

**МИКРОБИОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.В.38.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРИМОВА ПРОДАХОН ИБРОХИМЖОНОВНА

**ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗДА КАЛАМУШЛАРНИНГ ИЧАК
ЭНЗИМЛАРИ, ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИГА ҚЎРҒОШИН ИОНИНИ
ТАЪСИРИ ВА УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.08-Одам ва ҳайвонлар физиологияси

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Каримова Иродахон Иброхимжоновна

Постнатал онтогенезда каламушларнинг ичак энзимлари, энергия
алмашинувига кўрғошин ионини таъсири ва уни коррекциялаш.....5

Каримова Иродахон Иброхимжоновна

Влияние ионов свинца на кишечные ферменты, обмен энергии крыс в
постнатальном онтогенезе и их коррекция.....21

Karimova Irodakhon Ibroximjonovna

Influence of lead ions on intestinal enzymes, energetic metabolism of rats in the
postnatal ontogenesis and their correction.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликован

List of published works.....43

**МИКРОБИОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.В.38.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРИМОВА ПРОДАХОН ИБРОХИМЖОНОВНА

**ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗДА КАЛАМУШЛАРНИНГ ИЧАК
ЭНЗИМЛАРИ, ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИГА ҚЎРҒОШИН ИОНИНИ
ТАЪСИРИ ВА УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.08-Одам ва ҳайвонлар физиологияси

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/В95 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси info@microbio.uz. ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алматов Карим Тажибаевич

биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Асроров Музаффар Исламович

биология фанлари доктори, профессор

Шахмурова Гулнора Абдуллаевна

биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат университети

Диссертация химояси Микробиология институти ва Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.27.06.2017.B.38.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100128, Тошкент ш., Шайхонтохур тумани, А Қодирий кўчаси 7 б-уй, Микробиология институти мажлислар залида. Тел.: (+99871) 241-92-28, (+99871) 241-71-98, факс: (+99871) 241-92-71, e-mail: info@microbio.uz).

Диссертация билан Микробиология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100128, Тошкент ш., Шайхонтохур тумани, А. Қодирий кўчаси 7 б-уй, Микробиология институти маъмурий биноси, 5-қават, кутубхона. Тел.: (+99871) 241-92-28, (+99871) 241-71-98.

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

Арипов Тахир Фатихович

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
б.ф.д., профессор, академик

Жураева Рохила Назаровна

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.н., катта илмий ходим

Рахимова Тўраҳон Узоқовна

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда оғир металл тузларини атроф муҳитга тарқалиши натижасида овқат ҳазм қилиш тизимида юзага келаётган патологик ҳолатларни олдини олиш ва даволашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Охирги йиллардаги текширувлар натижасига кўра, кўрғошин-техноген металл сифатида ташқи муҳитга ажралиб чиқиши йилдан-йилга кўпайиб бормоқда. Таъкидлаш жоизки, овқат ҳазм қилиш тизими ташқи муҳит билан организм ўртасидаги дастлабки бевосита алоқа ҳалқаси ҳисобланиб, металлни кўп миқдори ушбу тизим орқали кириши ва организмда сатурнизм ҳолатини келтириб чиқариши мумкин. Шу жиҳатдан тиббиётда қўлланилиб келинаётган доривор моддалар орасида ўсимлик бирикмаларининг юқори физиологик фаоллиги ва фармакологик таъсирини ўрганиш илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Жаҳонда йирик илмий тадқиқот марказларида олиб борилаётган тажрибаларда кўрғошиннинг организмга таъсири ва сатурнизмни даволаш ва профилактика қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шунга кўра, кўрғошин билан заҳарланишни даволашда ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол бирикмалар самарали фармакологик препаратлар бўлиб, уларни яратиш истиқболли манбалар ҳисобланади. Бу борада, фармакологик препаратлар антитоксик хусусиятга эга бўлиб, жумладан, нишон аъзоларга енгил таъсир кўрсатиши, организмда сукцинат, глутамат, НАДН-оксидазаларнинг синтезини нормаллаштириши, оксил синтезини кучайтиришига асосланган. Шу сабабли, овқат ҳазм қилиш тизимидаги касалликларни олдини олиш ва даволаш, мембранавий жараёнларга кўрғошин хлорид таъсирини аниқлаш ҳамда функционал ўзгаришларни ўсимлик фаол моддалари билан коррекциялаш муҳим масалалардан бири ҳисобланади.

Республикамызда атроф муҳитда оғир металлларини кўпайиши натижасида овқат ҳазм қилиш тизимидаги бир қатор бузилишларни даволашда маҳаллий ўсимликлардан олинган самарали антитоксик дори воситаларни яратиш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар ишлаб чиқиш ва амалиётга жорий қилишга алоҳида эътибор қаратилган. Бу борада, касалликка қарши самарали воситалар яратиш, табиий бирикмаларни ажратиб олиш ва уларнинг организмга таъсир этиш механизмларини аниқлаш борасида муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлаш» вазифалари белгилаб берилган. Мазкур вазифаларини амалга оширишда, жумладан, сатурнизм ҳолатида овқат ҳазм қилишдаги етишмовчиликларни маҳаллий ўсимликлардан олинган фармакологик препаратлар ёрдамида модуляцияловчи янги иммуностимуляторлар яратилиши муҳим аҳамият касб этади.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда дунёнинг етакчи илмий марказларида кўрғошин тузларини атроф муҳитга тарқалиши натижасида овқат ҳазм қилиш тизими ва ичак энтероцитларидаги энергия алмашинуви жараёнлари билан боғлиқ патологик ҳолатларни аниқлаш бўйича изланишлар олиб борилмоқда (Aliakbar, Abdolreza, 2013; Miransari, 2016). Охириги йилларда кўрғошинни энтероцит ҳужайраларига таъсири механизмларини ва мембранавий бузилишларни коррекция қилишда сезиларли ютуқларга эришилди.

МДХ давлатларида (Новикова ва бошқ., 2013; Кошкина ва бошқ., 2013), томонидан кўрғошинни организмга таъсири билан боғлиқ илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бироқ кўрғошин билан захарланиш натижасида овқат ҳазм қилиш тизимидаги ўзгаришларни даволаш билан боғлиқ бир қатор саволлар ечимсиз қолмоқда.

Республикамызда оғир металл тузлари қаторига кирувчи кадмий таъсирида ошқозон ости безининг ферментатив фаоллигида юзага келган бузилишларни проф. Л.С.Кучкарова (2010) раҳбарлигида ўрганилган. Проф. Б.А.Содиқов (2011) раҳбарлигида каламушларнинг сут эмиш даврида кўрғошин, кадмий ва маргимушнинг таъсири натижасида юзага келган овқат ҳазм қилишнинг бошланғич ва қуйи босқичида иштирок этувчи гидролитик ферментларнинг фаоллигидаги ўзгаришларни коррекция қилишда айрим фитоэкдистероидларни таъсири бўйича илмий изланишлар олиб борилган. Дунёда кўрғошин билан захарланишда даволашнинг замонавий ёндашувларини ишлаб чиқиш ва овқат ҳазм қилиш тизимидаги бузилишларни даволаш учун оқилона дизайн, янги авлод истиқболли препаратларини яратиш учун янги ёндашувлар ишлаб чиқиш илмий-амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасини илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биофизика ва биокимё институтининг илмий-

тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф3-Т145 «Атроф-муҳит экстремал шароитларида организм таркибий ва функционал тизимларининг шаклланиши» (2007-2011 йй), Ўсимлик моддалари кимёси институти билан ҳамкорликда ФА-А12-Т124 «Ноқулай экологик шароитларда фитопрепаратларни қайта ишлаш гериатрик амалиёти» (2007-2011 йй) ва ЎзМУ Биология факультети Одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедраси Ф-5-03 «Ошқозон-ичак экотизими индивидуал эволюцияси ва экологик ифлосланган озуқа» (2011-2015 йй) мавзуларидаги фундаментал лойиҳалар доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади постнатал онтогенез давомида каламушлар ингичка ичак гидролазалари фаоллиги ва мембранавий жараёнларга кўрғошин хлорид таъсирини аниқлаш ҳамда функционал ўзгаришларни ўсимлик фаол моддалари билан коррекциялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кўрғошин хлориднинг ўсаётган, вояга етган ва қари каламушларнинг тана ва ингичка ичак массаларига таъсирини аниқлаш;

кўрғошин хлориднинг ингичка ичак карбогидразаларининг меъёрий тақсимланишига таъсирини аниқлаш;

кўрғошин хлориднинг интоксикацияси натижасида ингичка ичакнинг гидролитик реакциясини ёшга ва дозага боғлиқ ҳолда ўрганиш;

кўрғошин хлориднинг каламушлар ингичка ичак гидролазалари фаоллиги ва мембранавий жараёнларга таъсирини экдистерон ва полипренол ёрдамида коррекциясини исботлаш;

қўлланилган препаратлар орасида яхши самарага эга бўлгани танлаб олиниб, уни юқори оксилли рацион негизида таҳлил қилиш;

кўрғошин ионларини хужайралар энергия алмашинуви тизимида таъсирини ўрганиш ва юзага келган ўзгаришларни экдистерон ҳамда юқори оксилли рацион билан фармакотерапия қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида каламушлар, тана ва ингичка ичак массаси, сатурнизм, интоксикация, гидролазалар фаоллиги, ЛПО, энергия алмашинуви, экдистерон ва полипренол танланган.

Тадқиқотнинг предмети кўрғошинли интоксикация шароитида экдистерон, полипренол ва юқори оксилли рационни қўллашни мақсадга мувофиқлигини баҳолаш учун ишлатилган физиологик ва биокимёвий кўрсаткичлар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари Тадқиқотлар бажарилишида замонавий дифференциал центрифугалаш, спектрофотометрия, полярография ва биокимёвий услублардан фойдаланилган. Барча экспериментал маълумотлар Excel (2016) компьютер дастурлари ёрдамида йиғилган ва ишлов берилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор организм кўрғошин билан заҳарланганда постнатал онтогенезнинг турли ёш даврларида мембрана билан боғлиқ бўлган гидролазаларнинг дисфункцияси ёшга ва дозага боғлиқ солиштирилган ҳолда аниқланган;

илк бор кўрғошинли интоксикация шароитида экдистерон ва полипренолнинг ичак гидролитик ферментларининг фаоллигига коррекцияловчи таъсири исботланган;

токсикант интоксикациясида энергия алмашинуви ўзгаришларига экдистерон ва юқори оксилли рационни коррекцияловчи таъсири баҳоланган;

экдистерон моддасини кўрғошин чақирган сахараза репрессиясига коррекцияловчи таъсири юқори оксилли рацион негизида янада самаралироқ бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

кўрғошинли стресс шароитида антитоксик фаолликка эга экдистерон ва полипренолнинг мембрана фаол хоссалари аниқланган;

сатурнизм ҳолатида ингичка ичакдаги мембранавий бузилишларга коррекцияловчи биологик фаол моддалар янги антитоксик препаратлар яратишга илмий асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотларни замонавий физиологик ва биокимёвий тадқиқот усуллари қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Назорат ва тажрибада олинган ўртача қийматлар орасидаги фарқ Стьюдент t-тести бўйича ҳисобланди ва қийматлар фарқининг статистик ишончилиги $P < 0,05$ даражасида ифодаланди. Олинган натижаларнинг ишончилиги уларнинг республика ва Халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кўрғошинли интоксикация шароитида ингичка ичак гидролазаларнинг фаоллигидаги ва энтероцитлар мембранасидаги бузилишларни ва уларни антитоксик фаол бирикмалар билан коррекциялаш механизмларига ойдинлик киритиши билан изоҳланади. Таклиф этилган механизмлар патологияда мембрана даражасидаги ўзгаришлар ҳамда биологик фаол моддаларнинг таъсири тўғрисидаги ҳозирги замон тасаввурларини бойитилиши билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, фойдаланилган ёндашувлар, усуллар ҳамда аниқлаштирилган механизмлар дори воситалари яратиш мақсадида янги антитоксик бирикмаларни аниқлашга асос бўлади. Ҳозирги пайтда сатурнизм ҳолатида организмда юзага келадиган патологик жараёнлардаги иммун жавобни шакллантиришда фитоэкдистероидларни роли яхши тушунилмаган. Сатурнизм ҳолатида овқат ҳазм қилишдаги етишмовчиликларни маҳаллий ўсимликлардан олинган фармакологик препаратлар ёрдамида модуляцияловчи янги иммуностимуляторлар яратилишига асос бўлади. Бундан ташқари, олинган натижалардан олий ўқув юртлари талабалари учун ёшга оид физиология, одам ва ҳайвонлар физиологияси, биохимия фанларидан дарсликлар, ўқув қўлланмалари яратишда унумли фойдаланиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кўрғошинли интоксикация шароитида каламушларнинг ингичка ичак гидролазалари

фаоллигида ва мембранавий бузилишлари ҳамда уларни ўсимлик моддалари билан коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

in vitro шароитида митохондрия мембранасида жойлашган мегапора хоссаларини тавсифлашиши ФА-Ф5-Т084 рақамли «Митохондриялар ион транспорти ва метаболик жараёнлар биорегуляторининг меъёр ва патологиядаги таъсирини тавсифлаш» мавзусидаги фундаментал лойиҳасида экдистеронни каламушларнинг ингичка ичак карбогидразаларининг фаоллигига таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси фанлар академиясининг 2018 йил 27 мартдаги ФТА-4/1255-756-сон маълумотномаси). Натижада экдистерон кичик концентрацияларда митохондрия мегапорасини ингибирлаш ва митохондрия функционал параметрларининг стабиллаш имконини берган.

полипренолни қўрғошинли интоксикация шароитида овқат ҳазм қилиш тизимидаги айрим бузилишларини ФА-Ф7-Т204 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асиметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» фундаментал лойиҳасида коррекцияловчи хоссасидан гетероциклик бирикмаларни тавсифлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси фанлар академиясининг 2018 йил 8 майдаги ФТА-4/1255-1197-сон маълумотномаси). Натижада қўрғошинли сатурнизмда овқат ҳазм қилиш тизими билан боғлиқ бўлган патологик ўзгаришларни даволашда истиқболли маҳаллий доривор воситаларни яратиш имконини берган.

интоксикация таъсирида кузатилган ўзгаришларни ва уларнинг турғунлиги постнатал онтогенезнинг турли даврларида аниқланадиган ичакнинг турли бўлимларидаги фермент фаоллигидаги ўзгариш механизмларини тавсифлашда VetVittles (АҚШ) компаниясининг мақсадли илмий тадқиқотида фойдаланилган (2018 йил 20 мартдаги маълумотнома). Натижада бўшлиқ ва мембранада озик моддалар гидролиз механизмларини ва ингичка ичак энтероцитларида энергия алмашинув жараёнларини негатив силжишларини олидини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди.

Тадқиқот натижаларини эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 7 та мақола, шундан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, уч та боб, хотима, хулоса, фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти 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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Овқат ҳазм қилиш тизими ва кўрғошинни организмга таъсири**» деб номланган биринчи бобида тирик организмнинг аъзо тизимларига кўрғошин ионини негатив таъсири ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Шунингдек фитостероидларни организм учун даволовчи хусусиятларининг сабаб-оқибатлари ҳақидаги мавжуд маълумотларни умумлаштирилган тахлилининг натижалри тўғрисидаги сўнги адабиётларда келтирилган маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Кўрғошинли интоксикация моделини яратиш, ферментатив фаолликни ва хужайрада энергия алмашинуви жараёнини аниқлаш**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотлар бажарилишида биофизика ва физиологияда қўлланиладиган замонавий дифференциал центрифугалаш, спектрофотометрия, полярография ва биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

Тажрибалар зотсиз (80-85 гр; 200-220 гр; 360-390 гр), виварийда оддий парҳеда боқилган ўсувчи (1,5 ойлик), вояга етган (6 ойлик) ва қари (24 ойлик) каламушларда олиб борилди. Тажрибалар уч босқичда амалга оширилган. Тажрибаларни биринчи босқичда учала ёш вакилларига 10 кун даъвомида кўрғошин хлорид тузидан ($PbCl_2 \times 2,5 H_2O$) 1,0 мг/кг ва 5,0 мг/кг дан перорал йўл билан берилган. Иккинчи босқичда каламушларнинг учала ёш вакилларининг 1-тажриба гуруҳидагиларга 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид, 2-тажриба гуруҳига 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид ва 5,0 мг/кг эрдистерон ва 3-тажриба гуруҳига 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид ва 5,0 мг/кг полипренол берилган. Тажрибанинг учинчи босқичда фақат вояга етган каламушлар танлаб олиниб, 1-тажриба гуруҳига 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид, 2-тажриба гуруҳига 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид ва 5,0 мг/кг эрдистерон, 3-тажриба гуруҳига 5,0 мг/кг кўрғошин хлорид, 5,0 мг/кг эрдистерон ва юқори оқсилли рацион моддаларидан суткасига бир марта 10 кун мобайнида юборилди.

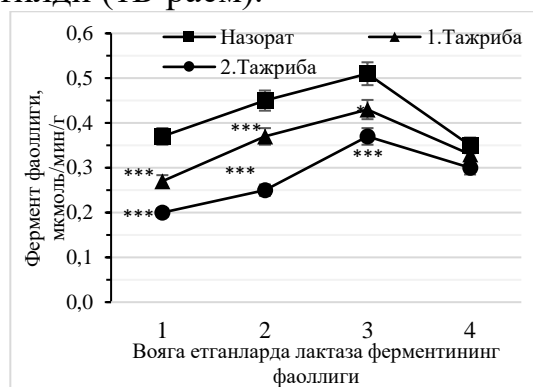
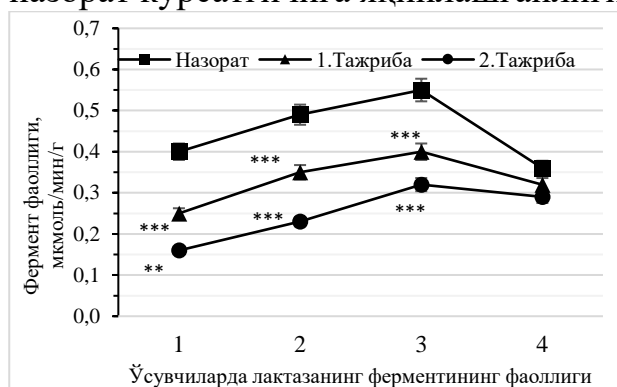
Диссертациянинг «**Постнатал онтогенезда кўрғошин хлоридни овқат ҳазм қилиш жараёнига таъсири ва коррекциялаш**» деб номланган учинчи бобда кўрғошин хлориднинг ўсаётган, вояга етган ва қари каламушлар ҳазм ферментлари ва аъзолари морфометрик кўрсаткичларига таъсири, кўрғошин хлоридни овқат ҳазм қилиш жараёнига таъсири, ингичка ичак ферментлар топографиясига таъсири, постнатал онтогенезда кўрғошин хлоридни каламушларнинг ингичка ичагини морфометрик кўрсаткичлари,

энзимлари ва митохондрияларига таъсирини коррекциялаш тадқиқ қилинган.

Кўрғошин хлориднинг турли ёшдаги каламушлар ҳазм ферментлари ва аъзолари морфометрик кўрсаткичларига таъсири. Тадқиқотларда ўсаётган, вояга етган ва қари каламушларга кўрғошин хлориднинг 1,0 мг/кг ва 5,0 мг/кг тана массаси миқдоридида оғиз орқали берилганда ҳайвонларнинг тана ва ингичка ичак массалари токсикантнинг таъсир дозасига монанд равишда орқада қолди. Ўсаётган каламушларнинг тана массалари дастлаб назорат гуруҳида ўртача $85,0 \pm 5,9$ г ни, вояга етганларники $210,0 \pm 14,7$ г.ни ва қари каламушларники эса $380,2 \pm 6,6$ г.ни ташкил қилди. Токсикантни таъсиридан сўнг 1-тажриба (1,0 мг/кг $PbCl_2$) ҳайвонларнинг тана массаси ўсаётганларда $65,3 \pm 3,9$ г. ни, вояга етганлар $187,1 \pm 11,2$ г ва қари каламушларда $302,0 \pm 18,1$ г. ни, 2-Тажриба (5,0 мг/кг $PbCl_2$) гуруҳидаги ҳайвонларда эса ўсувчи каламушларда $58,6 \pm 4,6$ г.ни, етук каламушларда $180,2 \pm 13,2$ г.ни ва қари каламушларда эса $315,3 \pm 22,4$ г.ни ташкил қилди. Ҳайвонларнинг ингичка ичак массаларида ҳам ортда қолиш кузатилди. Унга кўра назорат гуруҳидаги ўсувчи ҳавонларда $3,9 \pm 0,2$ г.ни, вояга етганларда $4,22 \pm 0,2$ г.ни ва қариларда $5,8 \pm 0,3$ г.ни ташкил қилган бўлса, токсикантнинг ўн кунлик таъсиридан сўнг 1-тажриба (1,0 мг/кг $PbCl_2$) ҳайвонларнинг ичак массаси ўсаётганларда $2,8 \pm 0,1$ г. ни, вояга етганлар $3,6 \pm 0,2$ г. ва қари каламушларда $5,0 \pm 0,2$ г. ни, 2-Тажриба (5,0 мг/кг $PbCl_2$) гуруҳидаги ҳайвонларда эса ўсувчи каламушларда $2,2 \pm 0,1$ г.ни, етук каламушларда $3,2 \pm 0,2$ г.ни ва қари каламушларда эса $4,2 \pm 0,2$ г.ни ташкил қилди. Навбатдаги тажрибаларимизда углеводлар ҳазмини бошланғич қисмида иштирок этувчи ошқозон ости беши α -амилазасининг специфик фаоллиги текширилганда ўсаётган ёшдагиларда фермент фаоллиги 23,4%га, вояга етганларда 19,1%га ва қариларда 17,0%га камайишлар қайд қилинди. Демак углеводларнинг ҳазмининг бошланғич қисмида иштирок этувчи фермент фаоллигини гипофункцияси ҳазмининг кейинги босқичларга ҳам ўз негатив таъсирини ўтказади.

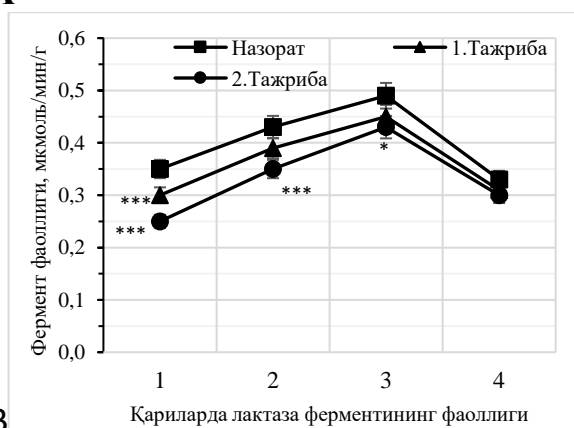
Кўрғошин хлоридни овқат ҳазм қилиш жараёнига таъсири. Кўрғошин гиринолазаларнинг ичак бўйлаб проксимо-дистал градиент бўйлаб тарқалишига ўз негатив таъсирини кўрсатди. Дастлаб ўсувчи, вояга етган ва қари каламушларда кўрғошин хлориднинг паст (1,0 мг/кг) ва юқори (5,0 мг/кг) дозада ингичка ичакнинг проксимо-дистал градиенти бўйлаб гиринолазаларнинг фаоллиги текширилганда кўпроқ фермент фаоллигини камайиши ичакнинг бошланғич дуоденал ва проксимал қисмларида бўлиб, охириги дистал қисмга борганда деярли кам ўзгаришга учраши маълум бўлди. Бу камайиш берилаётган таъсиротнинг дозасига ва ҳайвонларнинг ёшига боғлиқ холда амалга ошди. Кўпроқ таъсиротга ўсувчи ёшдагилар учраши аниқланди. Дастлаб ўсувчи каламушларда кўрғошин хлориднинг паст (1,0 мг/кг) дозада ингичка ичакнинг проксимо-дистал градиенти бўйлаб лактаза ферментининг фаоллигига таъсири текширилди. Унга кўра лактазанинг ичак градиенти бўйича фаоллиги дуоденал бўлимда 37,5 % га, проксимал бўлимда 28,6 % га, медиал бўлимда 27,3 % га ва дистал бўлимда

11,2 % га камайди. Токсикантни дозаси (5,0 мг/кг) оширилганда эса фермент фаоллиги қуйидагича ўзгаришга учради. Дуоденал сохада лактазанинг фаоллиги 60 % га, проксимал сохада 53,1 % га, медиал сохада 41,9 % га ва дистал сохада 19,5% камайди. Демак, қўрғошин ионини таъсири натижасида ўсувчи каламушларда ичак лактазасининг проксимо-дистал градиенти бўйлаб камайиши қайд қилинди. Бу ўзгариши токсикантнинг дозасига боғлиқ равишда камайиб борди. Таъсирот дозасини 5,0 мг/кг га кўтарилишида ичакнинг бошланғич сохаларида фермент фаоллиги биринчи тажриба гуруҳидагиларга нисбатан кўпроқ репрессияси кузатилиб, охириги дистал сохага борганда эса аксинча назоратга яқин кўрсаткич қайд қилинди. Бундан кўриниб турибдики токсикантни таъсир дозасига боғлиқ холда фермент фаоллиги ичакнинг дуоденал сохасида кўпроқ таъсирланади (1А-расм). Қўрғошин хлориднинг паст (1,0 мг/кг) дозаси таъсирида вояга етган каламушларда лактаза ферменти ингичка ичак бўлимларида қуйидагича ўзгаришларга учради. Унга кўра лактазани фаоллиги ингичка ичакнинг дуоденал қисмида 27,1 % га, проксимал ва медиал сохаларда деярли бир ҳил кўрсаткич 17,8 % га камайиб, дистал сохага ўтганда фермент фаоллиги назорат кўрсаткичига яқинлашганлиги кузатилди (1Б-расм).



А

Б



В

1-расм. Ўсувчи, вояга етган ва қари каламушларга қўрғошин хлорид тузини (1.Тажриба -1,0 мг/кг ва 2.Тажриба-5,0 мг/кг) таъсирида лактаза ферменти фаоллигини ичакнинг проксимо-дистал градиенти бўйича ўзгариши (n=8).

Изох: *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001- назоратга нисбатан ишончлилик даражаси; X-ўқида ингичка ичак бўлимлари (1-дуоденал, 2-проксимал, 3- медиал, 4- дистал).

Қари каламушларда олиб борилган тажрибаларда қўрғошин хлоридни паст дозаси (1,0 мг/кг) таъсирида лактаза ферментининг фаоллиги ингичка ичакнинг дуоденал сохасида 14,3 % га, проксимал сохасида 9,4 % га, медиал сохасида 8,2 % га камайиб, дистал сохада деярли назорат кўрсаткичига яқинлашди. Қари каламушларда қўрғошин хлоридни юқори (5,0 мг/кг) дозаси таъсирида лактаза ферментининг фаоллиги ингичка ичакнинг

дуоденал соҳасида 28,6 % га, проксимал соҳасида 18,7 % га ва медиал соҳада 12,7 % га камайиб, дистал соҳада деярли назорат кўрсаткичига яқинлашди (1В-расм).

Тажрибанинг кейинги босқичида сахараза ферментининг фаоллиги текширишилди. Ўсаётган каламушларга кўрғошин хлоридни паст (1,0 мг/кг) дозаси таъсирида ингичка ичак сахаразасининг фаоллиги дуоденал соҳада 42,5 % га, проксимал соҳада 51,8 % га, медиал соҳада 26,0 % га камайд, дистал соҳада назорат кўрсаткичига яқинлашиб 6,1 % ни ташкил қилди. Токсикантнинг дозаси юқори (5,0 мг/кг) га кўтарилганда фермент фаоллиги ингичка ичак дуоденал соҳасида 66,7% га, проксимал соҳасида 67,9% га, медиал соҳасида 42,0 % га ва дистал соҳасида 18,2 % га камайд.

Вояга етган каламушларда олиб борилган тажрибаларда кўрғошинни паст (1,0 мг/кг) дозада таъсир эттирилганда сахараза ферментининг фаоллиги ингичка ичакни дуоденал соҳасида 43,2 % га, проксимал соҳасида 38,9 % га, медиал соҳасида 36,1 % га репрессияси кузатилиб, дистал соҳага сурилган сари фермент фаоллиги ортиши қайд қилинди. Вояга етган каламушларга кўрғошин хлоридни юқори (5,0мг/кг) дозаси берилганда сахараза ферментининг фаоллиги ингичка ичак дуоденал соҳасида 61,4 % га, проксимал соҳасида 58,3 % га, медиал соҳасида 42,7 % га дистал соҳасига борганда 8,4% га камайганлиги қайд қилинди.

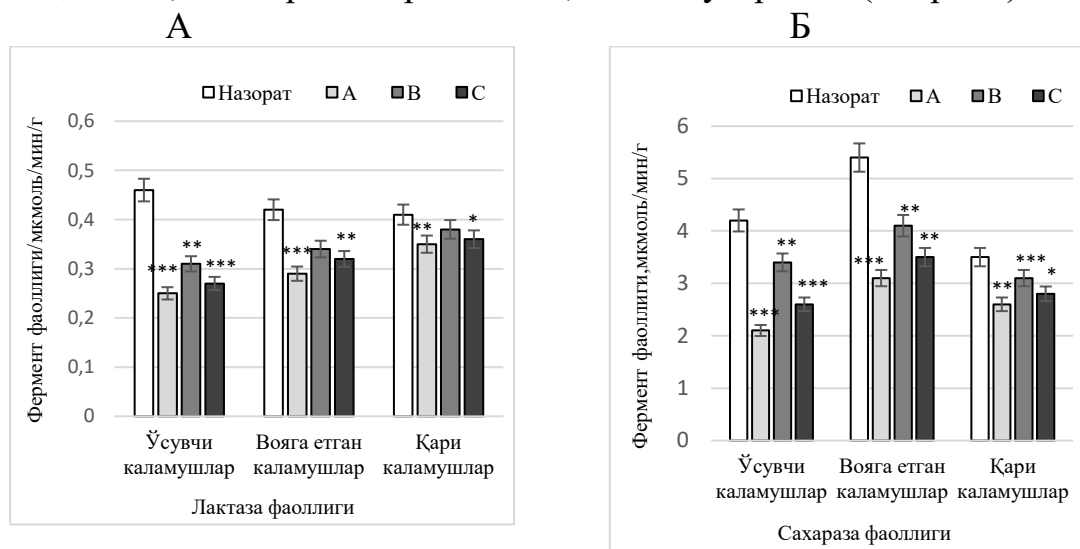
Қариларда олиб борилган тажрибаларда ҳам фермент фаоллиги ичакнинг проксимо-дистал градиенти бўйлаб ўзига хос равишда ўзгаради. Тажрибаларда кўрғошин хлоридни паст (1,0 мг/кг) дозаси берилганда сахараза ферментининг фаоллиги ингичка ичак дуоденал соҳасида 20,9 %, проксимал соҳасида 20,5 % га камайиб, медиал ва дистал соҳаларда фермент фаоллиги назорат кўрсаткичига яқинлашиб борди. Қариларда кўрғошинни юқори (5,0 мг/кг) дозаси таъсирида сахараза ферментининг фаоллиги ингичка ичакнинг дуоденал соҳада 37,5% га, проксимал соҳасида 27,3% га, медиал соҳасида 15,0 % ва дистал соҳасида эса 7,2 % га камайишга учради.

Тажрибада ичак карбогидразаларидан мальтаза ва трегалазаларнинг фаоллиги текширилганда ферментларнинг фаоллигидаги ўзгаришлар ичакнинг проксимо-дистал градиенти бўйлаб токсикантнинг дозасига ва ҳайвонларнинг ёшига монанд равишда ўзгариб борди. Бунда кўпроқ камайишлар ичакнинг бошланғич қисмига тўғри келиб охириги дистал соҳаларида деярли ўзгармади. Ҳайвонлар орасида кўпроқ ўсувчи ёшдагиларда ўзгаришлар қайд қилинди.

Постнатал онтогенезда кўрғошин хлоридни каламушларнинг тана, ингичка ич массалари, ичак гидролазалари ва ҳужайрада энергия алмашинуви жараёнига таъсирини коррекциялаш. Тажрибаларимизнинг ушбу босқичи коррекция масалаларига қаратилган бўлиб кўрғошин хлориднинг таъсири натижасида ўзгаришга учраган ичак қисмларини қайта тиклаш мақсадида ўсимлик препаратларидан экдистерон, полипренол ва юқори оқсилли рационни қўллаш орқали текширилди. Юқори оқсилли рационни тузишда овқатдаги ёғлар ва углеводларни миқдори камайтирилиб,

шунинг ҳисобига оксил миқдори оширилган. Интоксикацияга учраган тажрибадаги ҳайвонлар уч гуруҳга ажратилган бўлиб биринчи тажриба гуруҳига қўрғошин хлорид ва экдистерон бериб борилди, иккинчи тажриба гуруҳидагиларга эса қўрғошин хлорид, полипренол, учинчи гуруҳдагиларга экдистерон ва юқори оксилли рационли озиқа қўшиб бериб борилди. Экдистерон, полипренол ва юқори оксилли рацион ёрдамида ҳайвонларнинг морфометрик кўрсаткичлари яна қайта тикланди.

Ўсувчи каламушларга қўрғошин хлорид таъсирида лактаза ферментининг фаоллиги 45,7 % га камайиб, экдистерон таъсирида 13,2 % га, полипренол ёрдамида эса 4,3 % га кўтарилиши қайд қилинди. Етук каламушларда лактазанинг фаоллиги токсикант таъсирида 31,0 % га камайиши қайд қилиниб, экдистерон ёрдамида 11,9 % га, полипренол таъсирида 7,1 % га кўтарилишга учради. Қари каламушларда лактаза ферментининг фаоллиги қўрғошин таъсирида 14,7 % га камайиб, экдистерон ёрдамида 7,3 % га, полипренол ёрдамида 2,5 % га кўтарилди (2А-расм).



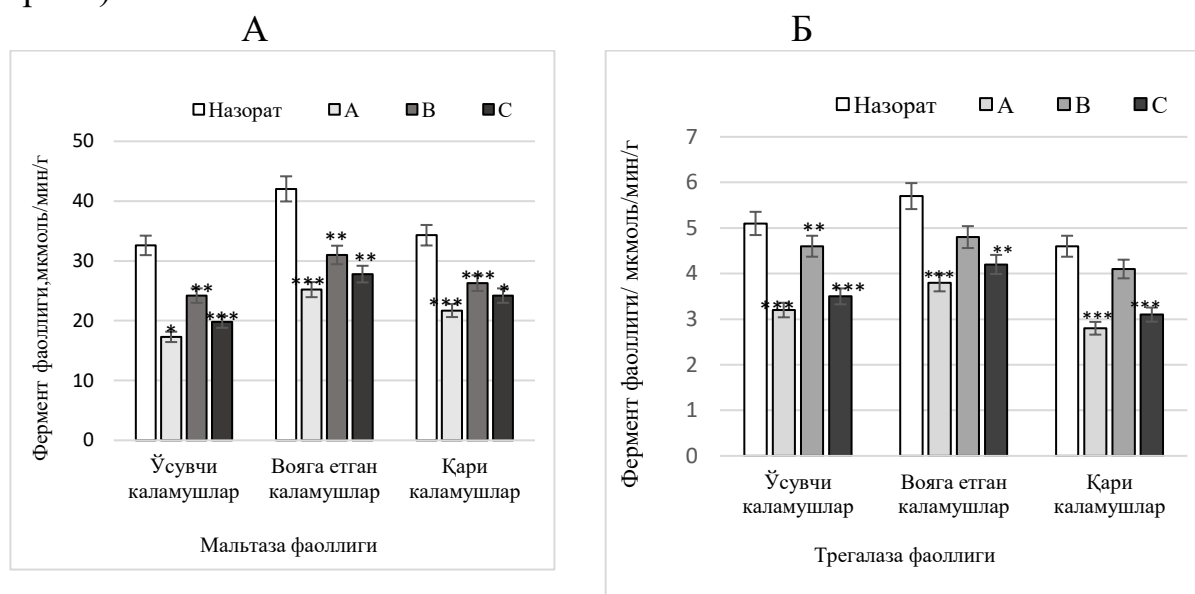
2-расм. А- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг), В- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг) + экдистерон (5,0 мг/кг), С- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг) + полипренол (5,0 мг/кг) каламушларга қўрғошин хлорид таъсир эттириш натижасида ингичка ичкада лактаза ва сахаразанинг фаоллиги. (n=8). * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. назоратга нисбатан ишончилилик даражаси.

Сахаразалар фаоллиги текширилганда ўсувчи каламушларга қўрғошин таъсирида фермент фаоллиги 50,3 % камайиши қайд қилиниб экдистерон ёрдамида 30,9 % га, полипренол ёрдамида 11,9 % га кўтарилиши қайд қилинди. Етук каламушларда сахараза ферментининг фаоллиги токсикант таъсирида 42,6 % га камайишга учраб экдистерон ёрдамида 18,5 % га, полипренол ёрдамида 7,4 % га кўтарилиши қайд қилинди. Қари каламушларда сахараза ферментнинг фаоллиги қўрғошин таъсирида 25,8 % га камайиб, экдистерон, полипренол таъсирида эса 14,3 % ва 4,1% га кўтарилиши қайд қилинди (2Б-расм).

Мальтаза устида олиб борилган тажрибада қўрғошин таъсирида ўсаётган каламушларда фермент фаоллиги камайишга учраб, 1-тажриба гуруҳига нисбатан экдистерон берилганда 21,2% га, полипренолда 7,7% га ортиши қайд қилинди. Вояга етган каламушларда мальтазанинг фаоллиги

кўрғошин таъсир эттирилганларда 40,1% га камайган бўлса, экдистерон ёрдамида коррекция қилинганларда 13,8%га, полипренол ёрдамида 6,2 % га кўтарилиши қайд қилинди. Қариларда фермент фаоллиги токсикант таъсирида 47,0% камайиб, экдистерон ёрдамида 13,4% га, полипренол ёрдамида 7,3 % га кўтарилиш кузатилди (3А-расм).

Трегалазалар устида олиб борилган тажрибаларда кўрғошин таъсирида ўсувчи каламушларда фермент фаоллиги камайиб, экдистерон ёрдамида 28,0% га, полипренол таъсирида 6,0 % га кўтарилиш қайд қилинди. 1-тажриба гуруҳидагиларга нисбатан фермент фаоллиги етук каламушларда экдистерон ва полипренол таъсирида 18,2 % ва 7,0 % га, қариларда эса экдистерон ва полипренол таъсирида 29,1 % ва 7,3 % га кўтарилишга учради (3Б-расм).



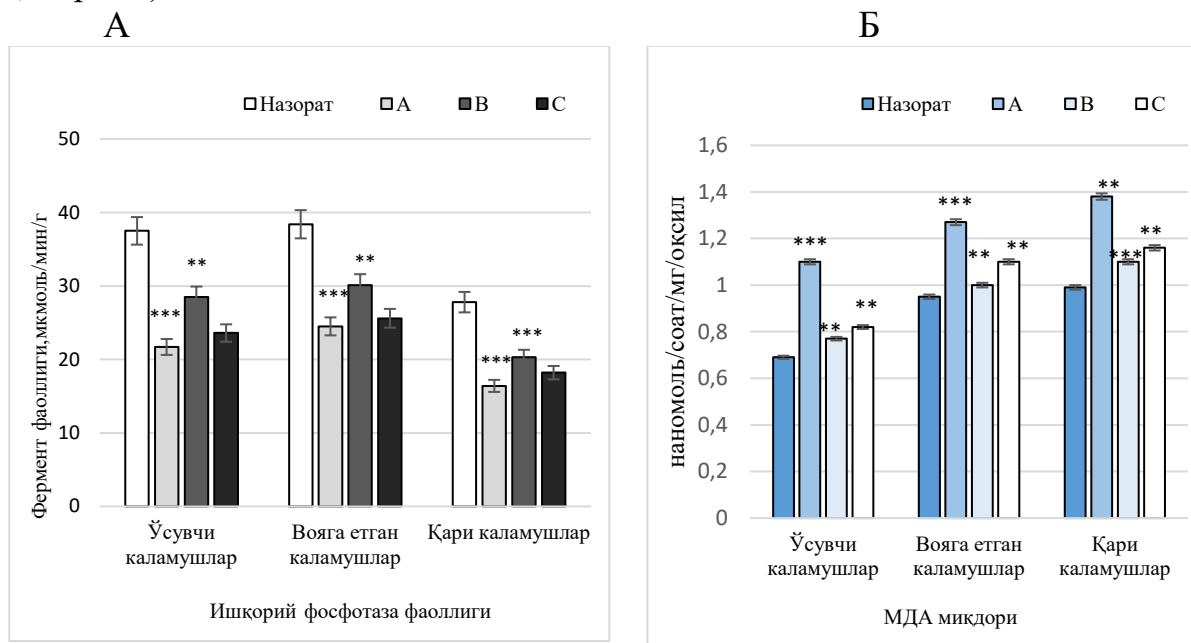
3-расм. А- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг), В- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг)+экдистерон (5,0 мг/кг), С- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг)+полипренол (5,0 мг/кг) каламушларга кўрғошин хлорид таъсир эттириш натижасида ингичка ичакда мальтаза ва трегалазанинг фаоллиги. (n=8). * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$. назоратга нисбатан ишонччилик даражаси.

Ишқорий фосфатазанинг фаоллиги кўрғошин таъсирида учала ёш вакилларида ҳам камайишлар қайд қилинди. Кўрғошин берилган гуруҳларга нисбатан экдистерон ва полипренол таъсирида ўсувчи каламушларда 18,1 % ва 5,3%, вояга етганларда 14 % ва 2,2 % га ва қариларда 14,0 % ва 2,0 % га кўтарилиш қайд қилинди (4А-расм).

Кўрғошин таъсир эттирилган хайвонларда ичак протеазасининг фаоллиги текширилди. Унга кўра ўсувчиларда 47,6 % га, вояга етганларда 34,0 % га ва қариларда 29,8 % га репрессияси кузатилди. Экдистерон қўшиб берилган гуруҳларда эса фермент фаоллиги полипренол берилганларга нисбатан назорат кўрсаткичига яқинлашди. Юқоридаги тажрибаларда олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, кўрғошин иони таъсирида ингичка ичак шиллик қавати гидролазаларининг фаоллигини камайишида мураккаб физиологик механизмлар ётади.

Юзага келган ўзгаришларни механизмини тушуниш мақсадида энтероцит хужайраларидаги малоний диальдегид миқдори текширилди.

Кўрғошин таъсирида энтероцит ҳужайраларида малоний диальдегидининг миқдори ўсувчиларда 59,0%, вояга етганларда 34,2% ва қариларда 39,1% га ортиши қайд қилинди. Экдистерон берилганда ўсувчиларда 11,0 % га, вояга етганларда 5,3 % га ва қариларда 10,2% ни, полипренол берилганларда эса 18,2% ни, вояга етганларда 15,4% ни ва қариларда 17,1% ни ташкил қилди (4Б-расм).

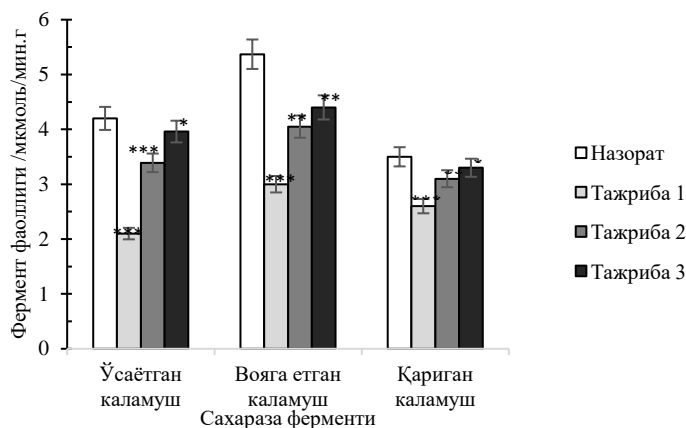


4-расм. А- PbCl₂ (5,0 мг/кг), В- PbCl₂ (5,0 мг/кг)+экдистерон (5,0 мг/кг), С- PbCl₂ (5,0 мг/кг)+полипренол (5,0 мг/кг) каламушларга кўрғошин хлоридни таъсир эттириш натижасида ингичка ичакда ишқорий фосфотазаси ва энтероцитлардаги малоний диальдегиди миқдори (n=8). * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001. назоратга нисбатан ишонччилик даражаси.

Олинган натижалардан шуни хулоса қилиш мумкинки кўрғошинли интоксикация жараёнида ичак гиролазаларининг фаоллигини яна қайта тикланишида экдистерон полипренолга қараганда самарали коррекцияловчи таъсир қилиши маълум бўлди.

Навбатдаги тажрибаларда экдистерон танлаб олиниб унни юқори оксилли рацион фонида текширувлар даъвом эттирилди. Унга кўра кўрғошин тузининг таъсири натижасида юзага келган ўзгаришларни коррекциялаш мақсадида экдистерон ва юқори осилли рацион таъсир эттирилиб ингичка ичак сахаразасининг фаоллиги проксимо-дистал градиент бўйлаб текширилди. Тажриба ҳайвонлари тўртга яъни назорат, 1- тажриба (5,0 мг/кг кўрғошин хлорид); 2-тажриба (5,0 мг/кг кўрғошин хлорид+5,0 мг/кг экдистерон); 3-тажриба (5,0 мг/кг кўрғошин хлорид+5,0 мг/кг экдистерон+юқори оксилли рацион) гуруҳларига ажратилди. Навбатдаги ичак сахараза ферментининг бутун ингичка ичак бўйлаб ўртача фаоллиги текширилганда ўсувчи каламушларнинг 1-тажриба гуруҳидагиларда 50,0 % га, 2-тажриба гуруҳидаги ҳайвонларда 19,3 % га камайди. 3-тажриба гуруҳидагиларда эса назорат кўрсаткичига яқинлашди. Етук каламушлар устида олиб борилган изланишлар шуни кўрсатадики сахараза ферментининг бутун ингичка ичак бўйлаб ўртача фаоллиги 1-тажриба гуруҳидаги

хайвонларда 44,2 % га, 2-тажриба гурухидаги хайвонларда 24,6 % га ва 3-тажриба гурухидагиларда 18,1 % га камайишлар қайд қилинди. Қари каламушлар устида олиб борилган тажрибаларда сахараз ферментининг фаоллиги биринчи тажриба гурухидагиларда 25,8 % га, иккинчи тажриба гурухидагиларда 11,5 % га камайишлар қайд қилинди. Учинчи тажриба гурухидагилар деярли назорат кўрсаткичига яқинлашди (5-расм).



5-расм. $PbCl_2$ (5,0 мг/кг), $PbCl_2$ (5,0 мг/кг) + эрдистерон (5,0 мг/кг), $PbCl_2$ (5,0 мг/кг) + эрдистерон + ЮОР (5,0 мг/кг) каламушларга кўрғошин хлорид тузини таъсир эттириш натижасида ингичка ичак сахаразасининг фаоллиги. (n=8). * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. назоратга нисбатан ишончлик даражаси.

Олинган натижалардан шуни хулоса қилишимиз мумкинки токсикант таъсирида ичак карбогидразасининг фаоллиги камайишга учради. Бунда айниқса ўсувчи ёшдаги хайвонлар кўпроқ ўзгариши қайд қилиниб, уларга эрдистерон препарати даволовчи восита сифатида таъсир этганлигини кузатдик. Эрдистеронни даволовчи эффекти юқори оксилли рацион таъсирида яна ҳам самаралироқ бўлганлигини кўришимиз мумкин.

Биз ушбу тажрибамизни етук каламушлар устида олиб бордик. Кўрғошин таъсирида ингичка ичак сахаразасини проксимо-дистал градиенти бўйлаб тарқалишидаги ўзгаришларга эрдистерон ва юқори оксилли рационни бирга қўллаб текширувлар амалга оширилди. Сахараз ферментининг фаоллиги ҳам хайвонларнинг ингичка ичак проксимо-дистал градиент бўйича ўзига хос равишда ўзгаришларни қайд қилди. 1-тажриба гурухидаги хайвонларда фермент фаоллиги ингичка ичакнинг дуоденал, проксимал, медиал ва дистал сохаларда фермент фаоллиги 62,3 %, 60,6 %, 39,1% ва 22,9 % ларга камайди. 2-тажриба гурухидаги хайвонлар ферментнинг фаоллиги ингичка ичакнинг дуоденал, проксимал, медиал ва дистал сохаларда фермент фаоллиги 48,9 %, 35,3%, 16,8 % ва 17,2% ларга камайди. 3-тажриба гурухидаги хайвонларда эса ичакнинг дуоденал ва проксимал сохаларда 37,8 % ва 19,8% ларга камайди. Аммо медиал ва дистал сохаларга ўтганда фермент фаоллиги назорат кўрсаткичига яқинлашганлигини кузатдик.

Кўрғошин интоксикациясини энергия алмашувига таъсири. Биз *in vitro* тажрибаларида кўрғошин ионларини каламуш жигари митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсирини ўрганганимизда Pb^{2+} ионлари кичик концентрацияларда V_3 ва V_4 кўрсаткичларини оширди, лекин нафас назорати (НН) ва АДФ/О коэффициентларини бирмунча пасайтирди. Муҳитдаги Pb^{2+} концентрациясини ошиб бориши билан нафас

олиш янада ингибирланди, масалан, $1 \cdot 10^{-5}$ М гача оширганимизда, митохондрияларнинг V_3 ҳолатдаги нафас олиши 35,2 % га камайди. Ушбу интоксикация шароитида митохондриялар нафас олишининг пасайиши V_4 ҳолатида ҳам кузатилди (13,9 % га). Бунинг натижасида НН коэффиценти 2,78 гача; АДФ/О коэффиценти эса 1,24 % гача пасайди. Pb^{2+} $2,0 \cdot 10^{-5}$ М концентрацияда қўшилганда НН коэффиценти 1 гача камайди, яъни нафас назорати механизми йўқолиб оксидланишли фосфорланиш тўлиқ парчаланди. Шундай қилиб, *in vitro* тажрибаларида оғир металл ҳисобланган Pb^{2+} иони энергия алмашуви тизимига стресс омил сифатида таъсир кўрсатиши аниқланди. У кичик концентрацияларда V_3 ва V_4 метаболик ҳолатларда нафас олишни оширади, юқори концентрацияларда эса ушбу кўрсаткичларни ингибирлайди ва оксидланишли фосфорланиш жараёнини камайтириб боради ва тўхтади.

Биз олиб борган навбатдаги *in vivo* тажрибаларимизда кўрғошинли интоксикация натижасида жигар митохондрияларида энергия алмашуви ўзгаришларини ва уларни экдистерон ҳамда юқори оқсилли рацион фонидида коррекция қилиш мумкинлиги ўрганилди. Кўрғошин билан интоксикацияга учратилган каламушларни жигар митохондрияси нафас тезилиги V_3 ҳолати, назорат ҳайвонлари жигар митохондрияси кўрсаткичларига нисбатан, сукцинат оксидланишида $19,4 \pm 1,1$ % га ортганлиги аниқланди. Бу шароитда митохондрия нафас тезлигининг V_4 ҳолатини сукцинат субстрати оксидланишида, назорат гуруҳига нисбатан, $46,9 \pm 2,3$ % ортиши маълум бўлди. Демак, кўрғошинли интоксикация шароитида жигар митохондрияларининг нафас тезлигини V_4 ҳамда V_3 ҳолатларда ортади. Ушбу шароитларда нафас назорати ва АДФ/О коэффицентининг камайиши кузатилди. Масалан, жигар митохондрияларининг НН, назорат гуруҳига нисбатан, $20,3 \pm 1,5$ % га паст бўлди, АДФ/О қиймати эса, назорат гуруҳига нисбатан, $33,3 \pm 1,8$ % га камайди (1 -жадвал).

1-жадвал.

Вояга етган каламушлар жигари митохондриялари нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига кўрғошин хлориднинг таъсири ва уларни коррекциялаш (*in vivo* тажрибалари)

Кўрсаткичлар	Нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/ мин мг оқсил			
	V_3	V_4	НН	АДФ/О
Назорат гуруҳи	$73,12 \pm 2,8$	$19,33 \pm 2,41$	$3,78 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,07$
$PbCl_2$ (II гуруҳ)	$87,30 \pm 3,6^*$	$28,40 \pm 1,32^*$	$3,07 \pm 0,18^*$	$1,22 \pm 0,08^*$
$PbCl_2$ +экдистерон, (III гуруҳ)	$77,53 \pm 3,2^*$	$23,80 \pm 1,23^*$	$3,26 \pm 0,10^*$	$1,36 \pm 0,06^*$
$PbCl_2$ + экдистерон+Юқори оқсилли рацион (IV гуруҳ)	$75,32 \pm 2,8^*$	$21,24 \pm 1,34^*$	$3,55 \pm 0,13^*$	$1,55 \pm 0,11^*$

Изох.ИМ: 120 мМ КС1, 5 мМ трис-буфер, 0,8 мМ калий фосфат, 5 мМ сукцинат, рН – 7,1. Кўшимча: 250 мкМ АДФ, *- $P < 0,05$ - назоратга нисбатан ишончлилик даражаси; n = 4.

Кўрғошинли интоксикация чақирилган каламушларни экдистерон билан фармакотерапия қилинганда, III гуруҳдаги каламушлар жигар митохондриялари нафас олишининг V_3 ҳолати, II интоксикация гуруҳига

нисбатан, $13,3 \pm 0,5$ % га ингибирланди. Митохондриялар нафас олишини V_4 ҳолати III гуруҳда кўрғошин интоксикация қилинган гуруҳга (II гуруҳ) нисбатан $22,9 \pm 1,8$ % камайди.

Экдистерон билан фармакотерапия қилинган шароитда жигар митохондрияларда НН коэффициенти кўрғошин берилган II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан, $6,1 \pm 0,4$ % га, АДФ/О қиймати $7,7 \pm 1,0$ % га ортишига сабаб бўлди. Демак, экдистерон препарати ўзининг ижобий таъсир кучига эга бўлиб жигар митохондрияларини нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишидаги ўзгаришларга самарали коррекцияловчи таъсир қилди. Унга кўра митохондриялар нафас олишини V_3 ва V_4 ҳолатлардаги кўрсаткичлари, НН, АДФ/О коэффициентлари назорат кўрсаткичига яқинлашди. Аммо бу препарат ЮОРбилан бирга янада самаралироқ таъсирга эга бўлишини кўришимиз мумкин. Бизнинг олган ушбу натижаларимиз оғир металл тузлари хужайранинг биоэнергетик метаболизмига таъсири тўғрисидаги анъанавий тушунчаларимизни кенгайтиради.

“Постнатал онтогенезда каламушларнинг ичак энзимлари, энергия алмашинувига кўрғошин ионини таъсири ва уни коррекциялаш” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

ХУЛОСАЛАР

1. Организмга кўрғошин хлорид тузининг таъсири (1,0 ва 5,0 мг/кг тана массаси) натижасида ўсаётган, вояга етган ва қари каламушларнинг тана ва ингичка ичак массалари камаяди. Тана ва ингичка ичак массаларининг ушбу камайиши токсикантнинг дозасини ошишига боғлиқдир, бу эса организмда умумий гидролитик потенциални камайишидан далолат беради.

2. Организм кўрғошин хлорид тузи билан заҳарланишида энтероцитлар апикал мембранаси билан боғлиқ карбогидразаларининг фаоллиги ингибирланади ва барча дисахаридазаларнинг фаоллиги проксимал бўлимлардан дистал бўлимларга силжийди. Захира вазифасини ўтайдиган дистал бўлимига дисахаридазаларнинг фаоллигини кўчиши ичак мукозасининг функционал жихатдан зарарланганлигини билдиради.

3. Кўрғошинли интоксикация натижасида ингичка ичак мембранаси билан боғлиқ бўлган гидролазаларнинг фаоллигига репрессив таъсири ёшга ва дозага боғлиқ бўлиб, қари ва вояга етганларга нисбатан ўсаётган каламушларда кучлироқ намоён бўлади.

4. Ўсимлик фаол моддаларидан экдистерон ва полипренол кўрғошин хлориднинг каламушларга таъсири натижасида келиб чиққан ингичка ичак гидролазаларининг дисфункциясини коррекция қилади. Ушбу моддалар ингичка ичакдаги мембранавий бузилишларни олдини олади ҳамда мембраналарда ЛПО жараёнларини ингибирланишига олиб келади.

5. Кўрғошин хлорид интоксикациясида энтерал сахараза репрессиясини юқори оксилли рационни экдистерон билан коррекциялаш фитоэкдистероиднинг алоҳида таъсирига нисбатан самарали бўлади.

6. Кўрғошин ионлари *in vivo* шароитда хужайралар энергия алмашинуви тизимига салбий таъсир қилади. Организмнинг кўрғошин интоксикациясида (5,0 мг/кг) митохондриялар нафас олиши V_3 , V_4 ҳолатларида $19,4 \pm 1,1\%$ ва $46,9 \pm 2,3\%$ га ошади, нафас назорати, АДФ/О коэффициенти $20,3 \pm 1,5\%$ ва $33,3 \pm 1,8\%$ га камади. Кўрғошин билан захарланган лаборатория ҳайвонлари экдистерон, ҳамда экдистерон ва ЮОР билан фармакотерапия қилинганда хужайрада энергия алмашинуви қайта тикланиши билан изоҳланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.В.38.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ МИКРОБИОЛОГИИ
И НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

КАРИМОВА ПРОДАХОН ИБРОХИМЖОНОВНА

**ВЛИЯНИЕ ИОНОВ СВИНЦА НА КИШЕЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ,
ОБМЕН ЭНЕРГИИ КРЫС В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ И ИХ
КОРРЕКЦИЯ**

03.00.08-Физиология человека и животных

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

Ташкент - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/B95.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (info@microbio.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель:

Алматов Карим Тажибаевич

доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: Асроров Музаффар Исламович

доктор биологических наук, профессор

Шахмурова Гулнора Абдуллаевна

доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: Самаркандский Государственный университет

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.B.38.01 при Институте Микробиологии и Национальном университете Узбекистана (Адрес: 100128, г. Ташкент, Шайхонтохурский район, ул. А. Кадырий 76, конференц-зал Института микробиологии. Тел.: (+99871) 241-92-28, (+99871) 241-71-98, факс: (+99871) 241-92-71, e-mail: info@microbio.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института микробиологии (зарегистровано под № ____). Адрес: 100128, г. Ташкент, Шайхонтохурский район, ул. А.Кадырий 76, Административное здание Института микробиологии, 5-й этаж, библиотека Института микробиологии. Тел.: (+99871) 241-92-28, (+99871)241-71-98.

Автореферат диссертации разослан: «__» _____ 2018 г.
(реестр протокола рассылки № «__» от _____ 2018).

Арипов Тахир Фатихович

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., профессор, академик АН РУз

Жураева Рохила Назаровна

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, к.б.н.

Рахимова Тура Узоковна

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день профилактика и поиск мер лечения патологических состояний, возникающих в пищеварительной системе в результате распространения солей тяжёлых металлов является одной из актуальных проблем в мире. Согласно проводимым исследованиям, выделение свинца в окружающую среду, в качестве техногенного металла, ежегодно увеличивается. Известно, что пищеварительная система, являясь первоначальным связывающим звеном между окружающей средой и организмом приводит к состоянию сатурнизма. Среди лекарственных веществ, используемых в медицине велико значение растительных соединений, которые характеризуются высокой физиологической активностью и фармакологическим влиянием.

В исследованиях, проведённых в крупных научно-исследовательских центрах мира, особое внимание уделяется действию свинца на организм и лечению сатурнизма. В частности, биологически активные соединения растительного происхождения являются эффективными фармакологическими препаратами при лечении свинцовой интоксикации. В этом отношении фармакологические препараты обладают антитоксическим свойством, основанном на облегченном действии на орган мишени, нормализации синтеза сукцината, глутамата, НАДН-оксидаз, усилении белкового синтеза. Поэтому, лечение и профилактика заболеваний пищеварительной системы, определение влияния хлорида свинца на мембранные процессы, а также коррекция функциональных изменений растительными биологическими веществами являются актуальными задачами.

В результате увеличения солей тяжелых металлов в окружающей среде нашей Республики, уделяется огромное внимание на выделение из местных растений и создание эффективных антитоксических препаратов на их основе, при ряде дисфункций в пищеварительной системе и применения их в практику. В этом отношении достигаются определенные результаты по созданию новых лекарственных препаратов по отношению болезням, выделению природных соединений и определение механизмов их влияние на организм. В Стратегии действий по дальнейшему развитию республики Узбекистан «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, а также улучшение предоставления доступных и высококачественных лекарств населению и поставщикам медицинских услуг» подчеркнуты основные задачи. При выполнении данных задач, в частности, при пищеварительной недостаточности в условиях сатурнизма создание новых модулирующих иммуностимуляторов на основе фармакологических препаратов местного происхождения имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О стратегии дальнейшего развития

Республики Узбекистан» № УК-4947, Постановлением Президента Республики Узбекистан от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» № ПП-3489, Постановлением Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» ПП-3532, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В ведущих научных центрах мира ведутся исследования по изучению патологических состояний, связанных с процессами энергетического обмена в пищеварительной системе и кишечных энтероцитах, возникающих в результате распространения солей свинца в окружающую среду (Aliakbar, Abdolreza, 2013; Miransari, 2016). В последние годы ощутимые успехи были достигнуты в исследованиях по изучению механизма влияния свинца на клетки-энтероциты и лечения в исследованиях.

В странах СНГ (Новикова и др., 2013; Кошкина и др., 2013), ведут научные исследования, связанные с влиянием свинца на живой организм. Однако, ряд вопросов связанных с лечением изменений пищеварительного тракта в результате свинцовой интоксикации остаются нерешенными.

В нашей республике исследованы нарушения ферментативного обмена поджелудочной железы тяжелым металлом кадмием под руководством проф. Л.С. Кучкаровой (2010г). Под руководством проф. Б.А. Садыкова (2011г) исследованы коррекция фитоэкдистероидами изменений гидролитических ферментативных активностей, участвующих в начальной и конечной стадии пищеварения под воздействием свинца, кадмия и мышьяка у крыс в период молочного кормления. В мире разработка современных подходов лечения свинцовой интоксикации, рационального лечения нарушений пищеварительной системы и создание перспективных препаратов нового поколения имеет научно-практическое значение.

Связь исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных проектов Института Биофизики и биохимии: ФА-ФЗ-Т145 «Формирование составных и функциональных систем организма при экстремальных условиях окружающей среды» (2007-2011 гг), совместно с Институтом химии растительных веществ ФА-А12-Т124 «Гериатрическая практика переработки фитопрепаратов в неблагоприятных экологических условиях» (2007-2011 гг.) Ф-5-03 «Индивидуальная эволюция экосистемы желудочно-кишечного тракта и экологически загрязненная пища» (2011-2015 гг.) кафедры Физиологии человека и животных Биологического факультета НУУз.

Целью исследований являлось определение активности гидролаз тонкого кишечника и влияния хлорида свинца на мембранные процессы в течение постнатального онтогенеза, а также коррекция функциональных изменений активными веществами растительного происхождения

Задачи исследования:

определить влияние хлорида свинца на массу тела и тонкой кишки растущих, взрослых и старых крыс;

определить влияние хлорида свинца на нормальное распределение карбогидраз тонкой кишки;

изучить гидролитические реакции тонкой кишки в результате интоксикации хлоридом свинца в зависимости от возраста и дозы;

определить влияние хлорида свинца на активность гидролазы тонкой кишки и мембранные процессы с помощью коррекции экдистероном и полипренолом;

отобрать высокоэффективный препарат растительного происхождения для коррекции;

изучить влияние ионов свинца на систему энергетического обмена клеток и фармакотерапия возникших изменений экдистероном и высокобелковым рационом.

Объект исследования. В качестве объекта исследования были выбраны крысы, масса тела и тонкой кишки, сатурнизм, интоксикация, активность гидролаз, ПОЛ, энергетический обмен, экдистерон и полипренол растительного происхождения.

Предмет исследования – физиологические и биохимические показатели, использованные для оценки целесообразности применения экдистерона, полипренола и высоко белкового рациона в условиях свинцовой интоксикации.

Методы исследования. При проведении исследований были использованы современные методы: дифференциальное центрифугирование, спектрофотометрия, полярография и биохимические методы. Все экспериментальные данные собраны и обработаны с помощью программного обеспечения Excel (2016г).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определена дисфункция мембраносвязанных гидролаз в зависимости от возраста и дозы в различных возрастных периодах постнатального онтогенеза при свинцовом отравлении организма;

обосновано корригирующее влияние экдистерона и полипренола на активность кишечных гидролитических ферментов в условиях свинцовой интоксикации;

впервые оценено корригирующее влияние экдистерона и полипренола на изменение энергетического обмена при интоксикации токсикантом;

доказано, что корригирующее влияние экдистерона на основе высоко белкового рациона на сахарозную репрессию, вызванную свинцом было более эффективным.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: выявлены мембраноактивные свойства экдистерона и полипренола, обладающие антитоксической активностью в условиях свинцового стресса; научно доказано создание новых антитоксических препаратов из биологически активных веществ, корригирующих мембранные нарушения в тонкой кишке при сатурнизме.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физиолого-биохимических методов исследований. Разница между средними значениями контроля и опыта вычислена по t-тесту Стьюдента и статистическая достоверность разницы значений выражалась при $P < 0,05$. Подтверждение полученных результатов объясняется их обсуждением на Международных и республиканских конференциях, опубликованием результатов в рецензируемых научных изданиях.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научное значение результатов исследований обусловлено внесением ясности в активность гидролаз тонкой кишки в условиях интоксикации свинцом и ухудшением состояния мембраны энтероцитов и механизмом их коррекции антитоксическими соединениями. Предлагаемые механизмы направлены на пополнение существующей информации об изменениях на мембранном уровне и механизмах воздействия биологически активных веществ при патологии.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что используемые подходы, методы и механизмы являются основой для идентификации новых антитоксических соединений для производства лекарств. В настоящее время роль фитоэкдистероидов в формировании иммунного ответа патологического процесса, возникающего в организме в состоянии сатурнизма ещё до конца не выяснена. Модуляция недостаточности пищеварения в состоянии сатурнизма с помощью фармакологических препаратов, получаемых из местных растений является важной основой для создания новых иммуностимуляторов. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы при создании учебников, учебных пособий для студентов вузов по предметам возрастная физиология, физиология человека и животных, биохимия.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по нарушению активности гидролаз и мембран тонкой кишки полученных при свинцовой интоксикации и их коррекция растительными веществами:

охарактеризованы свойства мегапор, расположенных в митохондриальной мембране в условиях *in vitro* и обнаружено, что экдистерон в малых концентрациях ингибирует митохондриальные мегапоры (ФА-Ф5-Т084 «Характеристика влияния биорегуляторов ионного транспорта и метаболических процессов митохондрий в норме и патологии», справка ФТА-4/1255-756- от 27 марта 2018 года Академии наук Республики

Узбекистан). В результате эрдистерон позволил стабилизироваться функциональные параметры митохондрий в небольших концентрациях.

на основе коррекции полипренолом некоторых нарушений пищеварительной системы в условиях свинцовой интоксикации выяснено, что использование антиоксидантной активности полипренола даёт основание для разработки гетероциклических соединений нового поколения (ФА-Ф7-Т204 «Теоретические проблемы образования ассиметрических центров в молекулах биологически активных гетероциклических соединений»), справка ФТА-4/1255-1197- от 8 мая 2018 года Академии наук Республики Узбекистан). В результате это привело к созданию перспективных лекарственных средств защиты для лечения патологических изменений, связанных сатурнизмом.

результаты по изменениям, наблюдаемых при интоксикации и их устойчивость, тип ферментов и механизм действия на разные отделы кишечника были использованы в научных исследованиях компании VetVittles (США) (справка от 20 марта 2018 года). В результате, имеет место возможность профилактики негативных сдвигов механизмов полостного и мембранного гидролиза питательных веществ и энергетических процессов в энтероцитах тонкой кишки.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований прошли апробацию в 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная состоит из введения, 3 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем 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 республики, 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 «**Пищевая система и влияние свинца на организм**» приведены данные о негативном влиянии ионов свинца на

систему органов живых организмов, обобщен анализ существующих данных о причинах и последствиях лечебных свойств фитоэкдистероидов.

Во второй главе диссертации **«Создание модели свинцовой интоксикации, определение ферментативной активности и процессов энергетического обмена в клетке»** описаны биохимические методы, широко используемые при выполнении исследований в современной биофизике и физиологии: дифференциальное центрифугирование, спектрофотометрия, полярография.

Опыты проводили на беспородных (80-85 г; 200-220 г; 360-390 г) растущих (1,5 мес.), взрослых (6 мес.) и старых (24-месячных) крысах, выкормленных в стандартной диете вивария. Опыты проводили в три этапа. На первом этапе трем возрастным представителям в течение 10 дней соль хлорида свинца ($PbCl_2 \cdot 2,5 H_2O$) была введена перорально по 1,0 мг/кг и 5,0 мг/кг. На втором этапе трем возрастным крысам первой опытной группы было введено 5,0 мг/кг хлорида свинца, крысам 2-опытной группы -5,0 мг/кг хлорида свинца и 5,0 мг/кг экдистерона и крысам 3-опытной группы -5,0 мг/кг хлорида свинца и 5,0 мг/кг полипренола. На третьем этапе опытов были выбраны только взрослые крысы, где в сутки 1 раз в течение 10 дней крысам 1-опытной группы было введено 5,0 мг/кг хлорида свинца, 2-опытной группы 5,0 мг/кг хлорида свинца и 5,0 мг/кг экдистерона, 3-опытной группы -5,0 мг/кг хлорида свинца, 5,0 мг/кг экдистерона и вещества высокобелкового рациона.

В третьей главе диссертации **«Влияние хлорида свинца на процесс пищеварения в постнатальном онтогенезе и его коррекция»** исследовано влияние хлорида свинца на пищеварительные ферменты растущих, взрослых и старых крыс и морфометрические показатели органов, влияние хлорида свинца на пищеварительные процессы, топографию ферментов тонкой кишки. Осуществлена коррекция влияния хлорида свинца на морфометрические показатели тонкой кишки, энзимы и митохондрии в постнатальном онтогенезе.

Влияние хлорида свинца на пищеварительные ферменты и морфометрические показатели органов крыс различных возрастов. В исследованиях при пероральном введении хлорида свинца 1,0 мг/кг и 5,0 мг/кг растущим, взрослым и старым крысам установлено, что под влиянием токсиканта масса тела и тонкой кишки животных дозозависимо отстают от роста и развития. Масса тела растущих крыс изначально в контрольных группах составляла в среднем $85,0 \pm 5,9$ г, у взрослых крыс $210,0 \pm 14,7$ г и старых крыс $380,2 \pm 6,6$ г. После влияния токсиканта в первом опыте (1,0 мг/кг $PbCl_2$) масса тела растущих животных составляла $65,3 \pm 3,9$ г, у взрослых $187,1 \pm 11,2$ г и у старых крыс $302,0 \pm 18,1$ г, у крыс во 2 опытной (5,0 мг/кг $PbCl_2$) группы масса тела растущих крыс была $58,6 \pm 4,6$ г, у взрослых крыс $180,2 \pm 13,2$ г и у старых крыс $315,3 \pm 22,4$ г. В массе тонкой кишки

животных тоже наблюдалось отставание. В контрольной группе она у растущих крыс составляла $3,9 \pm 0,2$ г, у взрослых крыс $4,22 \pm 0,2$ г и у старых $5,8 \pm 0,3$ г, после десятидневного влияния токсиканта у животных первой опытной группы ($1,0$ мг/кг $PbCl_2$) кишечная масса растущих животных была $2,8 \pm 0,1$ г, у зрелых $3,6 \pm 0,2$ г и у старых крыс $5,0 \pm 0,2$ г, у животных 2 опытной группы ($5,0$ мг/кг $PbCl_2$) у растущих крыс $2,2 \pm 0,1$ г, у взрослых крыс $3,2 \pm 0,2$ г и у старых крыс- $4,2 \pm 0,2$ г. В опытах при исследовании специфической активности α -амилазы поджелудочной железы, которая принимает участие на начальной стадии переваривания углеводов было зарегистрировано снижение уровня ферментативной активности у растущих крыс на $23,4\%$, у взрослых на $19,1\%$ и у старых животных на $17,0\%$. Следовательно, гипофункция активности фермента, участвующего на начальной стадии пищеварения углеводов может оказать свое негативное влияние на последующие этапы.

Влияние хлорида свинца на процесс пищеварения. Свинец оказывает свое негативное влияние на распределение кишечных гидролаз по проксимо-дистальному градиенту. Сначала, при исследовании гидролазной активности по проксимо-дистальному градиенту тонкой кишки при низких ($1,0$ мг/кг) и высоких дозах ($5,0$ мг/кг) хлорида свинца у растущих, взрослых и старых крыс, определено, что снижение ферментной активности больше всего приходится на начальные дуоденальные и проксимальные отделы кишки, а к последнему дистальному отделу почти мало изменяется. Это снижение осуществлялось в зависимости от дозы оказываемого раздражителя и возраста животных. Больше всего подвергаются раздражению растущие крысы. Вначале было исследовано влияние низкой дозы ($1,0$ мг/кг) хлорида свинца на активность фермента лактазы по проксимо-дистальному градиенту тонкой кишки у растущих крыс. Поэтому, активность лактазы по кишечному градиенту снижается в дуоденальном отделе на $37,5\%$, проксимальном отделе на $28,6\%$, медиальном отделе на $27,3\%$ и дистальном отделе на $11,2\%$. При повышении дозы токсиканта ($5,0$ мг/кг) активность фермента подвергается следующим изменением, в дуоденальном участке активность лактазы снижается на 60% , проксимальном участке на $53,1\%$, в медиальном участке на $41,9\%$ и в дистальном участке на $19,5\%$. Это означает, что ионы свинца послужили причиной снижения активности кишечной лактазы у растущих крыс по проксимо-дистальному градиенту. Эти изменения снижались в зависимости от дозы токсиканта. Когда доза раздражителя была увеличена до $5,0$ мг/кг, активность фермента в начале кишечника была более выраженной, тогда как в конечном дистальном участке показатель был близок к контролю. Это означает, что активность ферментов более вероятно влияет на дуоденальную область кишки, в зависимости от дозировки токсиканта (рис. 1А). В экспериментах на взрослых крысах фермент лактазы претерпел следующие изменения в тонком кишечнике под влиянием низких

доз (1,0 мг/кг) хлорида свинца. Согласно этому, в дуоденальной области тонкой кишки активность лактазы составляла 27,1%, проксимальной и медиальной областях она уменьшилась на 17,8%. Отмечено, что активность фермента близка к контрольному показателю при переходе в дистальную область (рис. 1Б).

В опытах у старых крыс также зарегистрировали следующие изменения. В результате влияния низкой дозы хлорида свинца (1,0 мг/кг) активность фермента лактазы в дуоденальном участке тонкого кишечника уменьшилась на 14,3%, в проксимальной области на 9,4% и на 8,2% в дистальной области, что близко к контролю. При высокой дозе хлорида свинца (5,0 мг/кг) активность фермента лактазы в дуоденальной области тонкой кишки у старых крыс уменьшилась на 28,6%, в проксимальной на 18,7% и в медиальной части на 12,7%, а в дистальной области была близкой к контрольному показателю (рис. 1В).

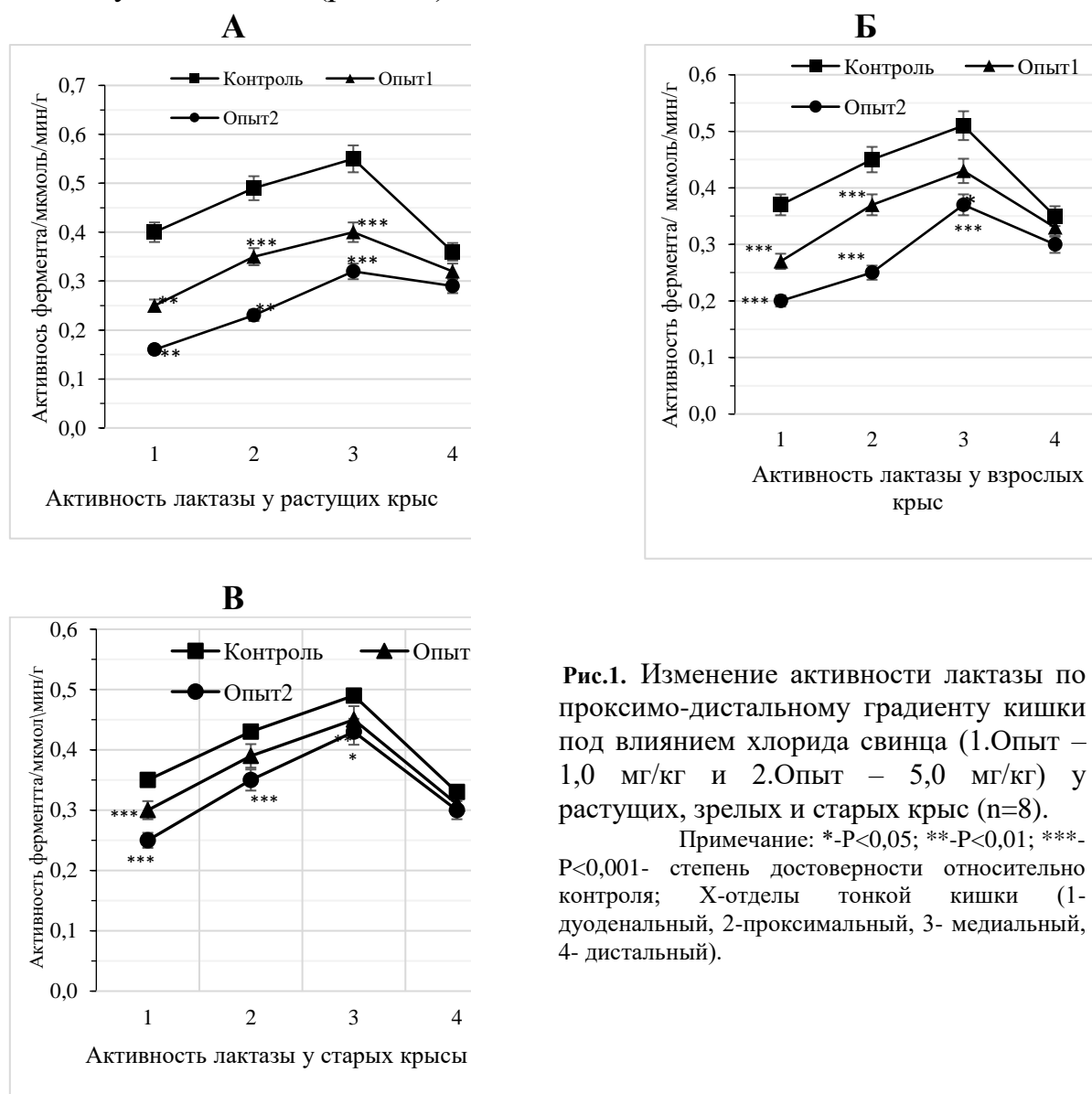


Рис.1. Изменение активности лактазы по проксимо-дистальному градиенту кишки под влиянием хлорида свинца (1.Опыт – 1,0 мг/кг и 2.Опыт – 5,0 мг/кг) у растущих, зрелых и старых крыс (n=8).

Примечание: *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001- степень достоверности относительно контроля; X-отделы тонкой кишки (1-дуоденальный, 2-проксимальный, 3- медиальный, 4- дистальный).

В следующей серии экспериментов была исследована активность

фермента сахаразы. Под влиянием низкой дозы хлорида свинца (1,0 мг / кг) активность фермента сахаразы в тонком кишечнике уменьшалась на 42,5% в дуоденальной области, на 51,8% - в проксимальной и на 26,0% - в медиальной области, ближе к дистальному она приближалась к контрольному показателю 6,1%. При высокой дозе токсиканта (5,0 мг/кг) снижение активности сахаразы в дуоденальном участке на 66,7%, в проксимальной области на 67,9% в медиальной области на 42,0% в дистальной области на 18,2%.

В экспериментах у взрослых крыс под влиянием низкой дозы свинца (1,0 мг/кг) наблюдается репрессия в активности фермента сахаразы на 43,2% в дуоденальной области, в проксимальной области на 38,9% и в медиальной области на 36,1%, и по мере приближения к дистальной области активность фермента повышалась. Активность фермента сахаразы в дуоденальной области тонкой кишки составляла 61,4%, проксимальной области - 58,3%, медиальной области - 42,7%, а в дистальной области наблюдалось снижение активности на 8,4% у взрослых крыс при введении высокой дозы хлорида свинца (5,0 мг/кг).

В исследованиях, проведенных на старых крысах активность фермента своеобразно изменялась по проксимально-дистальному градиенту кишечника. В экспериментах при введении низкой дозы хлорида свинца (1,0 мг/кг) активность фермента сахаразы в дуоденальной области составляла 20,9%, в проксимальной области - 20,5%, а в медиальной и дистальной областях активность фермента приближалась к контролю. В результате применения высокой дозы свинца (5,0 мг/кг) активность фермента сахаразы уменьшалась на 37,5% в дуоденальной области, на 27,3% - в проксимальной области, на 15,0% - в медиальной области и на 7,2% в дистальной области.

При изучении активности мальтазы и трегалазы выявлено уменьшение активности ферментов в зависимости от дозы токсиканта и возраста животных вдоль проксимально-дистального градиента кишечника. В то же время наибольшее снижение наблюдалось в начальной части кишечника, а в последней дистальной части почти не изменялась. Среди растущих животных наблюдались большие изменения.

Коррекция влияния хлорида свинца на массу тела, тонкого кишечника, гидролаз кишечника и обмен энергии в клетке при постнатальном онтогенезе. Эксперименты были направлены на проблемы коррекции и в целях восстановления глубоко пораженных частей под влиянием хлорида свинца с помощью эрдистерона и полипренола растительного лекарственного средства и высокобелкового рациона. При составлении диеты с высоким содержанием белка количество жира и углеводов в пище было уменьшено. Экспериментальные животные, подверженные интоксикантам были разделены на три группы: первой экспериментальной группе были даны хлорид свинца и эрдистерон, вторая экспериментальная группа получала хлорид свинца, полипренол и третья группа эрдистерон и диету с высоким содержанием белка. С использованием эрдистерона,

полипrenoла и высоким содержанием белка морфометрические параметры животных восстанавливались. По сравнению с полипrenoлом, экдистерон обладал высоким корреляционным эффектом и был более эффективен, чем высокобелковый рацион диеты. Данный этап собственных опытов был направлен на проблемы коррекции глубоко изменившихся частей под влиянием хлорида свинца такими растительными препаратами как экдистерон, полипrenoл и рационом с высоким содержанием белка. У растущих крыс под влиянием хлорида свинца активность фермента лактазы снижалась на 45,7%, при коррекции экдистероном регистрировалось повышение на 13,2% и с помощью полипrenoла на 4,3%. У взрослых крыс под влиянием токсиканта активность лактазы снижалась на 31,0%, с помощью экдистерона- увеличилась на 11,9%, с помощью полипrenoла на 7,1%. У старых крыс под влиянием свинца активность лактазы снижалась на 14,7%, с помощью экдистерона увеличивалась на 7,3% и с помощью полипrenoла на 2,5% (Рис 2А).

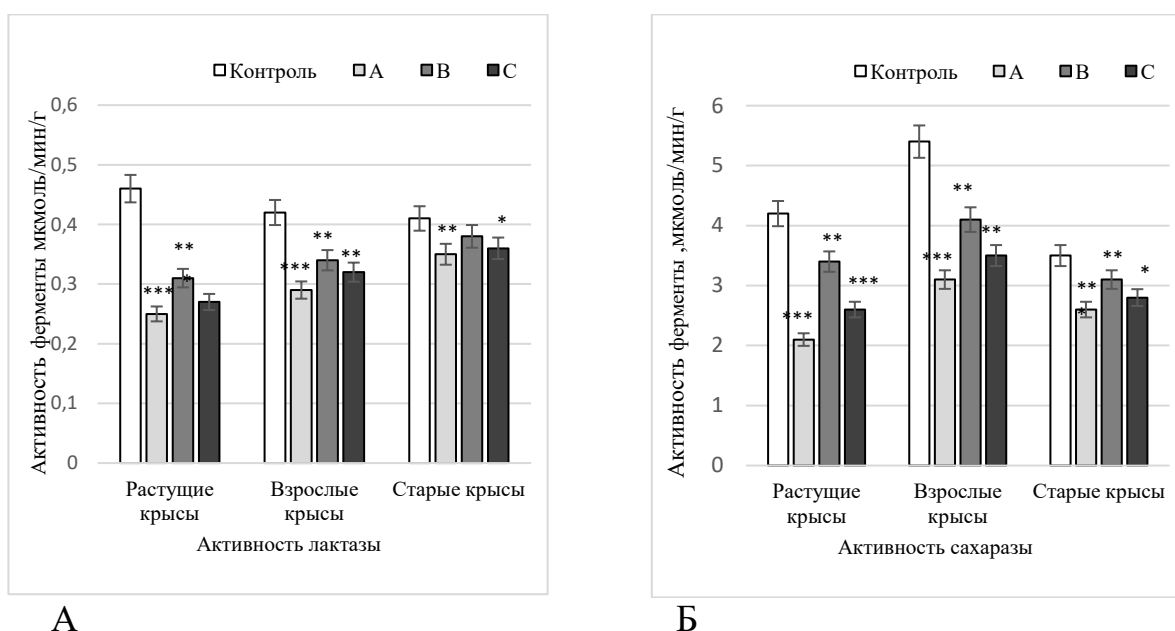


Рис.2. А-РbCl₂ (5,0 мг/кг), В- РbCl₂ (5,0 мг/кг)+экдистерон (5,0 мг/кг), С- РbCl₂ (5,0 мг/кг)+полипrenoл (5,0 мг/кг), активность лактазы и сахаразы тонкой кишки в результате влияния хлорида свинца. (n=8). Степень достоверности по сравнению с контролем * - P<0,05; ** - P<0,01; *** P<0,001.

Активность сахаразы у растущих крыс под влиянием свинца снижалась на 50,3% и увеличилась с помощью экдистерона на 30,9%, с помощью полипrenoла на 11,9%. В данном опыте со взрослыми крысами под влиянием токсиканта активность сахаразы снижалась на 42,6%, с помощью экдистерона активность увеличивалась на 18,5% с помощью полипrenoла на 7,4%. У старых крыс под влиянием свинца активность сахаразы снижалась на 25,8%, а с помощью экдистерона активность увеличивалась на 14,3%, с помощью полипrenoла -на 4,1% (Рис 2Б).

Под влиянием свинца активность фермента мальтазы у растущих крыс снижалась, а с помощью экдистерона увеличивалась на 21,2%, с помощью полипrenoла на 7,7 % У взрослых крыс под влиянием токсиканта активность

мальтазы снижалась на 40,1%, с помощью эрдистерона увеличивалась на 13,8%, полипренола на 6,2%. У старых крыс под влиянием токсиканта активность мальтазы снижалась на 47,0%, под влиянием эрдистерона -на 13,4%, полипренола - на 7,3% (Рис. 3А).

Под влиянием свинца активность фермента трегалазы у растущих крыс снижалась, с помощью эрдистерона увеличивалась на 28,0%, полипренола -на 6,0 %. У взрослых крыс с помощью эрдистерона активность фермента увеличивалась на 18,2%, с помощью полипренола на 7,0 %, у старых крыс под влиянием эрдистерона на 29,1 %, с помощью полипренола - на 7,3% (Рис. 3Б).

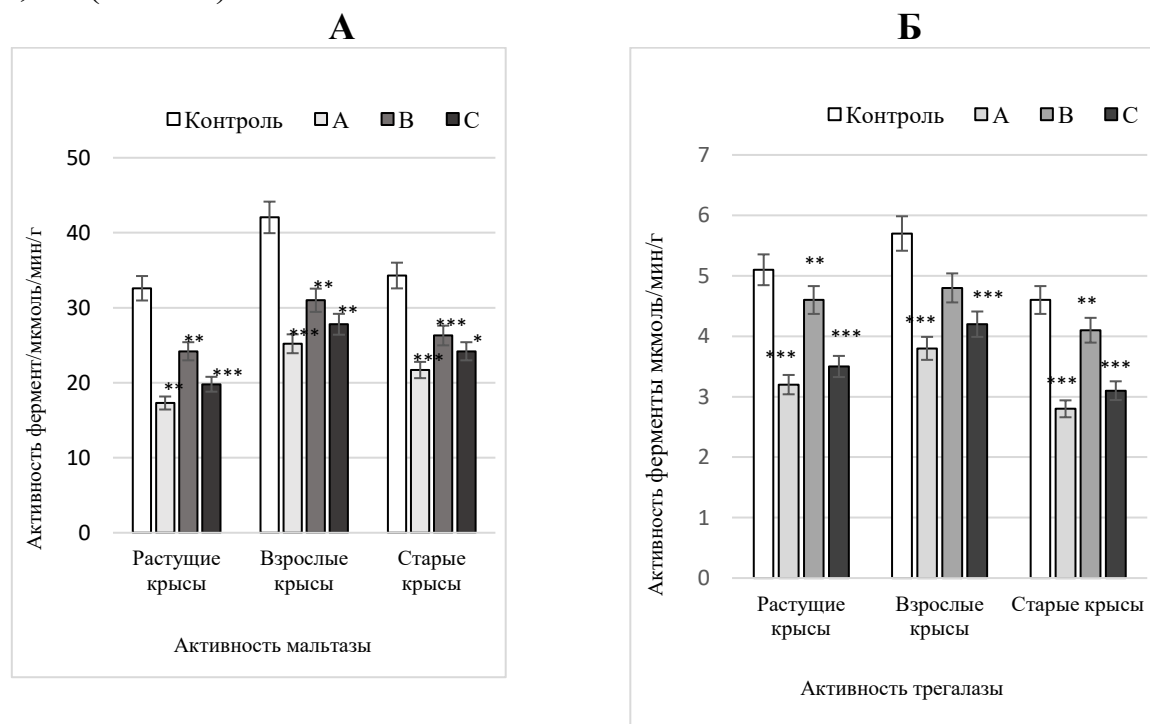


Рис.3. А- PbCl₂ (5,0 мг/кг), В- PbCl₂ (5,0 мг/кг)+эрдистерон (5,0 мг/кг), С- PbCl₂ (5,0 мг/кг)+полипренол (5,0 мг/кг), активность мальтазы и трегалазы тонкой кишки в результате влияния хлорида свинца. (n=8). Степень достоверности по сравнению с контролем * - P<0,05; ** - P<0,01; *** P<0,001

В опытах, проведённых с щелочной фосфатазой под влиянием свинца активность фермента у растущих крыс снижалась, с помощью эрдистерона увеличивалась почти на 18,1%, с помощью полипренола - на 5,3 %, у взрослых крыс активность щелочной фосфатазы увеличивалась 14%, с помощью полипренола на 2,2%, у старых крыс под влиянием эрдистерона - на 14,0%, с помощью полипренола -на 2,0% (Рис. 4А).

На практике проверена активность протеазы кишечника у животных на которых действовали свинцом, при этом наблюдалась репрессия активности протеаз кишечника у растущих особей на 47,6%, у взрослых на 34,0%, у старых на 29,8%. У крыс, получавших эрдистерон, активность ферментов приближалась к контролю ближе, чем у крыс получавших полипренол. Ниже перечисленные сведения свидетельствуют о том, что ионы свинца понижают активность гидролаз в слизистой оболочке кишечника и, что в основе этих снижений лежат сложные физиологические механизмы.

Для понимания механизма таких изменений были изучены процессы диальдегида малония в митохондриях энтероцитов тонкой кишки. Установлено, что в энтероцитных клетках свинец увеличивает количество диальдегида малония у растущих крыс на 59,0%, у взрослых - на 34,2%, у старых на 39,1%. В варианте с экдистероном наблюдалось снижение МДА у растущих крыс на 11%, у взрослых на 5,3%, у старых- на 10,2%, а в варианте полипrenoлом на 18,2% у растущих, у взрослых -на15,4%, у старых -на 17,1% (Рис. 4Б).

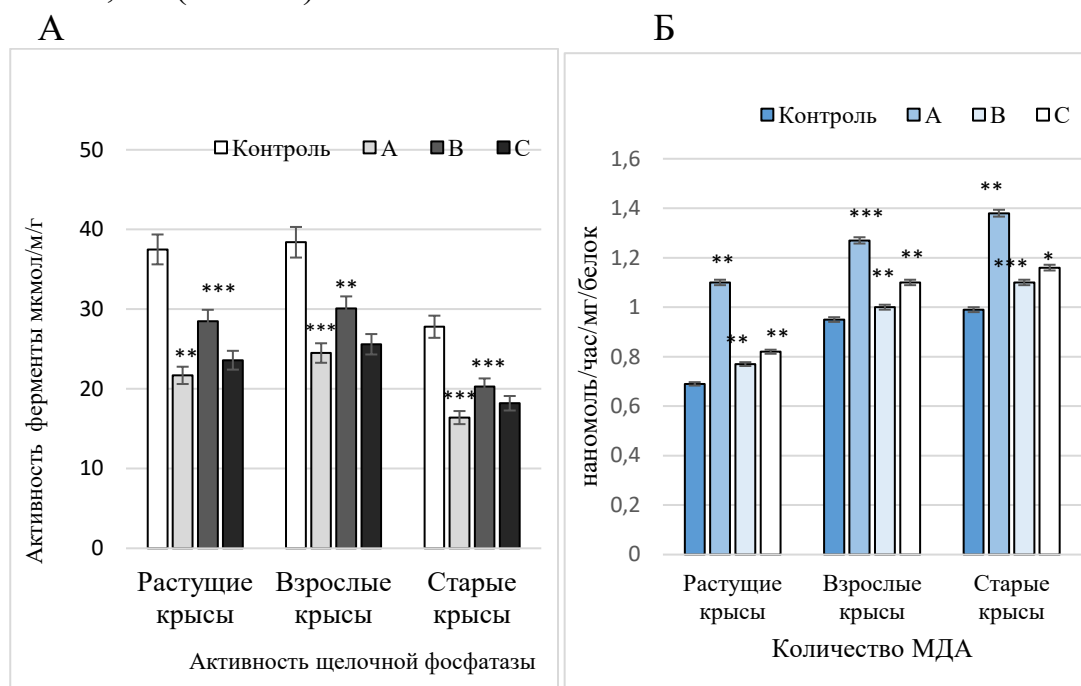


Рис.4. А-РbCl₂ (5,0 мг/кг), В- РbCl₂ (5,0 мг/кг)+экдистерон (5,0 мг/кг), С- РbCl₂ (5,0 мг/кг)+полипrenoла (5,0 мг/кг), активность щелочной фосфатазы и количество МДА процессы в митохондриях энтероцитов тонкой кишки в результате влияния хлорида свинца на крыс (n=8). * - Степень достоверности по сравнению с контролем P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в процессе свинцовой интоксикации при восстановлении активности кишечных карбогидраз из корригирующих веществ экдистерон оказал более сильное эффективное влияние, чем полипrenoл.

В последующих экспериментах был взят только экдистерон и в качестве добавки использовали рацион с высоким содержанием белка. Подопытных животных разделяли на четыре группы: контроль, первая опытная (5,0 мг/кг хлорида свинца); вторая опытная (5,0 мг/кг хлорида свинца+5,0 мг/кг препарат Экдистерон); третья опытная (5,0 мг/кг хлорид свинца+5,0 мг/кг препарат Экдистерон + рацион с высоким содержанием белка). При изучении средней активности кишечной – фермента сахаразы по всей длине тонкой кишки у растущих крыс первой опытной группее активность снижалась на 50,0%, у животных второй опытной группы на 19,3%. В третьей опытной группе активность сахаразы была ближе к контролю. Исследования, проведённые над взрослыми крысами показали, что средняя активность фермента сахаразы по всему просвету тонкой кишки

у животных первой опытной группы снижалась на 44,2%, у животных 2 опытной группы на 24,6% и у животных 3 опытной группы на 18,1%. У старых крыс средняя активность фермента сахаразы по всему просвету тонкой кишки подвергалась следующим изменениям: у животных первой опытной группы она снизилась на 25,8%, у животных 2 опытной группы на 11,5% и у животных 3 опытной группы активность фермента сахаразы была почти близка к контролю (Рис. 5).

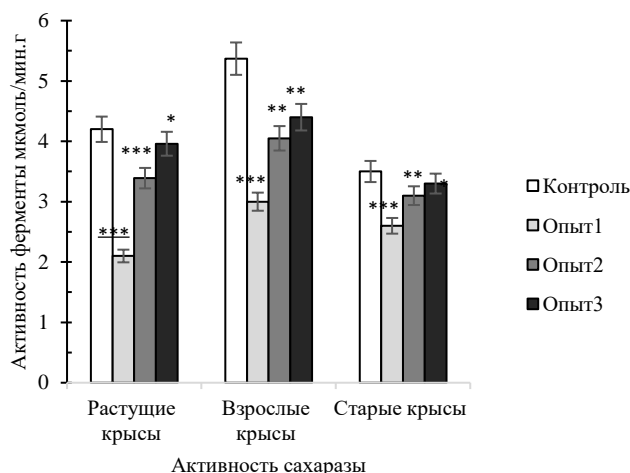


Рис.5. Опыт 1- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг), Опыт 2- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг)+экдистерон (5,0 мг/кг), Опыт 3- $PbCl_2$ (5,0 мг/кг) + экдистерон+рацион с высоким содержанием белка (5,0 мг/кг), активность сахаразы по проксимо-дистальному градиенту в результате влияния хлорида свинца. (n=8). * Степень достоверности по сравнению с контролем $P<0,05$;**- $P<0,01$;-***- $P<0,001$.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что под влиянием токсиканта активность кишечных карбогидраз снижается. При этом, в основном, больше изменений наблюдалось у растущих крыс, препарат экдистерон оказал на них влияние в качестве лекарственного средства. Однако, лекарственный эффект экдистерона был намного эффективнее под влиянием рациона с высоким содержанием белков.

С целью коррекции изменений, возникавших под влиянием свинца, активность сахаразы по проксимо-дистальному градиенту тонкой кишки изучалась под влиянием экдистерона и рациона с высоким содержанием белков.

Данный эксперимент был проведён и на взрослых крысах. Активность фермента сахаразы по проксимо-дистальному градиенту тонкой кишки также подвергалась своеобразным изменениям. У животных первой опытной группы активность фермента снижалась в дуоденальной, проксимальной, медиальной и дистальной частях тонкой кишки на 62,3%, 60,6%, 39,1% и 22,9%, соответственно. У животных второй опытной группы активность фермента снижалась в дуоденальной, проксимальной, медиальной и дистальной частей тонкой кишки на 48,9%, 35,3%, 16,8% и 17,2%, соответственно. У животных третьей опытной группы активность фермента в дуоденальной и проксимальной частях тонкой кишки снижалась на 37,8% и 19,8% соответственно. Однако с переходом на медиальную и дистальную области тонкой кишки активность фермента приближалась к контролю.

Влияние интоксикации свинца на энергетический обмен. При изучении в опытах *in vitro* влияния ионов свинца на дыхание и процессы окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс было

обнаружено, что ионы Pb^{2+} в малых концентрациях повышали значения V_3 и V_4 , показатели дыхания (НН) и коэффициент АДФ/О немного снижались. При увеличении концентрации в среде Pb^{2+} наблюдалось повышенное ингибирование дыхания, например, при повышении до $1 \cdot 10^{-5}$ М, дыхание митохондрий в состоянии V_3 снижалось на 35,2%. Аналогичные изменения параметров дыхания митохондрий отмечались и при состоянии V_4 (13,9 %). При этом коэффициент АДФ/О снижался на 1,24 %, коэффициент НН на 2,78 %. При внесении Pb^{2+} в концентрации $2,0 \cdot 10^{-5}$ М коэффициент НН снижался до 1, т.е. исчезал механизм контроля дыхания и окислительное фосфорилирование полностью расщеплялось. Таким образом, в опытах *in vitro* было показано, что Pb^{2+} который считается тяжелым металлом, воздействует на энергетический обмен в качестве стресс-фактора. Он в малых концентрациях повышает процессы дыхания в метаболических состояниях V_3 и V_4 , а при высоких концентрациях ингибирует эти показатели и сводит их к минимуму, а затем и прекращает процессы окислительного фосфорилирования.

В следующей серии экспериментов *in vivo* была изучена возможность коррекции энергетического обмена в митохондриях печени при интоксикации свинцом, путем введения экдистерона и высоко белкового рациона. При интоксикации свинцом в митохондриях печени крыс скорость дыхания V_3 , при окислении сукцината повышалась на $19,4 \pm 1,1$ % по сравнению с контрольными животными. В этих условиях, скорость дыхания митохондрий в положении V_4 , повышалась на $46,9 \pm 2,3$ % по сравнению к контролем. Следовательно, в условиях интоксикации свинцом скорость дыхания митохондрий печени крыс в состояниях V_3 и V_4 повышалась, а дыхательный контроль (ДК) и коэффициент АДФ/О понижались. Например, ДК митохондрий печени по отношению к контрольной группе снижался на $20,3 \pm 1,5\%$, показатель АДФ/О по отношению к контрольной группе снижался на $33,3 \pm 1,8\%$ (таблица 1).

Таблица 1.

Влияние хлорида свинца и путей коррекции на процессы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени взрослых крыс (*in vivo*)

Показатели	Скорость дыхания, нанограмм атом кислород/ мин мг белка			
	V_3	V_4	НН	АДФ/О
Контрольная группа	$73,12 \pm 2,8$	$19,33 \pm 2,41$	$3,78 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,07$
$PbCl_2$ (II группа)	$87,30 \pm 3,6^*$	$28,40 \pm 1,32^*$	$3,07 \pm 0,18^*$	$1,22 \pm 0,08^*$
$PbCl_2$ +экдистерон, (III группа)	$77,53 \pm 3,2^*$	$23,80 \pm 1,23^*$	$3,26 \pm 0,10^*$	$1,36 \pm 0,06^*$
$PbCl_2$ + экдистерон+ВБР(IV группа)	$75,32 \pm 2,8^*$	$21,24 \pm 1,34^*$	$3,55 \pm 0,13^*$	$1,55 \pm 0,11^*$

Примечание: ИМ: 120 мМ КС1, 5 мМ трис-буфер, 0,8 мМ калий фосфат, 5 мМ сукцинат, рН – 7,1. Добавка: 250 мкМ АДФ, *- $P < 0,05$ - показатель достоверности; n = 4.

Фармакотерапия экдистероном крыс с моделью интоксикации свинцом привела к следующему: дыхание митохондрий печени в группе III в положении V_3 , по сравнению со II группой ингибировалось на $13,3 \pm 0,5$ %.

Дыхание митохондрий печени в положении V₄ в III группе, по сравнению со II группой снижалось на 22,9±1,8 %.

При фармакотерапии экдистероном на фоне свинца дыхательный коэффициент митохондрий печени по сравнению с показателями II группы повышался на 6,1±0,4%, а показатель АДФ/О на 7,7±1,0 %. Следовательно, препарат экдистерон обладает выраженным положительным эффектом и оказывает коррекционное влияние на процессы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс. Согласно этому, показатели дыхания митохондрий в состояниях V₃ и V₄ ДК, коэффициент АДФ/О приближены к показателям нормы. При сочетании экдистерона с высоко белковым рационом были получены ещё более положительные результаты, которые свидетельствуют о стимуляции окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс. Полученные нами результаты расширяют традиционные представления о влиянии солей тяжелых металлов на биоэнергетический метаболизм клетки.

В результате исследований, проведенных по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Влияние ионов свинца на кишечные ферменты, обмен энергии крыс в постнатальном онтогенезе и их коррекция» представлены следующие выводы:

ВЫВОДЫ:

1. В результате влияния хлорида свинца на организм снижались масса тела и тонкой кишки растущих, взрослых и старых крыс. Данное снижение зависит от повышения дозы токсиканта, что свидетельствует о снижении общего гидролитического потенциала организма.
2. При отравлении организма хлоридом свинца ингибируется активность карбогидраз, связанная с апикальной мембраной энтероцитов и активность всех дисахаридов смещается от проксимальных к дистальным отделам. Выполняющих запасающую функцию, что указывает на функциональное нарушение кишечной мукозы.
3. Репрессивное влияние на активность гидролаз, связанных с мембраной тонкой кишки в результате свинцовой интоксикации зависит от возраста и дозы и выражается сильнее у растущих крыс по сравнению с взрослыми и старыми крысами.
4. Активные вещества растений – экдистерон и полипренол корректируют дисфункцию гидролаз тонкой кишки крыс, возникающую в результате влияния хлорида свинца. Данные вещества предотвращают мембранные нарушения в тонкой кишке крыс и приводят к ингибированию процессов ПОЛ мембран.
5. Коррекция репрессии энтеральной сахаразы ВБР с экдистероном при свинцовой интоксикации была эффективнее, чем отдельное влияние фитоэкдистероидов.
6. Ионы свинца отрицательно влияют на систему энергетического обмена клеток в условиях *in vivo*. При свинцовой интоксикации организма (5,0

мг/кг) дыхание митохондрий в V_3 , V_4 увеличивается на $19,4 \pm 1,1\%$ и $46,9 \pm 2,3\%$, дыхательный контроль, коэффициент АДФ/О снижаются на $20,3\%$ и $33,0\%$ соответственно. При фармакотерапии отравленных свинцом лабораторных животных с помощью экистерона и экистерона с ВБР энергетический обмен в клетке восстанавливается.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREE
DSc.27.06.2017.B.38.01 AT INSTITUTE OF MICROBIOLOGY AND
NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KARIMOVA IRADAKHON IBROHIMJONOVNA

**INFLUENCE OF LEAD IONS ON INTESTINAL ENZYMES, ENERGETIC
METABOLISM OF RATS IN THE POSTNATAL ONTOGENESIS AND
THEIR CORRECTION**

03.00.08 – Human and animal physiology

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

Tashkent - 2018

The theme of the doctoral dissertation is registered at the e Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with the number B2017.3.PhD/B95

The doctoral dissertation is carried at the National university of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is preented in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (info@microbio.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientificsupervisor:

Almatov Karim Tajibayevich

doctor of biological sciences, professor

Official opponents:

Asrarov Muzaffar Islamovich

doctor of biological sciences, professor

Shahmurova Gulnora Abdullaevna

doctor of biological sciences, professor

Leading organization:

Samarkand state university

The defense of the dissertation will take place on «__» _____ 2018 ___ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.B.38.01 on award of scientificdegres at the Institute of Microbiology and National University of Uzbekistan (Address: 100128, Tashkent, 7B A.Kadyri str. Conferens hall of the Institute of Microbiology). Phone: (+99871) 241-92-28, (+99871) 241-71-98, Fax: (+99871) 241-92-71.

The dissertation has been registered under the number at the Informational Resource Centre of Institute of Microbiology. Address: 100128, Tashkent, 7B A.Kadyri str. Phone (+99871) 241-71-98, Fax: (+99871) 241-92-71). e-mail: info@microbio.uz).

Abstract of dissertation is distributed on «__» _____ 2018.

(Registry record № _____ datedon «__» _____ 2018.

Aripov Takhir Fatikhovich

Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degres, Doctor of
Biological Science, profeor, academician

Juraeva Rohila Nazarovna

Action Scientific Secretary of the Scientific
Council for awarding of the scientific degrees,
PhD, senior researcher

Rahimova Turahon Uzoqovna

Chairman of the Scientific seminar under
Scientific Council for awarding scientific degrees,
Doctor of Biological Science, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim the research work. Identifying the impact of lead chloride to the activity of hydrolases of rats' small intestine and membrane processes and correlation of functional changes with active substances of plants.

the object of research identifying the impact of lead chloride to the body and small intestine masses of growing, grown and old rats

the scientific novelty of the research is as follows:

the disfunction of hydrolases connected with membrane during the different periods of postnatal ontogenesis in case of poisoning of organism with the lead comparing it by age and dose were identified;

the correctional impact of ekdisterone and polyphenol to the activity of intestine hydrolytic enzymes in case lead intoxication was observed by the researcher;

correctional impact of ekdisterone and HPR to the energy exchange in toxicant intoxication has been evaluated;

increased efficiency on the bases of HPR in correctional impact of saccharose repression caused by ekdisterone substance called by the lead was proved in the research.

Implementation of the research results: On the basis of scientific results on distortion of small intestine hydrolases and membranic disorders in lead intoxication and correction with the help of plant substances results were introduced into:

It is used in describing the properties of megapora situated in the mitochondria membrane in the framework of the fundamental project FA-F5-T084 "Describing the impact of ion transport of mitochondria and norms of methabolic process bioregulator" in the conditions of *in vitro* (reference letter of the Academy of Science of Uzbekistan FTA-4/1255-756 dated March 27, 2018). As a result it gave a chance to ingest mythochondric megapora in inconsiderable concentration of ekdisterone and stabilise functional parameters of mythochondria;

results of the project FA-F7-T204 "Theoretical issues of creating asimmetric centre in the molecule of biologically active heterocyclic compounds" were used in specifying heterocyclic compounds by the correctional properties of distortion in digesting system in case of polyphenol lead intoxication (reference letter of the Academy of Sciences of Uzbekistan FTA-4/1255-1197 dated May 8, 2018). The scientific results gave the opportunity to create the new generation of biologically active heterocyclic compounds using the antitoxic properties of polyphenol substance;

changes observed during the impact of intoxication and type of enzyme specified on different stages of postnatal ontogenesis, as well as mechanisms of impact to the section of intestine are used in purposeful researches of the company VetVittles (the USA) (reference letter of the company VetVittles (the USA) dated March 20, 2018). As a result, there is a possibility of preventing negative changes

in the mechanisms of cavity and membrane hydrolysis of nutrients and energy processes in enterocytes of the small intestine.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists of introduction, three chapters, conclusion, the list of used literature. The volume of dissertation consists of 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I част; I part)

1. Садыков Б.А., Каримова И.И. «Пищеварительная система растущего организма и ее актуальные проблемы». Педиатрия//Тошкент, 2011. - №1-2. С.107. (14.00.00. №16).
2. Садыков Б.А., Каримова И.И. «Гидролиз углеводов в тонкой кишке у растущих, взрослых и старых крыс при хроническом воздействии солью свинца», Ўзбекистон биология журн.//Тошкент, 2012.-№ 2.-С. 9-12. (03.00.00. №5).
3. Каримова И.И. Садыков Б.А., Кучкарова Л.С. «Ўсувчи, етук ва қари каламушлар ингичка ичакнинг турли бўлимларида сахараза ферментининг фаоллигига кўрғошин хлориднинг таъсири», Имунология ва вирусология журн.// Тошкент. 2013. №1/2 -С. 48-52. (03.00.00. №16).
4. Каримова И.И. Садыков Б.А. «Кўрғошин хлорид тузини ўсувчи каламушлар ингичка ичак карбогидразаларининг фаоллигига таъсирини экдистерон билан коррекциялаш», Ўзбекистон биология журн.// Тошкент. 2014. № 3 -С.8-11. (03.00.00. №5).
5. Karimova I.I., Sodiqov B.A. «Membrane hudrolysis of carbogidrates in small intestine of growing, adult and old rats, obtained solution of lead salt of different doses together with food» European Scence Review.A.-2018.-Vol 2. Iss.6.P.7-13. (03.00.00. №6).
6. Каримова И.И., Хушвактова З.А., Сыров В.Н. «Постнатал онтогенезда кўрғошин хлоридни каламушларнинг морфометрик кўрсаткичлари ва ингичка ичак карбогидразаларига таъсирини коррекциялаш» ЎЗМУ хабарлари журн.//Тошкент. 2018. № 3/1-С.125-130. (03.00.00. № 9).

II бўлим

II бўлим (II част; II part)

1. Садыков Б.А., Каримова И.И. «Гидролиз углеводов, белков и липидов у растущих крыс в период после отнятия от кормящей матери», Ўзбекистон биология журн.//Тошкент, 2008. -№ 2.-С. 9-18. (03.00.00. №5)
2. Эрматова С.У., Садиков Б.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Каримова И.И. Репрессия гидролитической функции поджелудочной железы и тонкой кишки в условиях воздействия солей тяжелых металлов и ее коррекция //14 Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых // Российская академия наук Пущинский научный центр РАН, совет молодых учёных, исследователей и специалистов ПНЦ РАН. 2010 - Пущино. -С.198.

3. Каримова И.И., Садыков Б.А. Альфа-амилазная активность поджелудочной железы растущих, взрослых и старых крыс при хроническом воздействии солью свинца.//Тр. Междун. научно-практической конфер. “Высокие технологии фундаментальных и прикладных исследований физиологии и медицины”. Сборник тезисов - Санкт-Петербург (Россия), изд. Политех. Унив. 2011 – Т. 1. С.95-96.
4. Каримова И.И., Садыков Б.А. Влияние повторных интоксикаций хлористым свинцом на карбогидразы поджелудочной железы и тонкой кишки растущих, взрослых и старых крыс. Проблемы ботаники, биоэкологии, физиологии и биохимии растений// Научно-практическая конференция. 2011 год.- Ташкент, - С.58.
5. Каримова И.И. Ёсувчи каламушларга кўрғошин таъсир эттирилганда лактаза ферменти фаоллигини ингичка ичакнинг турли бўлимларида ўзгариши// Физик-кимёвий биологиянинг долзарб муаммолари. Илмий-амалий анжуман. Тошкент.2015. С.147
6. Кучкарова Л.С., Кудешова Г.А. Каримова И.И. Зависимость сдвигов активностей кишечных карбогидраз и антиоксидантных ферментов крови при экспериментальной анемии// Всероссийский симпозиум с международным участием, посвященный 90-летию со дня рождения академика А.М.Уголева. Санкт-Петербург, 2016.С.С.72

Автореферат 2018 йил 17 ноябрда “ЎзМУ хабарлари” журналы таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

