаоллигини 31,4%га оширди.

Шундай қилиб, МС ривожланишида жигар микросомасида цитохром P-450 тизимининг функционал фаоллиги пасаяди. Хитозан ҳосилалари, айниқса хитозан сульфатнинг нано шакли микросоманинг ферментли тизими фаоллиги бузилишини тиклашга ижабий таъсир кўрсатиши тажриба ҳайвонларида МС ривожланиш белгиларини заифлаштирувчи сабаблардан бири ҳисобланади.

Метаболик синдромда бошқа органлар каби буйрак ҳам шикастланишини ҳисобга олиб, биз қуёнлар буйрагида микросомал оксидланишга хитозан турли шакллари таъсирини ўргандик.

Даволаш курсидан сўнг хитозан сульфат ва унинг нано шакллари цитохром P-450 миқдорида ишончли ўзгаришлар келтириб чиқармади (ортиш 8 ва 15%ни ташкил этди). Цитохром b_5 миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичдан ишончли ва аниқ 25,5% ва 53,2%га ошди. Қиёслаш дори воситаси глюкофаж иккала цитохром миқдорини ҳам ишончли ўзгартирмади.

Шундай экан, МСда микросомал ферментли тизимнинг бошланғич пасайган кўрсаткичини тиклашда энг кўп ижобий самарага хитозан сульфатнинг нано шакли ёрдамида эришилди.

Жигар ва буйракда митохондриял ферментларнинг бошланғич бузилган фаоллашувини даволашдан кейин тадқиқ қилиш, ҳеч бир дори воситаси ўрганилаётган фермент фаоллигини меёрлаштираганини кўрсатди. Бироқ дори воситаларининг ферментлар кўрсаткичига таъсири турлича бўлди. Қиёслаш дори воситаси глюкофаж кўрсаткичларга ҳеч қандай таъсир қилмади; хитозан сульфат уларни бошланғич кўрсаткичдан 1,1-1,3 мартага бир мунчага яхшилади. Кўпроқ ижобий самара қуёнларни хитозан сульфатнинг нано шакли билан даволагандан кейин олинди. MAO ва ЦХОнинг бошланғич меърни 1,6 мартага оширувчи кўрсаткичлари даволашдан кейин 26,2 ва 29,8% га, яъни 1,2 ва 1,3 марта пасайди. Бошидан меъёрдан 1,6 марта паст бўлган сукцинатдегидрогеназа, сукцинат-цитохром C-редуктаза ва ротенон-сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром C-редуктаза

фаоллиги ҳам даволанмаган куёнларга нисбатан 35,6; 49,8 ва 52,4%га, яъни 1,2–1,3 марта ошди. Демак, хитозан ҳосиласи митохондриал оксидланиш ферментлари фаоллиги бошланғич бузилишига ижобий таъсир кўрсатади. Бирок, хитозан сульфатнинг нано шакли ўрганилаётган кўрсаткичларни бир мунча меёрга яқинлаштиради, моноаминооксидаза ва цитохромоксидаза фаоллигини самаралироқ пасайтиради ва сукцинатдегидрогеназа, сукцинат-цитохром С-редуктаза ва ротенон-сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза бошқарадиган реакцияларни тезлаштиради.

Метаболик синдромли куёнлар буйрагида жигардан фарқли ўларок, барча ўрганилаётган митохондриал ферментлар фаоллиги бошидан ошган эди. Хитозан сульфат ва унинг наношакли MAO ва СДГ фаоллигини 12,4 ва 25,9га; бошланғич кўрсаткичдан мос равишда 14,4 ва 20,1%га пасайтирди. Глюкофаж MAO фаоллигини ўзгартирмади ва фақат СДГ миқдорини 7,2%га бир мунча пасайтирди. Буйрак митохондрияларида сукцинат-цитохром С-редуктазанинг бошланғич фаоллиги меъёрни 1,8 марта оширди. Хитозан сульфат ва унинг нано шакли унинг фаоллигини 12,3 ва 26,2%га пасайтирди, яъни хитозан сульфатнинг нано шакли хитозан сульфатга қараганда 2 маротаба самаралироқ. Глюкофаж ҳеч қандай кўринишда фермент фаоллигига таъсир кўрсатмади. Буйрак митохондрияларида ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза ва цитохромоксидаза фаоллиги бошидан интакт кўрсаткичларни 67,3 ва 85,9%га оширди. Хитозан сульфат ва унинг нано шакли ушбу ферментлар фаоллигини мос равишда 24,2 ва 32,9га; 22,3 ва 28,1% га пасайтирди, яъни хитозан сульфатнинг нано шакли хитозан сульфатга қараганда 1,3 маротаба самаралироқ. Глюкофаж бу ферментлар меёрлашувида самарасиз бўлди.

Буйрак митохондрияларида ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза ва цитохромоксидаза фаоллиги бошидан интакт кўрсаткичларни 67,3 ва 85,9%га оширди. Хитозан сульфат ва унинг нано шакли ушбу ферментлар фаоллигини мос равишда 24,2 ва 32,9га; 22,3 ва 28,1% га пасайтирди, яъни хитозан сульфатнинг нано шакли хитозан сульфатга қараганда 1,3 маротаба самаралироқ. Глюкофаж бу ферментлар нормаллашувида самарасиз бўлди.

Шундай қилиб, метаболик синдромда хитозан сульфат, айниқса унинг нано шакли, буйракда митохондриал ферментлар фаоллигини сезиларли тиклайди, бу уларнинг энергия билан таъминлашини яхшилайди.

Метаболик синдромда жигар гомогенатида азот оксиди миқдори меъёрдан 2,8 мартага ошади. Хитозан сульфат, унинг нано шакли ва глюкофаж азот оксиди миқдорини бошланғич кўрсаткичдан 1,25; 1,25 ва 1,8 марта пасайтиради.

МСда eNOS нинг бошланғич фаоллиги 38%га пасайган эди. МСли жониворларда хитозан сульфат ва глюкофаж билан 20 кунлик даволашдан сўнг бу кўрсаткич бироз яхшиланди. Нано хитозан кўпроқ самара кўрсатди – eNOS фаоллигини 34%, яъни 1,3 мартага оширди. МСли жониворларда индуцибелли NO-синтаза бошланғич фаоллашуви нормадан 3,8 марта юқори бўлди. Хитозан сульфат ва хитозан сульфатнинг нано шакли iNOS

фаоллигини бошланғич кўрсаткичга қараганда 2,2 ва 2,5 марта самаралироқ сусайтирди. Қиёсий дори восситаси глюкофаж фермент фаоллигини фақат 34,2% га пасайтирди.

МСли ҳайвонларда пероксинитрит миқдори интакт гуруҳи кўрсаткичларидан 4 мартага ошди. Ўрганилаётган дори воситалари билан даволашдан кейин унинг кўрсаткичлари даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда пасайди. Хитозаннинг нано шакли фермент миқдорини 1,3 мартага пасайтириб кўпроқ самара кўрсатди.

Буйракнинг NO-тизими ҳолатини ўрганишда МСли жониворлар буйрагида азот оксиди миқдори меъёрдан 2,5 марта ошгани аниқланди. Хитозан сульфат, нано шакли ва глюкофаж билан даволагандан сўнг NO миқдори бошланғич кўрсаткичдан 1,5; 1,7 ва 1,3 марта пасаяди. Хитозаннинг иккала шакли ҳам эндотелиал NO-синтаза фаоллигининг бошланғич пасайишига (2 марта) ҳеч қандай самара кўрсатмади. Қиёсий дори воситаси глюкофаж эса даволанмаган жониворлар билан таққослаганда ушбу фермент фаоллигининг айрим пасайишларини келтириб чиқарди. МСли жониворлар буйрагида индуцибелли NO-синтаза фаоллигининг меъёрдан 15 баробар юқорилиги билан бузилишлари аниқланди. Хитозан сульфат ва унинг нано шакли ферментни мос равишда 1,7 ва 2,2 мартага сусайтирди, бироқ унинг кўрсаткичлари шунда ҳам меъёрдан 9 ва 6,9 мартага ортиқ бўлиб қолаверди.

Буйракда индуцибелли NO-синтазанинг фаоллашуви метаболик синдромли ҳайвонларда пероксинитритнинг кўпайиб кетишига олиб келди: унинг миқдори назорат кўрсаткичидан 16 марта юқори бўлди. Хитозан сульфат ва нано хитозан сульфат билан даволашдан кейин пероксинитрит миқдори бошланғич кўрсаткичдан 2 ва 2,9 мартага пасайди, бироқ, барибир нормадан 8 ва 5,5 мартага юқори бўлиб қолаверди.

Шундай қилиб, жигар ва буйрак NO тизимида дисбаланс ўрнатилди: eNOS нинг сезиларли пасайиши ва iNOS экспрессияси ONO_2^- нинг қондаги юқори миқдорига олиб келди. МСни хитозаннинг турли шакллари ва глюкофаж билан коррекцияловчи даволаш ўтказилганига қарамай, азот оксиди тизимида аниқланган дисбаланс сақланиб қолди.

Маълумки, антиоксидант ҳимоянинг яхши ишламаслиги натижасида кўплаб патологик ҳолатларда липидларнинг пероксидли оксидланиш жараёни кучаяди. МСда жигарда ЛПО жадаллашади ва МДА якуний маҳсулотининг меъёрдан 67,7%га кўпроқ тўпланиши юз беради. Хитозан сульфат ва унинг нано шакли ЛПО жадаллигини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 14,1 ва 19,9%га пасайтиради. Жигарнинг МСда СОД ва КТ антиоксидант ҳимояси ферментлари фаоллиги меъёрдан мос равишда 45,9 ва 42,2%га паст бўлган, яъни организм АОҲи липидларнинг переоксидли оксидланиш интенсификациясига қарши тура оладиган ҳолатда бўлмаган. Хитозан сульфат ва унинг нано шакллари таъсирида СОД ва КТ фаоллиги 4,6 ва 19,2; 17,1 ва 22%га ошади. Глюкофаж каталаза фаоллигини бошланғич кўрсаткичдан 6,6%га, СОД фаоллигини эса –34,6%га оширади.

Метаболик синдромда буйракда оксидант ва антиоксидант тизим натижаларини ўрганиш ЛПО кучайишида фаоллик аввалдан меъёрдан

2 марта юқори бўлганини кўрсатди. Хитозан сульфат даволанмаган гуруҳ билан таққослаганда ЛПОни 19,2%га пасайтиради, унинг нано шакли ва глюкофаж эса ЛПО интенсивлигини бошланғич кўрсаткичидан 11 ва 8,2%га пасайтиради. Биз, шунингдек хитозан сульфат ва нанохитозан сульфатнинг СОД ва КТ фаоллигига ижобий таъсирини аниқладик, улар мос равишда 37,5 ва 50; 13,8 ва 32,1%га ошди.

Шуни таъкидлаш жоизки, МСда жигар ва буйракда липидларнинг перекисли оксидланиши кескин жадаллашади. Ўрганилган дори воситалари билан коррекциялаш бу жараённи йўқотади, СОД ва КТ ферментлари фаоллигини оширади. Энг кўп коррекцияловчи таъсирга хитозан сульфатнинг нано шакли эга бўлди.

ХУЛОСА

«Метаболик синдромда жигар ва буйракдаги оксидланиш жараёнларига эндотелий дисфункциясининг таъсири ва уни тиклаш йўллари» мавзусидаги диссертация бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидагилар хулоса қилинди:

1. Метаболитик синдромли қуёнлар қон зардобида яллиғланиш олд цитокинларнинг, айниқса ФНО- α нинг 40-кунда, IL-1 ва IL-6 нинг тажрибанинг 60-кунида кескин экспрессияси аниқланди. Яллиғланиш олд медиаторлари индуцибел шакл NO-синтазалар экспрессиясини фаоллаштиради, бунинг натижасида организмда пероксинитритлар синтези индуцирланади.

2. Метаболик синдром ривожланиш динамикасида эндотелий фаолияти бузилишининг кўрсаткичлари тажрибанинг айниқса 60-кунида кўпроқ ўзгариши билан кузатилди.

3. Эндотелий фаолияти бузилиши кўрсаткичларига хитозан сульфат нано шаклининг, хитозан сульфат ва глюкофажга нисбатан таққослаганда, кўпроқ тикловчи таъсири эндотелийнинг физиологик секретор фаоллиги билан изоҳлаш мумкин.

4. Метаболик синдром ривожланиш фонида тажриба ҳайвонлар жигар ва буйрагида P-450 ва b₅ цитохромлар миқдори ва микросомал ферментлар фаоллиги сезиларли пасайиши натижасида микросомал оксидланиш бузилади.

5. Жигарда цитохромоксидазадан ташқари, унинг фаоллиги меёрий кўрсаткичга нисбатан 1,6 маротаба юқори, митохондрия ферментларининг фаоллиги пасаяди. Буйракларда эса бу ферментларнинг фаоллиги интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан ошиши билан тавсифланади: кўпроқ сукцинат-цитохром C-редуктаза, цитохромоксидаза фаолланди, камроқ – моноаминооксидаза, сукцинатдегидрогеназа ва ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром C-редуктаза.

6. Метаболик синдромда тажриба ҳайвонлари жигар ва буйрагида NO тизими фаолиятини бузилиши азот оксиди ва пероксинитрит миқдори ошишида, эндотелиал ва индуцибелли NO-синтаза фаоллигининг турли йўналишли ўзгаришларида акс этди.

7. Хитозан ҳосилалари моноаминооксидаза ва цитохромоксидазалар фаоллигини пасайтирди ҳамда сукцинатдегидрогеназа, сукцинат-цитохром С-редуктаза, ротенонга сезувчан бўлмаган НАДН-цитохром С-редуктаза фаоллигини оширди. Бундай юқори самарали кўрсаткичлар хитозан нано шакли таъсирида олинди. Глюкофаж ўрганилаётган параметрларга сезиларли таъсир кўрсатмади.

8. Метаболик синдромни хитозан сульфат ва глюкофаж билан коррекциялашда азот оксиди тизимида бошланғич дисбаланс сақланиб қолади. Хитозан сульфатнинг нано шаклини киритиш индуцибел NO-синтаза экспрессиясини пасайтиради ва пероксинитритнинг юқори миқдорини камайтиради, эндотелиал NO-синтазани фаоллаштиради: бунинг натижасида азот оксиди охириги маҳсулотлари миқдори ошди.

9. Хитозан дори воситалари ЛПОни пасайтиради, супероксиддисмутаза ва каталазани фаоллаштиради ва бу ҳолатларга хитозан сульфатнинг нано шакли самаралироқ таъсир кўрсатди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.27.06.2017.ТІВ.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

КАСИМОВА ГУЛНОРАХОН ЗУЛФИКАРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ ПРИ РАЗВИТИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

03.00.01–Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК (PhD)**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.1.PhD/Tib445

Диссертация выполнена в Андижанском Государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу: www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: **Сабилова Рихси Абдукадировна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Арипов Абдумалик Нигматович**
доктор медицинских наук, профессор

Саидов Саидамир Аброрович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в «___» часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail.tma2005@mail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (регистрационный номер № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-й учебный корпус «Б» крыло, 1-й этаж, 7-й кабинет. Тел./факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2018 года).

Г. И. Шайхова
Председатель Разового Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Н.Ж. Эрматов
Ученый секретарь Разового научного совета
по присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

М.У. Кулманова
Председатель разового научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ, в Европе метаболическим синдромом (МС) страдают от 40 до 60 млн человек⁴. В Швеции и Дании было проведено исследование, в котором применялись новые подходы к диагностике МС. Его результаты продемонстрировали, что даже при ненарушенной толерантности к глюкозе МС имеет место у 10% женщин и 15% мужчин. При развитии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) МС выявляется у 42% женщин и 64% мужчин, а при наличии СД этот показатель возрастает соответственно до 78 и 84%⁵. Как показывают эпидемиологические исследования, на современном этапе в общей популяции наблюдается неуклонный рост числа лиц с метаболическим синдромом. В связи с этим закономерно увеличивается распространенность поражения органов-мишеней: сердца, сосудов, почек. В развитии этих поражений большую роль играют как гемодинамические нарушения, так и каскад метаболических и гуморальных факторов. МС развивается при сочетании генетических факторов и образа жизни. Снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания – главные причины того, что заболеваемость МС сегодня приобретает характер эпидемии. Однако единого мнения о первопричине метаболических нарушений пока не существует. Считают, что риск развития МС определяют наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием. При этом пусковыми механизмами нарушения толерантности к глюкозе и формирования МС являются тканевая инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

В мире проводится ряд научных исследований, задачей которых является поиск путей восстановления дисфункции эндотелия и эффективное воздействие на окислительные процессы в печени и почках при метаболическом синдроме. В частности, необходимо установить роль оксида азота и дисфункции эндотелия в развитии МС, оценить активность монооксигеназной системы (МОС) печени и почек, оксидантной, антиоксидантной (АОС) и NO-ергической систем организма и их значение в нарушении функционирования митохондрий и микросом, изучить влияние различных форм хитозана на дисфункцию эндотелия и обосновать в эксперименте эффективность производных хитозана в нормализации МОС и активности митохондриальных ферментов в печени и почках. Особое значение приобретает оценка эффективности производных хитозана в нормализации активности ферментов монооксигеназной системы и митохондрий в печени и почках, совершенствование механизмов,

4 Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике//Пробл.Эндокринологии.-2009.-Т.55, №4.-С.3-5.

5 Igomaa B., Almgren P., Tomi T et.al. Cardiovascular mortality and mortality associated with the metabolic syndrome//Diabetes Care.-2001.-vol 24.-P. 683-689.

направленных на восстановление функции эндотелия, окислительных процессов в печени и почках при метаболическом синдроме.

В настоящее время в республике осуществляется ряд мероприятий, цель которых – социальная защита населения и совершенствование системы здравоохранения, а также ранняя диагностика и профилактика широко распространенных заболеваний среди населения. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 гг., при оказании медицинской помощи населению для «... удобства специализированной медицинской помощи, а также повышения качества, формирования системы ранней диагностики в первичном звене и осуществления его развития...»⁶ разработан комплекс мероприятий, направленных на раннюю диагностику и улучшение качества медицинской помощи. Одной из актуальных задач, ожидающих своего решения, является изучение влияния дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и почках при метаболическом синдроме и пути ее коррекции, а также разработка современных методов лечения с использованием инновационных технологий.

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

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности темы. При метаболическом синдроме сочетание факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, провоспалительное и протромботическое состояние (Бутрова С.А., 2001; Гинзбург М.М., Крюков Н.Н., 2002; Узбекова Н.Р. и др., 2013; Landsberg L., 1999), увеличивает вероятность развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в 2-4 раза по сравнению с таковым у здоровых людей (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2002; Zang S.L. et al., 2002).

В настоящее время изучение роли эндотелия в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и возможности фармакологического и немедикаментозного воздействия на его функциональное состояние является предметом многих исследований и представляет значительный теоретический и практический интерес. Микросомальная ферментная система играет важную роль в метаболизации

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

эндогенных и экзогенных субстратов, её функциональное состояние полностью зависит от целостности мембранных структур эндоплазматического ретикула. Адекватная нутриционная терапия позволяет корректировать ключевые звенья метаболизма, нарушенные в результате патологического процесса, нормализовать нарушенный обмен веществ, достичь иммуномодулирующего эффекта.

На сегодняшний день в республике для изучения изменений, развивающихся в результате метаболического синдрома, создана патофизиологическая модель развития метаболического синдрома (Саидов С.А., 2006), разработана система лечения больных с метаболическим синдромом (Узбекова Н.Р., 2017). Клинико-биохимические особенности МС изучены достаточно полно, но до сих пор не выяснены механизмы нарушения межорганных и межсистемных взаимосвязей, не установлена роль изменений микросомальных и митохондриальных окислительных систем печени и почек в развитии этого состояния, не изучено влияние на эти процессы дисфункции эндотелия, не разработаны эффективные методы лечения.

Эти нерешенные вопросы определили актуальность данного научного исследования. Анализ научно-медицинской документации свидетельствует о том, что в доступной литературе отсутствуют исчерпывающие данные о влиянии нарушения дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и митохондриях, интенсификации процессов ПОЛ, активности ферментов АОС, интерлейкинов, нитрической системы при метаболическом синдроме.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Андижанского государственного медицинского института в рамках темы: «Влияние дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и почках при развитии метаболического синдрома и пути их коррекции».

Целью исследования является оценка молекулярных механизмов нарушения окислительных процессов в печени, почках и эндотелии при развитии метаболического синдрома в эксперименте и возможности их коррекции хитозана сульфатом и его нано формой.

Задачи исследования:

изучить роль азота оксида и дисфункции эндотелия в динамике развитии МС;

оценить активность МОС печени и почек при метаболическом синдроме;

изучить роль оксидантной, антиоксидантной и NO-ергической систем организма в нарушении функционирования митохондрий и микросом при метаболическом синдроме;

изучить эффективность действия различных форм хитозана на дисфункцию эндотелия при МС;

изучить в эксперименте эффективность производных хитозана в нормализации МОС и активности митохондриальных ферментов печени и почек при МС.

Объектом исследования явились 60 кроликов породы шиншилла.

Предмет исследования: цельная кровь, сыворотка крови, микросомы и митохондрии печени и почек.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были использованы биохимические, иммуноферментные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые установлена роль нарушений дисфункции эндотелия при развитии МС, показано корригирующее влияние различных форм хитозана на дисфункцию эндотелия, обоснована эффективность препаратов хитозана сульфата и нано формы хитозана сульфата в восстановлении нарушенных функций кровеносных сосудов по сравнению с глюкофажем.

Установлены патогенетические механизмы нарушения окислительных процессов в печени и почках в зависимости от дисфункции эндотелия при развитии метаболического синдрома. На основе полученных результатов разработан метод коррекции выявленных нарушений различными формами хитозана.

Впервые установлена роль нарушения митохондриального и микросомального окисления в печени и почках в развитии метаболического синдрома. Показано, что нарушение этих систем при развитии метаболического синдрома имеет прямую зависимость от дисфункционального состояния оксидантной, антиоксидантной и NO-ергической систем.

Впервые в эксперименте изучено корригирующее действие производных хитозана на МОС и митохондриальное окисление печени и почек при метаболическом синдроме.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы биохимические механизмы развития метаболического синдрома;

доказаны нарушения митохондриального и микросомального окисления в печени и почках при метаболическом синдроме;

изучено нарушение механизмов оксидантной, антиоксидантной и NO-ергической систем у экспериментальных животных;

изучено корригирующее действие производных хитозана на развитие метаболического синдрома.

Достоверность результатов исследования обусловлена использованием в работе адекватных теоретических подходов и методов, методической верностью проведенных исследований, достаточным объемом проведенных экспериментов, обоснованными биохимическими, иммуноферментными и статистическими методами. Все полученные цифровые данные подвергнуты обработке с использованием современных компьютерных технологий. Выводы о влиянии дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и

почках и эффективности коррекции обоснованы сопоставлением их с результатами исследований зарубежных и отечественных специалистов. Использование статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в научном обосновании и изучении нарушений дисфункции эндотелия, нарушении микросомально-митохондриального окисления, антиоксидантной системы, интенсивности перекисного окисления липидов, системы оксида азота, которые расширяют наши представления о механизмах патогенеза метаболического синдрома.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при коррекции нарушений дисфункции эндотелия, нарушений окислительных процессов в печени и почках включение нано формы хитозана позволяет уменьшить сроки лечения на 4-5 дней, снизить экономические затраты и предупредить развитие осложнений, возникающих в ходе лечения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследования, посвященного изучению влияния дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и почках при развитии метаболического синдрома и пути их коррекции:

выпущена методическая рекомендация «Хитозан сульфат в коррекции дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме», которая внедрена в практическое здравоохранение (Заключение Министерства здравоохранения №8н/176 от 14 ноября 2011 года). Данная методическая рекомендация позволяет обосновывать меры профилактики и лечения метаболического синдрома хитозана сульфатом и его наноформой;

Результаты научных исследований, направленных на повышение эффективности профилактики нарушений, развивающихся в результате дисфункции эндотелия, которая оказывает отрицательное влияние на окислительные процессы в печени и почках, внедрены в практику здравоохранения и используются в учебном процессе в Ташкентском фармацевтическом институте, а также в научной работе в межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистана № 8н-д/27 от 29 марта 2018 года). Внедрение основных результатов фундаментального исследования у больных способствует ранней диагностике метаболического синдрома, улучшает течение, лечение и прогноз заболевания, качество жизни больных, снижает количество осложнений и позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре на 15%.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 7 научно-практических конференциях, из них 5 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 10 журнальных статей, из них 7 в

республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современный уровень исследования механизмов развития метаболического синдрома и принципы его лечения»** проанализированы существующие литературные данные по теоретическим аспектам данной медицинской проблемы и систематизированы исследования, посвященные особенностям механизмов развития метаболического синдрома и принципы его лечения, определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования влияния дисфункции эндотелия на окислительные процессы печени и почках при метаболическом синдроме и пути их восстановления»** подробно изложены использованные материалы и методы проведения исследования, общая характеристика экспериментального материала.

Характеристика экспериментального материала. Эксперименты проведены на 60 кроликах-самцах, каждый массой тела 2050–3400 г, разделенных (в зависимости от цели исследования и способа лечения) на 5 групп (в каждой по 12 кроликов): 1-я (контрольная) – интактные кролики; 2-я – животные с моделированным метаболическим синдромом; 3-я – коррекция метаболического синдрома хитозаном сульфатом; 4-я – коррекция метаболического синдрома нано формой хитозана сульфата; 5-я (группа сравнения) – коррекция метаболического синдрома глюкофажем.

Метаболический синдром у кроликов вызван по методу С.А.Саидова (2006). Для этого в поилку животных добавляли 5%-ный раствор сахарного песка, а в корм ежедневно подмешивали кристаллический холестерин в дозе 250 мг/кг массы тела. Одновременно кроликам подкожно вводили инсулин в дозе 0,1 ед/100 г, через день. Продолжительность эксперимента составляла 2 месяца. Хитозан сульфат и его нано форму вводили перорально по 25 мг/кг в течение 20 дней после развития метаболического синдрома. Глюкофаж вводили по инструкции – 7,14 мг/кг массы тела.

Содержания глюкозы и С-пептида в крови определяли на биохимическом анализаторе Daytona фирмы «Randox» (Великобритания) с использованием специальных наборов и программы.

Содержание общего холестерина в сыворотке крови определяли методом по Ильку (1982).

Содержание цитокинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа в ЦНИЛ ТМА анализаторе фирмы «Stat-Fax» (США) с использованием набора тест-систем, производимых фирмой ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), их содержание выражали в пг/мл.

Показатели дисфункции эндотелия в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе AT858 (Китай).

Митохондриальную и микросомальную фракции печени и почек выделяли дифференциальным центрифугированием на рефрижераторной ультрацентрифуге VAC-601 (Германия). Для этого экспериментальных животных забивали под эфирно-масочным наркозом в холодной комнате при температуре $0^+ - 4^0\text{C}$ путем одномоментной декапитацией.

Определение активности ферментов МОС печени и почек. Содержание цитохрома P-450 в микросомальной суспензии определяли на спектрофотометре UV-2100 LTD Китай по методу T.Omura, R.Sato (1968). Определение активности митохондриальных ферментов печени и почек: цитохромоксидазы (ЦХО) – полярографическим методом на полярографе LP-7 с закрытым платиновым электродом типа Кларка, сукцинатдегидрогеназы (СДГ), сукцинат-цитохром С-редуктазы (СЦС-ред.), ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром С-редуктазы (РН-цит.С-ред.) и моноаминоксидазы (МАО) спектрофотометрическим методом на СФ-46 [Chance B., Williams C.R., 1955].

Содержание малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах печени и почек определяли по методу Л.И.Андреевой и др. (1989). Состояние АОС оценивали по активности ее основных ферментов – каталазы, супероксиддисмутазы (СОД).

Активность каталазы определяли по методу М.А.Коралюка и др. (1988). Активность СОД определяли по проценту восстановления нитротетразолиевого синего в щелочной среде и выражали в условных ЕД на мин/мг белка (Мхитарян В.Г., Бадальян Г.Е., 1978).

Состояние NO-эргической системы в гомогенате печени и почек оценивали по содержанию стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-); активности синтазы оксида азота и уровня пероксинитрита (ONO_2^-).

Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитритов и нитратов (NO_2^- и NO_3^-) – метод П.П.Голикова и др. (2000).

Уровень пероксинитрита (ONO_2^-) определяли по окислению гидроксиламином (NH_2O^-) образовавшегося пероксинитрита в реакции $\text{ONO}_2^- + \text{NH}_2\text{O}^- \xrightarrow{\text{Cu}^{2+}} \text{NO}_2^- + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ по методу N.W.Кооу и др. (1995) в модификации Р.К. Азимова, А.С. Комарина (2005).

Статистическая обработка результатов. Цифровой материал статистически обрабатывали на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ для статистического анализа.

В третьей главе диссертации **«Состояние эндотелия и окислительных процессов в печени и почках при развитии метаболического синдрома»** рассматриваются изменение цитокинов, состояние нитроергической системы, дисфункции эндотелия, микросомального и митохондриального окисления в печени и почках в динамике развития метаболического синдрома.

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови в динамике развития метаболического синдрома показало, что содержание ФНО- α в сыворотке на 20-, 40- и 60-й день исследования достоверно повышаются в 2,6; 3,0 и 2,7 раз соответственно по сравнению с интактной группой. Наиболее выраженное повышение его содержания приходится на 40-й день исследования.

Исследование ИЛ-1 и ИЛ-6 показало динамичное увеличение их содержания во все сроки исследования. ИЛ-1 на 20-, 40- и 60-й день исследования повышается в 1,9; 2,0 и 2,4 раза по сравнению с интактной группой. ИЛ-6 также увеличивается на 20-, 40- и 60-й день исследования в 1,7; 1,9 и 2,4 раза соответственно по сравнению с интактной группой.

Следовательно, в сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом отмечается резкая экспрессия провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α на 40-ой день, ИЛ-1 и ИЛ-6 на 60-ый день эксперимента.

Установлено достоверное повышение содержания оксида азота на 40-й день исследования на 20,4% по сравнению с интактной группой. На 60-й день исследования происходит снижение содержания оксида азота на 40,8% по сравнению с интактной группой.

Результаты исследования показали разнонаправленное изменение активности eNOS и iNOS в сыворотке крови при метаболическом синдроме. Активность eNOS достоверно снижается во все сроки исследования по сравнению с интактными животными. Если активность данного фермента на 20-й и 40-й день эксперимента снижается на 19,3 и 20,8%, то на 60-й день исследования снижение его активности более выражено по сравнению с предыдущими сроками исследования и составляет 30,5% по сравнению с интактными животными.

Активность iNOS на 20-й и 40-й дни эксперимента по сравнению с интактными животными достоверно повышается 7,5 и 8,0 раза. Но на 60-й день исследования активность данного фермента повышается как по сравнению с интактными животными – 8,7 раза, $P < 0,05$, так и с предыдущими сроками исследований в 15,1 и 8,8% соответственно.

Установлено повышение ONO_2^- по сравнению с интактными животными в динамике развития метаболического синдрома. На 20-, 40- и 60-й день исследования содержание пероксинитрита 2,5; 2,8 и 3,6 раза соответственно повышается по сравнению с интактными животными. Из представленных

данных видно, что наиболее выраженное повышение ONO_2^- приходится на 60-й день исследования.

Следовательно, важным фактором нарушений функционирования NO-системы является дисбаланс в активности ферментов eNOS и iNOS и, как следствие, высокий уровень в крови ONOO^- .

Таким образом, резюмируя полученные результаты можно сказать, что при метаболическом синдроме наблюдается активация провоспалительных цитокинов и индуцируется синтез пероксинитрита в организме. Изучение дисфункции эндотелия показало, что содержание фактора Виллебранда на 20-, 40- и 60-й день исследования достоверно повышается на 50,8; 64,5 и 75,2% ($P < 0,05$) по сравнению с интактной группой. Из представленных данных следует, что наиболее выражено содержание данного фактора приходится на 60-й день исследования, так как его содержание по сравнению с 20-ю и 40-и днями на 16,2 и 6,5% соответственно достоверно выше (1-рисунок).

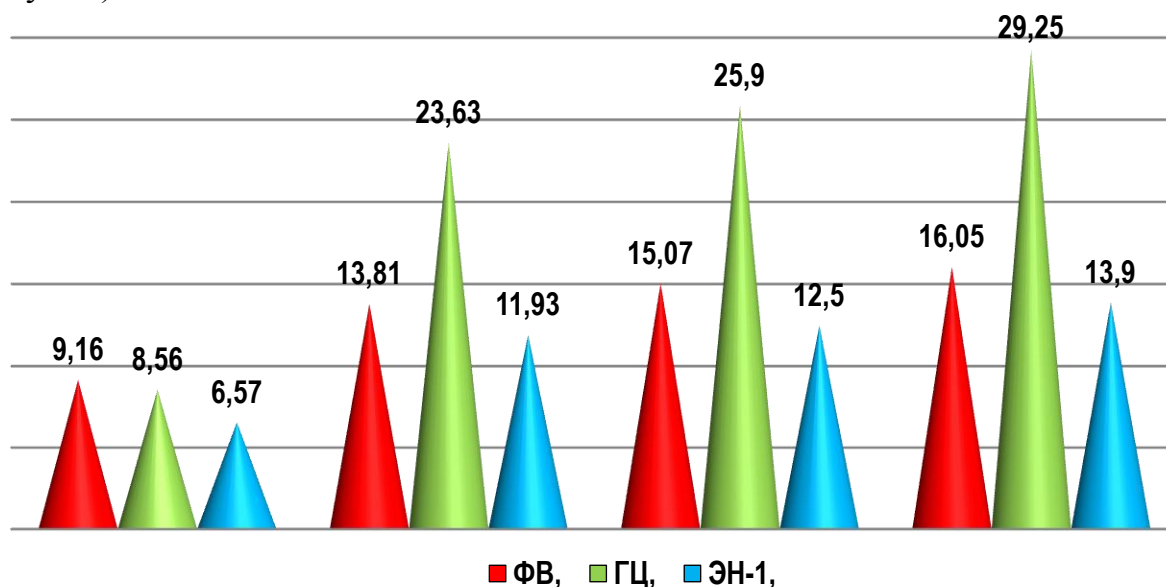


Рис. Изменение показателей дисфункции эндотелия в крови в динамике развития метаболического синдрома

Результаты исследований показали выраженное повышение содержания гомоцистеина (ГЦ) в крови в динамике развития метаболического синдрома. Установлено повышение ГЦ на 20-, 40- и 60-й день эксперимента в 2,8; 3 и 3,4 раза по сравнению с интактными животными. Как видно из этих представленных данных наиболее выраженное увеличение ГЦ установлено на 60-й день эксперимента. В этот срок исследования содержание ГЦ по сравнению с 40-м днем достоверно повышено на 9,6% ($P < 0,05$).

В связи изложенными выше, нам стало интересно изучить содержание эндотелина-1 в сыворотке крови в динамике развития метаболического синдрома. Содержание эндотелина-1 увеличивается все сроки исследования, особенно более выраженное, его повышение установлено на 60-й день эксперимента. В этот срок исследования его содержание по сравнению с интактными животными было повышено на 2,1 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают развитие дисфункции эндотелия в динамике развития метаболического синдрома, наиболее выраженные изменения этих показателей установлено на 60-й день эксперимента.

Результаты исследования микросомального окисления показали, что в микросомах печени кроликов с метаболическим синдромом снижается содержание цитохромов P-450 и b₅ на 28,6 и 17,2%, соответственно, т.е. установлено более выраженное нарушение P-450.

Активность микросомальных ферментов печени также значительно снизилось от нормы: НАДФН-цитохром C-редуктазы – в 2,5 раза, амидопирин-N-деметилазы в 1,9, анилингидроксилазы в 2 раза соответственно.

Таким образом, при метаболическом синдроме в печени значительно нарушается микросомальное окисление, что выражается в снижении содержания цитохромов P-450, b₅.

Изучение активности митохондриальных ферментов в печени кроликов с метаболическим синдромом показало достоверную активизацию моноаминоксидазы (МАО) и цитохромоксидазы (ЦХО) – на 67,8 и 58%, соответственно от показателя контрольных животных. Остальные изученные ферменты при МС значительно угнетались, активность СДГ снизилось от нормы на 32,9%. Более выраженное угнетение установлено в активности сукцинат-цитохром C-редуктазы на 1,7 раза, по сравнению с интактными животными. Но самое выраженное угнетение зарегистрировано в активности ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром C-редуктазы – снижение от нормы на 1,8 раза.

Таким образом, микросомальное и митохондриальное окисление в печени при МС характеризуется снижением содержания цитохромов P-450, b₅, и активности микросомальных и митохондриальных ферментов, за исключением цитохромоксидазы и моноаминоксидазы, чья активность превышала показатели контроля в 1,6-1,7 раза.

Изучение микросомального окисления в почках при МС показало снижение содержания цитохромов P-450 и b₅ – в 1,6 и 1,9 раза, соответственно от показателей интактной группы. Более выраженное угнетение установлено в активности НАДФН-цитохром C-редуктазы, амидопирин-N-деметилазы, анилингидроксилазы: их показатели были ниже контрольных в 2,6; 2,4; 2,4 раза, соответственно.

Исследование активности митохондриальных ферментов в почках кроликов при метаболическом синдроме показало значительную активизацию исследованных ферментов. Так, активность моноаминоксидазы, сукцинатдегидрогеназы, сукцинат-цитохром C-редуктазы и РН НАДН-цитохром C-редуктазы увеличились на 66,4; 78,3; 84,2 и 67,3%, соответственно, что превышало показатели интактных животных в 1,6-1,7 раза. Особенно сильно активизировалась цитохромоксидаза. Её активность превысила норму на 85,9%, т.е. в 1,8 раза.

Таким образом, активность всех митохондриальных ферментов в почках при МС значительно превышала показатели здоровых животных, особенно это установлено в активности сукцинат-цитохром С-редуктазы и цитохромоксидазы.

Результаты исследования NO-ергической системы печени при МС показало увеличение содержания оксида азота в 2,8 раза от показателя интактных животных. Активность eNOS была снижена на 37,95%, т.е. в 1,6 раза, а индуцибельная форма NO-синтазы – активизировалась в 3,8 раза от нормы, что, видимо, связано с его экспрессией. Повышенная выработка NO при экспрессии iNOS приводит к образованию высокотоксического соединения – ONO_2^- , содержание которого у животных с МС превышало норму в 4 раза.

Аналогичные нарушения мы выявили в NO-ергической системе почек. С той только разницей, что нарушение содержания изучаемых компонентов (за исключением NO) было более выраженным. Так, содержание NO увеличилось в 2,5 раза. Активность eNOS у животных с МС была ниже, чем у интактных в 2 раза. Более чем 15-разовая активизация iNOS, повлекла значительное повышение содержания пероксинитрита. В почках животных с МС содержание ONO_2^- превышало норму в 16 раз.

Таким образом, при МС в печени и почках животных нарушается функциональное состояние NO-ергической системы: увеличивается содержание оксида азота и пероксинитрита, разнонаправленно изменяется активность eNOS и iNOS.

Установлено, что при МС в печени усиливаются процессы перекисного окисления липидов. Так, содержание МДА повысилось на 67,7% от нормы, а уровень СОД и каталазы был ниже контрольного в 1,8 и 1,7 раза. Исследование оксидантно-антиоксидантной системы почек показало более выраженное (чем в печени) увеличение содержания МДА – в 2 раза и примерно аналогичное снижение активности СОД и КТ – в 1,75 и 1,9 раза.

Таким образом, при экспериментальном метаболическом синдроме в печени и почках животных на фоне снижения антиперекисной защиты интенсифицируются процессы ПОЛ.

В четвертой главе диссертации **«Влияние различных форм хитозана на развитие метаболического синдрома»** приводятся результаты лечения экспериментального МС различными формами хитозана. Препарат сравнения глюкофаж снижает содержание ФНО- α на 26,5% по сравнению с животными с метаболическим синдромом. В то же время хитозан сульфат снижает его содержание на 33,7%, т.е. по сравнению с глюкофажом на 9,7% ($<0,05$) больше снижает содержание ФНО- α . По сравнению с глюкофажом и хитозан сульфатом более выраженное снижение ФНО- α происходит при лечении нано формой хитозана сульфата. Нано форма хитозан сульфата снижает концентрацию ФНО- α по сравнению с нелеченной группой на 45,8%. Нано форма хитозан сульфата по сравнению с глюкофажом и хитозан сульфатом на 26,2 и 18,3% больше снижает содержание ФНО- α .

Содержание ИЛ-1 и ИЛ-6 при лечении глюкофажом достоверно снижается на 27 и 35% соответственно по сравнению с нелеченной группой. Хитозан сульфат снижает содержание этих цитокинов на 24,4 и 21,5% соответственно по сравнению с нелеченной группой. Содержание ИЛ-1 под действием хитозан сульфата достоверно снижается на 14,7% по сравнению с глюкофажом. Более выраженное достоверное снижение ИЛ-1 и ИЛ-6 обнаружено при лечении нано формой хитозан сульфата. Данная форма хитозана достоверно снижает содержание этих цитокинов по сравнению с нелеченной группой на 39,3 и 33% соответственно. Нано форма хитозан сульфата по сравнению с хитозан сульфатом на 19,7 и 14,7% соответственно достоверно снижает содержание ИЛ-1 и ИЛ-6.

Таким образом, результаты изучения влияния различных форм хитозана на содержание цитокинов показали, что нано форма хитозан сульфата оказывает более выраженное действие, чем хитозан сульфат и глюкофаж.

Лечение экспериментальных животных глюкофажом и хитозан сульфатом не вызывает достоверных изменений в содержании оксида азота. В то же время, лечение нано формой хитозан сульфата повышает содержание оксида азота по сравнению с группами, лечеными глюкофажом и хитозан сульфатом на 24,4 и 18,8% соответственно.

Лечение экспериментальных животных с метаболическим синдромом как глюкофажом, так и хитозан сульфатом достоверных изменений активности eNOS не вызывает. Нано форма хитозан сульфата индуцирует синтез eNOS, активность данного фермента на 25,6 и 18,1% повышено по сравнению с группами лечеными глюкофажом и хитозан сульфатом. При лечении глюкофажом и хитозан сульфатом и его нано формой активность iNOS у животных с метаболическим синдромом по сравнению с нелеченной группой снижается на 23,9; 35,2 и 60,4% соответственно. Приведенные данные показывают на более ингибирующее действие нано формы хитозан сульфата на активность iNOS. Сохранение высокой активности iNOS отражается на содержании ONO_2^- . При лечении глюкофажом содержание пероксинитритов снижается на 13,1% достоверно по сравнению с нелеченной группой, а при лечении хитозан сульфатом снижение его содержания составило – 35,5% ($P < 0,05$), т.е. хитозан сульфат снижает содержание пероксинитритов в 25,8% по сравнению с глюкофажом. Нами установлено, что нано форма хитозан сульфата 1,7 раза снижает содержание ONO_2^- по сравнению с нелеченной группой. В то же время, по сравнению с глюкофажом и хитозан сульфатом, нано форма хитозан сульфата снижает содержание ONO_2^- на 33,7 и 10,7% соответственно ($P < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что при метаболическом синдроме развивается дисбаланс в NO-эргической системе в результате значительного снижения активности eNOS и гиперактивизации iNOS, тем самым обуславливая высокий уровень в крови ONO_2^- . Несмотря на проводимое лечение различными формами хитозана, дисбаланс в системе оксида азота сохраняется. Нано форма хитозан сульфата замедляет экспрессию iNOS, снижает высокий уровень пероксинитрита,

активизируется eNOS, что приводит к увеличению низкого содержания конечных продуктов оксида азота, по сравнению с исходными показателями.

Результаты исследования показателей дисфункции эндотелия в крови у животных с метаболическим синдромом при лечении различными формами хитозана показало, что выраженного снижения фактора Виллебранда под действием глюкофажа не происходит. Глюкофаж умеренно снижает содержание данного фактора на 11,4% по сравнению с нелеченной группой ($P<0,05$). Лечение хитозан сульфатом снижает содержание данного фактора на 21,7 и 11,6% ($P<0,05$) соответственно по сравнению с нелеченной и леченной глюкофажом группами. Нано форма хитозан сульфата снижает содержание фактора Виллебранда по сравнению с нелеченной группой на 30,1%, леченных глюкофажом и хитозаном на 21,1 и 10,7% соответственно. Эти данные указывают, что нано форма хитозан сульфата оказывает более выраженное корригирующее действие, чем глюкофаж и хитозан сульфат.

1-таблица

Влияние производных хитозана на микросомальное и митохондриальное окисление печени у кроликов с метаболическим синдромом ($M\pm m$)

Группа	Микросомы				
	P-450, нмоль/мг	V ₅ , нмоль/мг	НАДФН- цит.с-ред. нмоль/мин/мг	АН, нмольНСНО/м ин/мг	АГ, нмольаминофе н/мин/мг
Интактная	0,985±0,030	0,593±0,021	94,4±8,48	7,0±0,492	1,09±0,06
МС	0,703±0,024*	0,491±0,004*	38,0±2,94*	3,6±0,28*	0,51±0,026*
МС+хитозан сульфат	0,775±0,033*	0,484±0,024*	49,6±3,27*	4,4±0,30* ^Δ	0,57±0,024*
МС+хитозан сульфат нано	0,84±0,026* ^{Δ°}	0,518±0,019*	53,8±2,48* ^{Δ°}	5,5±0,177* ^{Δ°}	0,67±0,034* ^{Δ°}
МС+глюкоф аж	0,706±0,032*	0,497±0,021*	45,7±1,76*	3,6±0,28*	0,54±0,032*
Группа	Митохондрии				
	МАО, нмоль/мин/мг	СДГ, нмоль/мин/мг	СЦС-ред., нмоль/мин/мг	РН-цит.С-ред., нмоль/мин/ мг	ЦХО, нмольО ₂ /мин/ мг
Интактная	23,0±0,09	127,8±4,144	120,2±3,35	55,1±2,0	120,3±2,63
МС	38,6±1,34*	85,7±1,53*	69,3±2,3*	30,7±1,39*	190,2±8,49*
МС+хитозан сульфат	35,1±1,41*	97,2±3,70*	89,6±3,48* ^Δ	40,2±1,67*	150,4±7,54* ^Δ
МС+хитозан сульфат нано	28,5±1,47* ^{Δ°}	116±2,54* ^{Δ°}	104±4,60* ^{Δ°}	46,8±1,8* ^{Δ°}	134±6,25* ^{Δ°}
МС+глюкоф аж	37,2±1,32*	90,7±3,37*	70,5±4,23*	33,8±1,44*	188,3±9,83*
Примечание:	* - различия относительно данных интактной группы значимы (* - $P<0,05$), ^Δ - различия относительно данных группы МС значимы (^Δ - $P<0,05$), [°] - различия относительно данных группы МС-хитозан сульфат значимы ([°] - $P<0,05$),				

Гипергомоцистеинемия является характерным признаком, показывающим дисфункцию эндотелия. Лечение препаратом сравнения глюкофажом снижает содержание ГЦ на 28,4% по сравнению с нелеченой группой. По сравнению с глюкофажом хитозан сульфат на содержание ГЦ оказывает более эффективное действие. Так, содержание ГЦ при лечении хитозан сульфатом по сравнению с нелеченой и леченой глюкофажом группами снижается достоверно на 34,3 и 8,3% соответственно. Более выраженное снижающее действие обнаружено при лечении нано формой хитозан сульфата. Под его действием содержание ГЦ по сравнению с нелеченой, леченой глюкофажом и хитозан сульфатом достоверно снижается на 49,5; 29,5 и 23,2% соответственно ($P < 0,05$).

В проведенных нами экспериментах было установлено повышение эндотелина-1 у кроликов с метаболическим синдромом в 2,0 раза по сравнению с интактной группой. При лечении глюкофажом и хитозан сульфатом достоверных изменений в снижении содержания эндотелина-1 по сравнению с нелеченой группой нами не выявлено. В то же время нано форма хитозан сульфата достоверно снижает его содержание по сравнению с нелеченой, леченой глюкофажом и хитозан сульфатом на 28,5; 22,0 и 21,8% соответственно ($P < 0,05$).

После 20-дневного курса лечения хитозаном сульфатом в микросомах печени происходит увеличение содержания цитохрома P-450 на 7,9% от исходного, т.е. на его уровень препарат не оказал никакого влияния (табл.). Активность НАДФН-цитохром C-редуктазы после курса хитозана сульфата и нано формы повысилось на 30,5 и 41,6%, т.е. нано форма оказалась эффективнее. Эффект глюкофажа оказался слабее: он активизировал этот фермент на 20,3%. Почти 50%-ное исходное снижение активности амидопирин-N-деметилазы в микросомах печени повысилось после лечения хитозаном сульфатом на 22,2%. Нано форма хитозана сульфата оказалась намного эффективнее: содержание фермента повысилось на 52,7% от исходного. Исходная активность анилингидроксилазы было 2 раза ниже нормы. Из всех исследуемых препаратов лишь нано форма хитозана сульфата оказалась эффективной: она повысила активность анилингидроксилазы на 31,4%.

Таким образом, при развитии МС выражено угнетается функциональная активность системы цитохром P-450 в микросомах печени. Производные хитозана, особенно нано форма хитозана сульфата, позитивно влияют на восстановление нарушенной активности ферментной системы микросом, что является одной из причин ослабления признаков развития МС у экспериментальных животных.

Учитывая, что при метаболическом синдроме, так же как и другие органы поражаются почки, мы изучили влияние различных форм хитозана на микросомальное окисление в почках кроликов. После курса лечения оказалось, что хитозан сульфат и его нано форма достоверных изменений в содержании цитохрома P-450 не вызывали (повышение составило 8 и 15%). Содержание же цитохрома b_5 достоверно и существенно повысилось на

25,5% и 53,2% от исходного. Препарат сравнения глюкофаж достоверных изменений в содержании обоих цитохромов не вызывал.

Таким образом, в восстановлении исходно угнетенной при МС микросомальной ферментной системы наибольший положительный эффект был достигнут с помощью нано формы хитозана сульфата.

Исследование исходно нарушенной активности митохондриальных ферментов в печени и почках после лечения показало, что ни один препарат не смог нормализовать активность изучаемых ферментов. Но степень влияния препаратов на показатели ферментов оказалась различной. Препарат сравнения глюкофаж практически никак не влиял на показатели; хитозан сульфат несколько улучшил их – в 1,1-1,3 раза от исходного. Наиболее выраженный положительный эффект был получен после лечения кроликов нано формой хитозана сульфата. Исходно превышающие норму в 1,6 раза показатели МАО и ЦХО после лечения снизились на 26,2 и 29,8%, т.е. в 1,2 и 1,3 раза. Активность же сукцинатдегидрогеназы, сукцинат-цитохром С-редуктазы и ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром С-редуктазы, которое исходно было ниже нормы в 1,6 раза, увеличилось на 35,6; 49,8 и 52,4%, т.е. в 1,2–1,3 раза от показателя нелеченных кроликов.

Таким образом, производные хитозана положительно влияют на исходно нарушенную активность ферментов митохондриального окисления. Но нано форма хитозан сульфата более всего приближает изучаемые показатели к нормативным, эффективнее угнетает активность моноаминоксидазы и цитохромоксидазы, и ускоряет сукцинатдегидрогеназную, сукцинат-цитохром С-редуктазную и ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром С-редуктазную реакции.

В почках кроликов с метаболическим синдромом, в отличие от печени, исходно была повышена активность всех изучаемых митохондриальных ферментов. Хитозан сульфат и его наноформа снижали активность МАО и СДГ на 12,4 и 25,9; 14,4 и 20,1%, соответственно, от исходного показателя. Глюкофаж не изменял активность МАО и лишь несколько снижал содержание СДГ – на 7,2%. Изначально активность сукцинат-цитохром С-редуктазы митохондриях почек в 1,8 раза превышало норму. Хитозан сульфат и его нано форма снижали ее активность на 12,3 и 26,2%, соответственно, т.е. нано форма хитозана сульфата в 2 раза эффективнее, чем хитозан сульфат. Глюкофаж никаким образом не влиял на активность фермента. Активность ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром С-редуктазы и цитохромоксидазы в митохондриях почек изначально превышала интактные показатели на 67,3 и 85,9%, соответственно. Хитозан сульфат и его нано форма снижали активность этих ферментов на 24,2 и 32,9; 22,3 и 28,1%, соответственно, т.е. нано форма хитозана сульфата в 1,3 раза эффективнее, чем хитозан сульфат. Глюкофаж оказался неэффективным в нормализации этих ферментов.

Таким образом, препараты хитозана, особенно его нано форма, значительно восстанавливают активность митохондриальных ферментов в почках при метаболическом синдроме, что улучшает их энергообеспечение.

При метаболическом синдроме содержание оксида азота в гомогенатах печени превышает норму в 2,8 раза. Хитозан сульфат, его нано форма и глюкофаж снижают содержание оксида азота от исходного показателя в 1,25; 1,25 и 1,8 раза.

Исходная активность eNOS при МС была снижена на 38%. После 20-дневного лечения хитозаном сульфатом и глюкофажем у животных с МС этот показатель улучшился незначительно. Нано хитозан оказался более эффективным – он повысил активность eNOS на 34%, т.е. в 1,3 раза.

Исходная активизация индуцибельной NO-синтазы у животных с МС превышало норму в 3,8 раза. Хитозан сульфат и наноформа хитозана сульфата эффективно ингибировали активность iNOS – в 2,2 и 2,5 раза соответственно от исходного показателя. Препарат сравнения глюкофаж только на 34,2% снижал активность фермента.

Содержание пероксинитрита у животных с МС в 4 раза превышало показатели интактной группы. После лечения изучаемыми препаратами его показатели снижались по сравнению с нелеченной группой. Более эффективной оказалась нано форма хитозана: содержание фермента снижалось в 1,3 раза.

При изучении состояния NO-ергической системы почек установили, что у животных с МС в почках в 2,5 раза от нормы увеличивается содержание оксида азота. После лечения хитозан сульфатом, его нано формой и глюкофажем содержание NO снижается в 1,5; 1,7 и 1,3 раза от исходного показателя. Обе формы хитозана не оказывают никакого эффекта на изначально сниженную (в 2 раза) активность эндотелиальной NO-синтазы. А препарат сравнения глюкофаж даже вызывает некоторое понижение активности данного фермента по сравнению с нелечеными животными. У животных с МС в почках была значительно нарушена активность индуцибельной NO-синтазы: выше нормы более чем в 15 раз. Хитозан сульфат и его нано форма в 1,7 и 2,2 раза, соответственно, ингибировали фермента, но его показатели все еще превышали норму в 9 и 6,9 раза. Усиленная активизация индуцибельной NO-синтазы в почках привела к избытку пероксинитрита у животных с метаболическим синдромом: его содержание превышало контроль в 16 раз. После лечения хитозаном сульфатом и нано хитозан сульфатом содержание пероксинитрита снизилось в 2 и 2,9 раза от исходного, но все еще превышало норму в 8 и 5,5 раза.

Таким образом, установлен дисбаланс в NO-ергической системе печени и почек: значительное снижение активности eNOS и экспрессия iNOS обуславливают высокий уровень в крови ONO_2^- . Несмотря на проведенную коррекцию МС различными формами хитозана и глюкофажем выявленный дисбаланс в системе оксида азота сохранялся.

Как известно, при многих патологических состояниях на фоне несостоятельности антиоксидантной защиты усиливаются процессы перекисного окисления липидов. При МС в печени интенсифицируется ПОЛ и происходит накопление конечного продукта МДА – на 67,7% от нормы. Лечение хитозаном сульфатом и его наноформой угнетает интенсивность

ПОЛ на 14,1 и 19,9%, соответственно, от показателя нелеченной группы. Активность ферментов антиоксидантной защиты СОД и КТ в печени на фоне МС была ниже нормы на 45,9 и 42,2%, соответственно, т.е. АОЗ организма была не в состоянии противостоять интенсификации перекисного окисления липидов. Под влиянием хитозана сульфата и его наноформы активность СОД и КТ повышается на 4,6 и 19,2; 17,1 и 22%. Глюкофаж повышает активность каталазы на 6,6% от исходного показателя, а активность СОД – на 34,6%.

Результаты изучения оксидантной и антиоксидантной систем в почках при метаболическом синдроме показало также изначальную активизацию в усиление ПОЛ в 2 раза от нормы. Хитозан сульфат угнетает ПОЛ на 19,2% по сравнению с нелеченной группой, а его нано форма и глюкофаж 11 и 8,2% снижает интенсивность ПОЛ от исходного показателя. Выявлено положительное влияние хитозана сульфата и нано хитозан сульфата на активность СОД и КТ, которая повысилась на 37,5 и 50; 13,8 и 32,1% соответственно.

Таким образом, при МС в печени и почках резко интенсифицируется перекисное окисление липидов. Коррекция изученными препаратами подавляет этот процесс, повышает активность ферментов СОД и КТ. Более выраженным корригирующим действием обладает нано форма хитозана сульфата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Влияние дисфункции эндотелия на окислительные процессы в печени и почках при развитии метаболического синдрома и пути их коррекции» представлены следующие выводы:

1. В сыворотке крови кроликов с метаболическим синдромом происходит резкая экспрессия провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α на 40-й день, ИЛ-1 и ИЛ-6 на 60-й день эксперимента. Воспаление активизирует экспрессию провоспалительных медиаторов и индуцибельной формы NO-синтазы, в результате которого индуцируется синтез пероксинитрита в организме.

2. В динамике развития экспериментального метаболического синдрома выраженные изменения показателей дисфункции эндотелия наблюдаются на 60-й день опыта.

3. Установленное более выраженное корригирующее действие нано формы хитозан сульфата на показатели дисфункции эндотелия по сравнению с хитозан сульфатом и глюкофажем можно объяснить физиологической секреторной активностью эндотелия.

4. На фоне развития метаболического синдрома в печени и почках экспериментальных животных нарушаются процессы микросомального окисления, вследствие значительного снижения содержания цитохромов P-450 и b₅, и активность микросомальных ферментов.

5. Активность митохондриальных ферментов в печени снижается за исключением цитохромоксидазы, активность которой превышает нормальный показатель в 1,6 раза. А в почках активность этих ферментов характеризуется повышением от показателя интактных животных: наиболее выражено активизировались сукцинат-цитохром С-редуктаза, цитохромоксидаза, наименее—моноаминоксидаза, сукцинатдегидрогеназа и ротенон-нечувствительная НАДН-цитохром С-редуктаза.

6. Метаболический синдром нарушает функционирование NO-ергической системы в печени и почках экспериментальных животных, что выражалось в повышении содержания оксида азота и пероксинитрита, разнонаправленном изменении активности эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз. Оксидантно-антиоксидантная система характеризуется усилением ПОЛ, накоплением продуктов пероксидации на фоне снижения антиперекисной защиты в обоих органах животных.

7. Препараты хитозана снизили активность моноаминоксидазы и цитохромоксидазы, и ускорили сукцинатдегидрогеназную, сукцинат-цитохром С-редуктазную, ротенон-нечувствительной НАДН-цитохром С-редуктазную реакции. При этом более выраженный эффект получен после коррекции нано формой хитозана. Глюкофаж значительного влияния на изучаемые параметры не оказывал.

8. При коррекции метаболического синдрома хитозаном сульфатом и глюкофажем исходный дисбаланс в системе оксида азота сохраняется. Прием нано формы хитозан сульфата угнетает экспрессию индуцибельной NO-синтазы и снижает высокий уровень пероксинитрита, активизирует эндотелиальную NO-синтазу: вследствие этого увеличивается содержание конечных продуктов оксида азота.

9. Препараты хитозана подавляют ПОЛ, активизируют супероксиддисмутазу и каталазу, и в данном случае нано форма хитозана сульфата оказывается наиболее эффективной.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.03 BY THE
PROCEEDINGS SCIENTIST OF THE DEGREE OF THE
DOCTOR OF SCIENCES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

KASIMOVA GULNORAKHON ZULFIKAROVNA

**IMPACT OF ENDOTHELE DYSFUNCTION
TO OXIDATIVE PROCESSES IN LIVER AND KIDNEYS
UNDER DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME
AND THE WAYS OF THEIR CORRECTION**

**03.00.01-Biochemistry
(medical sciences)**

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of phylosophy (PhD) on medical sciences**

TASHKENT - 2018

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B.2018.1.PhD/Tib445.

Dissertation was made in Andijan State Medical Institute.

Abstract in two languages (Uzbek, Russian, English) is available on the web page at www.tma.uz and on Information and Educational Portal «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Scientific leader:

Sabirova Rikhsi Abdukadirovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Aripov Abdumalik Nigmatovich
doctor of medical sciences, professor

Saidov Saydamir Abrorovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent pediatric medical institute

Defense of the thesis will be held on in «___» _____ 2018 at ___ hours at a meeting of the one-time Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi str., 2. Tel / Fax: (+ 99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Dissertation is available in Information and Resource Center of Tashkent Medical Academy (registered No. _____). Address: 100109, Tashkent, Farobi- 2 street. Tashkent Medical Academy, 2-trainingbuilding «B» wing, 1-floor, 7-cabinet. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation was sent out:«___» _____ 2018
(register of distribution protocol No. ___ of «___» _____ 2018).

G.I Shaykhova

Chairman of a one-time Scientific Council on awarding
the degree of Doctor of Science, MD, Professor

N.J. Ermatov

Academic secretary of one-time Scientific Council for the
award of a doctoral degree, MD, associate professor

M.U.Kulmanova

Chairman of a one-time seminar at the Scientific Council
for the award of a doctoral degree, MD, associate
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is estimation of molecular mechanisms of disturbance of oxidative processes in the liver, kidneys and endothelium during the development of metabolic syndrome in the experiment and the possibility of their correction by chitosan sulfate and its nano form.

The object of research. 60 rabbits Chinchilla breed.

The scientific novelty of the research. The role of endothelial dysfunction disorders in the development of MS has been established for the first time, the corrective effect of various forms of chitosan on endothelial dysfunction is shown, the effectiveness of chitosan sulfate preparations and nano forms of chitosan sulfate in restoring the disturbed functions of blood vessels is proved in comparison with the glucophage.

Pathogenetic mechanisms of disturbance of oxidative processes in the liver and kidneys are determined depending on endothelial dysfunction in the development of the metabolic syndrome. On the basis of the results obtained, a method for correcting the revealed disorders by various forms of chitosan was developed.

The role of disturbance of mitochondrial and microsomal oxidation in the liver and kidneys in the development of metabolic syndrome was first established. It is shown that the disturbance of these systems in the development of the metabolic syndrome has a direct dependence on the dysfunctional state of the oxidative, antioxidant and NO-ergic systems.

For the first time in the experiment, the corrective effect of chitosan derivatives on MOS and mitochondrial oxidation of the liver and kidneys in metabolic syndrome was studied.

Implementation of research results. On the basis of the results of a study devoted to the study of the effect of endothelial dysfunction on oxidative processes in the liver and kidneys in the development of metabolic syndrome and the ways of their correction:

the methodical recommendation "Chitosan sulfate in the correction of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome" was issued, which is implemented in practical public health (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n / 176 of November 14, 2011). This methodological recommendation allows to substantiate the measures of prevention and treatment of the chitosan metabolic syndrome with sulphate and its nanoform;

The results of scientific research aimed at increasing the effectiveness of prevention of disorders resulting from dysfunction of the endothelium, which has a negative effect on oxidative processes in the liver and kidneys, are introduced into the practice of public health and are used in the educational process at the Tashkent Pharmaceutical Institute, as well as in scientific work in interuniversity research laboratory of the Tashkent Medical Academy (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 27 of March 29 that year 2018). The introduction of the main results of the fundamental research in patients contributes to the early diagnosis of the metabolic syndrome, improves the course,

treatment and prognosis of the disease, the quality of life of patients, reduces the number of complications and reduces the length of stay of patients in the hospital by 15%.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

1 бўлим (I часть; part I)

1. Касымова Г.З. Роль микросомально-митохондриальной систем печени при развитии метаболического синдрома // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2010. - №4. – С. 69-75 (14.00.00; №8).

2. Касымова Г.З. Метаболик синдромда буйракларда микросомал-митохондриал оксидланиш холати ва бу жараёнларга хитозан турли шаклларининг таъсири // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии. - Тошкент, 2012. - №2.-С. 24-26. (14.00.00; №13).

3. Касымова Г.З. Влияние различных форм хитозана на показатели крови при метаболическом синдроме // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии. - Тошкент, 2012.- №4.-С. 24-32. (14.00.00; №13).

4. Касымова Г.З. Влияние производных хитозана на оксидантно-антиоксидантную и NO-эргическую системы печени и почек при экспериментальном метаболическом синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. - Тошкент, 2012.- №5. –С. 9-14. (14.00.01; №3).

5. Касымова Г.З. Влияние различных форм хитозана на цитокиновый статус при метаболическом синдроме // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии. -Тошкент, 2013.- №2. –С. 16-19. (14.00.00; №13).

6. Касымова Г.З. Изменение системы оксида азота при метаболическом синдроме и его коррекция хитозаном // Медицинский журнал Узбекистана. - Тошкент, 2013.-№2. –С. 133-135 (14.00.00; №8).

7. Касымова Г.З. Роль факторов системы оксида азота в динамике формирования у экспериментальных животных метаболического синдрома // Вестник НГУ.- Новосибирск, 2013. - Том 11-Вип-3.-С. 99-101. (14.00.00; №30).

8. Касымова Г.З. Изменение цитокинов в динамике развития метаболического синдрома // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии.- Тошкент, 2013. -№3. –С. 30-32. (14.00.00; №13).

9. Касымова Г.З. Influence of various forms chitosan on microsomal oxidation in the liver and metabolic syndrome// Журнал European science review. – Vienna, 2016. -№ 1-2.-С.66-67. (14.00.00; №19).

10. Influence of various forms chitosan on redox processes in the liver and metabolic syndrome // Журнал European science review. – Vienna, 2016. -№ 3-4.- С.123-124. (14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; partII)

11. Касымова Г.З. Дисфункция эндотелия и нарушение окислительных процессов в печени при метаболическом синдроме и их коррекция хитозаном // Вісник проблем біології і медицини. –Украина, 2013- Вип 2 (100) –С. 201-206. (14.00.00; №5).

12. Касимова Г.З. Оксид азота и его роль в развитии патологических состояний// Монография.- Тошкент «IQTISODIYOT», 2014. –2,81 б.т..

13. Касимова Г.З. Оксидантно-антиоксидантная система печени и почек при экспериментальном метаболическом синдроме // XXI-аср интеллектуал ёшлар асри: Науч.-прак.конф. - Ташкент , 2012. –С. 42.

14. Касимова Г.З. Содержание цитохромов в почках при экспериментальном метаболическом синдроме // Дни молодых учёных: Науч.-прак.конф. – Ташкент, 2012.– С. 11-12.

15. Касимова Г.З. Изменение активности митохондриальных ферментов печени и почек при метаболическом синдроме// Международная конференция молодых учёных. Экспериментальная и теоретическая биофизика: Науч.-прак.конф.–Пушино, 2012. - 22-24 октября. – С. 88-89.

16. Касимова Г.З.Влияние хитозана-сульфата на цитокиновый статус при метаболическом синдроме // Иммунология Междисциплинарное проблемы: Науч.-прак.конф.– Ташкент, 2014. -6-апрель. –С. 23-24.

17. Касимова Г.З.Влияние хитозана-сульфата на микросомальное и оксидантно- антиоксидантные системы почек при метаболическом синдроме // Международная конференция молодых учёных. Дни молекулярной медицины на Дону: Науч.-прак.конф. - Ростов- на- Дону, 2014. –С. 12.

18. Касимова Г.З. Дисфункция эндотелия при метаболическом синдроме и его коррекция хитозаном // Актуальные вопросы медицинское вопросы ЯГМА: Науч.-прак.конф. – Ярославль, 2013. –С. 34.

19. Касимова Г.З. Дисфункция эндотелия сосудов при метаболическом синдроме и пути его коррекции // Материалы V международной (XII-итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70- летию ЮУГМУ: Науч.-прак.конф. -Челябинск 2, 2014. –С. 156-158.

20. Касимова Г.З. Состояние окислительных процессов в почках при метаболическом синдроме // XXI-аср интеллектуал ёшлар асри: Науч.-прак.конф. - Ташкент, 2012. –С. 42.

21. Сабирова Р.А., Касимова Г.З. Хитозан сульфат в коррекции дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме //Методические рекомендации.-Ташкент.-2012.- 16 с.

Автореферат “Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси” журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди (01 июн 2018 йил)

Босишга рухсат этилди: 26 июн 2018 йил
Бичими 60x84 1/16, “Times New Roman”
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади: 100. Буюртма: № _____

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

“АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ”
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.