

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРСУНОВ ДЖАХАНГИР ХУСАНОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИГА
ЭКДИСТЕН ТАЪСИРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ҲУЖАЙРАВИЙ
МЕХАНИЗМИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstracts of doctor of philosophy (PhD)

Турсунов Джахангир Хусанович

Экспериментал қандли диабет ривожланишига

эkdистен таъсирининг молекуляр-хужайравий

механизми 3

Турсунов Джахангир Хусанович

Молекулярно-клеточный механизм действия

эkdистена на развитие экспериментального

сахарного диабета 21

Tursunov Djakhangir Xusanovich

Molecular-cellular mechanism action of

ecdysten on the development of

experimental diabetes mellitus 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРСУНОВ ДЖАХАНГИР ХУСАНОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИГА
ЭКДИСТЕН ТАЪСИРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ҲУЖАЙРАВИЙ
МЕХАНИЗМИ**

03.00.01 – Биокимё

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.2.PhD/Tib607 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сабинова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

**Қозон Давлат тиббиёт университети
Федерал давлат бюджет Олий таълим муассасаси
(Россия Федерацияси).**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув биносининг мажлислар зали. Тел/факс (+998971) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (№ ___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел/факс (+998978) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж.Эрматов

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Н.М.Юлдашев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда нафақат ёшлар ва ҳатто болалар орасида ҳам қандли диабет касаллиги кўп кузатилмоқда ва касалликнинг профилактикаси, клиник ташхиси ва даволашнинг юқори самарали усуллари ишлаб чиқиш ҳозирга қадар долзарб аҳамият касб этмоқда. Шунингдек, ушбу касаллик глобал ноинфекцион эпидемияга айланиб бораётганини ҳам кузатиш мумкин. Жаҳон диабет федерациясининг маълумотига кўра бутун дунёда 400 миллиондан ортиқ одам қандли диабет (ҚД) касаллиги билан хасталанган. Ўз вақтида чора кўрилмаса, 25 йилдан сўнг ҳар бир олтинчи одам ҚД касаллигига учрайди. XXI асрнинг ўртасига келиб эса ҳар бир иккинчи одам касал бўлиши кутилмоқда¹.

Жаҳонда қандли диабет (ҚД) ривожланишига фитоэкдистероидлар таъсирининг самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада аллоксанли диабет (АД) ривожланишида оксидант-антиоксидант ва нитроергик тизимларнинг ҳолати, ҳамда эндотелий дисфункциясини тадқиқ қилиш долзарб ҳисобланади. Тажрибавий АД ривожланиш динамикасида металлопротеиназалар фаоллиги, уларнинг ингибиторлари ва адипонектин миқдори, ҳамда липид алмашинув кўрсаткичларига фитоэкдистероидлар таъсирини ўрганиш ҳам даркор. Шу билан бирга таққослаш дори воситаларнинг АД да гемостаз кўрсаткичларига таъсирини ҳам тадқиқ қилиш тизимини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, эндокринологик касалликларни камайтириш борасида салмоқли натижалар қўлга киритилди. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»²га қаратилган вазифалар қўйилди. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида қандли диабет касаллигини биокимёвий усуллар ёрдамида ташхислашни юқори босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни такомиллаштириш орқали эндокринологик касалликларни камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

¹Дедев И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. // Вестник Российской академии наук - Москва., 2012, № 1 – С. 7-13

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ–4947-сон Фармони ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, ҳамда тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ҚД ривожланишига турли препаратлар таъсирининг молекуляр-хужайравий механизмини ўрганишга бағишланган замонавий тадқиқотлар танланган муаммонинг кўп қирралигини уни даволашда қўлланиладиган препаратларнинг кўплиги ва уларнинг ушбу касалликнинг мураккаб патогенези туфайли етарлича самара бермаётганлиги билан боғлиқлигини кўрсатди. Шу сабабли ҳам ўзимизда ишлаб чиқарилган препаратларнинг, хусусан фитоэкдистероидлар асосида, патогенетик ва молекуляр таъсир механизмлари етарлича ўрганилмаган (Сыров В.Н., 2011). Хориж олимларининг натижаларига кўра кислород фаол шаклининг (КФС) кўпайиши ва антиоксидант тизимининг лаёқатсизлиги билан боғлиқ бўлган оксидатив стресс, металлопротеиназа фаоллигининг ошиши, адипонектин миқдорининг камайиши ҚД ни ривожланишида биринчи даражали аҳамиятга эга. Павлюченко К.П. (2012) маълумотида кўра 2 типдаги диабет билан хасталанган беморлар қонининг зардобида матрикс металлопротеиназа-9 (ММП-9) фаоллигини статистик ишонарли ошиши ва бир йил давомида диабетик ретинопатиянинг турли босқичларидаги беморлар қон зардобида ММП-9 фаоллигининг ва матрикс металлопротеиназа тўқима ингибитори-1 (МПИ-1) миқдорини статистик ишонарли ошиши аниқланган. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al. (2003) 2 типдаги ҚД ли беморлар қон зардобидаги адипонектин миқдорининг пасайиши томирларнинг эндотелийга боғлиқ вазодиятацияси билан бирга келишини кўрсатдилар. Tan K.C.B., Xu A., Chow W.S. et al. (2004) текширувлари асосида углевод алмашинуви ҳолатининг яхшиланиши ва инсулинга резистентликни (ИР) пасайиши қон плазмасида адипонектин концентрациясининг ошиши билан бирга бўлиши аниқланган. ММП ни фаоллаштириш ва улар ингибиторларини нейтраллаш диабетик нефропатияни даволашда самарали бўлиши мумкин (И.А.Бондарь ва В.В.Климонтов, 2012).

Г.А.Шахмурованинг тадқиқотлари (2016) фитоэкдистероидларнинг иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларида иммунитет жараёнларига, қон яратиш ва лимфатик тизимларга стимулловчи, ҳамда ҳайвонлар организмида

ҳаддан ташқари жисмоний зўриқиш ва турли заҳарли моддалар таъсирида келиб чиққан метаболик-функционал ўзгаришларга фармакологик таъсирини кўрсатди. Маҳаллий хомашёдан ажратиб олинган айрим фитоэксдистероидлар асосида ЎзФА Ўсимликлар кимёси институтида метаболик жараёнларни коррекциялаш учун препарат – экдистен яратилди. Ушбу препарат 1998 йилда «ЎзССВ Дори-дармон воситалари ва тиббиёт техникаси сифатини назорат қилиш бош Бошқармаси» томонидан 67/848/2 рақам билан рўйхатдан ўтказилган. Экдистен гериатрия, клиник ва спорт тиббиётида катаболик жараёнлар билан боғлиқ бўлган кўплаб касалликларни даволашда муваффақиятли қўлланилмоқда (Сыров В.Н., Ботирбеков А.А., Қиличева Г.Х., 2011). Экдистеннинг аниқланган гипогликемик хусусиятига қарамай, унинг антидиабетик хусусиятлари кенг кўламда ўрганилмаган. Хусусан, унинг ҚД ривожланишидаги липид алмашинуви кўрсаткичлари, оксидант ва антиоксидант тизимларининг ҳолати, эндотелий дисфункцияси, ММП фаоллигига ва МПТИ-1, адипонектин, эндотелин-1, фон Виллебранд омили миқдорларига, ҳамда гемостаз тизимидаги ўзгаришларга таъсири ўрганилмаган.

Шундай қилиб, экдистенни қандли диабетдаги метаболик-функционал ўзгаришларга таъсир механизмини тадқиқ қилиш нафақат даволашнинг янги, юқори самарали усулларини ишлаб чиқиш, балки ҚД ривожланишининг молекуляр механизмини аниқлаш имконини ҳам беради. Бундан ташқари, экдистенни ҚД ривожланишига таъсирини ўрганиш уни қўллаш доирасини, хусусан диабетологияда кенгайтиради, ҳамда препаратни ўзини такомиллаштиришга олиб келади. Бу эса ўз навбатида мазкур изланишни олиб боришга асос бўлиб, соғлиқни сақлаш амалиётида муҳим аҳамиятга эга.

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

Тадқиқотнинг мақсади тажрибадаги қандли диабет ривожланишига экдистен таъсирининг молекуляр механизмларини очиқ беришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

каламушларда тажрибавий диабет ривожланишида оксидант-антиоксидант ва нитроергик тизимлар ҳолатини баҳолаш ва аниқланган ўзгаришларни бартараф этишда экдистеннинг самадорлигини ўрганиш;

каламушларда тажрибавий диабет ривожланишида эндотелий функциясининг ҳолатини ва унинг дисфункциясини бартараф этишда экдистен самарадорлигини баҳолаш;

тажрибавий диабет ривожланиш динамикасида қон зардобиди металлопротеиназалар фаоллиги ва улар ингибиторлари миқдорини ва уларга экдистен таъсирини ўрганиш;

каламушларда тажрибавий диабетда липид алмашинуви ҳолатини ва унга экдистен таъсирини текшириш;

тажрибавий диабетли каламушларда гемостаз кўрсаткичларини ва уларга экдистен таъсирини текшириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тажрибавий аллоксан диабетли вазни 120-130 гр. бўлган зотсиз 130 та оқ эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий ва иммунофермент текширишлар ўтказиш учун аллоксан диабетли каламушларнинг қон ва қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда қўйилган мақсад ва вазифаларга эришиш учун биокимёвий, физиологик, иммунофермент, гематологик ҳамда статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

аллоксанли диабетнинг ривожланишида оксидант-антиоксидант ва нитроергик тизимлардаги ўзгаришларга экдистеннинг коррекцияловчи таъсири исботланган;

тажрибавий аллоксанли диабет ривожланишида экдистеннинг матрикс метлаллопротеиназалар фаоллиги ва металлопротеиназалар тўқима ингибитори миқдори таъсири кўрсатилган;

аллоксанли диабетда қон ивиш тизими, яъни протромбин вақти, фибриноген ва Виллебранд омилига экдистеннинг таъсир қилиш механизми аниқланган;

аллоксанли диабет ривожланишида адипонектин миқдори ва липид алмашинуви кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқлик ва экдистеннинг бу жараёнларга кўрсатадиган таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аллоксанли диабет ривожланишидаги биокимёвий ўзгаришларга экдистен таъсири комплекс баҳоланган;

аллоксанли диабет ривожланишида ёғ ҳужайраларида ишлаб чиқариладиган гормон, яъни адипонектин, миқдорининг камайиши липид алмашинуви кўрсаткичларига боғлиқлиги аниқланган;

олинган натижалар қандли диабетни даволаш учун экдистенни соғлиқни сақлаш амалиётига тавсия қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бири иккинчисини тўлдирадиган биокимёвий ва статистик таҳлил усулларлар, шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оксидант-антиоксидант ва нитроергик тизимларнинг, адипонектин, металлопротеиназа ва улар ингибиторларининг

аллоксанли диабет ривожланишидаги ўрни ва экдистеннинг бу жараёндаги фармакологик коррекцияловчи таъсирини аниқлаш билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қон зардобида матрикс металлопротеиназа -2, -9 фаоллиги, металлопротеиназа тўқима ингибитори-1 ва адипонектин миқдори ўзгаришини аниқлаш қандли диабетни ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш имкониятини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал қандли диабет ривожланишида экдистен таъсирининг молекуляр-хужайравий механизмини очиб бериш бўйича ўтказилган тадқиқот илмий натижалар асосида:

«Қандли диабетни ташхислаш ва даволашда металлопротеиназалар фаоллигини аниқлашнинг аҳамияти» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8м-р/286-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланмада металлопротеиназалар ва улар ингибиторларининг қандли диабет ривожланишидаги аҳамияти тасдиқланиб, уларнинг қандли диабетни ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш имкони кўрсатилган;

«Металлопротеиназалар: тузилиши хусусияти ва патологик жараёнларнинг ривожланишидаги ҳолатлар» услубий қўлланмаси ҳам тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8м-р/286-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма металлопротеиназалар оиласи ва турли патологик жараёнларда уларнинг фаолиятига фаолиятига бағишланган бўлиб қандли диабет касаллигида шикастланадиган майда қон томирларида юзага келадиган патологик ўзгаришларни аниқлаш ва касалликни эрта ташхислаш имконини беради;

Экспериментал қандли диабет ривожланишида экдистен таъсирининг молекуляр-хужайравий механизми таҳлилига бағишланган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент давлат стоматология институтининг марказий тадқиқот лабораторияси, Республика Ички ишлар вазирлиги Марказий госпитали, Тошкент тиббиёт академиясининг Олий ўқув юртлариаро илмий тадқиқотлар лабораторияси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 ноябрдаги 8н-/235-сон маълумотномаси). Олинган фундаментал тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ қилиниши қандли диабет билан хасталанган беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга, ҳамда беморларни шифохонада бўлиш муддатини 20% гача қисқартиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 2 та республика илмий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 19 та илмий иш эълон қилинган, шу жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган

илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Қандли диабет ривожланишининг молекуляр-хужайравий механизмлари ва унинг тарқалганлигини ўрганиш бўйича тадқиқотларнинг замонавий ҳолати ва уни даволаш тамойиллари»** деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган ва қандли диабетнинг ривожланиш механизмлари ва уни даволаш тамойиллари ёритилган тадқиқотлар тизимлаштирилган, бу муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Экдистенни тажрибавий аллоксанли диабет ривожланишига таъсир механизми тадқиқотларининг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар, тажриба материалларининг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган.

Тажрибалар вазни 120-130 гр. бўлган 130 та зотсиз эркак каламушларда олиб борилган, улар озуклантиришнинг стандарт шароитида сақланган. Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1985). Тажрибаларнинг биринчи қисмида (30 та каламуш) АД да биокимёвий кўрсаткичлар ўзгаришининг динамикаси ўрганилди. АД 100 гр. тана вазнига 13 мг миқдорда аллоксанни бир маротаба юбориш орқали чақирилди. Аллоксан юборилгандан кейинги 7-, 14- ва 21-кунларда ҳайвонлар жонсизлантирилиб, биокимёвий тадқиқотлар ўтказилди. Тажрибаларнинг иккинчи қисмида 30 та каламушда экдистеннинг АД ривожланишига таъсири ўрганилди. АД ривожланишининг 7-суткасида бошлаб, 7 ва 14 кун давомида тажрибавий ҳайвонлар 100 гр. тана вазнига 0,143 мг миқдорда экдистен билан даволанди. Тажрибанинг учинчи ва тўртинчи босқичида (60 та каламуш) таққослаш препаратлари глюкофаж (100 гр. тана вазнига 4,28 мг) ва ретаболилнинг (100 гр. тана вазнига 0,0714 мг)

АД ривожланишига таъсири ўрганилди. Интакт гуруҳни 10 та каламуш ташкил этди.

Диабет ривожланиш даражасини аниқлаш учун қондаги глюкоза миқдори реагентларнинг стандарт йиғиндиси ёрдамида глюкозоксидаза усули билан аниқланди.

Металлопротеиназа фаоллиги ва уларнинг ингибитори – МПТИ-1 миқдори Quantihine, R@D systems АҚШ фирмасининг стандарт тест-системаларидан фойдаланиб иммунофермент анализ (ELISA) ёрдамида аниқланди.

Қондаги малон диальдегиди (МДА) миқдори Л.И.Андреева ва бошқалар (1989) усули билан аниқланди. Каталаза фаоллиги (КТ) водород пероксидининг молибден тузлари билан ўзгармас сариқ ранг бериш хусусиятига асосланган, М.А.Королюк ва ҳаммуаллифлар (1988) усули билан аниқланди.

Адипонектин Quantihine, R@D systems АҚШ фирмасининг стандарт тест-системаларидан фойдаланиб иммунофермент анализ (ELISA) ёрдамида аниқланди. Оптик зичлик 450 нм тўлқин узунлигида компьютерлаштирилган АТ-858 (LTD, Хитой) иммунофермент анализаторида ўлчанди.

Қон зардобдаги NO-ергик тизимнинг ҳолати турғун метаболитлар NO (NO_2 ва NO_3) миқдори, азот оксиди синтазаси фаоллиги билан баҳоланди. NO миқдори нитрит ва нитратлар (NO_2 ва NO_3) йиғиндиси бўйича П.П.Голиков ва бошқалар усулида аниқланди. Азот оксиди синтазаси (eNOS) фаоллигини В.В.Сумбаев, И.М.Ясинская (2000), индуцибел азот оксиди синтазаси фаоллигини (iNOS) N.W.Кооу (1995) ва бошқалар усули билан Р.К.Азимов, А.С.Комарин (2005) модификациясида аниқланди.

Виллебранд омили ва эндотелин миқдори АТ858 (Хитой) иммунофермент анализаторида иммунофермент усули билан аниқланди.

Қон қуйилиши кўрсаткичларини аниқлаш гемостаз кўрсаткичларини умумий клиник усули бўйича ўтказилди. Хатолик эҳтимоллиги (P) хисобланган ҳолда ўртача арифметик қиймат (M), ўртача квадратик оғиш (σ), нисбий катталиқлар (частота, фоизлар) ва Стьюдент-мезони (t) хисобланди.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютерида Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида статистик таҳлил қилиш усулларида фойдаланилган ҳолда ишлов берилди.

Диссертациянинг «**Оксидант-антиоксидант, нитроергик тизимлар ва эндотелий дисфункциясининг аллоксанли диабет ривожланишидаги ўзгаришлари ва уларни экдистен билан коррекциялаш**» деб номланган учинчи бобида оксидант-антиоксидант, нитроергик тизимлар ва эндотелий дисфункциясининг АД ривожланишидаги ўзгаришлари ва уларни экдистен билан коррекциялаш кўриб чиқилди.

АД ривожланишининг 7-, 14- ва 21-кунларида МДА миқдори интакт гуруҳи ҳайвонлари билан таққослаганда 1,5, 1,8, 1,75 мартагача ошди. АДли тажрибали ҳайвонларни 7 ва 14 кун давомида экдистен билан даволаш МДА миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 1,47 ва 1,5 мартагача пасайтирди.

Глюкофаж билан даволаганда МДА миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда 22,9 ва 16,4%га кўпроқ бўлди. Ретаболил таъсирида ҳам МДА миқдори 7 ва 14 кунларда пасайди, бу пасайиш 14 кун даволашда яққол намоён бўлиб, интакт гуруҳга нисбатан 1,6 марта пасайди.

Демак, АД экдистен ва ретаболил билан даволанганида МДА миқдори 7 кунга нисбатан 14 кунда кўпроқ пасаяди.

Каталазанинг фаоллигини ўрганиш уни АД ривожланишининг 7-, 14- ва 21-кунда, интакт гуруҳига нисбатан 9, 12, 1,5 ва 1,7 марта пасайишини кўрсатди. Олинган маълумотларга кўра АД ривожланишининг 7-кунда каталаза фаоллигининг пасайиши яққол намоён бўлди.

АД ли жониворлар қон зардобидаги каталаза фаоллиги экдистен билан даволанганда фақат 14-кунда даволанмаган гуруҳга нисбатан 11,8%га ошиши кўрсатилди. Глюкофаж ва ретаболил билан даволанганда даволанмаган гуруҳга нисбатан 7 кун давомида каталаза фаоллиги ошиши кузатилди. Глюкофаж билан 14 кун давомида даволаш каталаза фаоллигини 1,35 марта оширди, ретаболил каталаза фаоллигини ошишига олиб келмади.

Шундай қилиб, АД да каталаза фаоллиги тажрибанинг 7 кунда сезиларли ингибирланади. Экдистен билан 14 кун давомида даволаш ушбу ферментнинг индукциясига олиб келади, лекин экдистен ва ретаболилга нисбатан глюкофаж билан даволашда индукция ёрқин намоён бўлиши қайд этилди. Ўрганилган препаратларнинг антиоксидант фаоллигини қуйидагича жойлаштириш мумкин: глюкофаж-экдистен-ретаболил. Бу маълумотлар ҚД ни даволашда организмни антиоксидант тизимини кўтариш учун антиоксидантлардан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади.

Қон зардобидаги NO миқдори тадқиқотнинг барча муддатларида ошади. Унинг ошиши назорат жониворларга нисбатан 7- ва 21-кунда 2,8 ва 3,2 мартага бўлса, 14-кунга келиб азот оксиди миқдорининг ошиши ёрқин намоён бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 4,05 мартага ошди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижалари АД ривожланишида азот оксиди миқдори ошишини кўрсатди.

Тадқиқот натижалари АД ривожланишида NO-синтаза фаоллиги турли йўналишларда ўзгаришини кўрсатди. eNOS фаоллиги тадқиқотларнинг барча муддатларида пасайиб, уни энг кўп пасайиши 21-кунда қайд этилди ва интакт жониворларга нисбатан 3,45 марта пасайди.

iNOS фаоллиги тадқиқотларнинг барча муддатларида ошди. Унинг фаоллигини ошиши АД ривожланишининг 7- ва 21-кунларида интакт ҳайвонларга нисбатан 2,8 ва 3,6 марта кўп бўлди. АД ривожланишининг 14-кунда эса интакт гуруҳга нисбатан унинг фаоллиги 5,1 мартагача ошди. Шундай қилиб, тадқиқотлар азот оксиди тизимида АД ривожланишининг 14- ва 21-кунда азот оксиди миқдорининг энг кўп ошиши ва iNOS индукциясидан иборат ўзгаришлар бўлишини кўрсатди.

Тажрибавий жониворларни 14 ва 21 кун давомида экдистен билан даволаш NO миқдорини даволанмаган каламушларга нисбатан 2,03 ва 2,5 марта камайишига олиб келди. Бундай пасайишга қарамай NO миқдори

интакт ҳайвонларга нисбатан 2,0 ва 1,3 марта кўп бўлди. Эқдистенга нисбатан глюкофаж ва ретаболил NO миқдорини камроқ пасайтирди, бу пасайиш даволанмаган ҳайвонларга нисбатан 1,4 ва 1,5; 1,6 ва 1,66 мартани ташкил қилади. Шундай қилиб, эқдистен билан даволашда глюкофаж ва ретаболил билан даволашга нисбатан азот оксиди миқдори пасаяди, айниқса 21 кун давомида даволаганда.

Эқдистен билан даволаш тажрибанинг 14- ва 21-кунида, даволанмаган гуруҳга нисбатан, iNOS фаоллигини 1,3 ва 1,9 мартага оширади. Глюкофаж ва ретаболил билан даволашда ушбу ферментнинг фаоллиги ишончли ошиши тажрибанинг 21-кунида кузатилиб, даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,4 ва 2,5 мартани ташкил қилди.

iNOS фаоллиги эқдистен билан даволашдан сўнг тажрибанинг 14- ва 21-кунларида даволанмаган гуруҳга нисбатан 2 ва 1,6 мартага камаяди. Глюкофаж ва ретаболил билан 14 кун давомида даволаш, даволанмаган гуруҳга нисбатан бу фермент фаоллигини 1,5 ва 1,3 мартага ишончли пасайтирди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари АД ривожланишида қонда нитроергик тизимнинг кўрсаткичлари ўзгаришини: азот оксиди ва iNOS фаоллиги ошишини, eNOS фаоллиги пасайишини кўрсатди. Эқдистен билан даволашда, глюкофаж ва ретаболилга нисбатан, азот оксиди кўпроқ камаяди. Унинг нитроергик тизим кўрсаткичларига энг самарали таъсири тажрибанинг 21-кунига тўғри келади. Азот оксиди миқдорининг ушбу ўзгариши уни ҳосил қилувчи синтазалар фаоллигининг ўзгариши ҳисобига бўлади.

АД ривожланишида Виллебранд омили миқдорининг касаллик ривожланиш муддатига боғлиқ равишда ошиши кузатилди. Агар АД ривожланишининг 7-кунида унинг миқдори 2,24 мартага ошса, 14- ва 21-кунларда, интакт гуруҳга нисбатан, 3,08 ва 2,93 марта ошди. Шундай қилиб, Виллебранд омили миқдорининг ошиши тажриба муддатига боғлиқ бўлиб, уни энг кўп ошиши АД ривожланишининг 14- ва 21-кунига тўғри келади.

Эқдистен билан даволашнинг 14- ва 21-кунида Виллебранд омилини, даволанмаган гуруҳга нисбатан, 1,4 ва 2,0 марта пасайишига олиб келди. Глюкофаж ва ретаболил билан 14 кун давомида даволаш, даволанмаган гуруҳга нисбатан, Виллебранд омили миқдорини 1,35 ва 1,37 марта камайтирди. Глюкофаж ва ретаболил билан даволашда Виллебранд омилини энг кўп пасайиши 21-кунда кузатилиб, даволанмаган гуруҳга нисбатан 1,67 ва 1,53 марта пасайди. Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар эқдистен ва таққослаш препаратлари глюкофаж ва ретаболил Виллебранд омили миқдорини тажрибанинг даволанган 14-кунига нисбатан 21-кунида кўпроқ камайишини кўрсатди.

Эндотелин-1 миқдори АД ривожланишининг барча муддатларида ошди. Агар АД ривожланишининг 7-кунида унинг ошиши назорат гуруҳи жониворларига нисбатан 1,87 мартани ташкил қилган бўлса, 14- ва 21-кунларда унинг ошиши 2,24 ва 2,49 марта бўлди.

Тажрибавий жониворларни экдистен билан даволаш тажрибанинг 14- ва 21-кунларида эндотелин-1 миқдорини даволанмаган жониворларга нисбатан 30,1 ва 47%га камайтирди. Глюкофаж таъсирида қон зардобиди ҳам эндотелин-1 миқдори пасайди, лекин бу экдистен билан даволанишдагидан кўра камроқ бўлди. Глюкофаж билан даволашда тажрибанинг 14- ва 21-кунларида эндотелин-1 миқдорини, даволанмаган жониворларга нисбатан 5,6 ва 26,5%га камайиши кузатилди. Ретаболил билан 14 кун давомида даволаш эндотелин-1 миқдорини, даволанмаган жониворларга нисбатан 29,9%га камайтирди. Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар, экдистен таъсирида эндотелин-1 миқдори даволанмаган ва глюкофаж ҳамда ретаболил билан даволанган жониворларга нисбатан ишончли даражада пасайишини кўрсатди.

Диссертациянинг **«Металлопротеиназалар ва улар ингибиторларининг фаоллиги ва экдистенни аллоксанли диабет ривожланишининг динамикасида гемостазга таъсири»** деб номланган тўртинчи бобиди металлопротеиназалар ва улар ингибитори экдистен билан коррекциялангандаги тадқиқот натижалари келтирилган.

АД ривожланишининг 14- ва 21-кунида ММП-2 фаоллиги ошиб, интакт гуруҳга нисбатан 36,9 ва 11,9%ни ташкил қилди. Экдистен билан даволаш 7 ва 14 кун давомида ММП-2 фаоллигини, даволанмаган гуруҳга нисбатан, 19,6 ва 10,9% га пасайтирди. Айнан шу муддатларда глюкофаж ва ретаболил ММП-2 фаоллигини интакт гуруҳга нисбатан 14,6; 7,9 ва 19,9; 5,8%га пасайтирди.

ММП-9 фаоллиги тажрибанинг 14- ва 21-кунида интакт гуруҳга нисбатан 38,9 ва 19,9%га пасайди. ММП-9 фаоллигини экдистен, глюкофаж ва ретаболил билан коррекциялаш экдистеннинг энг кўп таъсир қилишини кўрсатди, хусусан экдистен билан даволашда унинг фаоллиги, даволанмаган гуруҳга нисбатан 30,6 ва 11,2%га пасайди.

Қон зардобиди МПТИ-1 миқдорини тадқиқ қилиш уни АД ривожланишининг 7- ва 14-кунида интакт жониворларга нисбатан 2,06 ва 1,35 мартага пасайишини кўрсатди.

Экдистен билан 7 ва 14 кун давомида даволаш МПТИ-1 миқдори даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,2 ва 1,5 мартага ошишига олиб келди. Глюкофаж ва ретаболил МПТИ-1 миқдорини, даволашнинг 7- ва 14-кунида даволанмаган гуруҳга нисбатан 1,26; 0,9 ва 1,48; 1,17 мартага оширди (1-жадвал).

Шундай қилиб, экдистен глюкофаж ва ретаболилга нисбатан АДли каламушларда МПТИ-1 миқдорини кўпроқ оширди.

Назорат гуруҳида активлашган қисман тромбопластин вақти (АҚТВ) ошиб боради, яъни фосфолипидларга нисбатан қарши таначалар миқдори ортади, улар артериал ва веноз тромбозларни характерлайди. Хусусан, АД ривожланишининг 7-, 14- ва 21-кунларида АҚТВ интакт гуруҳи жониворларига нисбатан 1,13; 1,28 ва 1,4 марта ошади.

Экдистен ва таққослаш препаратларининг экспериментал аллоксанли диабетда қон зардобадаги ММП-2 ва 9 (нг/мл) фаоллигига таъсири

Гуруҳлар	ММП-2 фаоллиги		ММП-9 фаоллиги	
	14 кун	21 кун	14 кун	21 кун
Интакт, n=6	4,36±0,02	4,36±0,03	4,31±0,001	4,31±0,002
АД+Н ₂ О, n=7	5,97±0,60 ^а	4,88±0,41 ^а	5,99±0,026 ^а	5,17±0,076 ^а
АД+экдистен, n=7	4,80±0,29 ^{а,б}	4,35±0,11 ^{а,б}	4,16±0,005 ^{а,б}	4,59±0,041 ^а
АД+глюкофаж, n=7	5,1±0,21 ^{а,б}	3,91±0,15 ^{а,б}	4,8±0,03 ^{а,б}	4,241±0,026
АД+ретаболил, n=7	5,5±0,18 ^{а,б}	4,60±0,64 ^{а,б}	5,14±0,05 ^а	5,17±0,02 ^а

Изох: ^а–P<0,05 интакт гуруҳга нисбатан, ^б –P<0,05 назорат гуруҳига нисбатан.

Демак, АД ривожланишида антифосфолипидлар синдроми ҳақида таъкидлаш мумкин. Буни тромбоз хавфи билан боғлиқ бўлган протромбин индекси (ПТИ) ва халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН) ошиши ҳам тасдиқлайди. АД ривожланишининг 7-, 14- ва 21-кунларида ПТИ интакт жониворларга нисбатан 1,38; 1,5 ва 1,49 марта кўп бўлади. АД ривожланишининг 7-кунида ХМН миқдори интакт жониворларга нисбатан деярли ўзгармайди, лекин 14 ва 21 кунда унинг интакт жониворларга нисбатан 1,10 ва 1,11 марта ошиши кузатилди.

Назорат гуруҳида АД ривожланишининг фақат 21-кунида тромбин вақти интакт гуруҳга нисбатан 2% га ишончли қисқарди. АД ривожланишининг барча муддатларида фибриноген миқдорининг сезиларли ўзгариши аниқланмади. Бу эса яллиғланиш жараёнлари бошланишини билдиради, буни С-реактив оксил миқдорини АД ривожланишининг 7-, 14- ва 21-кунларида интакт гуруҳга нисбатан 3,9 ва 4,3 марта ошишини ҳам тасдиқлайди.

Экдистен билан даволашда тажрибанинг 14 ва 21 куни давомида АҚТВ назорат гуруҳига нисбатан 14,3 ва 24,3% пасайди. Глюкофаж ва ретаболил билан даволанганда эса АҚТВ назорат гуруҳига нисбатан 5,2; 119,1; 3,9 ва 8,6%га пасайди. Экдистен билан даволаш, тажрибанинг 14 ва 21 кунида ПТИ миқдорини даволанмаган жониворлар гуруҳига нисбатан 24,1 ва 30,2% га ишончли пасайтиради. Глюкофаж билан даволашда ПТИ тадқиқ қилинган муддатларда назорат гуруҳига нисбатан 23 ва 24,4%га пасайиши кузатилди. Ретаболил экдистен ва глюкофажга нисбатан тадқиқ қилинган муддатларда, ПТИ миқдорини камроқ пасайтириб, бу пасайиш назорат гуруҳига нисбатан 14,5 ва 15,8%ни ташкил этди.

Экдистен, глюкофаж ва ретаболил билан даволашда 14- ва 21-кунда ХМН миқдорининг сезиларли ўзгариши кузатилмади. Экдистен билан даволашда 14 ва 21 кунда тромбин вақтини даволанмаган гуруҳга нисбатан 12,7 ва 5,9% га чўзилиши аниқланди. Глюкофаж ва ретаболил билан даволашда тромбин вақтини сезиларли ўзгариши кузатилмади. Гемостаз кўрсаткичларини коррекциялаш учун ишлатилган препаратлар фибриноген миқдорига деярли таъсир қилмади. Тадқиқотлар гемостаз тизимининг

шикастланишида экдистен билан даволаш глюкофаж ва ретаболилга нисбатан юқори самарали бўлганини кўрсатди. Шу билан бир қаторда АҚТВ, тромбин вақти, ПТИ ларнинг ишончли ва сезиларли пасайиши кузатилади, уларни кўтарилиши эса каламушларда томир-тромбоцитар гемостазини асосий сабаби ҳисобланади.

Шундай қилиб, экдистен кучли гипогликемик таъсирдан ташқари, гемостазнинг барча звенолари кўрсаткичларини меъёрлаштириш хусусиятига ҳам эга. Тадқиқотлар давомида ишлатилган препаратларни самарадорлиги бўйича қуйидагича жойлаштириш мумкин: экдистен-глюкофаж-ретаболил.

Диссертациянинг **«Экдистеннинг тажрибавий аллоксанли диабетда липид алмашинуви кўрсаткичлари ва адипонектин миқдори таъсири»** деб номланган бешинчи бобида АД ривожланишининг динамикасида липид алмашинуви кўрсаткичларига ва адипонектинни аниқлаш натижалари келтирилган.

Аллоксан киритилгандан сўнг 7 кун давомида умумий холестерин миқдорида ўзгариш бўлмади. Тажрибанинг 14- ва 21-кунида унинг миқдорини интакт гуруҳга нисбатан 22,5 ва 55% га ошганлиги аниқланди. АД ривожланишининг 14- ва 21-кунларида триглицеридлар миқдори интакт жонворларга нисбатан 1,6 ва 3,0 марта ошиши кузатилди. Шундай қилиб, триглицеридлар миқдорининг энг кўп ошиши аллоксанли диабет ривожланишининг 21 кунига тўғри келади. Липопротеидлар холестеринини (ХС) аниқлаш зичлиги жуда паст липопротеидларда (ЗЖПЛ) энг кўп ошиши аллоксанли диабет ривожланишининг 14 ва 21 кунида кузатилиб, интакт гуруҳга нисбатан 1,7 ва 2,6 марта ошди. Зичлиги паст липопротеидлардаги (ЗПЛ) холестерин АДнинг 7-, 14- ва 21-кунида интакт гуруҳга нисбатан 42,8; 71,1 ва 84,5% га ошди. Липопротеидларни ўрганишда зичлиги юқори липопротеидларга (ЗЮЛ) катта аҳамият берилади. Шу сабабли ҳам тажрибавий жониворларда ХС-ЗЮЛ текширилди. Тадқиқот натижалари унинг миқдори интакт жониворларга нисбатан кескин ортмаслигини кўрсатди. Унинг миқдори интакт гуруҳга нисбатан 34,1 ва 41,6 % га ошди.

Липопротеидларда холестеринни аниқлаш бўйича олинган маълумотлар асосида атерогенлик коэффиценти ҳисоблаб чиқилди. Ушбу коэффицент АД ривожланишининг 14- 21 кунларида интакт гуруҳга нисбатан 1,6 ва 2,8 марта ортди. Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар АД бўлган жониворларда липид алмашинуви кўрсаткичларининг ўзгаришини кўрсатди, бу ўзгариш-ларнинг даражаси тажриба муддатига боғлиқ бўлди. Экдистен юборилганида 7- ва 14- кунда умумий холестерин миқдори экдистен таъсирида бўлмаган жониворларга нисбатан 22,5 ва 28,5% га камаяди, яъни умумий холестерин миқдори, экдистен билан даволанишнинг 14-кунида кескин камаяди. Глюкофаж билан даволашнинг 7 ва 14 кунида умумий холестерин миқдори глюкофаж юборилмаган жониворларга нисбатан 13,4 ва 32,8% га камайишига олиб келди. Ретаболил билан даволаш 7 кун давомида умумий холестерин миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 37,9% га ошишига олиб келса-да, 14 кун давомида эса унинг миқдорини ўзгартирмади.

Шундай қилиб, экистен билан АД ни даволаш глюкофажга нисбатан умумий холестеринни кўпроқ камайишига олиб келди, ретаболил эса коррекцияловчи таъсир кўрсатмади (2-, 3-жадвал).

2-жадвал

Аллоксанли диабет ривожланишида липид алмашинуви кўрсаткичларига экистен таъсири (n = 7)

Кўрсаткичлар	Интакт гуруҳ	АД+Н ₂ О, n=7			АД+экистен, n=7	
		7 кун	14 кун	21 кун	14 кун	21 кун
Умумий холестерин ммоль/л	4,0±0,27	3,93±0,07	4,75±0,08*	6,2±0,2*	3,8±0,2	4,4±0,18
Триглицеридлар ммоль/л	1,22±0,13	0,83±0,14	2,06±0,08*	3,72±0,76*	1,65±0,19	1,77±0,08*
ХС-ЗЮЛП ммоль/л	1,2±0,08	1,1±0,13	1,0±0,1	0,81±0,07*	2,72±0,15*	3,2±0,32*
ХС-ЗПЛП ммоль/л	2,43±0,11	3,78±0,14*	4,2±0,2*	4,52±0,33*	2,05±0,05*	2,47±0,18
ХС-ЗЖПЛП ммоль/л	0,55±0,02	0,67±0,24	0,92±0,04*	1,42±0,2*	0,72±0,08*	0,8±0,04*
Атерогенлик коэф. ХС/ЗЮЛП	2,35±0,22	2,57±0,22	3,75±0,12*	6,65±0,1*	0,40±0,05*	0,37±0,01*

Изоҳ: * – P<0,05 интакт гуруҳга нисбатан.

Экистен билан даволашнинг 7-кунида триглицеридлар миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан сезиларли ўзгаришга олиб келмади. Экистен билан 14 кун даволаш триглицеридлар миқдорини, даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,1 марта камайтирди. Таққослаш препарати глюкофаж билан даволашнинг 7 ва 14 кунида триглицеридлар миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 1,4 ва 2,1 марта камайтирди. Ретаболил билан 14 кун давомида даволаш триглицеридлар миқдорини, даволанмаган гуруҳга нисбатан, 1,4 марта камайтирди.

Экистен ва глюкофаж билан даволашнинг 14-кунида ХС-ЗЖПЛ миқдори интакт гуруҳга нисбатан 1,7 марта камайди. Ретаболил билан 7-14 кун давомида даволаш ХС-ЗЖПЛ миқдори сезиларли ўзгаришга олиб келмади.

Экистен ва глюкофаж билан даволашнинг 7- ва 14-кунида ХС-ЗПЛ миқдори, даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,0 ва 1,8; 2,4 ва 2,9 марта камайди, ретаболил билан даволаш эса унинг миқдорини сезиларли даражада ўзгартирмади.

**Аллоксанли диабет ривожланишида липид алмашинуви
кўрсаткичларига таққослаш препаратларининг таъсири (n = 7)**

Кўрсаткичлар	Интакт гуруҳ	АД+ глюкофаж n=7		АД+ретаболил, n=7	
		14 кун	21 кун	14 кун	21 кун
Умумий холестирин ммоль/л	4,0±0,27	4,23±0,17	4,2±0,74	6,8±0,54*	6,38 ±0,4*
Триглицерид- лар ммоль/л	1,22±0,13	1,51±0,06*	1,75±0,07*	2,52±0,28*	2,65±0,16*
ХС-ЗЮЛП ммоль/л	1,2±0,08	1,85±0,04*	1,87±0,02*	1,05±0,08	0,81±0,11*
ХС-ЗПЛП ммоль/л	2,43±0,11	1,72±0,17*	1,58±0,42*	4,59±0,4*	4,32±0,26*
ХС-ЗЖПЛП ммоль/л	0,55±0,02	0,69±0,02*	0,8±0,04*	1,12±0,14*	1,17±0,09*
Атерогенлик коэф. ХС/ЗЮЛП	2,35±0,22	1,28±0,06	1,25±0,23*	5,5±0,67*	6,9±0,64*

Изоҳ: * – P<0,05 интакт гуруҳга нисбатан.

Тадқиқотлар давомида глюкофаж билан даволаш ХС-ЗЮЛП миқдорини ўзгаришига олиб келмади. Ретаболил билан даволаш эса 7 ва 14 кунда ХС-ЗЮЛП миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 50,4 ва 107,3% га пасайтирди. Ушбу маълумотлар ишлатилган препаратларни ХС-ЗЮЛП миқдорига турли йўналишда таъсир қилишини кўрсатди. Эқдистен даволашнинг 7 ва 14 кунда атерогенлик коэффицентини даволанмаган гуруҳга нисбатан 9,3 ва 17,9 марта пасайтирди. Глюкофаж билан даволашда ушбу коэффицентни камроқ пасайиши аниқланди. Тажрибанинг 7- ва 14-кунда бу коэффицент даволанмаган гуруҳга нисбатан 2,9 ва 5,32 марта пасайди.

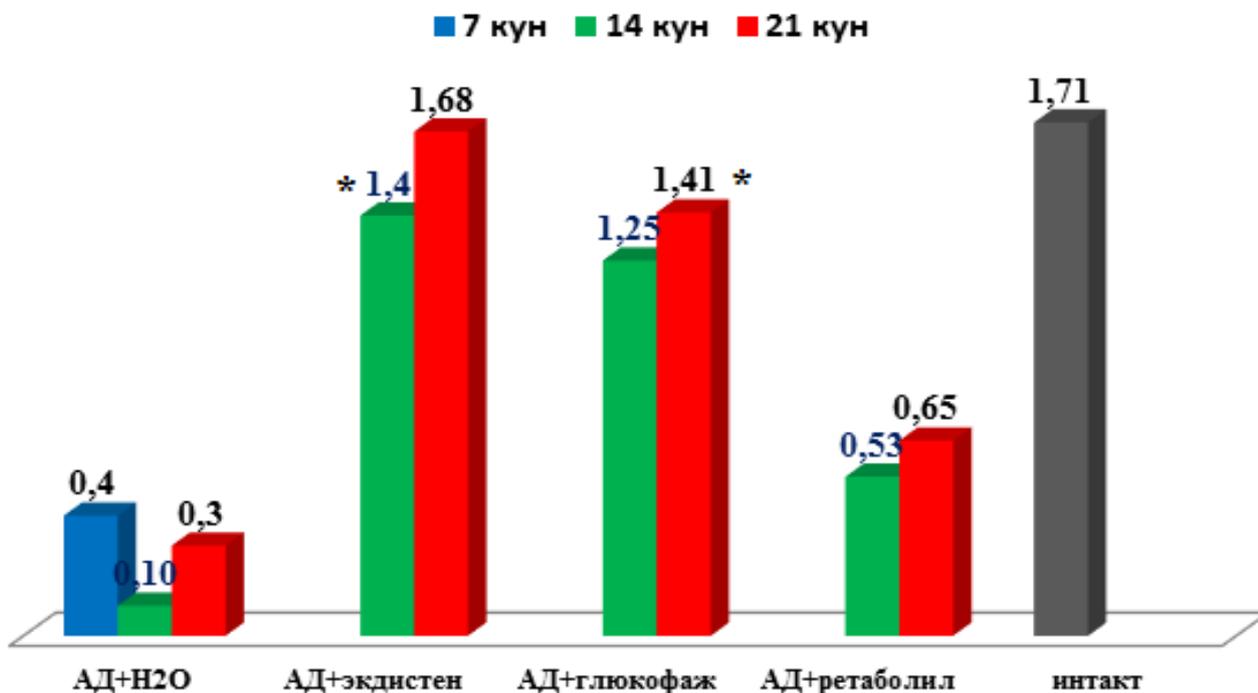
Аллоксан юборилганидан сўнг тадқиқотнинг барча муддатларида адипонектин миқдори интакт гуруҳга нисбатан ишончли даражада камайди.

АД ривожланишининг 7- ва 21-кунда унинг миқдори интакт гуруҳга нисбатан 4,3 ва 5,7 марта камайди. Адипонектин миқдорининг кескин камайиши АД ривожланишининг 14-кунига тўғри келиб, бу муддатда даволанмаган гуруҳга нисбатан унинг миқдори 17,1 мартага пасайди. Эқдистенни юборилиши тажрибанинг 7 ва 14 кунда адипонектин миқдорини даволанмаган гуруҳга нисбатан 14 ва 5,6 мартага оширди. Глюкофаж билан даволаш ҳам тажрибанинг 7 ва 14 кунда глюкофаж юборилмаган жониворларга нисбатан адипонектин миқдорининг 12,5 ва 4,7 марта ошишига олиб келди.

Ретаболил билан даволаш эқдистен ва глюкофажга нисбатан адипонектин миқдорини камроқ оширди. Ретаболил билан 7 ва 14 кун

давомида даволаш даволанмаган гуруҳга нисбатан адипонектин миқдорини 5,3 ва 2,16 марта оширди.

Шундай қилиб, экдистен АД ли жониворларни 14 кун давомида даволаш натижасида адипонектин миқдорини глюкофажга кўра, меъёрлаштиришга олиб келди, ретаболил эса коррекцияловчи таъсир кўрсатмади (1-расм).



1-расм. Аллоксанли диабет ривожланишида адипонектин миқдорида экдистен ва таққослаш препаратларининг таъсири (мг/мл)

Ўтказилган тадқиқотлар асосида адипонектин миқдори ва липид алмашинуви кўрсаткичларининг АД ривожланиши ва уларни коррекциялашдаги ўзаро боғлиқлиги аниқланди. АД ни даволашдан олдин умумий холестерин кўрсаткичлари ва адипонектин миқдори даражаси орасида корреляцион боғлиқлик бўлмади. Аммо экдистен билан даволашнинг 21-кунда тесқари манфий боғлиқлик ($r=-0,34$) аниқланиб, бу холестерин камайганида адипонектин миқдори ошишини ва тесқарисини билдиради. Триглицеридлар миқдорида эса 14-кунда тесқари боғлиқликни кўрсатди ($r=-0,36$), 21-кунда эса мусбат боғлиқлик ($r=+0,48$) аниқланди. АД ли жониворларини экдистен ва глюкофаж билан 14 ва 21 кун давомида даволаш назорат гуруҳига нисбатан триглицеридлар миқдорини сезиларли даражада пасайтирди. АД ривожланишининг барча муддатларида адипонектин миқдорининг пасайиши билан характерланади, унинг энг кўп камайиши 14-кунга тўғри келади. Экдистен билан даволашда 7 кунда боғлиқлик манфий ($r=-0,36$) бўлиб, 21-кунда ўртача ($r=+0,42$) бўлди.

ХС-ЗЮЛП даражаси ва адипонектин орасида даволашдан олдин 7- ва 14-кунда корреляцион боғлиқлик кучли бўлиб, 21-кунда йўқолди. Бунга ўхшаш ҳолат ретаболил билан даволашдан ташқари ҳамма даволаш турларида кузатилди. АД 7- ва 14-кунларда ХС-ЗПЛП даражаси ва

адипонектин миқдори орасидаги корреляцион боғлиқлик ўртача мусбат ($r=+0,50$) бўлиб, 21-кунда боғлиқлик деярли йўқ ($r=-0,10$). Глюкофаж билан даволашда боғлиқлик ораси 0,33 дан 0,5 гача ошди, ретаболил билан даволашда боғлиқлик кутби -0,33 дан +0,44 гача алмашилди.

Шундай қилиб, АД чақирилган ҳайвонларни даволашда қўлланилган препаратлар самарадорлиги бўйича бўйича қуйидаги тартибда жойлашди: экдистен-глюкофаж-ретаболил.

ХУЛОСА

«Экспериментал қандли диабет ривожланишига экдистен таъсирининг молекуляр-хужайравий механизми» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертациясида ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидагилар хулоса қилинди:

1. Тажрибавий аллоксанли диабет антиоксидант тизимининг фаолиятсизлиги ва эркин-радикал оксидланишнинг кучайиши билан характерланади. Экдистен глюкофаж ва ретаболилга нисбатан антиоксидант тизими фаоллигининг кўпроқ кучайишига олиб келди.

2. Аллоксанли диабетнинг ривожланиши нитроергик тизимдаги ўзгаришлар билан намоён бўлиб, қон зардобиди азот оксиди миқдорининг ошиши, eNOS фаоллигининг пасайиши ва iNOS фаоллигининг кучайиши кузатилди. Экдистен билан даволаш глюкофаж ва ретаболилга нисбатан нитроергик тизимга кўпроқ меъёрлаштирувчи таъсир кўрсатди.

3. Аллоксанли диабетда металлопротеиназа тўқима ингибитори – МПТИ-1 нинг миқдори камайиши билан биргаликда матрикс металлопротеиназалар – ММП-2 ва ММП-9 фаоллигининг ошиши кузатилди. Экдистен билан даволашда глюкофаж ва ретаболилга нисбатан ММП фаоллигининг сезиларли пасайиши ва МПТИ-1 миқдорининг ошиши кузатилди.

4. Аллоксанли диабет тадқиқотнинг барча муддатларида эндотелин-1 миқдорининг сезиларли ошиши билан характерланди. Эндотелин-1 миқдори ўзгаришини коррекциялашда экдистен билан даволаш энг кўп самара берди.

5. Аллоксанли диабетда липид алмашинувида ўзгаришлар кузатилиб, тажриба муддати узайиши билан кучайиб борди. Бунда триглицерид, атероген холестерин миқдори сезиларли ортди, антиатероген холестерин миқдори эса пасайганлиги кузатилди. Экдистен глюкофаж ва ретаболилга нисбатан липид алмашинуви кўрсаткичларига кўпроқ меъёрлаштирувчи таъсир кўрсатди.

6. Аллоксанли диабет ривожланишининг барча муддатларида адипонектин миқдори камайиб борди. Экдистеннинг адипонектин миқдорини меъёрлаштиришдаги самарадорлиги глюкофаж ва ретаболилга нисбатан юқори бўлди.

7. Аллоксанли диабетнинг ривожланиши гемостазнинг ўзгариши билан кечиб, гиперкоагуляция томонга ўзгариш билан намоён бўлди. Аллоксанли диабетни экдистен билан 21 кун давомида даволаш глюкофаж ва ретаболилга нисбатан гемостазни деярли тўлиқ меъёрлаштирди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУРСУНОВ ДЖАХАНГИР ХУСАНОВИЧ

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
ЭКДИСТЕНА НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

03.00.01 – Биохимия

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

ТАШКЕНТ– 2019

Тема диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/Tib607.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

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

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

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор
(Республика Казахстан)

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года в «___» часов на заседании Разового Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail.tma2005@mail.uz).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №_____ от «___» _____ 2019 года).

Г.И.Шайхова

Председатель разового Научного совета по Присуждению Ученых степеней, д.м.н., профессор

Н.Ж.Эрметов

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

Н.М.Юлдашев

Председатель разового 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 разработка высокоэффективных методов профилактики, доклинической диагностики и терапии сахарного диабета (СД) все ещё остается актуальной и трудно решаемой научной и медико-социальной задачей. В настоящее время совершенно очевидно превращение заболеваемости СД в глобальную неинфекционную эпидемию. По последним данным экспертов Всемирной диабетической федерации во всем мире СД болеют более 400 миллионов человек. Если не будут приняты своевременные меры, то спустя 25 лет этим недугом будет страдать каждый шестой человек, а к середине XXI века – каждый второй.

В мировом масштабе проводится ряд исследований по достижению эффективности воздействия фитоэкдистероидов на развитие СД. В этом отношении актуальным является исследование состояния оксидантно-антиоксидантной и нитроергической систем, дисфункции эндотелия при развитии аллоксанового диабета (АД). При этом необходимо изучение влияния фитоэкдистероидов на активность металлопротеиназ, количества их ингибиторов, адипонектина и показателей липидного обмена в динамике развития экспериментального АД. Вместе с тем особое значение имеет также разработка системы исследования влияния препаратов сравнения на показатели гемостаза при АД¹.

В нашей стране достигнуты значительные результаты по развитию системы здравоохранения в соответствии с мировыми эталонами и по снижению эндокринологических заболеваний. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены задачи «... по повышению качества оказания медико-социальной помощи больным, формированию здорового образа жизни среди населения, совершенствованию системы здравоохранения с укреплением материально-технической базы учреждений первичной медицинской помощи ...»². Для решения этих задач важное значение имеет повышение эффективности диагностики СД среди населения биохимическими методами и снижения эндокринологических заболеваний на основе совершенствования современных технологий при оказании качественной медицинской помощи.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года и в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики

¹ Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. // Вестник Российской академии наук - Москва., 2012, № 1 – С. 7-13

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

Узбекистан в 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Современные исследования по изучению молекулярно-клеточных механизмов действия различных препаратов на развитие СД показали, что многогранность избранной проблемы определяется множеством лекарственных средств, применяемых при лечении СД и их недостаточной эффективностью, связанных со сложным патогенезом данного заболевания. Этим обусловлено малочисленность исследований патогенетических и молекулярных механизмов действия отечественных препаратов, в частности на основе фитоэкдистероидов (Сыров В.Н., 2011).

Согласно результатам зарубежных ученых оксидативный стресс, обусловленный повышенной продукцией активной формы кислорода (АФК) и несостоятельности антиоксидантной системы, повышение активности металлопротеиназ, снижение содержания адипонектина имеет первостепенное значение в развитии СД. По данным К.П.Павлюченко и соавторов (2012) установлено статистически достоверное увеличение активности ММП-9, уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2-го типа и различными стадиями диабетической ретинопатии в течение одного года. Т.Yamauchi, J.Kamon, Y.Ito et al. (2003) показали, что сниженное содержание адипонектина в сыворотке крови больных СД 2-го типа сочетается с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатацией сосудов. Исследованиями проведенными К.С.В.Tan, А.Xu, W.S.Chow et al. (2004) установлено, что улучшение состояния углеводного обмена у больных СД 2-го типа и снижение ИР сочетается с повышением концентрации адипонектина в плазме крови. Направленная активация ММП и нейтрализация их ингибиторов может быть перспективным подходом к лечению диабетической нефропатии (Бондарь И.А. и Климонтов В.В., 2012).

Исследованиями Г.А.Шахмуровой (2016) показано, что фитоэкдистероиды при вторичных иммунодефицитах оказывают стимулирующее влияние на иммунные процессы, кроветворную и лимфатическую системы, а также проявляют фармакокорректирующее действие на метаболические и функциональные нарушения в организме животных, которые вызывались чрезмерным физическим напряжением и воздействием различных токсических агентов. На основе некоторых фитоэкдистероидов, выделенных из местного сырья, в ИХРВ АН РУз создан препарат для коррекции метаболических процессов – экдистен. В 1998 году этот препарат зарегистрирован Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз за № 87/848/2.

Экдистен с успехом применяется в гериатрии, клинической и спортивной медицине при многих заболеваниях, в основе которых лежит преобладание катаболических процессов (Сыров В.Н., 2011).

Несмотря на установленные гипогликемические свойства экдистена, комплексные исследования его антидиабетических свойств не проводились. В частности, не изучены его влияния на показатели липидного обмена, состояние оксидантной и антиоксидантной систем, дисфункцию эндотелия, активность ММП и содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП), адипонектина и эндотелин-1, фактора фон Виллебранда (ФВ), а также на нарушения в системе гемостаза при развитии АД.

Таким образом, исследование механизмов действия экдистена на метаболически-функциональные нарушения при СД, позволяет не только разработать новые, высокоэффективные методы лечения, но и раскрыть молекулярные механизмы развития СД. Кроме того, изучение действия экдистена на развитие СД позволило бы существенно расширить сферу его применения, в частности в диабетологии, а также модернизировать сам препарат. Всё это и послужило обоснованием для проведения данной работы, которая имеет первостепенное значение для практического здравоохранения.

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

Целью исследования явилось раскрытие молекулярных механизмов действия экдистена на развитие сахарного диабета в эксперименте.

Задачи исследования:

оценка состояния оксидантно-антиоксидантной и нитроергической систем при развитии экспериментального диабета у крыс и изучение эффективности экдистена в устранении выявленных нарушений;

оценка состояния эндотелиальной функции при развитии экспериментального диабета у крыс и изучение эффективности экдистена в устранении её дисфункции;

изучить активность металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови крыс в динамике развития экспериментального диабета, и влияние экдистена на них;

исследовать состояние липидного обмена у крыс при экспериментальном диабете и влияние на него экдистена;

исследовать показатели гемостаза у крыс при экспериментальном диабете и влияние на них экдистена.

Объектом исследования явились 130 белые беспородные крысы-самцы весом 120–130 гр. с экспериментальным аллоксановым диабетом.

Предметом исследования явились кровь и сыворотка крови крыс с аллоксановым диабетом для проведения биохимических и иммуноферментных исследований.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано корригирующее действие экдистена на изменения в оксидантно-антиоксидантной и нитроергической системах при развитии аллоксанового диабета;

показано действие экдистена на активность матриксных металлопротеиназ и количество тканевых ингибиторов металлопротеиназ при развитии аллоксанового диабета;

выявлен механизм действия экдистена на систему свёртывания крови, т.е. на протромбиновое время, фибриноген и фактора Виллебранда при аллоксановом диабете;

установлена взаимосвязь между содержанием адипонектина и показателями липидного обмена при развитии аллоксанового диабета, доказано влияние экдистена на эти процессы.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведена комплексная оценка действия экдистена на биохимические изменения при развитии аллоксанового диабета;

при развитии аллоксанового диабета определена зависимость снижения количества гормона, вырабатываемого в жировых клетках, т.е. адипонектина, от показателей липидного обмена;

полученные результаты позволяют рекомендовать экдистен в практику здравоохранения для лечения сахарного диабета.

Достоверность полученных результатов исследования определяется применением теоретических подходов и современных методов, методической правильности проведенных исследований, использованием достаточного числа экспериментальных животных, применением взаимодополняющих друг друга биохимических и статистических методов анализа, а также сравнением результатов исследования с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов установленными нормативами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в определении роли оксидантно-антиоксидантной и нитроергической систем, адипонектина, металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии аллоксанового диабета и фармако-корригирующего влияния экдистена на эти процессы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определение активности матриксных металлопротеиназ -2, -9 (ММП) и уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), адипонектина

в сыворотке крови позволит усовершенствовать методы диагностики и лечения сахарного диабета.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследования, по раскрытию молекулярно-клеточного механизма действия экдистена на развитие экспериментального сахарного диабета утверждена методическое пособие «Значение определения активности металлопротеиназ в диагностике и лечении сахарного диабета», (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/286 от 23 октября 2018 года). В данном методическом пособии подтверждено значения металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии сахарного диабета и показана возможность совершенствования методов его диагностики и лечения;

утверждена также методическое пособие «МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ: строение, свойства и роль в развитии патологических состояний», (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/286 от 23 октября 2018 года). Данное методическое пособие посвящено семейству металлопротеиназ и их роли в различных патологических процессах, а так же выявлению патологических изменений в мелких кровеносных сосудах, повреждающихся при сахарном диабете и способствует ранней диагностике заболевания.

Результаты научных исследований, посвященных анализу молекулярно-клеточного механизма действия экдистена на развитие экспериментального сахарного диабета внедрены в практику здравоохранения, в частности Центральную исследовательскую лабораторию Ташкентского Государственного стоматологического института, Центральный госпиталь Министерства внутренних дел Узбекистана, межвузовскую научно-исследовательскую лабораторию Ташкентской медицинской академии (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/235 от 6 ноября 2018 года). Внедрение полученных результатов фундаментальных исследований в практику улучшает качество жизни больных сахарным диабетом, а также позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре на 20%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 международном и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 19 научных работ, из них 1 в зарубежном и 6 в республиканских изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современное состояние исследований распространенности и молекулярно-клеточных механизмов развития сахарного диабета и принципы его лечения»** проанализированы существующие литературные данные по теоретическим аспектам данной медицинской проблемы и систематизированы исследования, посвященные особенностям механизмов развития сахарного диабета и принципы его лечения, определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования механизма действия экдистена на развитие экспериментального сахарного диабета»** подробно изложены использованные материалы и методы проведения исследования, общая характеристика экспериментального материала.

Эксперименты проведены на 130 беспородных крысах-самцах весом 120–130 гр, содержащихся на стандартном режиме питания. При проведении экспериментов руководствовались «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). В первой серии экспериментов изучена динамика изменений биохимических показателей (30 крыс) при АД. АД вызывался введением аллоксана в дозе 13 мг. на 100 гр. массы тела, однократно. На 7-, 14- и 21-й день эксперимента после введения аллоксана животных декапитировали и провели биохимические исследования. Во второй серии экспериментов на 30 крысах проведено изучение влияния экдистена на развитие АД. Начиная с 7-х суток развития АД в течение 7 и 14 дней экспериментальных животных лечили экдистеном дозой 0,143 мг. на 100 гр. массы тела. У животных 3 и 4 серии эксперимента (60 крыс) изучено влияние препаратов сравнения глюкофажа (4,28 мг на 100 г массы тела) и ретаболила (0,0714 мг. на 100 гр. массы тела) на развитие АД. Интактную группу составили 10 крыс.

Для определения степени развития диабета содержание глюкозы в крови определяли при помощи стандартного набора реагентов глюкозооксидантным методом.

Определение активности металлопротеиназ и содержание их ингибитора – ТИМП-1 проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Quantihine, R@D Systems (США). Содержание малонового диальдегида (МДА) в крови определяли по

методу Л.И.Андреевой и соавт. (1989). Активность каталазы (КТ) определяли по методу М.А.Королюка и соавт. (1988), основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкое желтое окрашивание. Определение адипонектина проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Quantihine, R@D Systems, США. Измерение оптической плотности производилось с помощью компьютеризированного иммуноферментного анализатора АТ-858 (LTD, Китай) при длине волны 450 нм.

Содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Human (США).

Состояние NO-ергической системы в сыворотке крови оценивали по содержанию стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-), активности синтазы оксида азота. Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитритов и нитратов (NO_2^- и NO_3^-) методом П.П.Голикова и соавт. Активность синтазы оксида азота (eNOS) определяли по методу В.В.Сумбаева (2000) и И.М.Ясинской; индуцибельную активность (iNOS) по методу N.W.Кооу и соавт. (1995), в модификации Р.К.Азимова, А.С.Комарина.

Определение фактора Виллебранда (ФВ) и содержания эндотелина-1 проводили иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе АТ858 (Китай).

Определение показателей свертывания крови проводили общепринятым клиническим методом показателей гемостаза.

Все полученные при исследовании данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2013, включая использование встроенных функций статистической обработки.

При этом вычисляли среднее арифметические (M), среднеквадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, проценты) и критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

В третьей главе **«Изменения оксидантно-антиоксидантной, нитроергической систем и дисфункции эндотелия в динамике развития аллоксанового диабета и их коррекция экдистеном»** рассматриваются изменения оксидантно-антиоксидантной и нитроергической систем, дисфункции эндотелия в динамике развития аллоксанового диабета и их коррекции экдистеном.

Содержание МДА на 7-, 14- и 21-й дни развития АД увеличивается в 1,5, 1,8 и 1,75 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Лечение экдистеном экспериментальных животных с АД в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,6 и 1,75 раза по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажом в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,47 и 1,5 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Если сравнить с данными интактной группы, то содержание МДА

после лечения глюкофажом на 22,9 и 16,4% соответственно выше. Под действием ретаболила содержание МДА в течение 7 и 14 дней также снижается, наиболее выраженное снижение установлено при лечении в течение 14 дней в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, содержание МДА при лечении АД наиболее выражено снижается при лечении экдистеном и ретаболилом в течение 14 дней по сравнению с данными лечения в течение 7 дней.

Исследование активности каталазы показало снижение ее активности на 7-, 14- и 21-й день развития АД на 9, 12, 1,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Эти данные указывают на более выраженное снижение активности каталазы на 7-й день развития АД.

Также установлено повышение активности каталазы в сыворотке крови животных с АД при лечении только экдистеном в течение 14 дней на 11,8% по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажом и ретаболилом в течение 7 дней не приводит к повышению активности каталазы по сравнению с нелеченной группой. Лечение в течение 14 дней глюкофажом повышает активность каталазы в 1,35 раза, а ретаболил не приводит к повышению активности каталазы.

Таким образом, при АД происходит более выраженное угнетение активности каталазы на 7-й день эксперимента. Лечение в течение 14 дней экдистеном вызывает индукцию данного фермента, но более выраженная индукция отмечена при лечении глюкофажом по сравнению с экдистеном и ретаболилом. Используемые препараты по их влиянию на антиоксидантную активность изученных ферментов располагается следующим образом: глюкофаж – экдистен – ретаболил. Эти данные указывают на необходимость включения антиоксидантов при лечении АД для повышения антиокислительной системы организма.

Содержание NO в сыворотке крови увеличивается во все сроки исследования. Если его увеличение на 7- и 21-й день составило 2,8 и 3,2 раза соответственно по сравнению с контрольными животными, то на 14-й день нами установлено наиболее выраженное повышение содержания оксида азота в 4,05 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что по мере развития АД происходит увеличение содержания оксида азота.

Результаты исследований показали разнонаправленное изменение активности NO-синтаз при развитии АД. Так, активность eNOS снижается во все сроки исследования, наиболее выраженное снижение его активности установлено на 21-й день - в 3,45 раза по сравнению с интактными животными.

В тоже время активность iNOS повышается во все сроки исследования. Увеличение его активности на 7- и 21-й день развития АД составило 2,8 и 3,6 раза соответственно по сравнению с интактными животными; на 14-й день развития АД происходит увеличение его активности в 5,1 раза по сравнению с интактной группой.

Таким образом, результаты исследования показали изменение в системе оксида азота с наиболее выраженным повышением оксида индукцией iNOS на 14- и 21-й день развития АД.

Лечение экспериментальных животных экдистеном в течение 14- и 21-го дней привело к снижению содержания NO в 2,03 и 2,5 раза по сравнению с нелеченными крысами. Несмотря на такое снижение содержание NO по сравнению с интактными животными в 2,0 и 1,3 раза соответственно выше. По сравнению с экдистеном глюкофаж и ретаболил менее выражено снижают содержание NO и оно составило 1,4 и 1,5; 1,6 и 1,66 раза соответственно по сравнению с нелеченными животными.

Таким образом, при лечении экдистеном по сравнению с глюкофажем и ретаболилом происходит более выраженное снижение содержания оксида азота, особенно при лечении в течение 21 дня.

Лечение экдистеном в течение 14- и 21-го дней повышает активность eNOS 1,3 и 2,9 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. При лечении глюкофажем и ретаболилом достоверное повышение активности данного фермента установлено при лечении в течение 21-го дня и соответственно составило 2,4 и 2,5 раза по сравнению с нелеченной группой.

Активность iNOS после лечения экдистеном в течение 14- и 21-го дней снижается в 2 и 1,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой экспериментальных животных с АД. Лечение глюкофажем и ретаболилом в течение 14 дней достоверно снизила активность данного фермента по сравнению с нелеченной группой в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

Таким образом, результаты исследования показали, что при развитии АД нарушаются показатели нитроергической системы в крови, повышается активность iNOS, снижается активность eNOS. При лечении экдистеном происходит более выраженное снижение содержания оксида азота по сравнению с глюкофажем и ретаболилом. Наиболее эффективное его действие на показатели нитроергической системы установлено при лечении в течение 21-го дня. Такое изменение содержания оксида азота происходит за счет изменения активности NO-синтез, участвующих в их образовании.

При развитии АД установлено повышение содержания фактора Виллебранда в зависимости от срока его развития. Если на 7-й день развития АД происходит увеличение его содержания в 2,24 раза, то на 14- и 21-й день оно составило 3,08 и 2,93 раза соответственно по сравнению с интактной группой.

Таким образом, увеличение содержания ФВ зависит от длительности эксперимента, наиболее выраженное увеличение его содержания происходит на 14-й и 21-й день развития АД.

Лечение экдистеном в течение 14- и 21-го дней приводит к снижению ФВ на 1,4 и 2,0 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажем и ретаболилом в течение 14-и дней снижает содержание ФВ на 1,35 и 1,37 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Более выраженное снижение содержания ФВ при

лечении глюкофажем и ретаболилом установлено на 21-й день и оно составило 1,67 и 1,53 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что экдистен и препараты сравнения глюкофаж и ретаболил вызывают более выраженное снижение содержания ФВ при лечении в течение 21-го дня по сравнению с лечеными в течение 14-и дней.

Содержание эндотелина-1 увеличивается во все сроки развития АД. Если на 7-й день развития АД его увеличение составило 1,87 раза по сравнению с контрольными животными, то на 14-й и 21-й день его увеличение составило 2,24 и 2,49 раза соответственно по сравнению с контрольными животными.

При лечении экспериментальных животных экдистеном в течении 14- и 21-го дней происходит снижение содержания эндотелина-1 на 30,1 и 46,97% соответственно по сравнению с нелечеными животными. Под влиянием глюкофажа также происходит снижение эндотелина-1 в сыворотке крови, однако оно менее значимо, чем при лечении экдистеном. При лечении глюкофажем в течение 14- и 21-го дней установлено снижение эндотелина-1 в 5,6 и 26,5% соответственно по сравнению с нелечеными животными. Лечение ретаболилом в течение 14 дней достоверных изменений в содержании эндотелина-1 не вызвало. Только на 21-й день происходит снижение содержания эндотелина-1 на 29,9% по сравнению с нелечеными животными.

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что под действием экдистена происходит достоверное снижение содержания эндотелина-1 по сравнению с нелечеными животными и животными, получавшими глюкофаж и ретаболил.

В четвертой главе **«Активность металлопротеиназ, их ингибиторов и влияние экдистена на гемостаз в динамике развития экспериментального аллоксанового диабета»** приведены результаты исследования активности металлопротеиназ и их ингибитора при коррекции экдистеном.

Активность ММП-2 повышается на 14- и 21-й день развития АД и составляет 36,9 и 11,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней снизило активность ММП-2 на 19,6 и 10,9% соответственно по сравнению с нелеченной группой (таблица 1).

В тоже время глюкофаж и ретаболил в эти же сроки исследования снизили активность ММП-2 по сравнению с интактной группой АД на 14,6; 7,9% и 19,9; 5,8% соответственно.

Исследование активности ММП-9 показало увеличение его активности на 14- и 21-й день эксперимента на 38,9 и 19,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Коррекция активности ММП-9 экдистеном, глюкофажом и ретаболилом показало наиболее выраженное действие

экдистена на активность ММП-9, так как после лечения экдистеном его активность снизилась на 30,6 и 11,2% соответственно по сравнению с нелеченной группой.

Таблица 1

Влияние экдистена и препаратов сравнения на активность ММП-2 и 9 (нг/мл) в сыворотке крови экспериментальных животных с аллоксановым диабетом

Группы	Активность ММП-2		Активность ММП-9	
	14 день	21 день	14 день	21 день
Интактная, n=6	4,36±0,02	4,36±0,03	4,31±0,001	4,31±0,002
АД+H ₂ O, n=7	5,97±0,60 ^a	4,88±0,41 ^a	5,99±0,026 ^a	5,17±0,076 ^a
АД+экдистен, n=7	4,80±0,29 ^{a,б}	4,35±0,11 ^{a,б}	4,16±0,005 ^{a,б}	4,59±0,041 ^a
АД+глюкофаж, n=7	5,1±0,21 ^{a,б}	3,91±0,15 ^{a,б}	4,8±0,03 ^{a,б}	4,241±0,026
АД+ретаболил, n=7	5,5±0,18 ^{a,б}	4,60±0,64 ^{a,б}	5,14±0,05 ^a	5,17±0,02 ^a

Примечание*: ^a – P<0,05 по отношению к интактной группе,
^б – P<0,05 по отношению к контрольной группе.

Исследование содержания в сыворотке крови содержания ТИМП-1 показало его снижение на 7- и 14-й день развития АД на 2,06 и 1,35 раза соответственно по сравнению с интактными животными. Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней способствовало повышению содержания ТИМП-1 на 2,2 и 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой. Глюкофаж и ретаболил увеличили содержание ТИМП-1 на 7- и 14-й день лечения на 1,26; 0,9 и 1,48; 1,17 раза по сравнению с нелеченной группой. Таким образом, экдистен по сравнению с глюкофажом и ретаболилом более выражено повышает содержание ТИМП-1 у крыс с экспериментальным АД.

В контрольной группе увеличивается значение АЧТВ, т.е. начинается возрастание количества антител к фосфолипидам, которые характеризуют артериальные и венозные тромбозы. Так на 7, 14 и 21 дни развития АД АЧТВ повышается в 1,13, 1,28 и 1,4 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Следовательно, можно констатировать об антифосфо-липидном синдроме с развитием АД. Это подтверждает также повышение ПТИ и МНО, связанные с риском тромбозов. Значение ПТИ на 7, 14 и 21 сутки развития АД в 1,38, 1,5 и 1,49 раза больше чем у интактных животных. Достоверных изменений в содержании МНО на 7 сутки развития АД по сравнению с интактными животными не происходит, но на 14 и 21 сутки установлено его повышение в 1,10 и 1,11 раза соответственно по сравнению с интактными животными.

В контрольной группе тромбиновое время достоверно укорачивается только на 21 сутки развития АД по сравнению с интактной группой на 2%. В содержании количества фибриногена во все сроки развития АД достоверных изменений не выявлено. А это может свидетельствовать о начале

воспалительных процессов, что также подтверждает повышение концентрации С-реактивного белка, который на 7, 14 и 21 день развития АД возрастает в 3,7; 3,9 и 4,3 раза соответственно по сравнению с интактной группой. При коррекции экдистеном в течении 14 и 21 дня значение АЧТВ снижается на 14,3 и 24,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. В тоже время при лечении глюкофажем и ретаболилом значение АЧТВ по сравнению с контрольной группой снизилось на 5,2, 19,1 и 3,9, 8,6% соответственно.

Лечение экдистеном в течение 14- и 21-го дней достоверно снижает содержание ПТИ по сравнению с животными нелеченной группы на 24,1 и 30,2% соответственно. При лечении глюкофажем нами установлено снижение ПТИ на 23 и 24,4% соответственно по сравнению с контрольной группой в исследованные сроки. Ретаболил по сравнению с экдистеном и глюкофажем менее выражено снижает содержание ПТИ и в исследованные сроки оно составило 14,5 и 15,8% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Достоверных изменений в содержании МНО при лечении экдистеном, глюкофажем и ретаболилом в течении 14- и 21-го дней не обнаружено. При лечении экдистеном на 14- и 21-й день установлено удлинение тромбинового времени по сравнению с нелеченной группой на 12,7 и 5,9% соответственно. А при лечении глюкофажем и ретаболилом достоверных изменений тромбинового времени не выявлено. Используемые для коррекции показателей гемостаза препараты особого влияния на содержание фибриногена не оказали. Лечение экдистеном особо эффективно, по сравнению глюкофажем и ретаболилом, при нарушениях в системе гемостаза. При этом наблюдается заметное и достоверное снижение АЧТВ, тромбинового времени, ПТИ, повышение которых является основной причиной сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у крыс.

Таким образом, экдистен помимо ярко выраженного гипогликемического действия обладает способностью нормализовать показатели всех звеньев гемостаза. Используемые в ходе исследований препараты по эффективности можно расположить следующим образом: экдистен – глюкофаж – ретаболил.

В пятой главе диссертации **«Влияние экдистена на показатели липидного обмена и содержание адипонектина при экспериментальном аллоксановом диабете»** приведены результаты определения показателей липидного обмена и адипонектина в динамике развития АД и его коррекции.

Содержание общего холестерина при введении аллоксана в течение 7 дней достоверных изменений в его содержании не вызывает. На 14 и 21 сутки введения аллоксана установлено повышение его содержания на 22,5 и 55% соответственно по сравнению с интактной группой.

Также установлено повышение содержания триглицеридов на 14 и 21-сутки развития экспериментального АД в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными.

Таким образом, при развитии АД наиболее выраженное повышение триглицеридов происходит на 21 сутки его развития. Исследование содержания холестерина липопротеидов показало, что более выраженное повышение ХС-ЛПОНП наблюдается на 14 и 21 сутки развития АД и оно составило 1,7 и 2,6 раза по сравнению с интактной группой. ХС-ЛПНП на 7, 14 и 21 сутки развития АД повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. При изучении липопротеидов важное место уделяется ЛПВП. В связи с этим исследовали ХС-ЛПВП у экспериментальных животных. Результаты исследования показали невыраженное повышение его содержания по сравнению с интактными животными. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6% соответственно по сравнению с интактной группой.

На основании полученных данных по определению холестерина в липопротеидах вычислили холестериновый коэффициент атерогенности. Данный коэффициент повышается в 1,6 и 2,8 раза на 14- и 21 – день развития экспериментального АД по сравнению с интактной группой.

Таким образом, приведенные выше данные указывают на изменение показателей липидного обмена у животных с АД, степень развития указанных изменений зависит от срока эксперимента.

При введении экдистена в течение 7 и 14 дней содержание общего холестерина снижается на 22,5 и 28,5% соответственно по сравнению с животными, которым не вводили экдистена, т.е. наиболее выраженное снижение содержания общего холестерина происходит при лечении экдистеном в течение 14 дней. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней привело снижению содержания общего холестерина на 13,4 и 32,8% соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили. Лечение ретаболилом если в течение 7 дней привело к повышению содержания общего холестерина на 37,9% по сравнению с нелеченной группой, то в течение 14 дней не вызвало достоверных изменений в его содержании (таблица 2, 3).

Таким образом, экдистен при лечении животных с АД приводит к снижению содержания общего холестерина более выраженно, чем глюкофаж, а ретаболил не оказывает корректирующего действия.

Лечение экдистеном в течение 7 дней по сравнению с нелеченной группой достоверных изменений в содержании триглицеридов не вызывает. Лечение экдистеном в течение 14 дней снижает содержание триглицеридов в 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой. Препарат сравнения глюкофаж при лечении в течение 7 и 14 дней снижает содержание триглицеридов в 1,4 и 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой.

Лечение ретаболилом только в течение 14 дней снижает содержание триглицеридов 1,4 раза по сравнению с нелеченной группой.

Таблица 2

**Изменение показателей липидного обмена при
лечении АД экдистеном (n = 7)**

Показатели	Интактная группа	АД+Н ₂ О, n=7			АД+эkdистен, n=7	
		7 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.
Общий холестерин ммоль/л	4,0±0,27	3,93±0,07	4,75±0,08*	6,2±0,2*	3,8±0,2	4,4±0,18
Триглицериды ммоль/л	1,22±0,13	0,83±0,14	2,06±0,08*	3,72±0,76*	1,65±0,19	1,77±0,08*
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,2±0,08	1,1±0,13	1,0±0,1	0,81±0,07*	2,72±0,15*	3,2±0,32*
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,43±0,11	3,78±0,14*	4,2±0,2*	4,52±0,33*	2,05±0,05*	2,47±0,18
ХС-ЛПОНП ммоль/л	0,55±0,02	0,67±0,24	0,92±0,04*	1,42±0,2*	0,72±0,08*	0,8±0,04*
коэф. Атерогенност и ХС/ЛПВП	2,35±0,22	2,57±0,22	3,75±0,12*	6,65±0,1*	0,40±0,05*	0,37±0,01*

Примечание. * - P<0,05 по сравнению с интактными животными.

Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 14 дней более выражено снижает содержание ХС-ЛПОНП (1,7 раза) по сравнению с интактной группой. Ретаболил достоверных изменений в содержании ХС-ЛПОНП при лечении в течение 7 и 14 дней не вызывает. Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПНП 2,0 и 1,8; 2,4 и 2,9 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время лечение ретаболилом достоверных изменений его содержания не вызывает. Лечение глюкофажем во все сроки исследования достоверного повышения содержания ХС-ЛПВП не вызывает. В тоже время лечение ретаболилом в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПВП на 50,4 и 107,3% по сравнению с нелеченной группой. Эти данные указывают на разнонаправленное действие использованных препаратов на содержание ХС-ЛПВП. Экдистен снижает коэффициент атерогенности на 7 и 14 день лечения в 9,3 и 17,9 раза по сравнению с нелеченной группой. Менее выраженное снижение данного коэффициента установлено при лечении глюкофажем, при лечении в течение 7 и 14 дней данный коэффициент снизился на 2,9 и 5,32 раза по сравнению с нелеченной группой.

Содержание адипонектина после введения аллоксана во все сроки исследования достоверно снижается по сравнению с интактной группой. На 7-й и 21-й день развития АД его снижение составило 4,3 и 5,7 раза соответственно по сравнению с интактной группой.

Таблица 3

**Изменение показателей липидного обмена при лечении АД
препаратами сравнения (n = 7)**

Показатели	Интактная группа	АД+ глюкофаж n=7		АД+ретболил, n=7	
		14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.
Общий холестерин ммоль/л	4,0±0,27	4,23±0,17	4,2±0,74	6,8±0,54*	6,38 ±0,4*
Триглицериды ммоль/л	1,22±0,13	1,51±0,06*	1,75±0,07*	2,52±0,28*	2,65±0,16*
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,2±0,08	1,85±0,04*	1,87±0,02*	1,05±0,08	0,81±0,11*
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,43±0,11	1,72±0,17*	1,58±0,42*	4,59±0,4*	4,32±0,26*
ХС-ЛПОНП ммоль/л	0,55±0,02	0,69±0,02*	0,8±0,04*	1,12±0,14*	1,17±0,09*
коэф. Атерогенности ХС/ЛПВП	2,35±0,22	1,28±0,06	1,25±0,23*	5,5±0,67*	6,9±0,64*

Примечание. * - P<0,05 по сравнению с интактными животными.

Наиболее выраженное снижение содержания адипонектина приходится на 14-й день развития АД, в этот срок содержание адипонектина снижено в 17,1 раза по сравнению с интактной группой (рис 1).

Введение экдистена в течение 7 и 14 дней увеличивает содержание адипонектина в 14 и 5,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней также привело к увеличению содержания адипонектина в 12,5 и 4,7 раз соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили.

Лечение ретаболилом, по сравнению с экдистеном и глюкофажем вызывает менее выраженное повышение адипонектина. При лечении ретаболилом в течение 7 и 14 суток содержание в 5,3 и 2,16 повышается по сравнению с нелеченной группой.

Таким образом, экдистен при лечении животных с АД в течение 14 дней приводит к нормализации содержания адипонектина, чем глюкофаж, а ретаболил оказывает менее выраженное корригирующее действие.

После проведенных исследований была определена взаимосвязь между содержанием адипонектина и показателями липидного обмена при развитии АД и их коррекции.

При АД до лечения между показателями общего холестерина и уровнем содержания адипонектина корреляционная связь отсутствует. Однако на 21-й день при лечении экдистеном была выявлена обратная отрицательная

($r=-0.34$) связь, свидетельствующая, что при уменьшении холестерина увеличивается содержание адипонектина и наоборот.

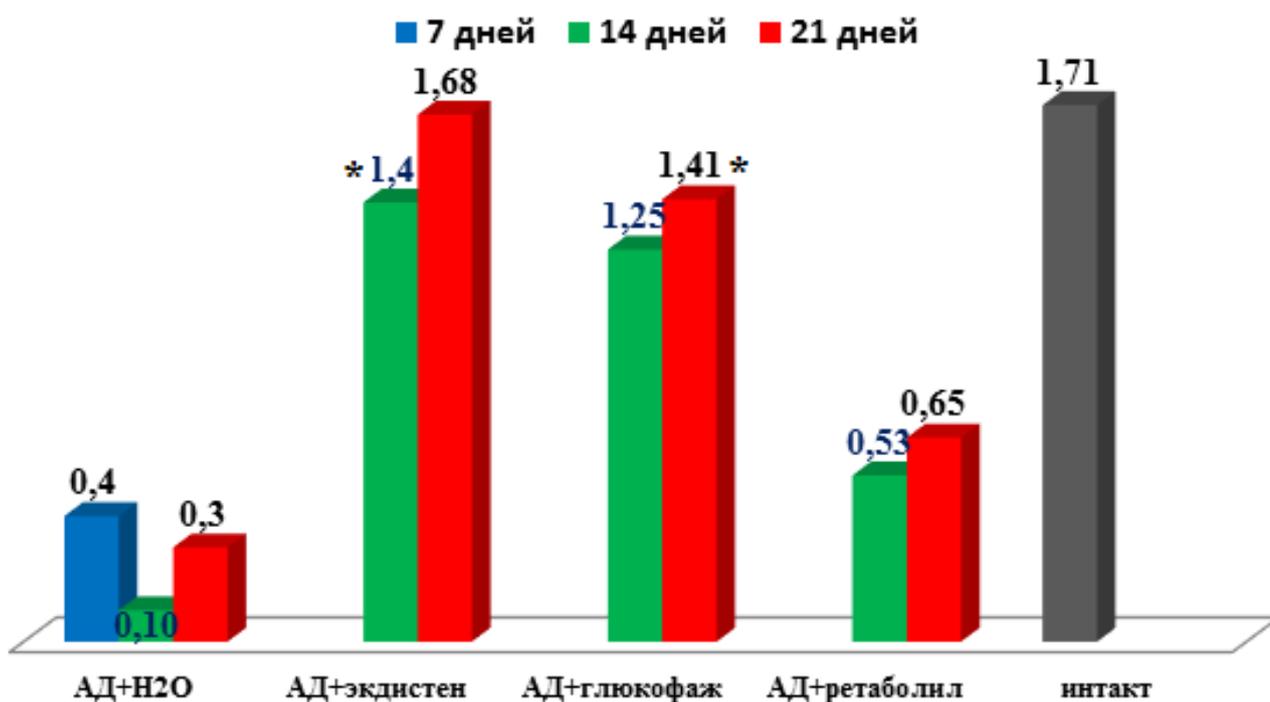


Рис. 1. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание адипонектина при развитии аллоксанового диабета (мг/мл)

Что касается содержания триглицеридов, то на 14-й день была выявлена обратная связь ($r=-0,36$), а на 21-й день положительная связь ($r=+0.48$). Лечение экспериментальных животных с АД экдистеном и глюкофажем в течение 14 и 21 дня более значительно снижает содержание триглицеридов по сравнению с контролем. АД характеризуется снижением содержания адипонектина во все сроки его развития, наиболее выраженное снижение его содержания установлено на 14-й день. При лечении экдистеном на 7 сутки связь была отрицательная ($r=-0.36$), а на 21-й день средняя ($r=0.42$).

Между уровнем ХС-ЛПВП и адипонектином на 7- и 14-й день до лечения корреляционная связь сильная, а на 21-й день она исчезает. Подобная картина наблюдается при всех видах лечения, кроме лечения ретаболилом. На 7-, 14-й дни при АД ХС-ЛПВП и уровнем содержания адипонектина корреляционная связь положительная средняя ($r=0,50$), а на 21-й день связи практически нет ($r=-0.10$). При лечении глюкофажем теснота связи увеличилась с 0,33 до 0,51, при лечении ретаболилом поменялась полярность связи от -0,32 до +0,44.

Таким образом, при лечении животных с АД исследованные препараты по эффективности расположились в следующем порядке: экдистен - глюкофаж - ретаболил.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам на тему: «Молекулярно-клеточный механизм действия экдистена на развитие экспериментального сахарного диабета» сформулированы следующие выводы:

1. Экспериментальный аллоксановый диабет характеризуется усилением свободно-радикального окисления при несостоятельности антиоксидантной системы. Экдистен при экспериментальном диабете оказывает более выраженное повышение активности антиоксидантной системы по сравнению с глюкофажем и ретаболилом.
2. Развитие аллоксанового диабета сопровождается нарушениями в нитроергической системе, выражающиеся в увеличении содержания оксида азота, снижении активности eNOS и повышении активности iNOS в сыворотке крови. Лечение экдистеном вызывает более выраженное нормализующее действие в отношении нитроергической системы по сравнению с глюкофажем и ретаболилом.
3. При аллоксановом диабете наблюдается увеличение активности матриксных металлопротеиназ – ММП-2 и -9, на фоне снижения содержания тканевого ингибитора металлопротеиназ – ТИМП-1. При лечении экдистеном наблюдается более выраженное снижение активности ММП и повышение содержания ТИМП-1 по сравнению с глюкофажем и ретаболилом.
4. Аллоксановый диабет характеризуется выраженным повышением содержания эндотелина-1 во все сроки исследования. Наибольшая эффективность в коррекции нарушений содержания эндотелина-1 наблюдалось при лечении экдистеном.
5. При аллоксановом диабете наблюдается нарушение липидного обмена, прогрессирующее с удлинением срока эксперимента. При этом наблюдается выраженное повышение содержания триглицеридов, атерогенного холестерина на фоне снижения содержания антиатерогенного холестерина. Экдистен оказывает более выраженное нормализующее действие на показатели липидного обмена по сравнению с глюкофажем и ретаболилом.
6. Аллоксановый диабет характеризуется выраженным снижением содержания адипонектина во все сроки его развития. Эффективность экдистена в нормализации содержания адипонектина оказалась выше, чем глюкофажа и ретаболила.
7. Развитие аллоксанового диабета сопровождается нарушениями гемостаза, выражающиеся сдвигом в сторону гиперкоагуляции. Лечение

экдистеном аллоксанового диабета в течение 21 дня, в отличие от глюкофажа и ретаболила, практически полностью нормализовало гемостаз.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC
DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.03
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TURSUNOV DJAKHANGIR XUSANOVICH

**MOLECULAR - CELLULAR MECHANISM OF ACTION ECDYSTEN ON
DEVELOPMENT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

03.00.01 – Biochemistry

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) on MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B.2018.2.PhD/Tib607

The dissertation has been prepared at Tashkent Medical Academy

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english(resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Sabirova Rikhsi Abdukadirovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Yuldashev Nosir Mukhamedjanovich
doctor of biological sciences, professor

Ishigov Ibragim Agaevich
doctor of medical sciences, professor
(Republic of Kazakhstan)

The leading organization:

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of Ministry of Health of Russian Federation

Defense of the dissertation will be held on in « ___ » _____ 2019 at ___ hours at a meeting of the one-time Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi str., 2. Tel / Fax: (+ 99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

The dissertation was sent out: « ___ » _____ 2019
(register of distribution protocol No. ___ of « ___ » _____ 2019)

G.I.Shaykhova

Chairman of the Scientific council awarding of scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

N.J.Ermатов

Secretary Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, associated profeser.

N.M.Yuldashev

Chairman Scientific seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences biological, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of research work is to disclosure of the molecular mechanisms of action of ecdysten on development of diabetes in the experiment..

Object of research work were 130 white outbred male rats weighing 120-130 grams with experimental alloxan diabetes.

Scientific novelty of research is as follows:

proven correcting effect of ecdysten on changes in the oxidative-antioxidant and nitroergic systems in the development of alloxan diabetes;

effect of ecdisten on activity of matrix metalloproteinases and number of tissue inhibitors of metalloproteinases during development of alloxan diabetes is shown;

revealed mechanism of ecdysten's action on the blood coagulation system, i.e. on prothrombin time, fibrinogen and von Willebrand factor in alloxan diabetes;

established relationship between adiponectin content and lipid metabolism in development of alloxan diabetes and effect of ecdysten on these processes has been proven.

Implementation of research results. Based on the results of a study devoted to the study of molecular - cellular mechanism of action of ecdysten on the development of experimental diabetes mellitus:

issued a methodical recommendation "Value of determining of activity metalloproteinases in diagnosis and treatment of diabetes mellitus", (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-p / 286 of October 23, 2018y). Its confirms importance of metalloproteinases and their inhibitors in development of diabetes mellitus and shows possibility of improving methods of its diagnosis and treatment;

"METALLOPROTEINASES: structure, properties and role in development of pathological conditions", which is implemented in practical health care (Conclusion of the Ministry of Health 8n-p / 286 of October 23, 2018). This methodical recommendation allows us to justify the measures of prevention and treatment of diabetes mellitus with ecdystenom;

Results of scientific research on the analysis of the molecular mechanisms of ecdysten's action on development of diabetes mellitus have been introduced into public health practice, in particular the Central Research Laboratory of Tashkent State Dental Institute, Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs Republic of Uzbekistan and intercollegiate research laboratory of Tashkent Medical Academy (d/235 dated November 6, 2018y). Implementation of results in practice improves quality of life of patients with diabetes, and also allows to reduce the length of stay of patients in hospital to 20%.

The structure and volume of the dissertation. The structure of dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Сабилова Р.А., Юлдашева Д.Ю., Турсунов Д.Х., Касимов Э.Р. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии патологических состояний // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2015, № 2. – С. 16–23 (14.00.00; № 13).

2. Турсунов Д.Х., Сабилова Р.А., Касимов Э.Р., Кадилова М.А. Влияние эрдистена на состояние оксидантной и антиоксидантной систем при аллоксановом диабете // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2016, № 1. –С. 26–28 (14.00.00; № 13).

3. Сабилова Р.А., Турсунов Д.Х., Курбонова Л.Ж. Влияние эрдистена на показатели липидного обмена при экспериментальном аллоксановом диабете // Научно-практический журнал: Инфекция, иммунитет и фармакология – Ташкент, 2017, № 1. – С. 246–251 (14.00.00; № 15).

4. Сабилова Р.А., Турсунов Д.Х., Курбонова Л.Ж. Изменение содержания адипонектина при экспериментальном аллоксановом диабете и его коррекция // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017, № 2. – С. 79–81 (14.00.00; № 8).

5. Турсунов Д.Х., Сабилова Р.А., Кадилова Д.А. Нарушение функции эндотелия при сахарном диабете // Вестник Ташкентской медицинской академии. –Ташкент, 2017, № 4. – С. 21–24. (14.00.00; № 13).

6. Турсунов Д.Х., Сабилова Р.А., Кадилова Д.А., Куралов С.Ж. Влияние эрдистена и препаратов сравнения на содержание фактора фон Виллебранда и эндотелина-1 при развитии аллоксанового диабета // Журнал теоритической и клинической медицины. – Ташкент, 2018, № 2. – С. 11–15 (14.00.00; № 3)

7. Sabirova R.A., Tursunov J.H., Qadirova D.A., Yuldasheva D.Yu. Effect of ecdisten on the condition of the nitrogen oxide system in the development of alloxane diabetes // The European Science Review. – Austria, 2017, № 9-10. – P. 49–53 (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; part II)

8. Tursunov D.Kh., Qosimov E.R., Ikramov A.Sh. Relationship of metalloproteinase activity and oxidative stress in diabetes mellitus // Young scientists day. Topical issues in medicine. Material of the 4th scientific-practical conference. – Tashkent, 2015. – P. 121.

9. Tursunov D. Activity of matrix metalloproteinase in development of experimental diabetes // Abstracts for the 42nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 26–29 October. – Spain, 2016. – P. 58.

10. Tursunov D., Sabirova R.A., Ikramov A., Kulmanova M.U., Ergashov A. Disturbance of hemostasis in alloxan diabetes and ways its correction // Scientific enquiry in the contemporary world: theoretical basics and innovative approach 9th edition. – USA, 2016.– P. 226–231.

11. Tursunov D., Sabiorva R., Kasimova X., Azizova N.M., Najmiddinova A. Status of oxidant and antioxidant systems in alloxan diabetes and ways its correction // 2nd international conference «science and practice: a new level of integration in the modern world» december 30. – United Kingdom, 2016. – P. 188–191.

12. Axmedova Sh.M., Ikramov A.Sh., Tursunov D.X., Kadirova D.A. Disturbances in the hemostatic system in experimental alloxan diabetes // Young scientists day. Topical issues in medicine. Material of the 4th scientific-practical conference. – Tashkent, 2017. – P. 122.

13. Shavkatova N., Tursunov Dj.X., Sabirova R.A. Studying of lipid metabolism in experimental alloxan diabetes and ways of its correction // Биология ва тиббиет муаммолари: Ҳалқаро илмий журнал. – Самарканд, 2017. – № 2.1. – . Б. 479.

14. Сабилова Р.А., Турсунов Д.Х., Азизова Д.М. Динамика изменения адипонектина при экспериментальном аллоксановом диабете // ТТА Урганч филиал ташкил қилинганлигининг 25 йиллигига бағишланган «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани тўплами. – Урганч, 2017. – Б. 43.

15. Турсунов Д.Х., Кадирова Д.А. Влияние экдистена на дисфункцию эндотелия при экспериментальном аллоксановом диабете и пути коррекции // VII Научно-практическая конференция молодых ученых «Инновации в медицине: взгляд молодых ученых»: Сборник тезисов. –Ташкент, 2018. – С. 384–385.

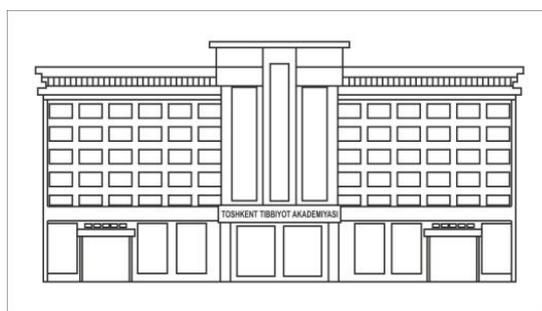
16. Турсунов Д.Х., Кадирова Д.А., Азизова Д.М. Состояние системы оксида азота при экспериментальном аллоксановом диабетеи пути коррекции // VII Научно-практическая конференция молодых ученых «Инновации в медицине: взгляд молодых ученых»: Сборник тезисов. – Ташкент, 2018. – С. 390–391.

17. Сабилова Р.А., Турсунов Д.Х., Кадирова Д.А. Состояние системы оксида азота при аллоксановом диабете // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых. Медицинская наука: новые возможности. – Т. 1. – Таджикистан, 2018. – С. 97.

18. Сабилова Р.А., Турсунов Д.Х. Металлопротеиназы: строение, свойства и роль в развитии патологических состояний: Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 72 с.

19. Турсунов Д.Х., Сабилова Р.А. Значение определения активности металлопротеиназ в диагностике и лечении сахарного диабета: Методические рекомендации. – Ташкент, 2018.– 14 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(4 декабр 2018 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 8 января 2019 года
Объем – 3.2 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0177-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru