

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУСТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

## МОНОГРАФИЯ

Г.А. Мўминова, Ф.И.Хидоятлова, М.И.Абдуллаева

### ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИ ВА МИЯ РИВОЖЛАНИШИ: МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ ВА БУЗИЛИШЛАРНИ ТАШҲИСЛАШ



ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА  
ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

**М О Н О Г Р А Ф И Я**

**Г.А. Мўминова, Ф.И.Хидоятгона, М.И.Абдуллаева**

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИ ВА  
МИЯ РИВОЖЛАНИШИ:  
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ ВА  
БУЗИЛИШЛАРНИ ТАШХИСЛАШ**

Андижон 2022йил

**ББК: 822.120.**

**УДК: 321.425.01**

Монографияда қалқонсимон без гипофункциясида тиреоид гормонлар ҳолати билан боғлиқ равишда бош мия шикастланиши ҳолатида миёдаги биокимёвий ва морфологик ўзгаришлар, нейромедиатор тизимида бузилишларини олдини олиш ва уларни коррекциялаш усуллари ҳақидаги маълумотлар билан таништирилади.

Ушбу рисола тиббиёт ва педагогик олийгоҳларда таҳсил олувчи талабалар, магистрантлар, илмий ва амалий ходимлар учун мулжалланган.

**Маъсул муҳаррир: Андижон давлат тиббиёт институти**

**Биологик кимё кафедраси доценти, DsC**

**И.Ю.Маматова**

Тақризчилар: Тошкент педиатрия тиббиёт институти “Биофизика ва биокимё” кафедраси мудир б.ф.д., профессор Юлдашев Носир Мухаммеджонович.

Андижон давлат тиббиёт институти “Биология ва гистология” кафедраси доценти Сайдуллаев Тохиржон Сайдуллаевич.

Андижон давлат тиббиёт институти илмий кенгашининг \_\_\_\_\_ йилдаги қарори асосида тасдиқланган.

**ИСБН: 978-9943-8842-2-9**

© Г.А. Мўминова, Ф.И.Хидоятлова, М.И.Абдуллаева 2022й  
© «Ilm-Ziyo-Zakovat» 2022й

## СЎЗ БОШИ

Сўнги йилларда эндокрин касалликлар, айниқса қалқонсимон без (ҚБ) касалликлари ҳолатларининг ортиб бориши кузатилмоқда. Ҳозирги вақтда бутун дунёда тиреоид касалликларининг ортиши аниқланмоқда ва уларнинг аксариятини гипотиреоз ташкил этади. Гипотиреоз кенг тарқалган эндокрин касаллик ҳисобланиб, бу эса ҳам тиббий, ҳам ижтимоий жиҳатдан аҳамият касб этади. Эндокрин касалликлар орасида унинг улуши доимий ортиб бормоқда, беморларнинг аксари қисмини ёши катталар, кексалар ташкил этаётганиги туфайли гипотиреознинг учраш даражаси жуда юқори бўлиб, бутун аҳолининг 3-8 % ини ташкил этади. Аёллар орасида касаллик ўртача 1000 тадан 19 та, эркеклар орасида эса 1000 тадан 1 та ҳолатда учрайди. Украинада 2010 йил ҳолатига кўра сўнги 10 йил ичида бирламчи гипотиреоз билан касалланиш 198,9 та ҳолатга ўсди.

Гипотиреоз турли патологияларда пайдо бўлиши мумкин, шу сабабдан ҳам у клиник синдром сифатида ажратилади. Шу билан бирга гипотиреоз экологик иллат сифатида қаралмоқда, чунки эндокрин касалликлар, шу жумладан қалқонсимон без касалликлари ҳам атроф муҳит билан узвий боғлиқ. Ҳозирги вақтда атроф муҳитда йод танқислиги, йод танқислиги профилактикасининг мукамал эмаслиги ёки йўқлиги, дунёда экологик вазиятнинг ёмонлашуви гипотиреоз, бўқоқ ва кретинизм касалликларига ҳамда йод танқислиги ва йод етишмовчилиги оқибатида келиб чиқадиган касалликлар глобал характерга эга бўлишига олиб келмоқда.

Гипотиреоз – энг кўп тарқалган қалқонсимон без синдроми бўлиб, организмнинг барча аъзолари ва аъзолар системасининг шикастланиши билан содир бўлади. Нерв тизими патологик ўзгаришлари орасида турли гипотиреоз ҳолатларидаги неврологик бузилишлар ҳам етакчи ўринларни эгаллайди. Гипотиреоз ҳисобига келиб чиқадиган неврологик бузилашлар ҳозирги вақтда кенг тарқалиб бормоқда ва вақт ўтиши билан биринчи ўринлардин бирига айланади. Шунинг учун уларнинг ташҳиси ва даволаш усуларини такомиллаштириш неврологиянинг энг долзарб вазифаларидан бирига айланди.



Таъкидланган барча йўналишлар барча йўналишлар муаллиф тадқиқотлари натижалари асосида кенгрок таҳлил этишга ҳаракат қилинган. Бу йўналишдаги тадқиқоларни кенг миқёсда давом эттириш келажакдаги устувор масалалардан бири саналади.

Ушбу рисола педагогик олийгоҳларда таҳсил олувчи талабалар, магистрантлар, илмий ва амалий ходимлар учун мўлжалланган.

Рисолани таёрлашда қимматли маслаҳатлар ва амалий ёрдам берган Андижон давлат тиббиёт институти “Биологик кимё” кафедраси доценти, DsC И.Ю.Маматовга, тақризчилар “Биофизика ва биокимё” кафедраси мудирини Н.М.Юлдашевга, Андижон давлат тиббиёт институти “Биология ва гистология” кафедраси доценти Т.С.Сайдуллаевга ҳамда барча ҳамкасбларимга миннатдорчилик билдираман.



## I БОБ

### МИЯ РИВОЖЛАНИШИДА ТИРЕОИД ГОРМОНЛАРНИНГ ЎРНИ

#### §1.1. Қалқонсимон без фаолияти сусайишида неврологик ўзгаришлар

Гипотироксинемия инсон ривожланишининг барча босқичларига салбий таъсир кўрсатади. Жумладан, эмбриогенез ва фетогенез жараёнлардаги бузилишлардан бошлаб, боланинг интеллектуал ва жисмоний ривожланишининг пасайишига, катталарда эса психосоматик соғлиғига салбий таъсир этиш билан яқунланади [81; 735-878-б.]. Бош миyaning тиреоид гормонлар етишмовчилиғига сезгирлиги юқори бўлганлиги туфайли марказий ва периферик нерв тизимининг зарарланиши кучлироқ бўлади [53; 68–70-б.].

Неврологларнинг гипотиреоз муаммосига қизиқиши касалликнинг илк даврларидаёқ кенг қамровли неврологик кўринишлар билан тафсифланади ва нерв тизимининг барча даражаларига таъсир қилиши билан боғлиқ [15; 338–343-б., 32; 124–131-б.]. Гипотиреозда когнитив функция пасаяди, интеллект, хотира ва диққатни жамлаш ёмонлашади, диссомник синдром ривожланади [34; 108–111-б., 157; 82-90-б.]. Муаллифларнинг фикрича, узоқ кечувчи гипотиреознинг оғир турида руҳиятнинг сезиларли бузилиши кузатилади. Гипотиреознинг “ниқоб”ларидан бири – депрессия ва деменция ҳисобланади [53; 68–70-б., 161; 66-71-б.]. Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯНИНГ(2013) тадқиқотларида турли сабаблар натижасида келиб чиққан бирламчи гипотиреоз бўлган беморларда неврологик бузилишларнинг асосий шаклларига: энцефалополиневропатия (69,8 %), нерв-мускул толалари бузилишлари (49,4 %), энцефалопатия (25,1 %), энцефаломиелополиневропатия (22,2 %) ва бошқалар киради [52; 15-19-б., 54; 535-540-б.]. Муаллифнинг фикрича, жарроҳлик амалиёти натижасида келиб чиққан гипотиреозли беморларда оксидант-антиоксидант тизим фаоллашуви, энергия алмашинуви жараёнларининг бузилиши, шунингдек, симпатoadренал тизимда гормонал-медиатор мувозанати дисбаланси, яъни гормонал қисмининг фаолланиш томон силжиши, гипотиреознинг аутоиммун генезда эса медиатор қисмининг фаоллашуви кузатилади. Шу билан бирга, муаллиф аутоиммун

жараёнлар хисобига ривожланган гипотиреозли беморларнинг қон зардобида атероген липопротеидларнинг миқдорини ортишини аниқлашди, бу эса аста секинлик билан жадаллашиб боровчи дисметаболизм жараёнлари ривожланишидан далолат беради [52; 15-19-б.].

Гипотиреозда фикрлашнинг секинлашуви, диққатни жамлай олмаслик, уйқучанлик, баъзида депрессия кузатилади. Микседеманинг оғир турида даволаш ишлари олиб борилмаса галлюцинация, делирия, психоз ва деменция ривожланиши мумкин. Касалликнинг дастлабки босқичларида деменция қайтар жараён хисобланади ва қалқонимон беги функцияси тикланган сари мия фаолиятининг фаоллашуви кузатилади. Гипотиреоз билан касалланган беморларнинг деярли 20 % да эпилептик тутқаноқ ёки хушдан кетиш ҳолатлари кузатилиши мумкин ва бу электроэнцефалографияда ритмларнинг пасайиши аниқланади. Эутиреоид ҳолатига қайтиш эпилептик тутқаноқлар ва хушдан кетиш ҳолатларининг регрессиясига, ҳамда электроэнцефалография кўрсаткичларини меъёрлашувига олиб келади. Гипотиреоз билан касалланган беморлар учун тоғайлар рефлексларнинг пасайиши характерлидир, ушбу рефлексларнинг ҳосил бўлишида мушакларнинг бўшашиши секинлашади, бу эса гипотиреознинг носпецифик белгисидир [152; 67-72-б.]. Муаллифларнинг фикрича, гипотиреозли беморларнинг 5-10 % да миёча атаксияси кузатилиши мумкин, бу эса ушбу соҳада атрофик жараёнлар устунлиги туфайли юзага келади. Шу билан бирга беморларда гипотиреозли миопатия риволаниши мумкин ва бунинг асосий клиник белгиси кўпинча оёқ-қўллар проксимал соҳаларида заифлик аниқланишидир. Кўпгина ҳолларда бу ўрта даражада ривожланади, аммо баъзан мушакларнинг атрофияси хисобига ялпи парезга (паралич) олиб келиши мумкин. Бундай беморларнинг паретик мушакларида ўтказилган игнали электромиография мушаклар шикастланиш даражасига боғлиқ ҳолда ҳаракатланувчи бирликларнинг ҳаракат потенциали амплитудасини сусайишини ва уларнинг давомийлигини узайишини, ҳамда кўп фазага потенциаллар сонини ортишини кўрсатди. Қонда креатинфосфокиназанинг қисман ортиши, мушаклар биоптатларини

морфологик текширувлари эса толасининг атрофиясини кўрсатди. Тиреоид гормонлар ёрдамида даволаш одатда мушакларнинг кучини тиклашга олиб келади. Моно- ва полиневропатиялар гипотиреозда, гипертиреозга қараганда кўпроқ учрайди. Гипотиреоз билан касалланган беморларнинг деярли 10 % да карпал туннел синдроми ривожланади, улар мукополисахаридларнинг медиан нерви атрофидаги тўқималарга тўпланиши натижасида юзага келиши мумкин [102; 287-297-б., 113; 499-503-б., 168; 98-106-б.].

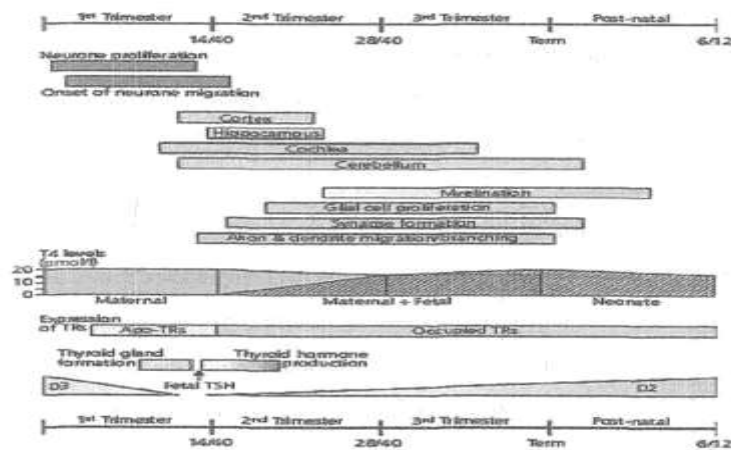
Гипотиреозда марказий ўринни когнитив функцияларнинг пасайиши, депрессия, фикрлаш ва хотиранинг пасайиши, ҳавотирлик, уйқучанлик, қолсизлик, чарчоқ, нейропатия эгаллайди [6; 57-61-б., 163; 40-44-б., 170; 25-33-б.]. Шу сабабдан, мауллифларнинг фикрича, қалқонсимон без патологияси терапиясида психотроп дориларни эҳтиёткорлик билан буюриш керак, чунки ноўя таъсир қилиш эҳтимоли юқори ва уларнинг баъзилари қонда TR контцентрациясини ўзгартиради ва дориларнинг метаболизмини секнлаштиради [50; 1533-1541-б., 147; 25-37-б.]. Жумладан, қалқонсимон без патологияси ҳисобига келиб чиққан аффектив бузилишларни депрессия давосига резистент беморларга тиреоид гормонларини қабул қилишни тавсия этишда ижобий натижалар кузатилади. Илмий адабиётларда депрессия келиб чиқишида "мия гипотиреози" гипотезаси мавжуд [121; 1408-б., 183; 784-794-б.]. Ушбу гипотезага кўра, депрессияси бўлган беморларнинг периферик қонда тиреоид гормонлар миқдори меърий кўрсаткичларда бўлсада мияда маҳаллий гипотиреоид ҳолати юзага келади. Муаллифларнинг фикрига кўра, бу ҳолат мияга гематоэнцефал тўсиқ орқали тироксиннинг (Т4) транспортини сусайиши ва 5-дейодиназа 2 (Д2) ферментини ингибирлаши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Маълумки, миядаги умумий учйодтирониннинг (Т3) 80 % айнан ана шу фермент таъсирида ҳосил бўлади, яъни депрессияда кучли антидепрессант таъсирга эга бўлган Т3 гормони ҳосил бўлиши сусаяди [6; 57-61-б.].

Адабиётларда гипотиреоз ҳолатида мия қон айланишининг сурункали етишмовчилиги ривожланиши ҳақида маълумотлар келтирилган [5; 3-16-б.]. Мия қон айланишининг сурункали етишмовчилиги бу гипотиреоидли

Қалқонсимон беги гормони L-3,3,5-трийодотиронин ( $T_3$ ) марказий асаб тизимининг нормал ривожланиши учун жуда муҳимдир [35; 7-11-б., 127; 255-263-б.]. Хомиланинг ривожланиши ва неонатал даврда  $T_3$  етишмовчилиги нейронларнинг миграцияси ва дифференциациялашида жиддий ўзгаришларга, нейронал жараёнларнинг кучайиши, синаптогенез, миелинланиш, глиал хужайралар пролиферацияси ва нейронларнинг ўлимига олиб келади [2; 32-34-б., 133; 201-208-б., 131; 606-616-б.]. Экспериментал тадқиқотларда гипотиреозда сичқонларда миачанинг ривожланиши, айниқса Пуркинъе хужайраларининг дифференциацияланиши батафсил ўрганилган [119; 10604-10612-б.]. Перинатал даврда  $T_3$  етишмовчилиги Пуркинъе дендрит хужайраларининг бўлиниши, ўсиши ва шохланишини секинлашишига олиб келади. Жумладан, миача хужайралари экмаларига  $T_3$  нинг қўшилиши кескин, гормоннинг миқдори ва таърибанинг муддатига боғлиқ равишда, Пуркинъе хужайраларининг калибрланиши ва дендритларнинг жадал шохланишига олиб келади.  $T_3$  нинг бундай таъсир механизми нейротрофинлар воситачилигида эмас, балки Пуркинъе хужайраларида экспрессияланувчи специфик TRa1 рецепторлари мавжудлиги билан боғлиқдир [119; 10604-10612-б., 145; 5718-5734-б.].

Хомиланинг неврологик ривожланишида гормонга боғлиқ 3та босқичи ажратилади (1.1-расмга қаранг) [1; 13-21-б., 184; 784-794-б.]. Биринчи босқич одамларда ҳомиладорликнинг 16-20 хафталигида ва каламушларда эмбриогенез кунида рўй беради, ҳамда онанинг йодтиронинлари ҳисобига амалга оширилади. Ушбу даврда қалқонсимон беги гормонлари миёя ярим шарлари пўстлоғида, гиппокампусда ва медиал ганглионар хужайраларда нейронларнинг дифференциацияланиши ва нейронларнинг миграциясини тезлаштиради. Иккинчи босқич ҳомиладорликнинг қолган даврида онанинг гормонлари ва ҳомила томонидан синтез қилинган гормонлар туфайли содир бўлади. Ушбу даврда йодтиронинлар нейрогенез, нейронлар миграцияси, аксонларнинг ўсиши, дендритларнинг шохланиши ва сипансларни шаклланиши, глиал хужайралар дифференциацияланиши ва миграциясини, ҳамда миелинланиш жараёнлари бошланишини тезлаштиради [73; 91-98-б., 137; 1-8-б.]. Учинчи босқич неонатал

ва постнатал даврда боланинг гормонлари томонидан амалга оширилади. Ушбу даврда донатор хужайраларнинг гиппокампуснинг тишсимон бурмаларга кўчиши содир бўлади, пўстлоқ соҳасида пирамидал хужайралар ва миёчада эса Пуркинъе хужайралари шаклланиши кузатилади, глиогенез ва миелинланиш жараёнлари давом этади, шунинг учун бу давр ҳам йодтиронинларга сезгирдир [77; 1005–1012-б., 173; 91-98-б.].



Расм 1.1. Тиреоид гормонларнинг нерв тизими ривожланишига таъсири [183; 784–794-б.].

Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ҳомила тўқималарида дейодиназанинг 3-чи тури (Д3) ферменти экспрессиясининг инактивацияси пасаяди ва ҳомилада қалқонсимон безининг шаклланиши бошланади. Бу триместрнинг охирига келиб гипоталамо-гипофизар ўқи шаклланади, ТТГ миқдори ортади, натижада ҳомиланинг қалқонсимон безида йодтиронинлар синтезининг экспрессияси ва унинг секрецияси кучаяди, бу эса дейодиназанинг 2-турни (Д2) фаоллашувига, ҳамда миёда  $T_3$  га нисбатан рецепторларнинг экспрессиясини жадаллашувига олиб келади [91; 225–248-б., 147; 25-37-б., 176; 122-123-б.]. Бу жараёнлар ҳомиладорликнинг 3-чи триместрида яна ҳам жадаллашади. Бу асосан ҳомиладор аёлларда йодтиронинларга нисбатан эҳтиёжнинг ортиши билан боғлиқ. Шунинг учун онада  $T_3$  ни эмас, балки  $T_4$  нинг етишмовчилиги нейронларнинг ғайритабiiй миграцияси ва неокортикал

цитоархитектониканинг аномал ривожланишига олиб келади [72; 4037–4047-б., 171; 388-392-б.].

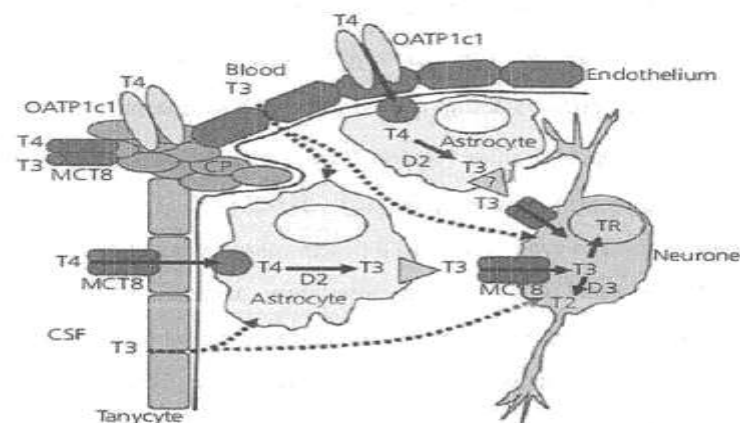
Таъкидлаш керакки, хомила суюқликдаги умумий  $T_4$  миқдори онанинг қон зардобидаги умумий  $T_4$  концентрациясига нисбатан 100 маротаба пастдир. Аммо унинг эркин шакли хомилада онаники билан бир хил ёки бироз юқори бўлиши мумкин, бу уларда тироксинбоғловчи оқсил (ТСГ) миқдорининг фарқланиши билан боғлиқ [84; 1768–1777-б.]. Ушбу таъсирлар бачадон-плацентар тўсиқнинг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб, бу тўсиқ онадаги боғланган  $T_4$  ўтказилишини чеклайди ва хомила суюқлиги, ҳамда тўқималарида эркин гормоннинг миқдорини юқори бўлишини таъминлайди. Қалқонсимон без гормонлари ишлаб чиқарила бошлагандан сўнг, хомилада  $T_3$  нинг умумий ва эркин миқдори онадагига нисбатан жуда пастлигича сақланади, аммо умумий ва эркин  $T_4$  миқдори эса учинчи триместр бошида катталарникига тенглашади [183; 784–794-б.]. Аммо хомилада қалқонсимон безнинг тўлиқ шаклланмаганлиги сабабли онанинг гормонига боғлиқлик сақланиб қолади. Йодтиронинларни ташилиши ТСГ, транстиретин, альбумин ва турли хил липопротеинлар томонидан амалга оширилади.

Циркуляцияланувчи  $T_4$  миқдори фақат унинг қалқонсимон без томонидан синтези ва секрециясига боғлиқ бўлса, циркуляцияланувчи  $T_3$  нинг 80% периферик тўқималарда  $T_4$  дан ташқи ҳалқадаги 5'-йод атомининг ферментатив чиқариб ташлаш орқали ҳосил бўлади. Ушбу иккала бирикмани бир хил самарадорлик билан нишон тўқималарга етказиш мумкин ва уларни ўзлаштиришда рақобат бўлмайди. Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, қонда айланиб юрадиган эркин  $T_4$  миқдори эркин  $T_3$  га нисбатан 4 баравар юқоридир, аммо тиреоид гормон (TR) рецепторларининг  $T_3$  га нисбатан мойиллиги  $T_4$  га қараганда 15 баравар юқоридир, бу эса  $T_4$  ни прогормон эканлигини исботлайди [68; 748-759-б., 78; 2571–2579-б.].

Шу муносабат билан қалқонсимон без гормонларининг биологик фаоллиги хужайра ичидаги  $T_3$  миқдори билан белгиланади, бу эса қуйидагиларга боғлиқ:

- 1) айланиб юрувчи  $T_3$  ва унинг ўтмишдоши  $T_4$  миқдориغا,

- 2)  $T_4$  ни  $T_3$  га айлантирувчи 2-турдаги дейодиназа (D2) фаоллигига,
- 3)  $T_4$  ни  $rT_3$  га ҳамда  $T_3$  ни  $3,3'$ - $T_2$  га айлантирадиган 3-турдаги дейодиназа (D3) фаоллигига,
- 4) юқоридаги гормонларни ўзлаштирилишида воситачилик қилувчи транспортёрларнинг фаоллигига (1.2-расмга қаранг) [183; 784–794-б.].



1.2-расм. Тиреоид гормонларни нерв тўқималарга ташилиши [183; 784–794-б.]

Сўнги ўн йилликларда йодтиронинлар специфик ташувчиларининг бутун оилалари кашф қилинди, бу: органик полипептид анионлари ташувчиларидир [108; 241–253-б., 112; 209–221-б.], Na-таурохолат ко-транспорт полипептиди, L-туридаги аминокислоталар ташувчилари LAT1 ва LAT2, монокарбоксилат ташувчилари MCT8 ва MCT10 топилганлиги диққатга сазовордир [145; 5718–5734-б.]. OATP1c1 ташувчиси тўқима (мия) ва субстратга ( $T_4$ ) нисбатан юқори спецификлиги туфайли алоҳида қизиқиш уйғотади; у мияда эндотелиал қужайралар томонидан, шунингдек астроцитларнинг қон томир учларида экспрессия қилинади [165; 6251–6261-б.]. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, MCT8, ва кам даражада MCT10, тиреоид гормонларнинг асосий ташувчиси бўлиши мумкин [112; 209–221-б.]. MCT10 асосан микроглияда аниқланган, LAT1 ва LAT2 ларнинг экспрессияси астроцитларда кечади, ҳамда нейронларда аниқланган; LAT2 ҳам микроглияда учраши мумкин.

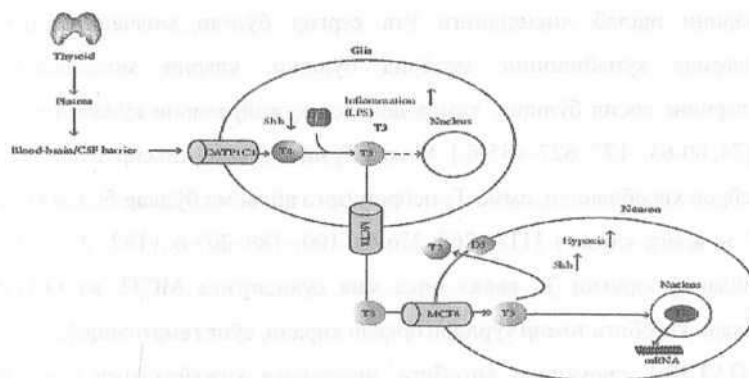
$T_3$  нинг рецепторларнинг регулятор соҳасига боғланиши генлар



экспрессияга ёки генлар фаоллигини пасайишига олиб келади ва шу тариқа оксил синтезига таъсир этади.  $T_4$  худди шу рецепторлари билан боғланиши мумкин, ammo унинг рецепторларга бўлган моиллиги  $T_3$  никига қараганда анча паст, чунки унинг ген экспрессиясига таъсири  $T_3$  га ўтиши билан боғлиқдир [95; 6-10-б., 179; 3359-3368-б.]. Қалқонсимон без гормонлари хужайра ичи рецепторларининг генлари парранда ретровирус онкогени *v-erb A* нинг гомологлари ҳисобланади. Тиреоид гормон рецепторлари хужайра ичида рецепторларининг (лигандга сезгир транскрипсия регуляторлари) катта онласига тегишли бўлиб, улар таркибига стероид гормон рецепторлари, калцитриол ва ретиноид рецепторлари ҳам киради [108; 241-253-б.]. Тиреоид гормонлар рецепторларининг 2 та тури тури  $\alpha$ - ва  $\beta$ -рецепторлари мавжуд бўлиб, улар мос равишда *THRA* ва *THRB* генлари томонидан кодланади. Ўз навбатида рецепторларнинг ҳар бир турининг бир нечта изошакллари бор. Жумладан,  $\alpha_1$ - ва  $\beta_1$ -рецепторлар қалқонсимон без гормонларига сезгир бўлган деярли барча тўқималарда учрайди, бошқа изошакллар эса кўпроқ тўқималарга нисбатан спецификликка эга. Масалан,  $\beta_2$ -рецепторлари фақат аденогипофизда бўлади, миёда  $\alpha_2$  изошакли устун туради ва у  $T_3$  га сезгир регулятор элементлар билан боғланади [96; 2337-2345-б.]. Муаллифларнинг фикрича,  $T_3$  нинг ядро рецепторлари билан боғланиши специфик ко-рецептор оксилларини ажралишига олиб келади, улар эса ушбу генларнинг экспрессиясини ўзгартиради.

Дейодиназа ферментлари онласи вакилларни йўналтирилган инактивацияланган, *MCT8*, ҳамда уларни олиб ташланган трансген сичқонларда олиб борилган тадқиқотлар, уларда гипотиреозда кузатиладиган клиник белгиларни намоён бўлиши ва кучайишига олиб келди. Олинган натижалар миёда  $T_3$  нинг маҳаллий генерациясида *D2* нинг ҳал қилувчи ролини тасдиқлади [183; 784-790-б.]. Шуниси эътиборга лойиқки, миёда  $T_3$  нинг кўп миқдори прогормон  $T_4$  ни  $T_3$  га маҳаллий фаоллашувидан ҳосил бўлади (миянинг пўстлоқ қисмида 80%) (1.3-расмга қаранг) [89; 367-375-б.]. Шунингдек, қондаги  $T_3$  нинг *MCT8* ёрдамида миёга тўқимасига ўтиши қайд қилинади [107; 212-222-б.].

Аммо, бу ҳолда мия тўқимасида  $T_3$  иштирокида содир бўладиган жараёнларнинг меърида ишлаши учун  $T_4$  ни мия томонидан етарли даражада сўрилиши муҳимдир.



1.3-расм.  $T_4$  ни глияга ва  $T_3$  – нейронларга тапилиш механизми [79; 38-89-б., 145; 5718-5734].

$T_4$  нинг  $T_3$  га айланиши селен тутувчи 2-турдаги дейодиназа (D2) ферменти томонидан амалга оширилади [103; 13768–13776-б.]. Мияда D2 дан ташқари D3 қам мавжуд бўлиб,  $T_3$  нинг реверсиясида иштирок этади ва мияда тўқимасида тиреоид гормонлар балансини ушлаб туради. D2 глиал ҳужайраларда, миянинг турли соҳаларидаги астроцитларда ва таницитларда, медиобазал гипоталамуснинг учинчи қоринчасидаги ихтисослашган глиал ҳужайраларида экспрессияланади [109; 10391–10396-б.]. Глиал D2 ферментлари TR ларини экспрессия қилувчи аммо  $T_3$  ишлаб чиқариш қувватига эга бўлмаган кўшни нейронларни  $T_3$  билан таъминлайди [101; 2206–2217-б.].

Қалқонсимон беги гормонлари ўз биологик таъсирини ўзининг ядро рецептори билан боғланиш орқали намоён қилади [87; 139–170-б.]. TR ни иккала  $\alpha$ - ва  $\beta$ - изошакллари лиганд-бошқарув вазифасини бажарувчи транскрипция омиллари каби таъсир этади ва мия тўқимаси ҳужайраларида гормонал сигналларга нисбатан жавоб реакцияларини амалга оширишда марказий рол ўйнайди [155; 1–12-б.]. Қалқонсимон без гормони астроцитлар функцияларини билвосита бошқариши *in vivo* тадқиқотларда исботланган. Ривожланаётган

миядаги, айниқса мия яримшарларидаги астроцитларнинг қалқонсимон без гормонларига юқори сезгирлиги аниқланган ва улар миёчадаги астроцитларнинг етилиши учун зарурдир [140; 171–179-б.]. Хусусан, қалқонсимон без гормонларини ишлаб чиқилишига ўта сергир бўлган миёчада Пуркинъе хужайраларида кўпайишнинг меъёрда бўлиши, уларни миграцияси ва дендритларнинг ҳосил бўлиши, ҳамда донатор хужайраларни кўпайиши содир бўлади [74; 60-63., 177; 627–635-б.]. Миёда  $T_3$  нинг асосий таъсир этиш нуқтаси бўлиб нейрон ҳисобланади, аммо  $T_3$  нейронларга айланма йўллар билан кириши керак (1.3-расмга қаранг) [118; 265–276-б., 100; 189–207-б., 182; 223–236-б.]. Қонда айланиб юривчи  $T_4$  аввал орқа мия суюқлигига МСТ8 ва OATP1c1 ташувчилари ҳисобига томир тўрлари орқали киради, сўнг гематоэнцефал тўсиғи орқали OATP1c1 ташувчиси ҳисобига эндотелиал хужайраларга ёки МСТ8 орқали учинчи қоринчани қоплаган таницитга ташилади ва гормонларни гипоталамус ядросига киришини осонлаштиради [67; 4322–4334-б.]. Кейин у глиал хужайраларга, шу жумладан астроцитларга номаълум механизм орқали киради ва D2 таъсирида  $T_3$  гача фаоллашади.  $T_3$  глиал хужайралардан МСТ8 транспортёри орқали нейронларга экспорт қилинади. Шу билан бирга,  $T_3$  нейронларга тўғридан-тўғри кон ёки орқа мия суюқлигидан айланма йўл билан кириши мумкин. Нейронларда у  $T_1$ -нишон генларининг экспрессиясини бошқаради ва кейинчалик D3 таъсирида метаболизмга учрайди. D2 учинчи қоринчанинг глиал хужайраларида, таницитларда, астроцитларда ва баъзи сезгир сенсор нейронларда (тригеминал (тройничный), эшитиш ва кўриш йўллари) экспрессияланади. D3 ривожланаётган каламушларнинг миёсида юқори даражада экспрессияланади, вояга етган ҳайвонларнинг нейронларида, айниқса гиппокамнинг пирамидал хужайраларида, гранулоз хужайраларида ва бош миё пўстлоғида кўп бўлади [126; 281–294-б., 167; 83–88-б.].

Қалқонсимон без гормонларининг таъсир механизмлари тўғрисидаги янги маълумотлар, тиреоид гормонлари рецепторларининг бир ёки бир нечта изошаклларига эга бўлмаган трансген сичқонлар штамmlарини яратиш туфайли олинган. Ушбу сичқонларнинг кўплаб штамmlарида эшитиш қобилияти,

гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизим, юрак-қон томир тизими, скелет ва ингичка ичак фаолияти бузилиши аниқланган [152; 67-72-б., 155; 1-12-б.]. Аммо, қалқонсимон без гормонлари мия ривожланишида ҳал қилувчи рол ўйнаса ҳам, тиреоид гормони рецепторлари битта изоформаси ёки ҳатто маълум бўлган барча рецепторларининг йўқлиги бу сичқонларда мия ривожланишини сезиларли даражада ўзгаришларга олиб келади.

Қалқонсимон без гормонларининг ҳужайра ичи рецепторлари билан боғланиши натижасида ҳосил бўлган ген экспрессияси ҳисобига келиб чиқадиган ўзгаришлардан ташқари қўшимча, бошқа таъсирлари ҳам маълум, жумладан ҳужайра мембранаси ва цитоскелет даражасида амалга оширилувчи таъсир механизмлари ҳам мавжуддур [81; 735-878-б., 95; 6-10-б., 148; 355-382-б.]. Бундан ташқари, қалқонсимон без гормонларининг митохондрия оқсиллари билан ўзаро таъсир механизмлари адабиётларда ёритилган. Шу билан бирга юқорида қайд этилган таъсирларнинг баъзилари Т4 билан боғлиқдир. Жумладан, каламушларда қалқонсимон безда тиреоид гормонлар ишлаб чиқаришини сусайиши уларнинг бош миёсида HSP-70 оқсилнинг экспрессиясини олдини олади, L-тироксини паст концентрацияда юборилиши эса бу оқсилнинг ишлаб чиқилиши фаоллаштиради [20; 18-25-б., 43; 73-78-б.]. Муаллифларнинг фикрига кўра, экспериментал гипотиреозли ҳайвонларнинг бош миёсида HSP-70 оқсилнинг экспрессиясининг пасайиши турли табиатли стресс ҳолатларда бевосита ёки билвосита таъсиротлар натижасида кузатилиши мумкин. Йодтиронинларнинг бу оқсил миқдorigа бевосита таъсири транскрипция ва трансляция даражасида даражасида, яъни хроматиннинг матрицали фаолиятини кучайиши [46; 123-127-б.], ҳамда ядронинг РНК-полимеразасининг фаоллашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [95; 6-10-б.], ёки посттранскрипцион даражада специфик ферментлар фаоллашуви ҳисобига рибосомаларга аминокислоталарни транспорт РНК ёрдамида ташилини яқдаллашиши ва оқсил синтезини кучайиши ҳисобига бўлиши мумкин [153; 348-355-б.]. Йодтиронинларнинг HSP оқсили экспрессиясига билвосита таъсири катехоламинларнинг мембраналарда адренореактив фаоллигининг ошиши [178;

486–490-б.], ҳамда ҳужайра ичи гормонал сигнал узатиш йўллари­нинг фаоллашиши ва адренергик аминларга нисбатан сезгирлигини ор­тиши орқали бўлиши мумкин [46; 123–127-б.].

Қалқонсимон без гормонларининг таъсири ривожланишнинг пренатал давридаёқ ҳам бошланади кузатилади. Тиреоид гормонлар нейронлар ва глияларнинг миграцияси, пролиферацияси, дифференцировкаси, синаптогенез ва миелинланиш жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади, нейротрофинлар синтезини оширади [50; 1533-1541-б., 63; 197-199-б.]. Бу гормонларнинг етишмовчилиги миёда турли морфологик ва функционал бузилишларга олиб келади. Буларга кортикал ҳужайралар ҳажмининг камайиши ва зичроқ жойлашиши, олдинги миёда аксон ва дендритларнинг ўсишининг сусайиши, миёчанинг устки қаватидаги ҳужайраларнинг миграцияси ва пролиферациясини сусайиши ҳисобига донатор ҳужайралар ва Пуркинъе ҳужайралари орасидаги синаптик алоқалар сони ва зичлиги камайиши киради [119; 10604-10612-б., 183; 784–794-б.]. Неонатал даврда тиреоид гормонлар етишмаслиги натижасида миёанинг барча тузилмаларида нерв толалари миелинланиши бузилади [91; 225–248-б.]. Невр тизими ривожланишининг энг фаол даврида (туғилишдан олти ойгача) қалқонсимон без гормонларининг етишмаслиги бош миёа тузилишида кўплаб морфологик нуқсонлар билан бирга қайтамас ақлий ривожланишдан ор­тда қолиш (кретинизм) ҳолатларига олиб келади [67; 4322–4334-б.]. Ушбу оғишлар асосида нерв ҳужайраларининг миграцияси ва нервлар алоқаларининг шаклланишини бузилиши, ҳамда синапслар сонининг камайиши ётади. Донатор ҳужайраларнинг пролиферацияси, миграцияси ва дифференциацияси орқада қолади, донатор ҳужайраларнинг параллел толалари қисқароқ ва Пуркинъе ҳужайралари билан камроқ миқдордаги синаптик алоқага эга бўлади.

Г.Ж. Билжанова ва бошқаларнинг тадқиқотларида экспериментал гипотиреозда қалқонсимон безнинг архитектураси гетероморфлиги аниқланган [8; 177-180-б., 14; 7-15-б.]. Тадқиқотлар капсуланинг қалинлиги ва гемомикроциркуляцион томирларни (ГМЦР) инъекция қилиш даражаси камаганлигин, фолликулаларнинг шакли эса юмалоқ-овалдан, то юлдузсимон

шаклгача ўзгарганлигини (ПЭИ –  $5,22 \pm 0,58$ ; Ш –  $90,9 \pm 3,96$  мкм) кўрсатди. Центролобуляр фолликулаларда коллоид бир қил, оч пушти рангда, периферик бўлмачаларда коллоид таркибида лизисга учраган зоналари мавжуд, юлдузсимон фолликулалар коллоидида эса базофил қўшимчалар аниқланади. Интерфолликуляр компонент кичик ҳужайрали, зичлиги юқори; Ашкенази ҳужайралари аниқланмаган. Марказий фолликулларнинг тироцитларида (Ш –  $17,4 \pm 1,19$  мкм) юмалоқ шаклдаги, бир ёки кам ҳолларда иккита ядрочага, ҳамда бўйлиши суст бўлган ядрога (Ш –  $12,2 \pm 0,59$  мкм; ЯПО –  $1,76 \pm 0,094$ ) эга. Юлдузсимон шаклдаги фолликулаларда тироцитлар морфологияси ўзгарувчан (юқори призматикдан ясси шаклгача) [8; 177-180-б.].

### **§1.3. Қалқонсимон без функциясини нейромедиаторлар томонидан бошқарилиши**

Қалқонсимон беzi гормонлари организмга умумий таъсиридан ташқари, тўғридан-тўғри мияга ҳам таъсир қилади ва ўзлари ҳам турли хил нейромедиаторлар таъсири остида бўлади. Жумладан, қалқонсимон без гормонлари МНТ да нейрон-специфик генларнинг экспрессиясига таъсир кўрсатса, нейромедиаторлар синтези ва метаболизмини назорат қилса, ўз навбатида нейромедиаторлар гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизимнинг фаолиятига бевосита, ҳам билвосита таъсир этади [10; 31-37-б., 57; 204-249-б.]. Қалқонсимон без функциясини вегетатив бошқарилиши эса МНТ нинг марказий ядролари орқали амалга оширилади. Жумладан, гипоталамуснинг паравентрикуляр ядроси билан қалқонсимон безни боғлиниши мультисинаптик нейронал йўллар орқали амалга оширилади. Балки бу боғлинишлар вегетатив нерв тизимининг симпатик ва парасимпатик бўлимлари орқали амалга оширилар [31; 49-55-б.]. Қалқонсимон без иннервацияси симпатик нерв толаларига бой бўлган безнинг ганглиялари ва юқори бўйин ганглиялари хисобига амалга оширилади. Марказий  $\alpha$ -адренергик механизмларнинг фаоллашуви ТТГ секрециясини кучайтиради [149; 176-179-б.].

Қалқонсимон без фаолиятини симпатик бошқаруви бевосита, ҳамда қон айланишини модуляциялаш орқали билвосита амалга оширилади. Жумладан, норадреналинни экзоген юборилиши қалқонсимон безни ТТГ га нисбатан жавоб реакциясини тўхтатади, ваҳоланки юқори бўйин ганглияларини бир томонлама симпатэктомияси безнинг ҳажми ва оғирлигини камайишига олиб келади [30; 38-41-б., 42; 122-130., 184; 861–867-б.]. Шунга айтиш жоизки, ТТГ тироцитларда  $\alpha$ -адренорецепторларнинг экспрессиясини жадаллаштиради.  $\beta$ -адренорецепторларнинг фаоллашуви эса МНТ да дейодиназа D2 нинг фаоллигини оширади, бу каламушларнинг мия тўқимасида  $tT_3$  ядро рецепторлари сонини оширади, уларнинг сонини кескин ошиши эса дейодиназа D2 ни ингибирланишига олиб келади [160; 1142–1145-б.]. Қалқонсимон без гормонларининг симпатик тизимга таъсири  $\beta$ -адренорецепторларнинг транскрипцияси ва экспрессиясини фаоллаштиради. Дофамин гипофизда ТТГ секретациясини ингибирлаши мумкин.

Ўтказилган экспериментал тадқиқотлар йодтиронинлар адреналин ва инсулин билан биргаликда хужайралар томонидан кальцийни ютилишини кучайтиради, хужайра цитозолида циклик аденозинмонофосфат ( $cAMF$ ) миқдорини оширади, мембраналардан аминокислоталар ва углеводлар ўтишини фаоллаштиради [31; 49-55-б., 120; 219-228-б.]. Маауан M.L. ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган *in vitro* тадқиқотларида эпинефрин, норэпинефрин ва дофамин қалқонсимон безда йоднинг органификациясини фаоллаштириши ва ТТГ га боғлиқ йодтиронинлар ажралишини ингибирланиши исботланган [136; 199–212-б.]. Муаллифларнинг фикрича, эпинефрин ва норэпинефриннинг таъсири тироцитлардаги  $\alpha$ -адренорецепторларининг фаоллашуви билан боғлиқ бўлса, L-дофаминнинг таъсири тироцитлардаги дофамин рецепторларининг фаоллашуви билан боғлиқдир. Шу билан бирга дофамин гипофиздан тиреотроп гормони секретациясини ингибирлайди.

Адабиёт маълумотларига кўра, қалқонсимон беzi функциясини бошқаришда нейротрасмиттерлар, хусусан катехоламинлар, серотонин, ацетилхолин, гистамин, азот оксиди ва бошқалар муҳим рол ўйнайди [31; 49-55-

б., 48; 79-82-б., 117; 5636-5640-б.]. Қалқонсимон безини нейромедиаторлар билан таъминлашда асосий манбаларига тиреоид фолликулалар, тўқима базофиллари, стромал келиб чиқишга эга макрофаглар, периваскуляр ва парафолликуляр симпатик нерв аппаратлари, кирувчи артериолалар ва перифолликуляр гемокапиллярлар киради. Парафолликуляр хужайраларда простагландинлар ажралиб чиқади, гранулаларда кўп миқдорда серотонин ва кальцитонин бор, шунинг учун гиперкальциемия шаронтида уларнинг дегрануляцияси, серотонин ва кальцитонин ажралиб чиқиши ва специфик рецепторларга таъсири кузатилади [180; 4182- 4187-б.].

Қалқонсимон безни регулятор аминлар билан таъминлайдиган нерв ва эндокрин тизимларнинг марказий ва периферик қисмларига гипоталамо-гипофизар комплекси, эпифиз, юқори цервикал симпатик ганглиялар, энтерохромаффин хужайралар, буйрак усти беzi миъа қисми, параганглиялар киради. Марказий асаб тизимида тиреоид гормонлар бир қатор нейрон-специфик генларнинг экспрессиясига таъсир қилади, гипоталамо-гипофизарно-тиреоид тизим фаолиятига бевосита ва билвосита таъсир кўрсатадиган нейромедиаторларнинг синтези ва метаболизмини бошқаради [110; 37-43-б., 185; 1-8-б.].

Нейромедиаторлар гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизимининг фаолиятига бевосита ва билвосита таъсир кўрсатади. Жумладан, дофамин тиреотропоцитларнинг D2 рецепторларига таъсир қилиб ТТГ секрециясини ингибирлайди [51; 55-78-б.]. Шу билан бирга, стриатумдаги D2 рецепторларини стимуляция қилиш миъанинг ушбу тузилмасидаги ТРГ миқдорини пасайишига олиб келади ва унинг бундай таъсири ТТГ чиқарилишини ингибирловчи соматостатинни кўп ажралиши билан боғлиқ [160; 1142-1145-б.].

Қалқонсимон без холинергик нерв толалари билан яхши иннервацияланган ва уларнинг парафолликуляр хужайраларга таъсири ингибирловчидир. Қалқонсимон без бош миъа ўзани соҳасидан бошланадиган адашган нерв шохларидан парасимпатик иннервацияни қаубл қилади [18; 200-225-б.]. Қалқонсимон нерви қалқонсимон ганглиясидан тарқалади, асосан вазоактив



ичак пептиди (VIP) ва нейропептид Y (NPY) ни экспрессияловчи нейронларни иннервация қилади. Аммо парасимпатик нерв тизимининг ингибирловчи таъсири тиреостимулловчи аутоантитаначаларнинг таъсирига қараганда анча заифдир [31; 49-55-б.]. Адабиёт маълумотларига кўра, ацетилхолиннинг T<sub>4</sub> секрециясига ингибирловчи таъсири мускарин рецепторлари билан боғлиқ. Эндемик бўқоқ холинергик тизимнинг фаоллашуви билан кечадиган бўлса, тиротоксикоз эса парасимпатик тонуснинг пасайиши билан тафсифланади [31; 49-55-б.]. Шу билан бирга, парасимпатик нерв тизимининг қалқонсимон безга регулятор таъсири қон оқимининг ўзгариши билан ҳам боғлиқдир: экспериментал тиреотоксикозли каламушларда унинг ортиши кузатила, гипотиреозда эса безда қон оқими сусаяди [92; 398–402-б.]. Гипотиреозда қон оқимини сусайиши без паренхимасида ацетилхолинэстеразанинг фаоллашуви билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида ацетилхолин миқдори камаяди. Келтирилган маълумотлар қалқонсимон без гипофункцияси холинэргик тизимни фаоллашуви, гиперфункцияси эса парасимпатик тонуснинг сусайиши билан кечади.

Қалқонсимон беzi нейронларида кучли вазоактив пептидлар бўлмиш NPY ва VIP каби нейропептидлар мавжуд. Агар биринчиси вазоконстрикцияни келтириб чиқарса ва норадреналин билан боғлиқ вазоконстрикцияни кучайтирса, VIP йоднинг қалқонсимон без томонидан сўрилишини кучайтиради ва унинг бўлакларидан T<sub>4</sub> ажралишини жадаллаштиради [31; 49-55-б., 158; 213–228-б.]. Аммо унинг таъсири классик нейромедиаторларга нисбатан бир мунча пастдир [144; 1071–1077-б.]. Адренергик ва холинергик тизимлар ўртасида ўзаро таъсирлашиш имконияти мавжуд, бу регулятор пептидларни нейромедиаторлар билан бир жойда жойлашиши билан боғлиқ. Жумладан, NPY адренергик нейронлар томонида экспрессияланади, қалқонсимон ганглиянинг парасимпатик толалари таркибида ҳам шу пептидлар мавжуд.

TP лар сут эмизувчиларнинг нерв тизимидаги молекуляр ва нейрохимёвий ўзгаришларига таъсир қилади, шунингдек, ҳуқ-атворнинг ҳам ўзгаришларига олиб келади. Қалқонсимон беzi дисфункциясида GABA-ергик, глутаматергик ва

ДОФА-ергик каби кўплаб нейромедиатор тизимлари фаолияти бузилади. Бунда энг кўп ўзгаришлар холинергик тизими фаолиятида қайд этилган бўлиб [181; 284–291-б.], бу эса ТГ ва холинергик функция ўртасидаги жуда яқин функционал боғлиқликни кўрсатади. Бу алоқа ацетилхолинни ацетил-КоА ва холинга парчалайдиган ацетилхолинэстераза ферменти (AChE) орқали амалга оширилади, унинг активлиги эса tiroксин миқдорига боғлиқ [128; 570-577-б., 83; 88-96-б.]. Мияда AChE нинг мономер шаклидаги цитозолда жойлашган G1 (сурункали стресс жавоб беради) ва тетрамер шаклидаги мембрана билан боғланган G4 (билим олиш ва хотира учун жавобгар) изошакллари устун туради [71; 263–277-б., 142; 1007-1009-б., 90; 25–43-б.]. AChE нинг иккала изошакллари мия тўқималарида турлича тақсимланади: иккала изошакллар учун энг юқори AChE фаоллиги стриатумда кузатилади ва зич холинергик нейронларнинг борлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин [69; 381-396-б., 90; 25–43-б., 114; 412–423-б.]. ТГ концентрациясининг пасайиши миянинг барча соҳаларида, айниқса бош мия пўстлоғида, AChE иккала изошакллари фаоллигини сезиларли даражада ингибирлашга олиб келади. Снижение уровня ТГ вызывал значительное ингибирование активности фракций обеих изоформ AChE во всех исследованных областях мозга, особенно в коре головного мозга.

Етук ҳайвонларда ўтказилган тажрибалар гипотиреозда мияда AChE иккала изоформаси фаоллигининг узоқ муддатли ингибирланишини кўрсатди, айниқса мембранадаги фаол фермент молекулалари сонининг узоқ муддатли камайишига олиб келганлигини кўрсатди [85; 129–139-б.]. Бундай ўзгаришлар AChE оксилнин камайиши ёки унинг айланишини ўзгариши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бошқа томондан, ацетилхолиннинг етарли даражада синтезланмаслиги ва холинацетилтрансферазанинг (ChAT) фаоллиги пасайиши бўлиши мумкин. Буларнинг барчаси экспериментал гипотиреозли каламушларда холинергик тизимнинг умумий етишмовчилигидан далолат беради, бу эса ҳайвонларда ўрганиш ва хотиранинг сусайиши, ҳулқ атвор ўзгаришлари ва ҳаракат фаоллигининг пасайиши билан тасдиқланади [174; 627–635-б.].

Қалқонсимон без адренергик ва холинергик иннервациядан ташқари,

марказий ва периферик келиб чиқишга эга турли адренергик бўлмаган нерв толаларидан сигналларни олади. Марказий толалар гипоталамус, олдинги ва ўрта миянинг лимбик соҳаларидан келади. Шван ядроларидан чиққан серотонергик толалар нерв тизимининг стресс омилларига жавоб реакциясини таъминлашда иштирок этади. Серотонин (5-НТ) гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизимини бошқаришда муҳим рол ўйнайди. Турли хил ҳайвонларнинг қалқонсимон безидаги серотониннинг миқдори ўзгарувчан бўлиб, ёшга қараб мия тўқималарида унинг миқдори камайиб боради [11; 206-218-б., 141; 81-86-б.]. Айтиш керакки, қалқонсимон безнинг тўқима базофиллалари серотонинни синтез қилмайди, лекин уни атрофдаги тўқималардан олиб фолликулаларнинг микромуҳитидаги 5-НТ миқдорини тартибга солади ва ушбу аъзонинг гомеостазида муҳим рол ўйнайди. Интакт қалқонсимон безда серотониннинг тўпланиши ва чиқарилиш тезлиги мувозанатлашган бўлиб, унинг тўқима базофилларидаги концентрациясига боғлиқдир. Дастлабки 6 соат ичида серотониннинг ўтмишдоши 5-окситриптофан С-хужайралари томонидан сўрилади ва декарбоксилланади, сўнг кальцитонинли гранулаларига бирикади ва С-хужайраларидан тироцитлар ўтиб, сўнг безнинг интрафолликуляр коллондига кўчади [31; 49-55-б.]. Парафолликуляр хужайралар, тироцитлардан фарқли ўлароқ, норадреналин ва серотонин ҳосил бўлишини тирозин ва 5-гидрокситриптофанни декарбоксиллаш йўли билан бир вақтда оқсил табиатли гормонлар кальцитонин ва соматостатин биосинтезини амалга оширади. Серотонин гипофиз беши томонидан тиреотропин секрециясини ингибирлаши мумкин, тироцитларнинг ТТГга сезгирлигини оширади, аммо қалқонсимон безнинг йод ютиш қобилиятини пасайтиради [58; 7-11-б., 104; 5-19-б.]. Серотонинергик тизим регулятор пептидлар ўзаро таъсирланиши мумкин. Бу уларнинг ко-локализацияси билан боғлиқ, (масалан, соматостатин билан), яъни улар ҳам МНТ да, ҳам периферияда, шунингдек қалқонсимон безда синтезланади ва таъсир ўтказади. Жумладан, апудоцитлар маҳаллий даражада учун соматостатинни серотонин (ва мелатонин), ҳамда бир қатор пептид гормонлари (Р моддаси, мотилин, энкефалинлар) билан бирга бўлиши туфайли ажралиб

туради [31; 49-55-б., 122; 53-60-б.]. Демак, преганглионар таъсирланишда синаптик бўшлиқга бу физиологик фаол бирикмалар бир вақтни ўзида ажралиб, ўзларининг специфик рецепторлари билан боғланиши мумкин.

Экспериментал тадқиқотларда, гипотиреозли ҳайвонларнинг миё тўқимасида серотонин синтези ва метаболизмининг секинлашиши исботланган [115; 1239-1248-б.]. Муаллифларнинг фикрига кўра, қалқонсимон без гормонлари етишмовчилигида синапсларда серотонин миқдорининг камайиши ва серотонин рецепторларининг кўзгалувчанлиги сусайиши 5HT1-рецепторларининг зичлигини ортиши билан компенсацияланади. Бундай ҳолатларда тиреоид гормонларини экзоген юборилниши бош миё пўстлоғида серотонин миқдорини ортишига, шван ядроларида эса 5-HT1A-ауторецепторларининг сезувчанлигини пасайтиради, бундай ўзгаришлар эса бош миё пўстлоғи ва гиппокампадан серотонинни ажралишини тезлаштиради [115; 1239-1248-б.]. Муаллифларнинг фикрига кўра, тиреоид гормонлар билан биргаликда антидепрессантларни қўлланилишида терапевтик таъсирини кучайиши бош миё шва ядроси нейронларида 5-HT1A-ауторецепторларини десенсибилизацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Хужайра ташқарисидаги экстрацеллюляр матриксда серотонин миқдорининг ортиши тескари алоқа тамонларига кўра, ауторегулятор 5-HT1A-рецепторларини фаоллаштиради, бу эса пўстлоқ ва гиппокампадаги нейронларнинг терминал учларидан серотонин секрециясини сусайтиради, ҳамда антидепрессантлар самарадорлигини пасайтиради [111; 14-18-б.]. Демак, T<sub>3</sub> киритилганда 5-HT1A-ауторецепторлари сезгирлигининг пасайиши антидепрессантлар таъсирининг кучайишига олиб келиши мумкин. Шу билан бирга, префронтал кортексдаги 5-HT2-рецепторлари зичлигининг ошиши тиреоид гормонларида антидепрессант таъсирининг мавжудлигини кўрсатади [129; 650-653-б.]. Шубилан бирга, депрессия D-2 ферменти фаоллигини ингибирлайди, бу эса депрессияда серотонин миқдорини пасайишига олиб келади, норадреналин ва серотонинни қайта синапсларга киритилишини ингибирловчи дори воситаларни киритилиши D-2 фаоллигини оширади, ҳамда D-3 фаоллигини эса сусайтиради [31; 49-55-б.]. Серотонинни

критилиши тиреолиберин таъсирини тормозлайди ва тиреотропин секретциясини камайтиради.

Юқоридаги келтирилган алоқалар морфологик тадқиқотлар билан тасдиқланган. Жумладан, парасимпатик нерв тизими фаоллигининг ёшга боғлиқ пасайган ўта кекса ёшдаги қуёнларнинг қалқонсимон без тўқималарида эритроцитлар агрегатлари билан тўлган стенозга учраган артериялар топилган, фолликулаларда эса коллоид миқдори кўпайганлиги ва тироцитлар сонининг камайганлиги қайд этилган [7; 2-5 б.]. Муаллифларнинг фикрига кўра, серотонин миқдорининг ёшга боғлиқ ҳолда ортиши қалқонсимон без ва перитиреоид соҳаларда томирларнинг кенгайиши ва қон билан таъминланишининг кўпайиши билан намоён бўлади. Икки томонлама жарроҳлик депарасимпатизацияси ўтказилган каламушларга серотонинни юборилиши қалқонсимон безнинг эндокрин функциясининг меъёрлашишига олиб келади. Муаллифларнинг фикрига кўра, серотонин гипофиз бези томонидан тиреотропин секретциясини тўхтатади, аммо гипо- ва гипертиреозда миёда серотонин миқдори мос равишда камайиши ёки кўпайиши мумкин, бундай ўзгаришлар эса 5HT<sub>1</sub>-рецепторлари зичлиги ва сезгирлигини ортишига ёки камайишига олиб келади.

Турли хил руҳий ва неврологик касалликларнинг патогенезида  $\gamma$ -аминомой кислота (GABA) метаболизмининг бузилиши муҳим ўрин эгаллайди. GABA тизими организмнинг турли хил стресс омилларга таъсири реакциясида муҳим аҳамиятга эга. Ф.А. Шринованинг тадқиқотларида (йил) гипотиреоз модели чақирилган ҳайвонлар бош миёсида GABA тизимининг бир қатор таркибий қисмларида тургун ўзгаришлар аниқланган [62; 92-110-б., 134; 256-262-б.]. Миёнинг катта ярим шарлари пўстлоғида глутаматдекарбоксилаза, GABA-T фаоллиги кескин пасайиши, ҳамда GABA, глутамин ва аспарагин кислоталарнинг миқдори кескин камайиши; миёча ва миё ўзагида GABA-T фаоллиги пасайган, глутамин ва аспарагин кислоталарнинг миқдори камайган, глутаматдекарбоксилазанинг фаоллиги ва GABA миқдори ўзгармаган. Муаллифнинг фикрича, кузатишган нейрохимёвий силжишлар GABA синтезининг асосий субстрати бўлмиш глутамин кислота ҳосил бўлишини

бузилиши билан боғлиқдир. Муаллифнинг фикрига кўра, қалқонсимон безнинг гипофункцияси шароитида GABA-эргик тизим регуляциясининг бундай ўзгаришлари асосида ҳимоявий тормозланишининг ривожланиши ётади. Олинган маълумотларнинг таҳлили, тиреоид гормонларининг GABA метаболизмини модуляция қилиш ва марказий нерв тизимининг адаптив ва компенсатор имкониятини аниқлаш қобилиятини кўрсатади.

#### **§1.4. Экспериментал гипотиреозда бош миёда нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларидаги ўзгаришлар**

Гипотиреоз – организмнинг барча аъзолари ва аъзолар системасининг шикастланиши билан содир бўлади [38; 46-49-б.], айниқса бош миёнинг тиреоид гормонлар етишмовчилигига сезgirлиги юқори бўлганлиги туфайли МНТ зарарланиши юқорироқ бўлади [53; 68-70-б.]. Гипотиреозда нерв тизими шикастланишининг эрта босқичлари клиник жиҳатдан сезиларли бўлмаса ҳам, кейинчалик диққатни жамлай олмаслик, хотира пастлиги, депрессия ҳамда когнитив бузилишлар билан биргаликда чуқур нейродегенератив касалликларга олиб келиши мумкин [181; 284-291-б., 154; 164-171-б.].

Сўнги вақтларда эндокрин касалликлар шу жумладан, қалқонсимон беzi касалликларида нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторлари фаолиятини ўрганиш тадқиқотчиларнинг қизиқиш марказида турибди. Шунингдек, нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначаларнинг патогенетик ва диагностик аҳамияти ўрганилмаган.

Маълумки, гипотиреозда бош миё нейронлари, астроцитлар ва микроглиал хужайралар шикастланиши кузатилиб, уларнинг шикастланиши турли нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан иммунореактивликнинг ортиши билан исботланади. Нерв тўқимасида бир қатор специфик оқсиллар S-100, MBP, NF-200, VGCC ва GFAP мавжуд.

S-100 оқсили асосан нейроглияда (85-90%) жойлашган, нейронларда эса

бош мианинг умумий оқсил миқдорининг 10-15% ни ташкил қилади. Ушбу оқсил хотира амалга оширилиши ва шаклланиш жараёнларида, нерв импульсининг ўтказилиши, синаптик жараёнларнинг кечиши, нейромедиаторлар ажралиши бошқарилиши, марказий нерв тизими хужайралари энергия метаболизми, уларнинг пролиферацияси ва дифференцировкасида муҳим рол ўйнайди [49; 72-84-б.]. S-100β – нерв тўқимасининг спецификлиги юқори оқсили бўлиб, унинг концентрациясининг доимийлиги бош миёна барча тизимларининг нормал функция бажаришини таъминлайди ва уларни регуляция қилади. Бош миёна глиал хужайралари шикастланганда ва гематоэнцефал тўсиқ ўтказувчанлиги ортганда S-100β оқсили миқдори ва унга нисбатан иммунореактивликнинг ортиши қайд қилинади. Экспериментал гипотиреозда қонда ушбу оқсилнинг миқдори ва унга нисбатан иммунореактивликнинг ортиши тадқиқотларда аниқланган [86; 14-26-б.]. Ушбу оқсилга нисбатан аутоантитаначаларнинг кўрсаткичларининг ўзгариши нафақат, бош миёнадаги деструктив ўзгаришлар, балки эмоционал бузилишлар билан боғлиқ ўзгаришлардан дарак беради [40; 11-17-б.].

**MBP** миелинланиш жараёнларида иштирок этувчи оқсил бўлиб, нерв тўқимасининг ҳар қандай шикастланишида орқа миёна суюқли ва қонга ажралиб чиқади [28; 86-110-б., 49; 72-84-б., 88; 461-461-б.]. Адабиётларда гипотиреозда миелинланиш жараёнларининг бузилиши ва миёнада ушбу оқсил миқдорининг камайиши ўртасида узвий боғлиқлик борлиги қайд қилинади [130; 14189–14201-б.].

**NF-200** – нейронлар цитоскелетининг асосий оқсили бўлиб, аксонлар шикастланишига сезувчан маркер ҳисобланади [49; 72-84-б.]. Бош миёнада энг кўп тарқалган оқсил NF-200 оқсидир. У нейронлар цитоскелетини шаклланишида қатнашади. Уларнинг концентрацияси айниқса аксонларда юқори бўлади. NF-200 аксонларнинг специфик оқсили бўлганлиги сабабли унга нисбатан ауто-АТ миқдорининг ўзгариши катта эҳтимоллик билан аксонларда содир бўлувчи дегенератив ўзгаришлардан дарак беради [49; 72-84-б., 65; 334-346-б.].

**GFAP** оқсили астроцитлар цитоскелет оқсиллари вакили бўлиб,

астроцитлар дифференцировкасида жуда муҳим рол ўйнайди [28; 86-110-б., 49; 72-84-б.]. Ушбу оксил миянинг юқори специфик оксилларидан бири бўлиб, унга нисбатан иммунореактивликнинг ўзгариши астроглиоз жараёнлари ривожланиши, астроцитлардаги дистрофик жараёнлар, астроцитларнинг емирилиши ва дифференцировкасини бузилишидан dalolat беради [93; 345-362-б.].

VGCC нейронларда ҳужайра ичи ва ҳужайра ташқарисида  $Ca^{2+}$  алмашинувнинг назорат қилувчи канал ҳисобланади [82; 24-45-б.]. Маълумки, бу оксил  $Ca^{2+}$  ионлари ташлиниши учун канал ҳисобланиб, мембрана деполяризациясида фаолланади ва синаптик нейротрансмиссия жараёнида иштирок этади, шунингдек нейротрансмиттерлар ажралиши ва транскрипциясини, нейронлар фаолиятини регуляция қилади [82; 24-45-б., 123; 662-668-б.]. Гипотиреоз ҳолатида ушбу канал орқали  $Ca^{2+}$  ионларини ҳужайра ичига массив кириши ва ҳужайрани апоптоз ва некроз йўли билан nobуд бўлишига олиб келиши аниқланган [86; 14-26-б.].

Юқорида келтирилган нейроспецифик оксиллар миқдорини аниқлаш эрта ташхислашга ёрдам беради, уларнинг миқдоридаги сезиларли ўзгаришлар бош мия шикастланишидан олдин кузатилади. Бундан ташқари, улар касалликнинг ривожланиш прогнозини ва натижасини баҳолашга, беморларнинг даволаниш мониторингини кузатишга имкон беради. Кўплаб тадқиқотларда шизофрения, миянинг травматик шикастланиши, ўткир ва сурункали мия қон айланиши бузилиши, Альцгеймер, склероз, эпилепсия, нейросифилис ва бошқа касалликларда нейроспецифик оксиллар миқдорини ортиши аниқланган [41; 206-214-б., 45; 111-116-б., 55; 6-10-б.].

Қалқонсимон беzi дисфункцияси, яъни гипотиреозда, S100 ва GFAP нейроспецифик оксиллари фаолиятининг бузилиши ва қон зардобида уларга нисбатан иммунореактивликнинг ортиши қайд қилинади [86; 14-26-б., 125; 62-76-б., 146; 445-458-б.].

Ҳозирги вақтда катта қизиқиш билан гипотиреозда нейромедияция жараёнлари ва постсинаптик мембраналарнинг рецепторларининг ўзгаришлари



ўрганилмоқда. Ушбу рецепторларнинг иккита асосий тури ажратилади: лигандга боғлиқ ион каналлари (ионотроп рецепторлар) ва метаботроп рецепторлар.

**Лигандга боғлиқ ион каналлари** мембрананинг липид қўш қаватида катта бўлмаган тешикларни ҳосил қилувчи мултимер оқсиллардир. Ушбу рецепторлар ёрдамида постсинаптик жавоб жуда тез амалга ошади. Ушбу гуруҳга GABA<sub>A</sub> рецептори, глицин рецептори, Н-холинорецептолари, АТФ учун пуринергик P<sub>2</sub>X-рецепторлар ва глутаматнинг AMPA, каянат ва NMDA-рецепторлари киради.

**Метаботроп рецепторлар** – мембранада G оқсиллари билан боғланган бўлиб, ташқи ва трансмембрана доменидан иборат. Ушбу гуруҳга α<sub>1</sub>,α<sub>2</sub>,β<sub>1</sub>,β<sub>2</sub>,β<sub>3</sub> адренорецепторлар, АТФ учун пуринергик P<sub>2</sub>Y-рецепторлар, аденозин рецепторлари, GABA<sub>B</sub> рецепторлари, mGluR<sub>1-8</sub> рецепторлари, серотонин рецепторлари, гистамин рецепторлари, дофамин рецепторлари мансуб.

Қалқонсимон беши дисфункциясида GABA-ергик, глутаматергик ва дофаминергик, холинергик нейромедиаторлар системалари бузилиши муаллифлар томонидан аниқланган [181; 284-291-б.]. Жумладан, холинергик система дисфункцияси хотира ва ўзлаштиришнинг пасайиши, ваҳимачилик ва ҳаракат активлигининг пасайиши билан намоён бўлади. Бу эса гипотиреозда намоён бўладиган белгилардан ҳисобланади.

Гипотиреозда миёда серотонин миқдори, серотонин рецепторлари сезувчанлиги ва зичлигининг ўзгариши кузатилади. Жумладан, бош миёанинг кортикал соҳасида серотонин рецепторлари зичлиги камайиши қайд қилинади [75; 140-156-б.]. Серотонин рецепторлари зичлигининг камайиши мембрана бутунлиги бузилиши натижасидир. Бу эса ушбу рецепторларнинг суббирликларини қонда пайдо бўлишига ва унга нисбатан иммунореактивликнинг ортишига олиб келади.

Қалқонсимон беши дисфункцияси GABA-ергик ва глутаматергик нейромедиаторлар системаси ва уларнинг рецепторлари фаолияти ўзгаришида муҳим ўрин тутди. Маълумки, улар асосий тормозловчи ва қўзғатувчи нейромедиатор системаларидир. Шу сабабдан, гипотиреозда ушбу

нейромедиаторлар системалари фаолияти ўзгаришлари энг кўп ўрганилган [143; 77-87-б.].

Маълум бўлишича, тиреоид гормонлар хужайра ташқарисидаги глутаматнинг хужайралар томонидан ўзлаштирилишини таъминлаганлиги сабабли глутаматнинг эксайтотоксиклик таъсиридан нерв хужайраларини ҳимоя қилади [150; 1017-1026-б.]. Гипотиреозда глутаматнинг кўп ажралиши, глутамат рецепторларининг гиперфаоллашуви ва унинг “эксайтотоксиклик” таъсири кучайиб, нерв хужайралари ичига  $Ca^{2+}$  ионларини ортиқча киришига олиб келади, унинг хужайра ичидаги миқдори ортиб кетиши оксидланишли стресс ва хужайранинг апоптоз ва некроз механизми бўйича ўлимига сабаб бўлади [86; 14-26-б., 125; 62-76-б.]. Гипотиреозда бош миёда кислороднинг фаол формаларини ҳосил бўлишининг ортиши, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларининг жадаллашиши, антиоксидант ферментлар миқдорининг камайиши, етук каламушлар бош миёсида нейрон ва астроцитларда апоптознинг кучайишини кўрсатувчи тадқиқотлар ҳам юқоридаги маълумотларга мос келади [125; 62-76-б., 146; 445-458-б., 159; 2275-2283-б.].

Нейродегенератив касалликлар, шу жумладан гипотиреоз патогенезида аутоиммун механизмлар ҳам муҳим рол ўйнайди. Нерв тизими антигенларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши нерв тўқимаси специфик структураси бузилишларининг эрта белгиларидан дарак беради [39; 45-69-б., 116; 486-491-б.].

Шундай қилиб, гипотиреоз патогенизининг иммунологик аспекти нейрониммунопатологияда ечим излаётган асосий муаммолардан ҳисобланади.

#### **Биринчи боб бўйича хулоса:**

Адабиёт манбаларини таҳлили дунёда ва республикада гипотиреознинг ўсиш тезлиги анча юқори эканлигини кўрсатади. Қалқонсимон без гипофунксияси барча органлар ва органлар тизимлари шикастланиши билан тавсифланади, бош миёнинг тиреоид гормонлар етишмовчилигига юқори сезгирлиги туфайли, айниқса, марказий асаб тизими зарарланиши юқори бўлади.

Гипотиреозда когнитив функциялар пасаяди, депрессия ривожланади, фикрлаш секинлашади, хотиранинг пасайиши қайд этилади. Хавотир, уйқучанлик, қолсизлик ва чарчоқ, шунингдек бошқа нейропатиялар кучаяди. Онанинг оғир гипотиреоз ҳолатлари ҳомила нерв тизимининг мальформациясини ривожланишига олиб келади, бу тиреоид гормонларини нейрон ва глиял хужайраларнинг миграция, пролиферация, дифференсацияси, синаптогенез ва миелинланиш жараёнларига ижобий таъсири ва нейротрофинларнинг синтезини ошириши билан боғлиқ.

Адабиёт маълумотларига кўра, қалқонсимон без функциясини бошқаришда симпатик ва парасимпатик нерв регуляцияси, шунингдек тиреоид фолликулалар, тўқима базофиллари, макрофаглар ва бошқалар томонидан синтез қилинадиган нейромедиаторларлар: катехоламинлар, серотонин, ацетилхолин, GABA, гистамин, азот оксиди ва бошқалар муҳим ўрин эгаллайди. Қалқонсимон без гормонларининг асосий таъсири нейромедиатор нейронлари сигнал узатилишини ўзгартириш орқали амалга оширилади деб тахмин қилинади. Вегетатив нерв тизимининг турли қисмлари турли хил механизмлар орқали қалқонсимон безнинг фаолиятини тартибга солади. Вегетатив нерв тизимининг симпатик қисми  $\alpha$ -адренэргик рецепторлари ва D2 рецепторлари фаоллашишуви, шунингдек безнинг қон билан таъминланишини ингибирлаб қалқонсимон без фаолиятини модуляция қилади. Бу тизимнинг парасимпатик қисми мускарин M-рецепторлари кўзғалиши туфайли қалқонсимон безнинг функционал фаоллигини бироз ингибирлайди. Тиреоид гормонлар постсинаптик  $\beta$ -адренэргик рецепторлари фаоллигини ошириб, норадренэргик сигнал узатилишига ижобий таъсир кўрсатади. Вегетатив нерв тизимининг серотонинэргик бўлими 5-HT<sub>2</sub> рецепторлари ва бошқаларни фаоллаштириш орқали қалқонсимон без гормонларининг синтезини ва секретсицини рағбатлантиради. Дофамин ТТГ секрециясини пасайтиради, гипоталамус даражасида серотонин рилизинг-омили синтезини пасайтиради. Тиреоид гормонлар нейромедиаторларнинг синтези ва парчаланишини тартибга солувчи бир нечта генларнинг экспрессиясига таъсир қилади.

Қалқонсимон без гормонларининг мианинг шаклланишига таъсирини етарлича ўрганилган бўлса ҳам, нерв тизимининг шикастланишларини эрта ташҳислаш масалалари ҳал қилинмаган, аксарият ҳолларда улар ташҳис қўйилмайди ва шифокорлар беморларнинг нерв-психик ҳолатига эътибор бермаган ҳолда, асосан уларнинг шикоятларини касалликнинг намоён бўлиши сифатида қабул қиладилар. Эрта ташҳис қўйиш масалаларини ҳал қилиш даволаш ва профилактика тадбирларини ўтказишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон беради.

## **II БОБ. ГИПОТИРЕОЗ РИВОЖЛАНИШИДА НЕЙРОМЕДИАТОР ТИЗИМНИНГ БУЗИЛИШИ РОЛИНИ БАҲОЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ МЕТОДОЛОГИЯСИ ВА УСУЛЛАРИ**

### **§2.1. Тадқиқот дизайни ва материаллар**

*Тадқиқот материали.* Экспериментал гипотиреозни коррекциялаш мақсадида тиреоид гормон тутувчи L-тироксин дори воситаси билан биргаликда «Сомазина» ва қиёслаш мақсадида «Нейромак» дори воситаси танлаб олинди.

Сомазина - (цитиколин эквиваленти), Испания «FERRER Internacional, S.A.» фармакологик компаниясининг маҳсулоти ҳисобланади. Ушбу дори воситаси нейропротектор, ноотроп модда ҳисобланиб, бош миёда қон айланиши бузилиши ва бош миё ишемиясида қўлланиш учун мўлжалланган.

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

*Тадқиқот дизайни.* Тадқиқотда Тошкент фармацевтика институти марказий лабораториясида стандарт рационда боқилган 120 та оқ зотсиз 180-220 г оғирликка эга бўлган балоғатга етган эркак каламушлардан фойдаланилди. Ҳайвонларда олиб борилган барча тадқиқотлар ЖССТ экспериментал ҳайвонлар билан ишлаш ҳамда эҳтиёт чораларига риоя қилиш билан боғлиқ тавсиялари билан мос равишда ўтказилди. Мақсадга эришиш учун 70 оқ каламушларга 2,5 мг/100 г миқдорда мерказолил (тиамазол эквиваленти, Украинанинг ООО «Здоровье» Фармацевтик компанияси) 21 кун давомида меъда ичига юбориш йўли билан гипотиреоз ҳолати моделлаштирилди [25; 59-70-б., 26; 971-975-б., 27; 27-30-б.]. Ушбу модел экспериментал тадқиқотларда қалқонсимон беши дисфункциясининг классик модели сифатида кенг қўлланилади. Қолган 10 каламушлар интакт гуруҳни ташкил қилишди. Гипотиреоз ҳолати шаклланганлигини тана ҳароратини пасайиши, тана оғирлигининг ортиши ва ҳайвонлар умумий ҳолати назорат қилиниб, ҳамда тиреоид гормонлар ўзгариши

билан тасдиқланди. Ҳайвонларда ўлим кўрсаткичи кузатилмади. 21-кундан бошлаб экспериментал каламушлар 6 та гуруҳга ажратилди:

**I гуруҳ** – интакт (10 каламушлар);

**II гуруҳ** – 21 кун гипотиреоз моделлаштирилган 10 каламушлар;

**III гуруҳ** – 30 кун гипотиреоз моделлаштирилган 15 каламушлар;

**IV-гуруҳ** – 21-кундан сўнг 10 кун давомида 3 мкг/кг L-тироксин билан даволанган 15 каламушлар.

**V-гуруҳ** – 21-кундан сўнг 10 кун давомида 3 мкг/кг L-тироксин ва «нейромак» нейропротектори билан даволанган 15 каламушлар.

**VI гуруҳ** – 21-кундан сўнг 3 мкг/кг L-тироксин ва «сомазина» нейропротектори билан даволанган 15 каламушлар.

Тадқиқотнинг тегишли кунларида каламушлар ҳарорати 0°-+2°С совуқ хонада декапитация қилинди. Декапитация қилингандан сўнг ҳайвонларнинг қони йиғилди, сўнгра йиғиб олинган қон 30 дақиқа мобайнида +4°С ҳароратда қолдирилди, 3000 айланма/дақиқа тезликда центрифуга қилинди ва варипипетка ёрдамида қон зардоби йиғиб олинди. Ҳайвонларни сўйиш жараёнида кесиб олинган бош мия ва гиппокамп бўлакчалари формалиннинг 10 % ли фосфат буферли нейтрал эритмасида сақланади.

## **§2.2. Тадқиқот усуллари**

### **2.2.1. Ҳайвонларда тана оғирлиги ва ҳароратини аниқлаш**

Тажрибанинг биринчи кунларида каламушлар кўзгалувчан, жуда фаол, кўп миқдорда озуқа билан озикланишди. 7-28 кунларда каламушларнинг феъл-атвори сезиларли ўзгарди, адинамия, кўпинча апатия, бурчакда ҳаракатсиз ўтириши, овқатга эътиборсиз, каламушлар териси сариқ рангга ўзгарди, бир қанча геморрагия ўчоқлари пайдо бўлиши, тана оғирлигининг ортиб бориши ва тана ҳароратининг пасайиб бориши кузатилди.

Каламушларда наҳорига тана оғирлиги махсус тарозларда ўлчаб борилди ва кунлик ўсиш ҳисобланиб борилди. Тана ҳарорати махсус ректал термометрларда ўлчанди ва ёзиб борилди, кунлик пасайиб бориш аниқланди.

### **2.2.2. Гормонал текширувлар**

*T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ва ТТГ гормонлар миқдорини аниқлаш.* Тажрибанинг 21 ва 30 кунлари барча гуруҳ каламушларнинг қон зардобидида тиреоид гормонлар: тиреотроп гормон (ТТГ), тироксин (Т<sub>4</sub>) ва трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) миқдори иммунофермент таҳлил усулида «Нуман» (Германия) фирмасининг «Eliza» тест тўплами ёрдамида Ташкент фармацевтика институти биокимёвий лабораториясида аниқланди. Ушбу гормонларнинг ўлчов бирликлари: ТТГ – МЕ/л, умумий Т<sub>3</sub> – нг/мл, эркин Т<sub>3</sub> – пг/мл, умумий Т<sub>4</sub> – нмол/л, эркин Т<sub>4</sub> – пмол/л да берилди.

### **2.2.3. Иммунофермент таҳлил усули ёрдамида «ЭЛИ-Н-Тест» тўплами билан нейромедиатор тизимининг махсус оқсиллари аниқлаш усули**

*ИФА усули ёрдамида «ЭЛИ-Н-Тест» тўплами билан нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначаларни миқдорини аниқлаш.* Иммунофермент тадқиқотлар перинатал марказ қошидаги ООО «Genotechnology» молекуляр генетик лабораториясида бир вақтининг ўзида ҳам нейроспецифик оқсиллар: NF-200 (аксонларнинг специфик оқсили), GFAP (астроцитлар цитоскелет системасининг оралиқ филаментларини ҳосил қилувчи миянинг специфик глиал фибриляр кислотали оқсили), MBP (аксонларнинг миелинли қобикларининг асосий оқсили), S100β (асосан астроцитлар цитоплазмасида жойлашган нерв системаси учун юқори специфик бўлган Ca<sup>2+</sup> боғловчи оқсил), VGCC (потенциалга боғлиқ кальций каналлари) оқсиллари; ҳам нейромедиаторлар рецепторлари: глутамат, ГАМК, дофамин, серотонин, холин, опнат ва β эндорфин рецепторларига нисбатан G синфга мансуб нейротроп аутоантитаначалар миқдори (Полетаев А.Б., 2010) оригинал идиотипантиидиотипик тест-системаси «ЭЛИ-Н-Тест» (Россия) ёрдамида аниқланди. [39; 45-69-б., 40; 11-17-б.].

Олдиндан антиген компонентлар сорбция қилинган гланшет катакчаларига суялтирилган назорат ва таҳлил қилинаётган қон зардобидан томизиб тегишли антигенларга нисбатан эркин ва боғланган антитаначалар ўртасида мувозанат ўрнатилгани учун инкубация қилинади. Катакча таркибидагилар йўқотилгач пероксидаза билан тегишли аутоантитаначалар тутувчи конъюгат эритмаси

томизилади ва боғланган аутоантитаначалар миқдорига пропорционал миқдорда конъюгат молекулалари сорбцияси содир бўлади. Боғланмаган конъюгат йўқотилиб, пероксидаза фаоллигини аниқлаш учун хромоген (тетраметилбензидин) иштирокида водород пероксида билан пероксидазанинг ферментатив реакцияси ўтказилади. Хромогеннинг ранг интенсивлиги ўрганилаётган намунадаги антитаначалар концентрациясига пропорционал бўлади. Пероксидазали реакция стоп-реагент билан тўхтатилгач оптик зичлик аниқланиб, формула бўйича таҳлил қилинаётган қон зардоби учун иммунореактивлик ҳисобланади.

Ушбу усулни амалга ошириш учун даставвал тест тўплами компонентларини хона ҳароратида 60 дақиқадан кам бўлмаган вақт мобайнида ушлаб туриш керак. Планшет катакчаларига 100 мклдан суюлтирилган назорат ва таҳлил қилинаётган қон зардобини жойлаштирилади ва  $+2...+8^{\circ}\text{C}$  ҳароратда тун давомида (15-20 соат) инкубация қилинади. Катакчаларни яхшилаб силкитиш ва кўп каналли томизгич ёрдамида 300 мкл 3 марта ишчи буфер эритма куйиш орқали планшет ювиб ташланади, оқизилиб ва ҳар сафар катакча ичидагилар силкитиш йўли билан йўқотилади. Бу ишни 15 дақиқадан кўп бўлмаган вақт мобайнида амалга ошириш керак. Томизгич ёрдамида 100 мклдан конъюгатнинг суюлтирилган ишчи эритмаси томизилади, ушбу ҳаракат 5 дақиқада бажарилиши лозим, сўнг  $+37^{\circ}\text{C}$  ҳароратда 1,5 соат инкубация қилинади. Сўнг яна катакчаларни силкитиб, 4 марта ишчи буфер эритма билан ювилади. Кейин барча катакчаларга 2 дақиқадан ошмаган вақт мобайнида 100 мкл дан ишчи буфер эритма томизилади. Планшетни қоронғи хонада хона ҳароратида 15 дақиқа инкубация қилинади, сўнг реакция кўп каналли пипетка ёрдамида ҳар бир катакчага 25 мкл стоп-эритма томизилади. Ушбу ишни бажариш 2 дақиқадан ошмаслиги керак. Реакция тўхтатилгандан сўнг фотометрда 450 нм тўлқин узунлигида катакчалардаги эритмаларнинг оптик зичлиги аниқланади. Сўнг таҳлил қилинаётган қон зардобларининг иммунореактивлиги «ички стандарт» қон зардобига нисбатан фоизларда (шартли бирлик ш.б.) аниқланади.



Бунда ўрганилаётган нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторларга нисбатан (иммунореактивлик) аутоантитаначалр миқдори меъёрда -20%...+10% оралигида бўлади ва бу кўрсаткичлардан ортиши ёки камайиши аномал кўрсаткичлар ҳисобланади.

#### **§2.2.4.Морфологик текширувлар**

Морфологик текширувлар республика Паталогик Анатомиа марказида олиб борилди. Хайвонларни сўйиш жараёнида кесиб олинган бош мия ва гиппокамп бўлакчалари формалиннинг 10 % ли фосфат буферли нейтрал эритмасида 48 соат сақланади ва оқар сувда 2-4 соат давомида ювилади. Бўлакчалар 70, 80, 90, 96, 96, 100 % ли спиртда ва хлороформда сувсизлантирилади ва уларга парафин хамда мум аралашмаси қуйилади. Парафинсизлантирилган бўлакчалардан чана микротом билан кесиб олинган кесмаларнинг умумморфологик ҳолати гематоксилин-эозин билан бўялди. Гистологик дори воситалар Лейка микроскопида 10, 20, 40 объективлар остида ўрганилди. Гематоксилин-эозин билан бўйаш гистологик кесмаларни бўйашда энг кенг тарқалган усул ҳисобланади. Парафинли кесмалар хлороформда парафинсизлантирилади ва дистилланган сув билан ювилади, сўнгра, кесмани 3 дақиқа давомида гематоксилин эритмасида тутиб турилади. Кейин кесмаларни 10 дақиқа давомида водородов сувида ювиб, уларнинг қалинлигига қараб, 0,2 дақиқадан 3 дақиқагача эозин билан бўялади. 70° дан 96° гача бўлган спирт эритмаларида сувсизлантирилади, корбол-ксилол аралашмасида очилтирилади ва бальзамланади. Натижа: хужайра ядролари кўк-бинафша рангга, цитоплазма эса пушти рангга бўялади. Гистологик кесмалар Ниссл бўёқларида бўялди ва ёруғлик микроскопи остида ўрганилиб, керакли соҳалари расмга туширилди.

#### **2.2.5.Олинган натижаларни статистик таҳлил этиш**

Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакетини қўллаган ҳолда, ўртача арифметика (M), ўртача квадратик оғиш (P), стандарт хатолик (m), нисбий

қийматни (қайталаниш %) ҳисоблаган ҳолда статистик ишлаб чиқилди. Статистик ишончилигини Стъюдент t-критерийси бўйича саналди. Бунда  $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ ; ва  $P < 0,001$  қийматлар статистик ишончилиқни ифодалайди.

### III БОБ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗДА МАРКАЗИЙ НЕРВ ТИЗИМИДА СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР ВА УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ

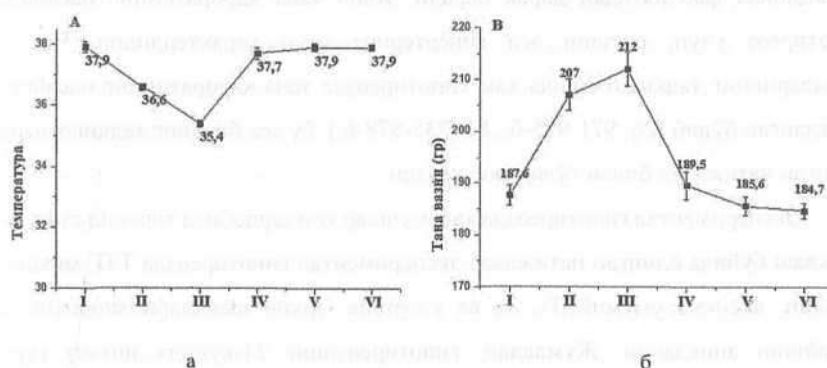
#### §3.1. Экспериментал гипотиреозда тиреоид статус ўзгаришлари ва уларни коррекциялаш

Маълумки, гипотиреоз белгиларининг юзага чиқиши тиреоид гормонлар миқдорига боғлиқ. Шу сабабли, ташхиснинг аниқ ва ўз вақтида қўйилиши гипотиреодизм учун жуда муҳимдир. Тиреоид гормонлар ТТГ, умумий Т<sub>4</sub>, умумий Т<sub>3</sub>, айниқса эркин Т<sub>3</sub> ва Т<sub>4</sub> миқдорини аниқлаш гипотиреоз ташхисда талаб қилинадиган муҳим шартлардан биридир.

Гипотиреоз моделини тўғри танланганини аниқлаш мақсадида, каламушларнинг тана ҳарорати ва тана оғирлиги, қон зардобда тиреоид гормонлар миқдори аниқланди. Олинган натижаларга кўра, гипотиреоз моделлаштирилган каламушларда тана ҳароратнинг пасайиши ва тана оғирлигининг эса ортиши аниқланди. Жумладан, тадқиқотнинг 21- ва 30-кунда тана ҳарорати статистик ишонарли 3,44 ва 6,6% га пасайди, ҳамда  $36,6 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  ва  $35,4 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  ташкил қилди, интакт гуруҳ ҳайвонларда эса бу кўрсаткич  $37,9 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  да бўлди (3.1а-расмга қаранг). Тана оғирлиги эса мос равишда тажрибанинг 21 ва 30 кунларида 10,4% ва 13,3% га ортди, ҳамда  $207 \pm 3$  г ва  $212, \pm 3,3$  г ни ташкил қилган бўлса, интакт ҳайвонларнинг оғирлиги тўрттача  $187,6 \pm 2$  г атрофида бўлди (3.1б-расмга қаранг). Олинган натижалар адабиётлардаги маълумотларга мос бўлиб, гипотиреоз модели тўғри танланганидан далолат беради.

Даволанган гуруҳларнинг барчасида ушбу кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичларга жуда яқин келди. Жумладан, L-тироксин, L-тироксин+нейромак, L-тироксин+сомазина дори воситалари қўлланилганда тана ҳароратининг мос равишда  $37,7 \pm 1,23^{\circ}\text{C}$ ,  $37,9 \pm 1,17^{\circ}\text{C}$  ва  $37,9 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$  гача тўлиқ меъёрлашиши аниқланди. Тана оғирлиги ҳам ушбу гуруҳларда 30 кунлик гипотиреозли гуруҳ (даволанмаган гуруҳ) кўрсаткичларига нисбатан мос равишда статистик

ишонarli 1,12; 1,15 ва 1,15 мартаба камайди, ҳамда  $189,5 \pm 6,1$ ;  $185,6 \pm 5,72$  ва  $184,7 \pm 5,84$  г ташкил қилди (3.1б-расмга қаранг). L-тироксин ва уни нейропротекторлар билан биргаликда қўллаб даволанган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ аниқланмади.



3.1-расм. Экспериментал гипотиреозда тана ҳарорати (а) ва тана оғирлиги (б) ўзгаришларига L-тироксин ва нейропротекторлар таъсири.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотда тана оғирлиги ва тана ҳарорати аниқлаш бўйича олинган натижалар қалқонсимон безнинг гипофункциясида далолат беради ва экспериментал гипотиреоз моделининг тўғри танланган эканлигини исботлайди.

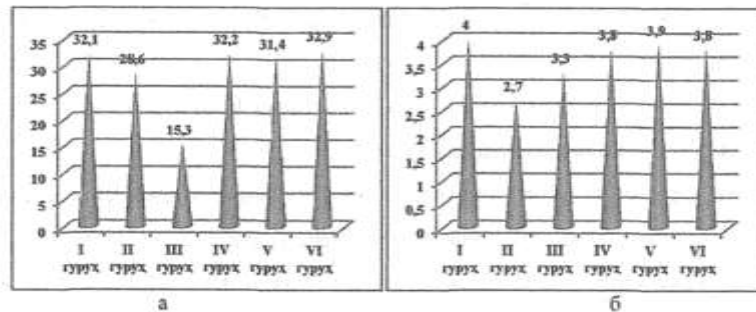
Таҷрибада II ва III гуруҳ таҷриба каламушларида интакт гуруҳ каламушларига нисбатан тана оғирлигининг ортиши аниқланди. Тиреоид гормонлар етишмовчилигининг характерли белгилари тана ҳарорати ва асосий алмашинувнинг пасайишидир. Болаларда бу безнинг гипофункцияси ўсишдан ортда қолишга, тананинг номутаносиб шаклланишига, чуқур ақлий ва руҳий бузилишларга олиб келади. Адабиётларда келтирилишича, гипотиреозда узун занжирли ёғ кислоталар биосинтези ва тўқималарда липолиз жараёни пасаяди. Липолиз жараёнининг пасайиши нейтрал ёғларнинг гидролизланмасдан тўпланишига олиб келади ва унинг ортикча тўпланиши оқибатида терининг қалинлашиши рўй беради. Шу сабабдан ҳам гипотиреоз учун тана оғирлигининг ортиши характерлидир [61; 672-682-б., 135; 88-99-б.]. Тадқиқотларимизда

экспериментал гипотиреозда тана оғирлигининг ортиши тўғри эканлиги юқоридаги адабиётларда келтирилган фикрлар билан исботланади. Тадқиқотда экспериментал гипотиреоз моделлаштирилган каламушларда тана ҳароратининг пасайиши аниқланди. Маълумки, тана ҳароратининг ўзгариши қалқонсимон беиз функционал фаолиятдан дарах беради. Яъни тана ҳароратининг пасайиши гипотиреоз учун, ортиши эса гипертериоз учун характерлидир. Чет эл олимларининг тадқиқотларида ҳам гипотиреозда тана ҳароратининг пасайиши аниқланган бўлиб [26; 971-975-б., 81; 735-878-б.], бу эса бизнинг тадқиқотларда олинган натижалар билан тўлиқ мос келади.

Экспериментал гипотиреозда каламушлар қон зардобида тиреонд статусни аниқлаш бўйича олинган натижалар экспериментал гипотиреозда ТТГ миқдори ортиши, аксинча умумий  $T_3$ ,  $T_4$  ва уларнинг эркин шакллари миқдори эса камайиши аниқланди. Жумладан, гипотиреознинг 21-кунда интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ТТГ миқдори 1,81 ( $P<0,001$ ) марта ортган бўлса, мерказолилни киритилишини давом этиши (тадқиқотнинг 30-кунда) ТТГ миқдори яна ҳам ортиши ва интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,5 ( $P<0,001$ ) марта кўтарилиши кузатилди. ТТГ миқдори юқори бўлишига қарамадан қалқонсимон безнинг жавоб реакцияси ушбу ҳайвонларда кузатилмади ва тиреонд гормонлар ишлаб чиқарилги суст бўлди. Жумладан, гипотиреоз моделининг 21 кунда умумий  $T_4$  ва  $T_3$  миқдори 1,71 ( $P<0,01$ ) ва 1,49 ( $P<0,05$ ) мартаба интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли паст бўлди, яъни периферик тўқималарда  $T_4$  реверсияси юқорилигича сақланиб қолди ( $yT_4/yT_3$  интакт ҳайвонларда  $32,06\pm 0,18$  ташкил қилган бўлса, гипотиреозли каламушларда  $28,56\pm 1,56$  ташкил қилди ( $P<0,05$ )) (3.2а-расмга қаранг).

Қон зардобида бу гормонларнинг эркин шакллари миқдори ҳам паст бўлди: интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан э $T_4$  ва э $T_3$  миқдори 3,1 ( $P<0,001$ ) ва 2,1 ( $P<0,001$ ) мартаба паст бўлди, яъни эркин  $T_4$  периферик тўқималар томонидан ўзлаштирилиши ва уни  $T_3$ га реверсияси суст кечиши ҳисобига (э $T_4$ /э $T_3$  интакт ҳайвонларда  $3,99\pm 0,16$  ташкил қилган бўлса, гипотиреозли каламушларда  $2,71\pm 0,19$  ташкил қилди ( $P<0,001$ )) (3.2б-расмга қаранг) э $T_4$

миқдори унинг фаол шаклига ( $\text{эT}_3$ ) нисбатан анчагина юқори бўлди. Мерказолилни узоқ муддат (30 кун) киритилиши умумий  $T_4$  миқдорини қон зардобиди яна ҳам камайишига олиб келди. Бунда аввалги муддатга нисбатан 1,82 ( $P<0,01$ ) мартаба пасайган бўлса, у  $T_3$  миқдори ўзгармади. Интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан уларнинг миқдори 3,11 ( $P<0,001$ ) ва 1,47 ( $P<0,05$ ) мартаба паст бўлди, периферик конверсия кўрсаткичи  $15,28 \pm 1,56$  ни ташкил қилди, яъни периферик конверсия кўрсаткичи меърий кўрсаткичлардан ҳам паст бўлди. Тажрибавий ҳайвонларда эркин  $T_4$  ва  $T_3$  миқдори олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан пасайиб борди (1,99 ( $P<0,001$ ) ва 2,42 ( $P<0,001$ ) мартаба камайди), ҳамда интакт каламушларниқидан 6,16 ( $P<0,001$ ) ва 5,06 ( $P<0,001$ ) мартаба паст бўлди, периферик конверсия кўрсаткичи эса  $3,30 \pm 0,14$  ни ташкил қилиб, меърий кўрсаткичлардан 1,21 ( $P<0,05$ ) мартаба паст бўлди.



3.2-расм. Экспериментал гипотиреозда умумий (а) ва эркин (б) тироксинни периферик конверсияси кўрсаткичи.

Олинган натижалар мерказолил таъсирида нафақат қалқонсимон без фаолиятини бузилиши, шу билан бирга тироксинни периферик конверсиясини ҳам кескин пасайишини кўрсатди. Бу, бизнинг фикримизча, мия ва бошқа тўқималарга тироксинни етказилишини камайиши, балки унинг фаол шакли бўлиши  $T_3$  ҳосил бўлишини ҳам камайиши ва уларда метаболит жараёнларни сусайишига олиб келади. Тиреоид гормонларнинг синтези ва секрецияси гипоталамо-гипофизар тизим томонидан назорат қилинади. Гипоталамусда тиреолиберин ажралиб чиқиб, гипофиз безига таъсир қилади ва ТТГ ҳосил

бўлишини таъминлайди. Тиреотропин эса қалқонсимон беги рецепторлари билан боғланиб,  $T_3$  ва  $T_4$  гормонлари ҳосил бўлишини стимуллади. Қонда йодтирониннинг концентрациясининг ортиши тиреолиберин ва тиреотроп гормони синтези ва секрециясини ингибирлайди. Тиреоид гормонлар табиатан тирозин аминокислотасининг йодирланган ҳосиласидир. Қалқонсимон без томонидан ажраладиган гормонларнинг асосий қисмини тироксин ташкил қилиб, у юқори фаолликка эга эмас. Кейинчалик тироксин дейодирланиш йўли билан  $T_3$  ни ҳосил қилади ва бу жараён асосан жигарда содир бўлади. Қонда айланиб юрувчи  $T_4$  нинг миқдори фақат қалқонсимон без томонидан синтези ва секрециясига боғлиқ.  $T_3$  нинг миқдори эса асосий 80% қисми периферик тўқималарда  $T_4$  нинг дейодирланишидан ҳосил бўлади. Иккала бирикма ҳам бир хил самарадорликда нишон тўқимага транспорт қилинади. Шунингдек, уларнинг сўрилишида ҳам рақобат кузатилмайди. Улар қонда махсус гликопротеин тироксин боғловчи оқсил билан бирикиб айланади. Фақат 0,03 %  $T_4$  ва 0,3 %  $T_3$  эркин холда бўлади.

Таъкидлаш керакки, фақат эркин холдаги  $T_3$  ва  $T_4$  физиологик активликка эгадир, чунки улар нишон хужайрага киради.

Қонда эркин  $T_4$  нинг миқдори эркин  $T_3$  нинг миқдорига қараганда юқорироқ бўлади, лекин, тиреоид гормон рецепторларининг  $T_3$  га нисбатан мойиллига  $T_4$  га нисбатан 15 баравар юқори бўлади. Шу сабабдан,  $T_3$  юқори фаолликни намоён қилади [14; 7-15-б., 78; 2571-2579-б., 79; 38-89-б.].

Маълумки, гипотиреоз учун қонда ТТГ миқдорининг ортиши,  $T_3$  ва  $T_4$  миқдорининг эса камайиши характерли ҳисобланади. Қон зардобидаги  $T_4$  миқдори қалқонсимон безнинг функционал ҳолатидан дарак берса,  $T_3$  миқдори эса тиреоид гормонлар таъсири реализациясидан дарак беради [61; 672-682-б.]. Р.Р.Максютов(2013) тадқиқотларида экспериментал гипотиреозда ТТГ ва умумий  $T_3$  миқдорининг ортиши, эркин  $T_4$  миқдорининг эса камайиши аниқланган [33; 36-39-б.]. Аксинча, бошқа муаллифларнинг фикрича экспериментал гипотиреоз учун умумий  $T_3$  ва  $T_4$  гормонлари миқдорининг камайиши характерлидир [44; 37-41-б., 59; 971-975-б.]. Бизнинг тадқиқотда

олинган натижаларга кўра, эркин  $T_4$  миқдори камайиши энг юқори бўлиши, аксинча умумий  $T_3$  миқдори камайишининг нисбатан пастроқ бўлиши юқоридаги адабиётларда келтирилган фикрлар билан тўлиқ мос келади.

Адабиётлардан маълумки, гипотиреозда организмнинг барча аъзо ва тўқималарида метабolik ўзгаришлар кузатилади [38; 46-49-б.; 81; 735-878-б.], айниқса мия тўқимаси тиреоид гормонлар етишмовчилигига серзгир бўлиб [53; 68-70-б.], бунда мианинг сурункали қон айланиши етишмовчилиги келиб чиқади [5; 3-16-б.]. Бу эса қондаги  $T_4$  ва айниқса  $T_3$  гормонларнинг паст миқдорини яна ҳам мия тўқимасига етказиб берилишини камайтиради. Мия тўқимасига тиреоид гормонларнинг кам миқдорда бориши, уларни хужайра ичида етишмовчилигига, у ерда хужайралар дифференцировкасини бузилиши, энергия билан таъминланишини камайиши, деменция ва когнитив бузилишларга олиб келади. Бунинг исботи сифатида ҳайвонларда кузатилган гиподинамия, бефарқлик, тана ҳароратини пасайиши, моддалар алмашинуви сусайиши ҳисобига тана огирлигини ортиши ва бошқалар киради.

Шунинг учун бизнинг кейинги мақсадимиз, ҳайвонларга даво муолажаларини ўтказиш бўлди. Асосий даво сифатида биз L-тироксинни терапевтик миқдорда киритдик (IV гуруҳ), мия фаолиятини фаоллаштириш мақсадида нейропротекторлар: Сомазина (V гуруҳ) ва Ўзбекистонда ишлаб чиқарилаётган Нейромак (VI гуруҳ) дори воситалари қўлланилди. Ўтказилган тадқиқотлар қон зардобида ТТГ миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,5 ( $P<0,001$ ); 3,29 ( $P<0,001$ ) ва 3,29 ( $P<0,001$ ) маротаба камайиб меёрий кўрсаткичлардан фарқланмади. Бу, бизнинг фикримизча, L-тироксин таъсири билан боғлиқ бўлди. Ноотроп дори воситалар ТТГ миқдорига таъсир кўрсатмади.

Даволаш муолажалари қон зардобида умумий  $T_4$  миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,12 ( $P<0,001$ ); 3,16 ( $P<0,001$ ) ва 3,13 ( $P<0,001$ ) маротаба IV, V ва VI гуруҳларда оширди. Умумий  $T_3$  миқдори ҳам бу гуруҳларда 1,49 ( $P<0,05$ ); 1,52 ( $P<0,05$ ) ва 1,49 ( $P<0,05$ ) маротаба ошди, периферик конверсия эса  $15,28\pm 1,27$  дан  $32,23\pm 2,15$  ( $P<0,001$ );  $31,42\pm 1,25$  ( $P<0,001$ ) ва  $32,89\pm 1,56$



( $P < 0,001$ ) ташкил қилди (3.2а-расмга қаранг). Эркин  $T_4$  гормони қон зардобиди 5,73 ( $P < 0,001$ ); 5,80 ( $P < 0,001$ ) ва 5,79 ( $P < 0,001$ ) маротаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ошган бўлса, эркин  $T_3$  – 4,9 ( $P < 0,001$ ); 4,86 ( $P < 0,001$ ) ва 4,97 ( $P < 0,001$ ) маротаба ортди, периферик конверсия эса  $3,30 \pm 0,14$  дан  $3,85 \pm 0,16$ ;  $3,92 \pm 0,15$  ва  $3,83 \pm 0,18$  гача кўтарилди (3.2б-расмга қаранг). Барча тиреоид кўрсаткичлар интакт гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмади. Бу, юқорида айтилган фикримизни исботи бўлиб, ноотроп пераратлар тиреоид кўрсаткичларига таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

Маълумки, гипотиреозда марказий ўринни когнитив функцияларнинг пасайиши, депрессия, фикрлашнинг секинлашиши, хотиранинг пасайиши, уйқучанлик, ҳолсизлик, ваҳимачилик, тез чарчаш ва нейропатия каби неврологик бузилишлар эгаллайди. Тиреоид гормонларни қабул қилиш эса ушбу руҳий, когнитив бузилишлар ривожланишига сезиларли таъсир қилади, неврологик белгилар намоён бўлишини камайтиради. Шунингдек, қўшимча равишда нейропротекторларни ҳам қабул қилиш даволашнинг янада самарали бўлишини ҳамда неврологик бузилишларни бартараф этилишини таъминлайди [12; 44-58-б., 60; 89-62-б., 98; 48-56-б.].

Гипотиреозни даволашда мукаммал самарадорлиги ва юқори хавфсизлиги билан L-тироксин энг кенг қўлланиладиган дори воситалардан ҳисобланади. L-тироксин билан даволаш беморларда етарли даражада  $T_3$  ни ҳосил қилиши туфайли самарали натижа берган [13; 59-63-б., 156; 128-138-б., 169; 21-24-б.]. Лекин L-тироксин терапияси ҳақидаги нотўғри тушунчалар ҳам йўқ эмас. Бизнинг тадқиқотда гипотиреозни даволашда L-тироксин самарали таъсирини ошириш мақсадида унинг нейропротекторлар билан комбинациялашган таъсирини ўрганилди.

Кўплаб тадқиқотларда нейропротектор дори воситалардан гипотиреозда коррекциялаш мақсадида фойдаланилган. Жумладан, Т.С.Хатчарян гипотиреозни даволашда нейропротектор хусусиятга эга бўлган дегидротирозиннинг холинли эфирларидан фойдаланган [60; 62-89-б., 59; 971-975-б.]. Тадқиқот натижаларига кўра, L-тироксин билан биргаликда

нейропротекторларнинг қўлланилиши ҳам тиреонд гормонлар миқдорининг меъёрлашишига олиб келди.

Шундай қилиб, экспериментал гипотиреозда тана оғирлигининг ортиши, ҳароратнинг камайиши, ТТГ нинг ортиши,  $T_3$  ва  $T_4$  миқдорининг камайиши кузатилиб, L-тироксин ва нейропротекторларни қўллаш ушбу кўрсаткичларни меъёрлаштирди. L-тироксин, L-тироксин+нейромак, L-тироксин+сомазина дори воситалари ушбу кўрсаткичларга бир хил таъсир қилди, яъни ушбу гуруҳлар ўртасида фарқ аниқланмади.

### **§3.2. Экспериментал гипотиреозда нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш**

Тадқиқотларда шу билан бирга GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши таҳлил қилинган. Экспериментал гипотиреоз моделлаштирилган каламушлар қон зардобида нейротроп аутоантитаначалар кўрсаткичларини аниқлаш натижалари 3.3-расмда келтирилган. I гуруҳ каламушларда барча нейроспецифик оқсилларга нисбатан иммунореактивлик -20%...+10% оралиғида меъёрида эканлиги аниқланди. Интакт каламушларда GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари  $8,00 \pm 0,58$ ,  $8,50 \pm 0,62$ ;  $7,2 \pm 0,7$ ;  $6,2 \pm 0,6$  ва  $4,00 \pm 0,37$  % нисбий иммунореактивликни ташкил қилди, ва бизнинг фикримизча, биомембраналарни доимо янгиланиб туриши натижасида қонга HCO тушиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

21 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган II гуруҳ каламушларда эса барча кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичлардан баланд эканлиги аниқланди. GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари  $21,7 \pm 2,1$ ;  $24,8 \pm 1,60$ ;  $28,2 \pm 1,40$ ;  $20,7 \pm 1,7$  ва  $26,3 \pm 2,4$  % гача ортди, ҳамда  $2,71$  ( $P < 0,001$ );  $2,92$  ( $P < 0,001$ );  $3,93$  ( $P < 0,001$ );  $3,34$  ( $P < 0,001$ ) ва  $6,58$  ( $P < 0,001$ ) маротаба интакт гуруҳи ҳайвонлар кўрсаткичларидан

юқори бўлди (3.3-расмга қаранг). Энг юқори ўзгаришлар МВР хос бўлди, ва бу, бизнинг фикримизча, миелин толаларини емирилиши ҳисобига келиб чиқган бўлиши мумкин. Мерказолилни тажриба ҳайвонларига киритишни давом эттириш NF-200 ва VGCC на нисбатан аутотаначалар миқдорига кўпам таъсир этмади ва улар олдинги муддатдаги кўрсаткичлардан фарқланмади, GFAP ва МВР оқсилларига нисбатан аутоантитаначаларни қисман ортиши кузатилган бўлса, S-100 оқсилга нисбатан аутотаначалар олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан 2 маротаба ортиши аниқланди. Умуман олганда GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва МВР каби нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари  $33,2 \pm 1,1$ ;  $50,7 \pm 2,4$ ;  $25,7 \pm 0,88$ ;  $19,7 \pm 0,99$  ва  $32,7 \pm 0,99$  % гача ортди, ҳамда  $4,15$  ( $P < 0,001$ );  $5,96$  ( $P < 0,001$ );  $3,57$  ( $P < 0,001$ );  $3,18$  ( $P < 0,001$ ) ва  $8,18$  ( $P < 0,001$ ) маротаба интакт гуруҳи ҳайвонлар кўрсаткичларидан юқори бўлди. Энг кўп аутоантитаначалар S-100 ва МВР оқсилларига нисбатан кузатилди.

S-100 $\beta$  оқсили –  $Ca^{2+}$  боғловчи оқсил бўлиб, нерв тизими фаолиятида кўплаб жараёнларда регулятор вазифасини бажаради. Ушбу оқсилга нисбатан аутоантитаначаларнинг кўрсаткичларининг ортиши нерв тўқимасидаги деструктив ўзгаришларни ҳамда эмоционал бузилишлар билан боғлиқ МНТ даги ўзгаришлардан далолат беради [15; 338-343-б.]. Ушбу оқсил хотира ва эмоционал ҳолатларни шаклланишида иштирокини ҳисобга олган ҳолда айтиш мумкинки, гипотиреозда хотира ва адаптация жараёнларининг бузилиши ҳамда депрессия ҳолатлари ушбу оқсил фаолияти бузилиши билан боғлиқлиги тахмин қилинади. Бу эса бизнинг тажрибаларимизда S-100 $\beta$  оқсилга нисбатан аутоантитаначалар ортиши билан исботланади. Бизнинг фикримизча, аутоантитаначалар пайдо бўлиши нейроглиянинг шикастланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

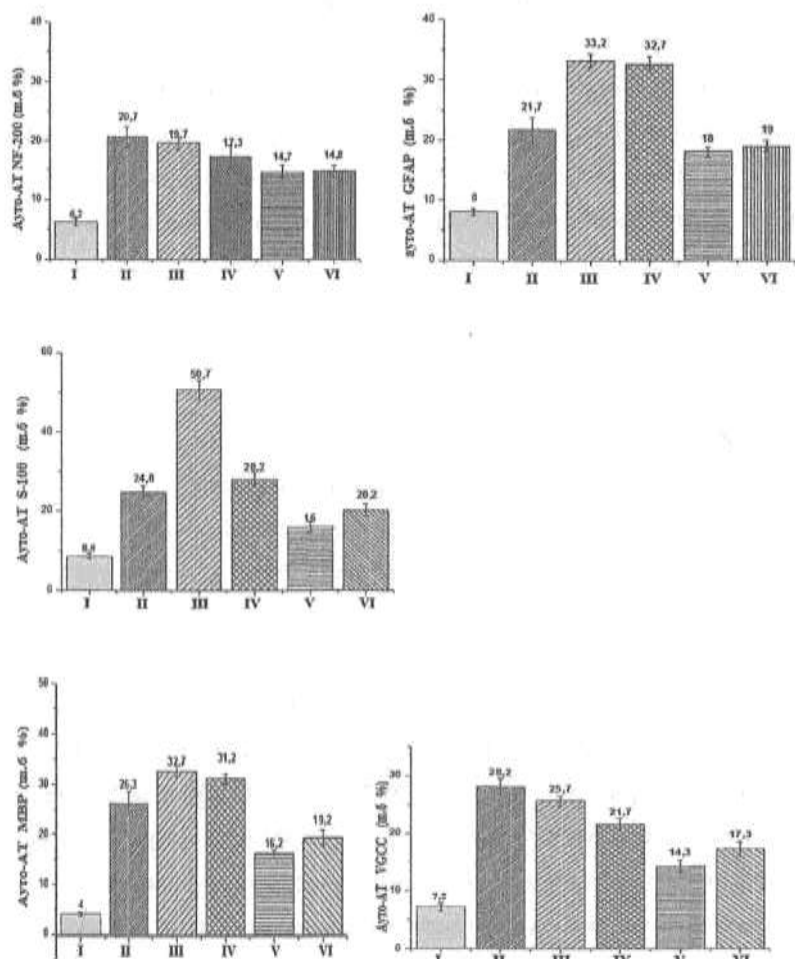
Шунингдек, ушбу оқсил хотира жараёнларини шаклланиши ва сақланиши, руҳий ҳолатни шакллантиришда муҳим рол тутганлиги сабабли уларнинг ўзгаришига ҳам олиб келади. Мия глиал ҳужайралари шикастланганда ва гематоэнцефал тўсиқ ўтказувчанлиги ортганда S-100 $\beta$  оқсили миқдори ва унга нисбатан иммунореактивликнинг ортиши қайд қилинади. Ушбу оқсилнинг

экспериментал гипотиреозда бош мияда гиппокамп соҳасида миқдорининг камайиши ва аксинча қон зардобиди эса ортиши тадқиқотларда аниқланган [65; 334-346-б., 123; 662-668-б.]. Экспериментал гипотиреозда қон зардобиди S-100β оқсили тўпланиши ва унга нисбатан аутоантитаначалр миқдорининг ортиши асослидир. Шу билан бирга таъкидлаш жоизки, бош мия иммун тизим тузилмалари билан алоқада бўлмаган «иммун жихатдан имтиёзли» аъзо ҳисобланиб, организмнинг табиий толерантлигини таъминлайди. Экспериментал гипотиреозда катта бўлмаган молекуляр массага эга бўлган S-100 оқсили гематоэнцефал тўсиқ орқали қонга ўтиши ва тўпланиши натижасида Т-лимфоцитларни фаоллаштиради. Бунинг оқибатида эса IgM ва IgG синфига мансуб аутоантитаначалар пайдо бўлади.

MBP оқсилига нисбатан аутоантитаначалар ортиши бош мияда миелинланиш жараёнларининг бузилиши ҳамда катта эҳтимоллик билан аксонлар миелин қобикларида дегенератив ўзгаришлардан дарак беради [88; 451-461-б., 159; 2275-2283-б.]. Адабиётларда қалқонсимон беши гормонлари аксонларнинг миелинланиш жараёнида фаол иштирок этиши ҳақида қайд этилади [175; 8-20-б.]. Мияда гипотиреоз ҳолатида турли соҳаларда MBP миқдорининг камайиши ҳам аниқланган [181; 284-291-б.]. Бу эса гипотиреозда апоптоз омилларнинг фаоллашиши ҳисобига миелин қобикларини деструкцияга учраши, уларни мияда миқдори камайиши ва қон зардобиди эса ушбу оқсилга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришига олиб келади.

Лекин, бизнинг тадқиқотларимизда қалқонсимон беши гормонлари таъсирида модифицирланувчи нейроспецифик оқсиллар рўйхати фақат улар билангина чекланмаган ва NF-200, GFAP ва VGCC каби нерв тизими оқсиллар фаолиятини ҳам ўрганиш мақсад қилиб олинган.

Тадқиқот натижаларига кўра, экспериментал гипотиреозда NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан ауто-АТ кўрсаткичларининг ортишидан дарак берувчи аутоиммун жараёнлар фаоллашуви намоён бўлди.



3.3-расм. Экспериментал гипотиреозда NF 200 (А), GFAP (В), S-100β (С), MBP (D) ва VGCC (Е) каби нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари.

L-тироксин билан даволанган каламушларда нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари қисман юқори кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилди (3.3-расмга қаранг). Фақатгина S-100β оксилга аутоантитаначалар миқдори сезиларли 1,8 ( $P < 0,001$ ) мартаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайди ва  $28,2 \pm 1,7\%$  ни ташкил этди. Лекин

барча НСО га (NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC) нисбатан аутоантитаначалар миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларидан статистик ишонarli 2,79 (P<0,001); 3,32 (P<0,001); 4,09 (P<0,001); 7,8 (P<0,001) ва 3,02 (P<0,001) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Нейромак дори воситасини кўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,34 (P<0,05); 3,17 (P<0,001); 1,84 (P<0,01); 2,02 (P<0,01) ва 1,8 (P<0,01) мартаба, L-тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,18 (P>0,05); 1,76 (P<0,05); 1,82 (P<0,05); 1,93 (P<0,01) ва 1,52 (P<0,05) мартаба пасайтирди ҳамда 14,7±1,1; 16,0±1,3; 18,00±0,86; 16,2±0,83 ва 14,3±1,1% ташкил қилди (3.3-расмга қаранг). Шунни айтиш керакки, бундай ижобий ўзгаришлар бўлишига қарамасдан NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,37 (P<0,001); 1,88 (P<0,01); 2,25 (P<0,001); 4,05 (P<0,001) ва 2 (P<0,001) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Сомазина дори воситасини кўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,33 (P<0,05); 2,50 (P<0,001); 1,74 (P<0,01); 1,70 (P<0,01) ва 1,49 (P<0,05) мартаба, L-тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,17 (P>0,05); 1,4 (P<0,05); 1,72 (P<0,05); 1,63 (P<0,05) ва 1,25 (P>0,05) мартаба пасайтирди, ҳамда 14,8±0,95; 20,2±1,5; 19,0±0,97; 19,2±1,6 ва 17,3±1,3% ташкил қилди (3.3-расмга қаранг). Лекин NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,4 (P<0,001); 2,38 (P<0,001); 2,38 (P<0,001); 4,8 (P<0,001) ва 2,40 (P<0,001) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Маълумки, NF-200 аксонларнинг специфик оқсили бўлиб, унга нисбатан ауто-АТ миқдорининг ўзгариши катта эҳтимоллик билан аксонларда ва уларнинг миелин ҳобикларида (демиелинизация) дегенератив ўзгаришлардан далолат

беради [49; 72-84-б., 65; 344-346]. Шунингдек, бош миёда энг кўп тарқалган оксил NF-200 оксиди бўлганлиги учун, бу оксил нейрофиламентларнинг асосий оксиди ҳисобланади, нейронлар цитоскелетини шаклланишида қатнашади ва аксонлар шикастланишида асосий биомаркер ҳисобланади.

Бизнинг тадқиқотларда олинган натижалар ҳам бир қатор муаллифларнинг нейродегенератив жараёнлар билан содир бўлувчи касалликларда (шизофрения, нейросифилис, эпилепсия) NF-200 оксидига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши билан борган натижаларига мос келади [41; 206-214-б., 45; 111-116-б., 55; 6-10-б.] ва гипотиреоз ҳолатида бош миёда ҳам дегенератив ўзгаришлар бўлишидан далолат беради.

GFAP га нисбатан ҳам аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши гипотиреоз ҳолатида миё фаолиятидаги ўзгаришлардан далолат беради. Бизнинг фикримизча, ушбу оксидга нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши астроцитлардаги дистрофик жараёнлар, астроцитларнинг емирилиши ва дифференцировкасини бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [9; 21-27-б., 162; 8-20-б.].

Олимларнинг фикрича, бу оксид миёнинг юқори специфик оксидларидан бири бўлиб, унга нисбатан иммунореактивликнинг ўзгариши астроглиоз жараёнлари ривожланаётганидан далолат беради [93; 345-362-б.].

Экспериментал гипотиреозда бош миёда GFAP миқдорининг камайиши ва унинг гиперфосфорилланиши аниқланган [125; 62-76-б.]. Бу эса астроцитлар цитоскелети шикастланишидан далолат беради.

Шунингдек, бош миё гиппокамп соҳасида ушбу оксидга нисбатан иммунореактивликнинг пасайиши қайд қилинади [146; 446-458-б.]. Бундан ташқари, у гематоэнцефал тўсиқ функцияси бузилишидан ҳам далолат беради [162; 8-20-б.].

VGCC оксидига нисбатан иммунореактивликнинг ортиши унинг фаолиятини бузилишига олиб келади. Маълумки, бу оксид  $Ca^{2+}$  ионлари ташлиши учун канал ҳисобланиб, мембрана деполяризациясида фаоллашади ва синаптик нейротрансмиссия жараёнида иштирок этади, шунингдек

нейротрансмедиаторлар ажралиши ва транскрипциясини, нейронлар фаолиятини регуляция қилади [82; 24-45-б., 123; 662-668-б.]. Гипотиреоз ҳолатида ушбу канал орқали  $Ca^{2+}$  ионларини ортиқча кириши аниқланган [86; 14-26-б.]. Бизнинг фикримизча, қонда унга нисбатан иммунореактивликни ортиши  $Ca^{2+}$  ионларини ортиқча кириши натижасида унинг емирилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, қалқонсимон бези гормонлари етишмовчилиги таъсир механизми остида эркин радикаллар жараёнларнинг фаоллиги ва про- ва антиоксидант тизим мувозанатининг бузилиши ётади. Гипотиреозда бош миёда кислороднинг актив формаларини ҳосил бўлишининг ортиши, липидларнинг перекисли оксидланиши жадалланиши, глутатион миқдорининг камайиши, супероксиддисмутаза ва  $\gamma$ -глутамилтрансфераза фаоллигининг пасайиши аниқланган [125; 62-76-б., 146; 445-458-б.]. Гипотиреозда эркин радикаллар ҳосил бўлиш жараёнларининг кучайиши ва липидлар пероксидланиш жараёнлари жадаллигининг ортиши кузатилади. Экспериментал гипотиреозда етук каламушлар бош миёсининг гиппокамп соҳасида нейрон ва астроцитларда апоптознинг кучайишини кўрсатувчи тадқиқотлар бунга исботлайди [16; 315-329-б., 159; 2275-2283-б.]. Эркин радикалланиш жараёнларининг кучайиши ГЭТ ўтказувчанлигининг ортишига ва НСО га нисбатан аутоантитаначалр пайдо бўлишига олиб келади.

Тадқиқот натижаларига кўра, қўлланилган нейропротекторларни L-тироксин билан биргаликда юборилиши самарали эканлиги аниқланди. Биз қўллаган нейромак ва сомазина дори воситалари эквиваленти «цитиколин» бўлиб, унинг нейродегенератив касалликларда нейропротектив таъсири исботланган [151; 319-324-б.]. Цитиколиннинг нейропротектив таъсири унинг нерв ҳужайраларида фосфолипидлар синтезида фаол иштироки билан узвий боғлиқ [138; 151-157-б.].

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари кўрсатишича ўрганилган нейротроп аутоантитаначаларнинг аутоиммун реакциялари намоён бўлиши гипотиреоз ҳолатининг нейротоксик таъсирига боғлиқ. Бу жараёнда келиб чиқувчи



аутоиммун бузилишларни бош мия тўқимасида мембранодеструктив жараёнлар тарафидан муҳокама қилиш мумкин. Нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши уларни иммун тизим фаолиятидаги патогенетик ўзгаришлар ҳақида ва гипотиреоз оқибатида когнитив бузилишлар ҳамда нейродегенератив жараёнларда предиктор сифатида фойдаланиш мумкинлигидан далолат беради. Ушбу бузилишларни тиклаш мақсадида олинган L-тироксин, нейромак ва сомазин дори воситалари қўлланилганда эса, L-тироксин дори воситаси аутоантитаначалр юқори миқдорини қисман пасайтирди, нейромак ва сомазин дори воситалари билан бирга қўлланилганда эса яна ҳам ижобий натижа берган, лекин улар ҳам аутоантитаначалр миқдорини тўлиқ меъёрлаштирмаган. Демак, бундан хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, гипотиреозни даволашда L-тироксин билан бирга нейропротекторни ҳам қўллаш мақсадга мувофиқдир.

### **§3.3. Экспериментал гипотиреозда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш**

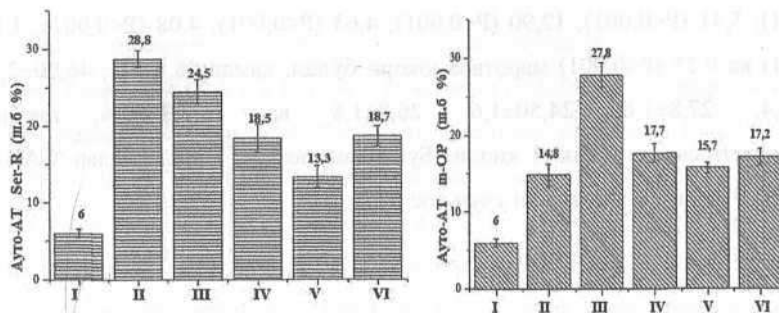
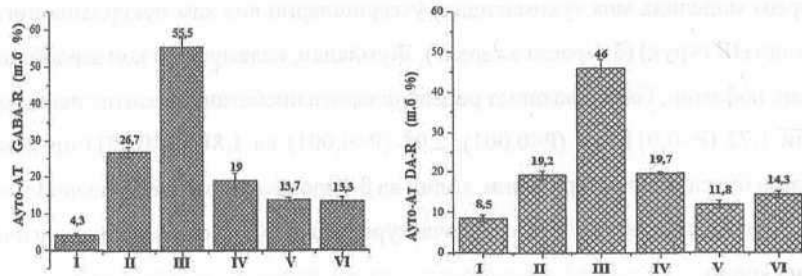
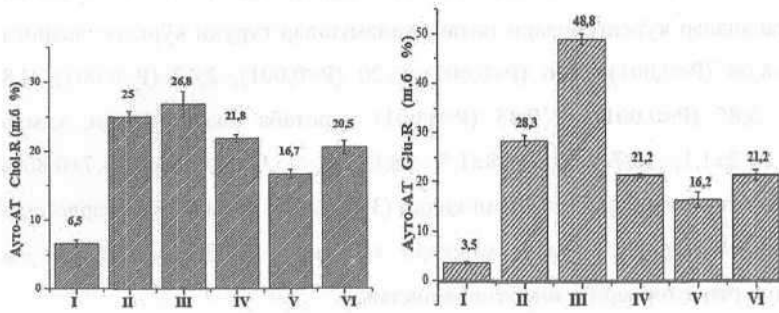
Тадқиқотимизнинг кейинги вазифасида глутамат рецептори (Glu-R), дофамин рецептори (DA-R), GABA – рецептори (GABA-R), опиат рецепторлар (m-OR), серотонин рецептори (Ser-R), ацетилхолин рецептори (Chol-R) ва β-эндорфинга (β-end) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши таҳлил қилинган. Олинган натижаларга кўра, экспериментал гипотиреозда нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори гипотиреоз моделлаштирилган каламушларда интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли ортди (3.4-расмга қаранг). I гуруҳ – интакт каламушларда барча рецепторларга нисбатан иммунореактивлик -20%...+10% оралиғида меъёрида эканлиги қайд қилинди.

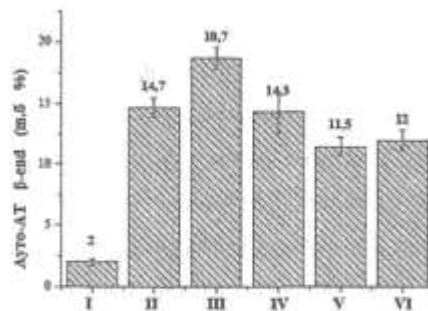
21 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган II гуруҳ каламушларда эса барча кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичлардан баланд эканлиги аниқланди. Жумладан,

Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари интакт каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 8,09 ( $P<0,001$ ); 2,26 ( $P<0,001$ ); 6,20 ( $P<0,001$ ); 2,47 ( $P<0,001$ ); 4,8 ( $P<0,001$ ); 3,85 ( $P<0,001$ ) ва 7,35 ( $P<0,001$ ) маротаба юқори бўлди, ҳамда  $28,3\pm 1,1$ ;  $19,2\pm 1,1$ ;  $26,7\pm 1,60$ ;  $14,8\pm 1,5$ ;  $28,8\pm 1,1$ ;  $25,00\pm 0,82$  ва  $14,7\pm 0,80\%$  нисбий иммунореактивликни ташкил қилди (3.4-расмга қаранг). Қон зардобда аутоантитаначаларнинг энг кўп миқдори глутамат, GABA, серотонин ва ацетилхолин рецепторларига нисбатан аниқланди.

Мерказолил киритилишини давом эттирилиши (тажрибанинг 30 кунни) гипотиреоз моделида мия тўқимасидаги ўзгаришларни яна ҳам чуқурлашишига олиб келди (III гуруҳ) (3.4-расмга қаранг). Жумладан, каламушлар қон зардобда глутаман, дофамин, GABA ва опиат рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори 1,72 ( $P<0,01$ ); 2,4 ( $P<0,001$ ); 2,08 ( $P<0,001$ ) ва 1,88 ( $P<0,001$ ) ортиши кузатилган бўлса, қолган серотонин, холин ва  $\beta$ -эндорфинлар рецепторлари учун кескин ўсиш кузатилмади. Бироқ, барча кўрсаткичлар меърдан юқориликча сақланиб қолди.

Жумладан, Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R 13,94 ( $P<0,001$ ); 5,41 ( $P<0,001$ ); 12,90 ( $P<0,001$ ); 4,63 ( $P<0,001$ ); 4,08 ( $P<0,001$ ); 4,12 ( $P<0,001$ ) ва 9,35 ( $P<0,001$ ) маротаба юқори бўлди, ҳамда  $48,8\pm 1,1$ ;  $46,00\pm 2,2$ ;  $55,50\pm 2,4$ ;  $27,8\pm 1,6$ ;  $24,50\pm 1,6$ ;  $26,8\pm 1,8$  ва  $18,7\pm 0,88\%$  нисбий иммунореактивликни ташкил қилди. Бунда энг юқори кўрсаткичлар GABA, глутамат ва дофамин рецептори учун хос бўлди.





3.4-расм. Экспериментал гипотиреозда глутамит рецептори (Glu-R), дофамин рецептори (DA-R), GABA – рецептори (GABA-R), опият рецепторлар (m-OR), серотонин рецептори (Ser-R), ацетилхолин рецептори (Chol-R) ва  $\beta$ -эндорфинга ( $\beta$ -end) нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари.

Олинган натижаларга асосланиб шунни таъкидлаш жоизки, қалқонсимон беши дисфункциясида бош миёда нейромедитор тизими фаолияти бузилиши билан содир бўлувчи метаболит, психик ва неврологик таъсирларни наъмоён қилади. Тадқиқот натижаларига кўра, экспериментал гипотиреозда кескин ўзгаришлар GABA-R, DA-R ва Glu-R учун тегишли бўлди.

Олинган натижалар адабиётларда келтирилган маълумотлар билан мос келади. Жумладан, экспериментал гестацион гипотиреозда авлодларда дофаминергик, GABA-ергик, серотонинергик нейромедиатор системалари компонентлари миқдорининг камайиши аниқланган [97; 77-87-б.]. Айниқса, глутамат ва GABA-ергик нейромедиатор тизимлари МНТ нинг асосий қўзғатувчи ва тормозловчи нейромедиатор тизимлари бўлиб, тиреонид гормонлар миқдорининг камайиши ушбу нейромедиаторлар тизими функцияси бузилишида муҳим муҳим аҳамият касб этади.

Жумладан, глутамат рецепторлари МНТ барча соҳаларида мавжуд бўлиб, бош миё нормал функция бажаришида, хотира ва адаптация жараёнларида муҳим вазифа бажаради. Гипотиреозда глутаматнинг кўп ажралиши ва унинг «эксайтотоксиклик» таъсири кучаяди. Эксайтотоксиклик глутамат рецепторларининг гиперфаоллашуви натижасида нерв хужайралари ичига  $Ca^{2+}$

ионларининг NMDA, AMPA ва VGCC орқали ортиқча киришига олиб келади, унинг хужайра ичидаги миқдори ортиб кетиши протеазалар, фосфолипазалар, нуклеазаларни фаоллаштириши, митохондрия дисфункцияси, оксидланишли стресс ва хужайранинг апоптоз ва некроз механизми бўйича ўлимга сабаб бўлади [86; 14-26-б., 125; 62-76-б.]. Глутаматнинг кўп ажралиши туфайли NMDA рецепторларининг функцияси бузилади, ушбу рецепторлар пептид фрагментларга ажралади. Гематозцефал тўсиқ орқали деструктив молекулалар миёдан қонга ўта бошлайди ва миёа антигенларига қарши аутоантитаначалар ишлаб чиқарувчи иммун тизим фаоллашувига кузатилади. Маълум бўлишича, тиреоид гормонлар хужайра ташқарисидаги глутаматнинг ўзлаштирилишини таъминлайди ва глутаматнинг эксайтотоксиклик таъсиридан нерв хужайраларини ҳимоя қилади [150; 1017-1029-б.]. Аксинча, гипотиреозда глутаматнинг кўп ажралиши туфайли нерв хужайралари зарарланади.

Таdqикотларимизда аниқланган глутамат рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг юқори бўлиши юқорида келтирилган фикрларни тасдиқлайди.

Шунингдек, гипотиреозда ГАМК тизимининг бузилиши ва бош миёа дисфункцияси ўртасида узвий боғлиқлик мавжудлиги қайд қилинади [80; 256-262-б.]. Маълумотларга кўра, тиреоид гормонлар дофамин нейронларини нейротоксик таъсирлардан ҳимоя қилади [132; 136-159-б.].

Бундан кўриниб турибдики, тиреоид гормонлар етишмовчилигида дофамин нейронлари ҳам зарарланади ва уларнинг миқдори камаяди.

Гипо- ва гипертиреозда миёада серотонин миқдорининг ортиши ёки камайиши, серотониннинг 5-HT<sub>1</sub>-рецепторлари сезувчанлиги ва зичлигининг ортиши ёки пасайиши кузатилади. Айниқса 5-HT<sub>1A</sub> ва 5-HT<sub>2</sub> рецепторлари зичлиги кўп ажралиш таdqикотларда ўрганилган. Жумлардан, миёанинг кортикал соҳасида (in cortical) серотонин рецепторлари зичлиги камайиши аниқланган [75; 140-156-б.]. Серотонин рецепторлари зичлигининг камайиши мембрана бутунлиги бузилиши билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин.

Натижада ушбу рецепторларининг суббирликларини қонда пайдо бўлишига

ва унга нисбатан аутоантитаначаларнинг ортишига олиб келади. Ушбу ўзгаришларнинг барчаси серотонинергик системаси фаолияти бузилишидан ва оқибатда беморда хиссий ўзгаришлар пайдо бўлишидан далолат беради.

Гипотиреозда марказий ўринни когнитив функцияларнинг пасайиши, депрессия, фикрлашнинг секинлашиши, хотиранинг пасайиши, уйқучанлик, ҳолсизлик, ваҳимачилик, тез чарчаш ва нейропатия эгаллайди. Гипотиреоз ҳолатида тиреонид гормонларни қабул қилиш эса ушбу руҳий, когнитив бузилишлар ривожланишига сезиларли таъсир қилади, неврологик белгилар намоён бўлишини камайтиради.

L-тироксин билан даволанган IV гуруҳ каламушларда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг қисман пасайиши кузатилди. Жумладан, даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R аутоантитаначалар миқдори 2,30 ( $P<0,001$ ); 2,34 ( $P<0,001$ ); 2,92 ( $P<0,001$ ); 1,57 ( $P<0,05$ ); 1,32 ( $P<0,05$ ); 1,23 ( $P>0,05$ ) ва 1,31 ( $P>0,05$ ) маротаба қон зардобиди камайди, ҳамда  $21,2\pm 0,48$ ;  $19,7\pm 0,42$ ;  $19,00\pm 2,0$ ;  $17,7\pm 1,2$ ;  $18,50\pm 1,8$ ;  $21,8\pm 0,60$  ва  $14,3\pm 1,7\%$  нисбий иммунореактивликни ташкил этди. L-тироксин билан даволаниш кўпроқ Glu-R, DA-R ва GABA-Rга нисбатан аутоантитаначалар юқори миқдорини пасайтирди. Бу, бизнинг фикримизча, тироксинни нерв ҳужайраларига ҳимояловчи таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Лекин, Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R ларга нисбатан нисбий иммунореактивлик меърий кўрсаткичлардан 6,06 ( $P<0,001$ ); 2,32 ( $P<0,001$ ); 4,42 ( $P<0,001$ ); 2,95 ( $P<0,001$ ); 3,08 ( $P<0,001$ ); 3,35 ( $P<0,001$ ) ва 7,15 ( $P<0,001$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

Нейромак ва сомазина дори воситаларини L-тироксин билан бирга юборилган V ва VI гуруҳ каламушларда эса аутоантитаначалар миқдори сезиларли пасайиши аниқланди. L-тироксин билан Нейромакни гипотиреозли каламушларга киритилиши даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R ларга нисбий иммунореактивлик 3,01 ( $P<0,001$ ); 3,9 ( $P<0,001$ ); 4,05 ( $P<0,001$ ); 1,77 ( $P<0,001$ ); 1,84 ( $P<0,01$ ); 1,60 ( $P<0,01$ ) ва 1,63 ( $P<0,01$ ) маротаба камайтириб  $16,2\pm 1,6$ ;

11,8±0,95; 13,7±0,67; 15,7±0,71; 13,3±1,4; 16,7±0,67 ва 11,50±0,76% ташкил қилди. Бу кўрсаткичлар тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,31 (P<0,05); 1,67 (P<0,05); 1,39 (P<0,05); 1,13 (P>0,05); 1,39 (P<0,05); 1,31 (P<0,05) ва 1,24 (P>0,05) маротаба паст бўлди ва Нейромакни юқори самарадорлигини кўрсатди. Шунини айтиш жоизки, меёрий кўрсаткичларга нисбатан уларнинг миқдори 4,62 (P<0,001); 1,39 (P<0,05); 3,19 (P<0,001); 2,62 (P<0,001); 2,22 (P<0,001); 2,57 (P<0,001) ва 5,75 (P<0,001) маротаба юқори бўлди.

Гипотиреозли ҳайвонларни L-тироксин ва Сомазина билан даволаш ҳам нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини камайтирди. Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R ларга нисбий иммунореактивлик 2,30 (P<0,001); 3,22 (P<0,001); 4,17 (P<0,001); 1,62 (P<0,01); 1,31 (P<0,05); 1,31 (P<0,05) ва 1,56 (P<0,05) маротаба камайтириб 21,2±1,2; 14,3±0,84; 13,3±1,1; 17,2±1,1; 18,7±1,3; 20,50±0,96 ва 12,00±0,86% ташкил қилди. Бу кўрсаткичлар тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан кўпам фарқланмади. Шунини айтиш жоизки, меёрий кўрсаткичларга нисбатан уларнинг миқдори 6,06 (P<0,001); 1,68 (P<0,05); 3,09 (P<0,001); 2,87 (P<0,001); 3,12 (P<0,001); 3,15 (P<0,001) ва 6 (P<0,001) маротаба юқори бўлди.

Олинган натижалар L-тироксин билан ушбу нейропротекторларни комбинациялашган таъсири самаралигини кўрсатди.

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

Шундай қилиб, тадқиқотларимизда аниқланган гипотиреозда

нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши ушбу касалликда нейроиммун ўзаро таъсирларнинг дисрегуляцияси, аддиктив бузилишлар механизмида иммун тизимнинг иштирок этишидан далолат беради. Шунингдек, тиреоид гормонлар етишмовчилиги таъсир механизми остида эркин радикалли жараёнларнинг фаолланиши ва про- ва антиоксидант тизим мувозанатининг бузилиши ҳам ётади. Гипотиреозда бош мянда кислороднинг фаол формаларини ҳосил бўлишининг ортиши, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларининг жадаллашиши, глутатион миқдорининг камайиши, супероксиддисмутаза ва гамма-глутамилтрансфераза фаоллигининг пасайиши, экспериментал гипотиреозда етук каламушлар бош мясининг гиппокамп соҳасида нейрон ва астроцитларда апоптознинг кучайишини кўрсатувчи тадқиқотлар буни исботлайди [125; 62-76-б., 159; 2275-2283-б.]. Эркин радикалланиш жараёнларининг фаоллашуви ГЭТ ўтказувчанлигининг ортиши ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар пайдо бўлишига сабаб бўлади. Гипотиреозда ушбу бузилишларни тиклаш учун L-тироксин билан бирга нейропротекторни ҳам қўллаш мақсадга мувофиқдир.

#### **§3.4. Қон зардобда тиреоид гормонлар ҳамда нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасидаги боғланишлар**

Биз изланишларимизнинг кейинги босқичида қон зардобда тиреоид гормонлар ҳамда нейроспецифик оксиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасидаги боғланишларни ўрганиш мақсадида корреляцион боғлиқликларни математик ҳисоблаб чиқдик. Бунда биз тиреоид гормонлар барчаси билан НСО ва нейромедиатор рецепторларини таҳлил қилдик. Лекин, эпидемиологик тадқиқотларда қалқонсимон безнинг асосий функциясини баҳолашда кенг қўлланиладиган лаборатор маркерлардан бири – бу қон зардобда ТТГ ва эТ4 ҳисобланади. шунинг учун биз диссертациямизда уларга нисбатан боғлиқликни изохладдик.



Олинган натижаларга кўра, интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан НСО ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишлар аниқланди. Жумладан, NF-200 ҳамда GFAPга нисбатан аутоантитаначалар миқдори билан қон зардобида тиреоид кўрсаткичлари орасида кучсиз ( $r=0,35$  дан  $r=0,47$ ) ва ўртача ( $r=0,54$  дан  $r=0,74$ ) мусбат боғланишлар аниқланган бўлса, S100 оксили билан тиреоид кўрсаткичлари (умумий ва эркин T3 ҳамда T4) орасида манфий ( $r=-0,51$  дан  $r=-0,64$ ) ўртача боғлиқликлар аниқланди. Олинган натижалар бу иккала тизим орасида ўзгарувчанг мобил боғланишлар мавжудлиги ва улар турғун бўлмаган муносабатлар мавжудлигидан далолат беради.

Гипотиреоидли каламушларда, айниқса тажрибининг 30 кунида, биз TTT билан S-100 оксили орасида мусбат кучли ( $r=0,72$ ) боғланишни аниқладик. Бу, бизнинг фикримизча, TTTни ортиб бориши организмда тиреоид статусини бузилиши ҳисобига бу оксилга нисбатан иммунореактивликни ортиб боришига олиб келади. Тасдиғи сифатида, биз умумий T3 миқдори билан S-100 оксили орасида манфий кучли ( $r=-0,72$  ва  $r=-0,84$ ), эркин T3 ни ўртача манфий ( $r=-0,48$ ) боғланишни келтиришимиз мумкин. Шу билан бирга, биз бу гуруҳда умумий T3 ва T4 билан GFAP окселига нисбатан иммунореактивликни ўртача манфий ( $r=-0,53$ ) ва кучли манфий ( $r=-0,84$ ) боғланишларни аниқладик. MBP окселига нисбатан иммунореактивликни ортиб бориши эркин T3 ва T4 миқдорини пасайиши ўртасида кучли манфий боғланишлар аниқланди ( $r=-0,87$  ва  $r=-0,83$ ). VGCC окселига нисбатан иммунореактивликни ортиб бориши қалқонсимон без гормонларини камайиши орасида ҳам боғлиқлик аниқланди ва улар ( $r=-0,56$  ва  $r=-0,95$ ) ташкил қилди. Олинган натижаларга асосланиб биз гиреоид кўрсаткичлари билан НСО нисбатан иммунореактивлик ўртачидаги боғланишлар гипотиреоз ҳолатида кучайиб борар экан. Демак, гипотиреоидизмда қалқонсимон без гормонлари ишлаб чиқарилишини бузилиши мия тўқимасига салбий таъсир этиб, уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин.

Гипотиреоз ҳолатини L-тироксин билан даволаш ва унинг негизида

нейропротекторларни қўллаш қалқонсимон без гормонлари ва НСО нисбатан нисбий иммунореактивлик кўрсаткичлари орасидаги боғланишлар кучсизлашиши кузатилди. Кўрсаткичлар орасида ўртача ва кучли боғланишларни биз кузатмадик.

Шу билан бирга биз тиреод кўрсаткичлари билан нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар орасидаги боғланишларни таҳлил қилдик. Интакт каламушларда биз фақатгина опиат рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик кўрсаткичини қон зардобидида ТТГ миқдори билан кучли манфий ( $r=-0,74$ ) боғланиш борлигини кўрдик. Шунини айтиш жоизки, биз интакт каламушларнинг қон зардобидани умумий ва эркин тиреоид гормонлари ва серотонин рецепторларига нисбатан иммунореактивлик орасида мусбат боғланишлар мавжудлигини кузатдик ( $r=0,63$  дан  $r=0,79$ ) гача корреляция коэффиценти ўзгариб борди. Бу, балки тиреоид гормонларининг серотонин рецепторлари янгиланишига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бошқа кўрсаткичлар билан эса боғланишлар кучсиз бўлди.

Гипотиреоидли каламушларда тиреоид кўрсаткичлари билан нерв тизими нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори орасида боғлиқликлар кучайди. Жумладан, қон зардобидидаги ТТГ миқдори билан ГАМК ( $r=0,43$ ), дофамин ( $r=0,75$ ), серотонин ( $r=0,98$ ), опиат ( $r=0,70$ ) ва  $\beta$ -эндорфинлар ( $r=0,74$ ) рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасида мусбат боғланишлар аниқланди. Қалқонсимон без гормонлари ва нейромедиатор рецепторларига нисбатан боғланишлар эса манфий кўриниш олди. Жумладан, умумий Т4 миқдори билан нисбий иммунореактивлик DA-R ( $r=-0,70$ ), GABA-R ( $r=-0,71$ ), m-OR ( $r=-0,89$ ), Ser-R ( $r=-0,43$ ), Chol-R ( $r=-0,63$ ) ва  $\beta$ -end-R ( $r=-0,58$ ) ларга нисбатан ўртача ва кучли манфий боғлиқликда бўлди. Қон зардобидида умумий Т3 миқдори билан нисбий иммунореактивлик Glu-R ( $r=-0,68$ ), GABA-R ( $r=-0,50$ ), m-OR ( $r=-0,57$ ), Ser-R ( $r=-0,58$ ), Chol-R ( $r=-0,68$ ) ва  $\beta$ -end-R ( $r=-0,75$ ) ларга нисбатан ўртача манфий боғлиқликда бўлди. Қон зардобидида эркин Т4 миқдори билан нисбий иммунореактивлик Glu-R ( $r=-0,80$ ), m-OR ( $r=-0,42$ ) ва  $\beta$ -end-R ( $r=-0,60$ ) ларга нисбатан ўртача ва кучли манфий боғлиқликда

бўлди. Қон зарбобида эркин Т3 миқдори билан нисбий иммунореактивлик Glu-R ( $r=-0,72$ ), GABA-R ( $r=-0,75$ ), m-OR ( $r=-0,45$ ), Ser-R ( $r=-0,37$ ), Chol-R ( $r=-0,39$ ) ва  $\beta$ -end-R ( $r=-0,55$ ) ларга нисбатан ўртача манфий боғлиқликда бўлди.

Демак, қалқонсимон без гормонлари камайиши билан нейрорецепторларга нисбатан иммунореактивлик ортиб борар экан. Бу эса нейромедиатор тизимида маълум даражада клиник ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин.

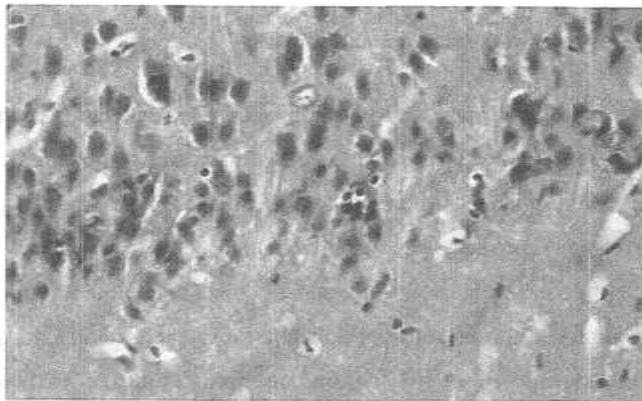
Гипотиреоз ҳолатини L-тироксин билан даволаш ва, айниқса унинг негизида нейропротекторларни қўллаш, қалқонсимон без гормонлари ва нейрорецепторларга нисбатан нисбий иммунореактивлик кўрсаткичлари орасидаги боғланишларни кучсизланишига олиб келди.

### **§3.5. Гипотиреозда бош миё пўстлоғи ва гиппокампадаги морфологик ўзгаришлар**

Гипотиреоз ҳолатида бош миё ва гиппокамп морфофункционал ҳолатининг ўзгариши илмий адабиётларда кўрсатиб ўтилган[63; 197-199-б.] . Бизнинг асосий мақсадимиз, тажрибавий гипотиреоз қўзғатиб, ҳайвонлар бош миё пўстлоқ қавати ва гиппокампада ривожланидиган патоморфологик ўзгаришлар морфогенези ва ўзига хос морфологик ўзгаришларини ўрганиш олинган. Бунинг учун тажрибанинг динамикасида, яъни мерказолил юборилишининг 21 ва 30-кунларида бош миё пўстоғи ва гиппокампадаги морфологик ўзгаришлар таҳлил қилинди.

Тажрибанинг 21-кунига келиб бош миё тўқимасида дисциркулятор, дистрофик ва дегенератив ўзгаришлар авж олганлиги кузатилди. Дисциркулятор, яъни қон айланишининг бузилишининг бир тури бўлган тўлақонлик майда ва микроциркулятор томирларга кенг тарқалган ва морфологик жиҳатдан артериолаларнинг торайганлиги, венулаларнинг кенгайганлиги, капиллярларда стаз ривожланганлиги билан намоён бўлди. Натижада барча томирлар атрофида шиш ривожланганлиги ва рангсиз вакуолалар пайдо бўлганлиги аниқланди. Шиш ҳисобига микроциркулятор томирлар девори сиқилиб, уларнинг ядролари

кариопикнозга учраганлиги кузатилди. Тажрибанинг бу даврида шиш жараёни барча глиал хужайраларга ҳам тарқаганлиги, уларнинг атрофида ҳам перичеселлюляр вакуолалар пайдо бўлганлиги кузатилди (3.6-расмга қаранг). Бунда, нерв хужайралари гистотопографик жиҳатдан ҳар хил кўринишга эгалиги, яъни айримларининг ядролари кариоплазмаси шишга учраб, вакуоллашиб, ўлчамлари катталашганлиги, бошқаларининг ядролари эса гематоксилин билан тўқ бўялиб, гиперхромазияга учраганлиги аниқланди. Мианинг оралиқ моддаси айрим жойларида вакуоллашиб, титилганлиги ва сийраклашганлиги кузатилди.



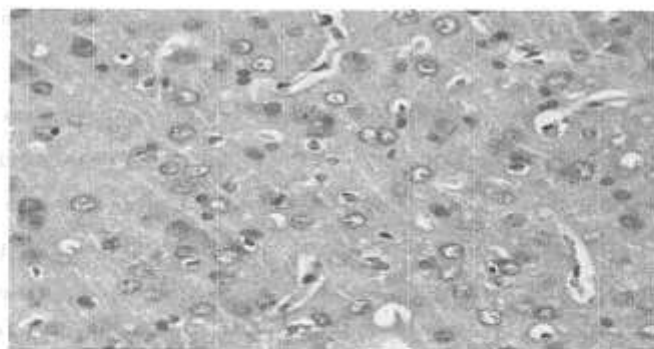
3.6-расм. Тажрибанинг 21-кун. Периваскуляр вапериглиал шиш, нейронларнинг ҳар хил бўялиши. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Бош мия тўқимаси Ниссл усулида бўялганда нейронлар цитоплазмасида тигроид модданинг камайганлиги, морфологик жиҳатдан фақат хужайранинг чет соҳаларида тўқ сиёҳ рангли донатор кўринишдаги хроматофил модда миқдори камайганлиги кузатилди (3.7-расмга қаранг). Бу модда нейронлар ўсимталарида деярли йўқлиги ва айрим жойларида хира оч бинафша рангли бўлиб намоён бўлганлиги аниқланади.



3.7-расм. Тажрибанинг 21-куни. Нейронлар цитоплазмасида тигроид модда микдорининг камайиши. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x40.

Тажрибанинг 30-кунига келиб бош мия тўқимасида дисциркулятор, дистрофик ва деструктив ўзгаришлар олдинги даврларга нисбатан ҳам кучли, ҳам тарқоқ ҳолда ривожланганлиги кузатилди. Бош миядаги бу турдаги ўзгаришлар, яъни периваскуляр, перичеллюляр шиш, нейронлар ва глиал хужайралар дистрофияси ва деструкцияси, мия моддасининг шиши ва лизиси гипотиреонид энцефалопатиянинг морфологик белгилари ҳисобланади [150; 13-15-б.]. Шиш жараёни барча структур бирликларни, яъни қон томирлар, глиал хужайралар, нейронлар ва оралик моддани ҳам қамраб олганлиги аниқланди. Натижада нейронларнинг аксариятининг ядролари вакуоллашганлиги, хроматининг кариолизис ва капиопикнозга учраганлиги кузатилди. Энг кучли патоморфологик ўзгаришларга албатта нейроглиаларда учраганлиги, яъни кучли перичеллюляр шиш ҳисобига ядролари кичиклашиб, капиопикнозга учраганлиги аниқланди (3.8-расмга қаранг).



3.8-расм. Тажрибанинг 30-куни. Периваскуляр ва периглиал шишнинг кучайганлиги, нейронлар ядроси ҳам шишга учраганлиги, суви бўлиқлар пайдо бўлиши. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Оралиқ мия моддасининг айрим соҳаларида шиш ва колликвация ҳисобига ҳар хил катталиқдаги бўшқлиқлар пайдо бўлганлиги кузатилди. Нейронлар цитоплазмасидаги тигроид модда олдинги даврларга nisbatan яна ҳам камайганлиги, айрим нейронларда батомом йўқолганлиги аниқланди (3.9-расмга қаранг). Бундай нейронлар ўлчамлари ҳам ҳар хил, шакли чўзинчок, цитоплазмаси оч сизё рангга бўялган, ядроси ранги билан бир хил тусга кирганлиги, фақат марказида майда, думалоқ шакли ядрочаси кўздай кўриниб турганлиги аниқланди. Нейронларнинг барча ўсимталари калталашган, эгри-бугри тусга кирган. Нейроглиялар морфологик жиҳатдан майда-майда оч кўкиш рангли нейронлар фонига унча кўринмайдиган доначлар кўринишида намоён бўлганлиги кузатилди.

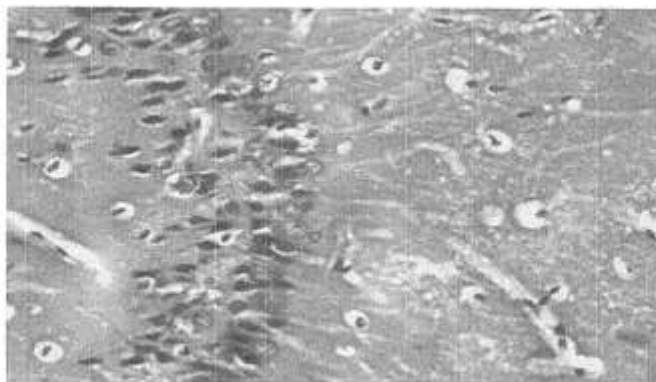


3.9-расм. Тажрибанинг 30-куни. Нейронларда тигроид модданинг камайиши.

айримларида батомом йўқлиги, глиаларнинг майда ва оч бўлиши. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x40.

Демак, тажрибавий гипотиреоз ҳолатида бош миё яримшарлари пўстлоқ қаватида дастлаб дисциркулятор ва шиш ўзгаришлари ривожланади, кейин уларга кўшимча ҳолда шиш жараёни яна ҳам авж олиб, нейронлар ядроларигача тарқалиб боради, хроматини хромолизисга учрайди. Миё оралик моддасининг кучли шиши натижасида ҳар хил катталиқдаги сувли бўшлиқлар пайдо бўлади. Нейронлар цитоплазмасида тигроид модда камаяди, тажрибанинг 30-кунига келиб айрим нейронларда батомом йўқолади. Глиал ҳужайралар деярлик бўялмайди ва морфологик жиҳатдан майда-майда доначалар кўринишида намоён бўлади. Бош миёдаги бу турдаги ўзгаришлар, яъни периваскуляр, перичеллюляр шиш, нейронлар ва глиал ҳужайралар дистрофияси ва деструкцияси, миё моддасининг шиши ва лизиси гипотиреоид энцефалопатиянинг морфологик белгилари ҳисобланади [64; 78-86-б.].

Тажрибанинг 21-кунига келиб гиппокамп тўқимасида дисциркулятор, шиш ва дистрофик жараёнлар олдинги даврга нисбатан жуда кучайиб кетганлиги кузатилади. Морфологик жиҳатдан дисциркуляция деярли барча турдаги қон томирларни қамраб олганлиги ва барчасида кучли периваскуляр шиш ривожланганлиги, натижада томирлар бўшлиғи торайиб, деворидаги тузилмалар бужмайиб, деформацияланганлиги кузатилди. Миё тўқимасинидаги шиш жараёни диффуз ҳолда тарқалиб, оралик миё моддасида ҳам майда ва йирик ўчоқли шиш пуфакчаларини пайдо қилганлиги ва колликвация ривожланганлиги кузатилди (3.10-расмга қаранг).

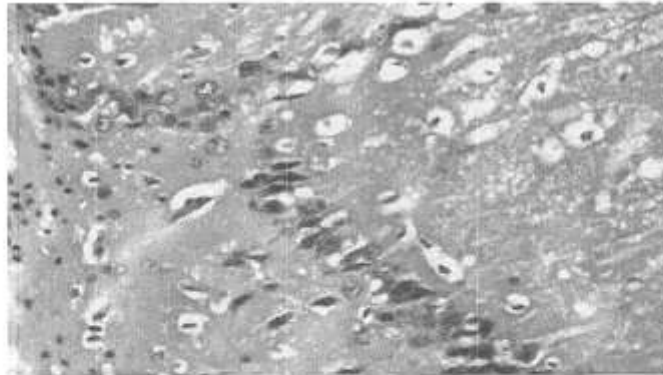


3.10-расм. Гиппокамп, тажрибанинг 21-куни. Периваскуляр ва перичеллюляр шишнинг авж олиши, мия моддасида сувли пуфакчаларнинг пайдо бўлиши. Буюк: Г-Э. X: 10x40.

Тасмасимон жойлашган нейронлар титилган ва сийраклашган, аксариятда перичеллюляр шиш ривожланган, айримларининг ядроси ҳам шишган, кариолизисга учраганлиги аниқланди. Тасмасимон ҳолда жойлашган нейронларнинг ўрта қисмидаги пирамидал нейронлар шиш ва кариолизис ҳисобига йириклашганлиги кузатилди. Тасманинг четидаги полиморф хужайрали қатламидаги нейронлар ўз гистотопографиясини бузиб, четга сурилганлиги ва перичеллюляр шишга учраганлиги аниқланди. Гиппокамп тўқимасининг ёнбош қоринчага қараган молекуляр қаватида асосан периваскуляр ва периглиал шиш кучли даражада ривожланганлиги кузатилди.

Тажрибанинг 30-кунига келиб гиппокамп тўқимасида ривожланган дисциркулятор ва дистрофик ўзгаришлар деструктив ўзгаришларга айланганлиги, натижада мия тўқимасининг ҳам хужайравий таркиби, ҳам мия моддаси дегенератив ва деструктив ўзгаришга учраганлиги аниқланди. Деструктив ўзгаришларнинг асосий сабаби - бу кучли дисциркуляция ва шиш жараёни бўлиб, деярлик барча қон томирлар жуда кучли периваскуляр шишга ва атрофидаги тўқиманинг колликвацияга учраганлиги ҳисобланади. Натижада мия тўқимасида ҳар хил катталиқдаги вакуолалар ва сувли- пуфакчалар пайдо бўлганлиги кузатилди (3.11-расмга қаранг).

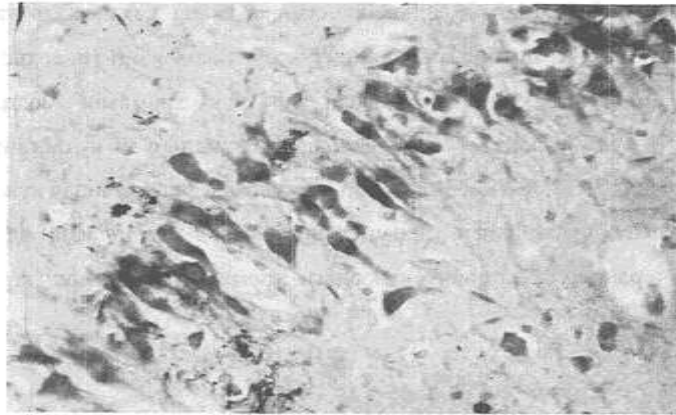




3,11-расм. Гиппокамп, тажрибанинг 30-куни. Гиппокамп тўқимасининг тўлиқ деструкция ва колликвацияга учраши. Буюк; Г-Э. X: 10x40.

Тасмасимон кўринишда жойлашган гиппокамп нейронлари титилган ва ўз гистотопографиясини бузганлиги, ундаги периферик жойлашган полиморф нейронлар кўпроқ вакуолизацияга ва деструкцияга учраганлиги кузатилди. Тасманинг марказида жойлашган пирамидал нейронлар эса бир-бири билан зичлашиб жойлашганлиги ва таркибида ҳар хил даражада деструкцияга учраган нейронлар пайдо бўлганлиги аниқланди.

Гиппокампнинг тасмасимон нейронлар тўплами таркибидаги ҳужайралар цитоплазмасидаги тигронд модданинг микроскопик ҳолати Ниссл бўёғи билан ишлов берилганда шу нарса кузатиладигани, атроф қон томирлар ва мия моддасидаги кучли дисциркуляция ва шиш ҳисобига тигронд модда миқдорининг кескин камайганлиги, нейронларнинг перинуклеар соҳасида майда ва оч бўялган тўғламлар кўринишида намоён бўлганлиги кузатилди (3.12-расмга қarang). Айрини нейронларда тигронд модда батомом йўқлиги, яъни нейронлар цитоплазмаси вакуолизацияга учраганлиги, ядроси эса карнопикноз ва карнолизис ҳолатдалиги аниқланди.



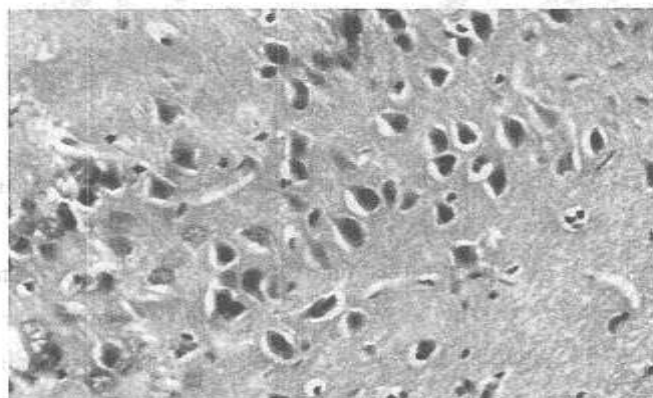
3.12-рasm. Гиппокамп, тажрибанинг 30-кун. Нейронларда тигронд модданинг камайиши ва йўқолиши. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x40.

Хулоса қилиб шунни айтиш мумкинки, каламушларга 30 кун давомида 5 мг/100 гр миқдорда ошқозони ичига меркозалил киритиш орқали моделлаштирилган гипотиреоз ҳолатида бош мия пўстлоғи ва гиппокампда дастлаб дисциркуляция ва шиш жараёнлари ривожланиб, тажрибанинг кейинги даврларида бу ўзгаришлар авж олиб уларга қўшимча ҳолда дистрофик, деструктив жараёнлар мия тўқимасининг нейронлари, глиал хужайралари, қон томирлари ва оралиқ модда ва ўсимталарига тарқалади ва гипотиреодли энцефалопатия кўринишида намоён бўлади[64; 78-86-б.].

### §3.6. Гипотиреозли каламушларни L-тироксин ва нейропротекторлар билан даволаш

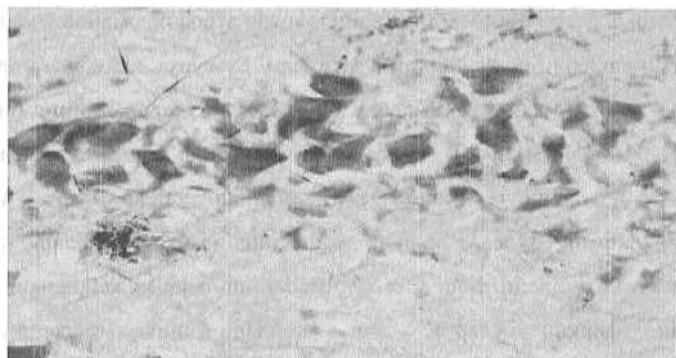
Ушбу бобда тажрибавий гипотиреоз кўзгатирилган хайвонларга L-тироксин ва нейропротекторлар киритилиб, бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасидаги ривожланган патоморфологик ўзгаришлар ўрганилди. Гипотиреозли хайвонларни 10 кун давомида L-тироксин билан даволаш бош мия пўстлоғи тўқимасида периваскуляр ва перицеллюляр шиш сақланиб қолганлиги, мия моддасининг айрим жойларида колликвация ўчоқлари сақланиб қолганини кузатиш мумкин. Шунини алоҳида таъкидлаш мумкинки, мия тўқимасида шиш

жараёни сақланиб қолгани билан нейронлар ва глиал хужайралар таркибий қисми бўлган ядро ва цитоплазмасининг тўқ бўйлиши, яъни гиперхромазияга учраши (3.13-расмга қаранг), айниқса ядросида хроматин моддасининг кўпайиши бу хужайраларда оксилли моддалар алмашинуви кучайганлигидан далолат беради[101; 2206-2217-б.]. Нейронлардан асосан пирамидал хужайралар гиперхромазияга учраганлиги, донатор хужайралар цитоплазма ва ядроси нисбатан оч рангга бўйланлиги, улардаги хроматин модданинг камлигини кўрсатади.



3.13-расм. Тироксин билан даволанган гуруҳ, бош мия пўстлоғи. Периваскуляр ва перицеллюляр шишнинг сақланиб қолиши, нейронлар гиперхромазияси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Гиппокамп тўқимасида қон томирлар тўлақонлиги ва периваскуляр шишнинг сақланиб қолиши кузатилди. Лекин, бу ўзгаришлар фонида гиппокампнинг тасмасимон тузилишли нейронлар тўпламида деярлик барча турдаги хужайралар нисбатан тўқ бўйланлиги, яъни уларнинг цитоплазма ва ядролари гиперхромазияга учраганлиги аниқланди (3.14-расмга қаранг). Фақат, гиппокампнинг ёнбош қоринча томондаги молекуляр қават нейронлари ҳам цитоплазма, ҳам ядролари шишга учраганлиги, яъни кариоплазмасининг вакуоллашиб, катталашганлиги кузатилди. Бу қаватда мия моддасида майда ўчоқли шиш ва колликвация ўчоқлари мавжудлиги аниқланди.



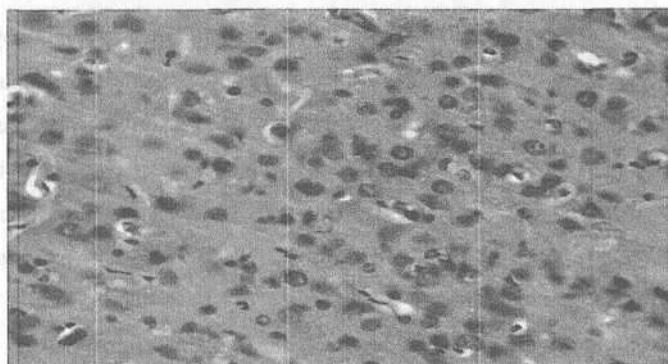
3.14-расм. Тироксин киритилган гуруҳ, 10-кун, гиппокамп. Нейронлар цитоплазмасида тигроид модда миқдори кўпайган. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x90.

Тажрибанинг бу даврида гиппокамп тўқимасини Ниссл усулида бўялганда шу ҳолат аниқланадиги, мия моддасининг шишга учраб, колликвацияланганлиги билан ундаги тасмасимон тузилишга ўхшаб жойлашган нейронлар цитоплазмасидаги тигроид модда давосиз гуруҳга нисбатан кўпайганлиги, морфологик жиҳатдан нейронлар цитоплазмаси тўқ сиёҳ рангли модда билан тўлганлиги кузатилди. Бу нейронларнинг ядролари ҳам тўқлашган ва гиперхромазиялашган кўринишда.

Хулоса қилиб шунни айтиш мумкинки, тажрибавий гипотиреозни 3 мг/кг миқдорда L-тироксин билан коррекциялаш оқибатида бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасида дисциркулятор ва шиш жараёнлари нисбатан сақланиб қолганлиги, лекин нейрон ва глиал ҳужайраларда L-тироксин таъсирида ферментлар ва оқсиллар алмашинуви фаоллиги ошганлигини ҳам ядролари, ҳам цитоплазмаси гипертрофия ва гиперхромазияга учраганлиги ва нейронларда тигроид модданинг кўпайиши тасдиқлайди [140; 171-179-б.].

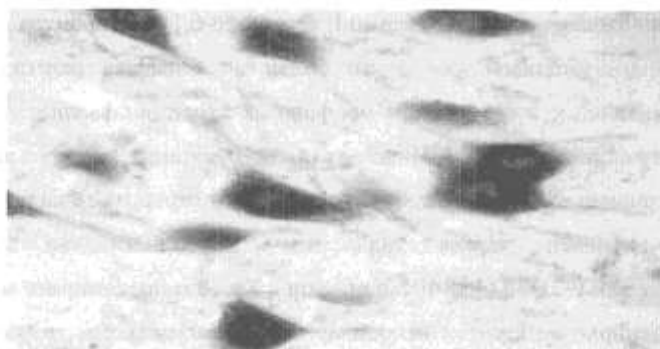
Тажрибавий гипотиреозни тироксин ва нейромек билан коррекциялангандан кейин бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасини микроскопик жиҳатдан ўрганилганда қуйидаги маълумотлар олинди. Гипотиреоз ҳолати комбинацияланган коррекция қилинган ҳайвонларнинг бош мия пўстлоғи тўқимасида дисциркулятор, шиш ва дистрофик ўзгаришлар

деярлик йўқлиги, фақат айрим майда капиллярлар атрофида майда ўчоқли локал шиш жараёни сақланиб қолганлиги кузатилади. Бу гуруҳ ҳайвонларнинг ўзига хослиги бош мия пўстлоғи тўқимасида диффуз глиоз жараёнининг бироз авж олганлигидир[146; 445-458-б.]. Морфологик жиҳатдан глиал ҳужайраларнинг ҳар хил шаклдалиги, айрим соҳаларида нейронлар атрофида концентрацияланган бўлса, бошқа жойларида қон томирлар атрофида тўпланганлиги кузатилади. Бош мия тўқимасининг нерв ҳужайралари олдинги гуруҳлардан фарқли ўлароқ, зич жойлашганлиги, аксарияти ҳам гипертрофияланиб, ҳам гиперхромазияланганлиги аниқланди (3.15-расмга қаранг). Уларнинг ядролари гематоксилин билан тўқ ва диффуз ҳолда бўялиб, таркибида хроматини кўпайганлиги кузатилди.



3.15-расм. Тироксин ванейромакбиланкоррекциялаш гуруҳи, 10-кун, бош мия пўстлоғи. Мия тўқимасида шиш йўқ, барча нейронлар гипертрофия ва гиперхромазияга учраган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Бош мия тўқимаси Ниссл усулида бўялган бош мия тўқимасидаги барча нейронлар, жумладан пирамидал нейронлар ҳам нисбатан тўқ бўялганлиги, яъни улар цитоплазмасида хромотофил модда миқдорининг кўпайганлиги (3.16-расмга қаранг) ва тигроид модданинг нейронлар толалари бўйлаб тарқаб борганлиги аниқланди. Нейронлар ядролари асосан думалок ва ундаги ядрочалари тўқ кўкга бўялганлиги кузатилади.



3.16-расм. Тироксин ва нейромак билан коррекциялаш гуруҳи, бош миш цўстлоғи. Нейронлар цитоплазмаси тигройд модда билан тўлган. Бўёқ: Ниссел усули. X: 10x90.

Гиппокамп тўқимасида дисциркулятор, шиш ва дистрофик жараёнларга хос морфологик белгилар батомом йўқолганлиги кузатилди. Тасмасимон кўринишдаги хужайралар тўпламини сақлаб қолган, тасма таркибидаги барча нейронлар, яъни чет қаторидаги думалоқ шаклдаги нейронлар, ўртада жойлашган пирамидал нейронлар ўзининг гистотопографик ва гистокимёвий тузилишини сақлаб қолган (3.17-расмга қаранг).



3.17-расм. Тироксин ва нейромак билан коррекциялаш гуруҳи, 10-қун, гиппокамп. Нейронлар гипертрофия ва гиперхромлазияси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Барча турдаги нейронлар цитоплазмаси эозин билан тўқ бинафша рангга, ядролари тўқ сиёҳ рангга бўлганлиги, уларнинг морфофункционал ҳолатининг

фаоллашганлигидан далолат беради[98; 48-56-б.]. Нейронлар тасмаси атрофидаги мия моддаси ҳам эозин билан оч бинафша рангга бўялган, таркибидаги глиал хужайралар ҳам морфологик жиҳатдан фаоллиги сақланиб қолган. Гиппокамп тўқимаси Ниссл усулида бўялганда, ундаги нейронлар морфофункционал ҳолатининг фаоллигини цитоплазмасидаги тигроид модданинг кўплиги, тарқоқ ҳолда ва интенсив бўялган ҳолдалиги тасдиқлайди[105; 9-21-б.] (3.18-расмга қаранг). Ҳатто гиппокампининг молекуляр қаватидаги сийрак жойлашган нейронлар цитоплазмасида ҳам тигроид модда кўп тўпланганлиги куринади.

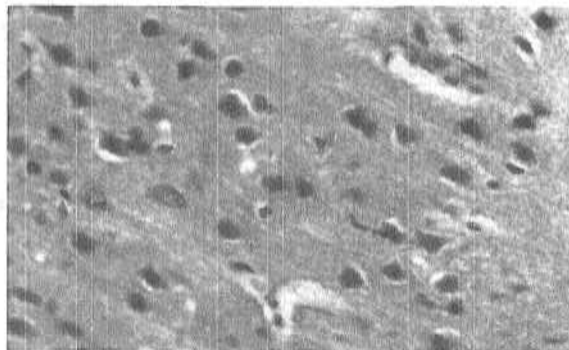


3.18-расм. Тироксин ва нейромак билан коррекцияланг гуруҳи, гиппокамп. Нейронлар цитоплазмасида тигроид модданинг кўпайиши. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x40.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, тажрибавий гипотиреозни тироксин ва нейромак билан комбинацияланган усулда коррекцияланганда назорат гуруҳи ва тироксин билан даволанган гуруҳдан фарқли ўларок, бош мия ва гиппокамп тўқималарида дисциркулятор ва шиш жараёнлари стабиллашиб, камайганлиги кузатилади. Бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқималарида периваскуляр ва перичеллюляр шишнинг йўқлиги, ҳам нейронлар, ҳам глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви, яъни буларнинг гипертрофия ва гиперхромазияга учраши нейропротекторнинг хужайра мембрана тузилмаларини фаоллаштириши, улардаги ион ва насос тизимини яхшилаши, мембраналарни шикастловчи эркин радикалларнинг камайиши, антиоксидант

тизимнинг фаоллашишидан далолат беради[89; 367-375-б.].

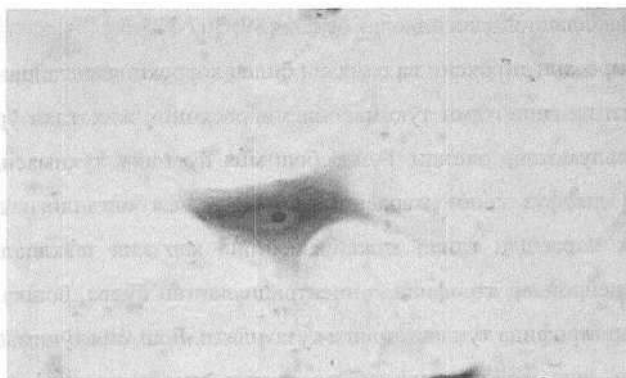
Гипотиреозни тироксин ва сомазин билан коррекциялангандан кейин бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасини микроскопик жиҳатдан ўрганилганда кўйидаги маълумотлар олинди. Бунда бош мия пўстлоғи тўқимасида юқорида кўрсатилган диффуз глиоз жараёнининг бироз авж олганлиги аниқланади. Морфологик жиҳатдан глиал ҳужайраларнинг ҳар хил шаклдалиги, айрим соҳаларида нейронлар атрофида концентрацияланган бўлса, бошқа жойларида қон томирлар атрофида тўпланганлиги кузатилади. Бош мия тўқимасининг нерв ҳужайралари зич жойлашганлиги, аксарияти ҳам гипертрофияланиб, ҳам гиперхромазияланганлиги аниқланди (3.19-расмга қаранг). Уларнинг ядролари гематоксилин билан тўқ ва диффуз ҳолда бўялиб, таркибида хроматини кўпайганлиги кузатилади.



3.19-расм. Тироксин ва сомазин билан коррекциялаш гуруҳи, бош мия пўстлоғи. Мия тўқимасида ширш йўқ, барча нейронлар гипертрофия ва гиперхромазияга учраган. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

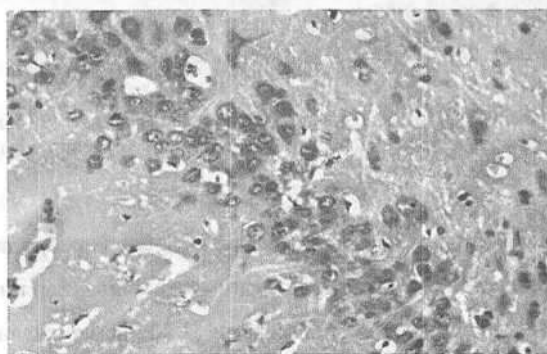
Ниссл усулида бўялган бош мия тўқимасидаги барча нейронлар, жумладан пирамидал нейронлар ҳам нисбатан тўқ бўялганлиги, яъни улар цитоплазмасида хромотофил модда миқдорининг кўпайганлиги (3.20-расмга қаранг) ва тигроид модданинг нейронлар толалари бўйлаб тарқаб борганлиги аниқланди. Нейронлар ядролари асосан думалоқ ва ундаги ядрочалари тўқ кўкга бўялганлиги кузатилди.





3.20-расм. Тироксин ва сомазина билан коррекциялаш гуруҳи, бош мия пўстлоғи. Нейронлар цитоплазмаси тигроид модда билан тўлган. Бўёқ: Ниссл усули. X: 10x90.

Гиппокамп тўқимасида дисциркулятор, шиш ва дистрофик жараёнларга хос морфологик белгилар кам бўлсада сақланиб қолганлиги кузатилди. Гиппокамп нейронлари ўзига хос, яъни тасмасимон кўринишдаги хужайралар тўплами шиш ҳисобига титилиб, сийраклашиб, бетартиб жойланган бўлсада, тасма таркибидаги барча нейронлар, яъни чет қаторидаги думалоқ шаклдаги нейронлар, ўртада жойлашган пирамидал нейронлар ўзининг гистотопографик ва гистокимёвий тузилишини сақлаб қолган (3.21-расмга қаранг).



3.21-расм. Тироксин ва сомазин билан коррекциялаш гуруҳи, гиппокамп тўқимасида шиш сақланган. Нейронлар гипертрофия ва гиперхромазияси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Нейронлар тасмаси атрофидаги мия моддаси ҳам эозин билан оч бинафша



## ХОТИМА

Хозирги кунда тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қалқонсимон беzi касалликлари хисобланади. Эндокрин касалликлар орасида унинг гипофункцияси кенг тарқалган ва жаҳон миқёсида 2-8% ташкил этади. Охириги 10 йил орасида бизнинг минтақамизда унинг тарқалиши 16% дан 36% гача ортди [56; 535-540-б., 106; 158-163-б.]. Гипотиреоз – организмнинг барча тўқималари ва аъзолар тизимларининг шикастланиши билан содир бўлади [119; 10604 –10612-б.], айниқса бош миянинг тиреоид гормонлар етишмовчилигига сезгирлиги юқори бўлганлиги туфайли МНТ зарарланиши юқорироқ бўлади [183; 784–794-б.]. Тиреоид гормонлар инсоннинг бутун умри давомида МНТ фаолияти, ривожланиши ва барқарорлигини таъминлаш учун зарур. Шу сабабдан, ушбу гормонларнинг меъёридан кўпайиши ёки камайиши бош мия учун зарарлидир. Вояга етган организмларда гипотиреоз когнитив бузилишлар билан биргаликда нейродегенератив жараёнларга олиб келиши мумкин [86; 14–26-б., 181; 284–291-б.]. Гипотиреоз оқибатида энцефалопатия, полиневропатия, миопатия, эпилепсия ва бошқа касалликлар юзага чиқиши мумкин [154; 164-171-б.]. Гипотиреозда нерв системаси шикастланишининг эрта босқичлари клиник жиҳатдан сезиларли бўлмаса ҳам, кейинчалик диққатни жамлай олмаслик, хотира пастлиги, депрессия ҳамда когнитив бузилишлар билан биргаликда чуқур нейродегенератив касалликларга олиб келиши мумкин [86; 14-26-б., 164; 432-437-б.]. Аммо кўп йиллик илмий изланишларга қарамасдан тиреоид ва неврологик ҳасталиклар орасидаги боғланишлар, МНТ фаолиятини гипотиреозда ўзгариш механизмлари ҳанузгача ўз исботини топмаган. Уларни аниқлаш, эрта ташхислаш даво чораларини такомиллаштириш имконини беради.

Маълумки, нейродегенератив касалликларнинг патогенезида аутоиммун механизмлар ҳам муҳим рол ўйнайди. Нерв тизими антигенларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши нерв тўқимаси специфик структураси бузилишларининг эрта белгиларидан дарак беради [47; 9-11-б.]. Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотлар специфик антитаначаларни нейромедиаторлар, нейропептидлар ва гормонлар каби физиологик актив

моддалар функцияси модуляциясида иштирокидан далолат беради. Иммуно-тизим дисфункцияси ва бош мия шикастланиши негизда нерв тўқимаси антигенларига нисбатан йўналган аутоиммун жараёнлар ётади. Бир қатор нейродегенератив касалликларда нейромедиатор тизими функцияларининг бузилиши ва уларга нисбатан аутоантитаначалар индукцияси ўртасида боғлиқлик аниқланган [17; 74-95-б.; 39; 45-69-б, 145; 5718-5734-б.]. Нейротроп аутоантитаначалар миқдорининг ўзгариши иммуно-тизим фаоллиги ва нейродегенератив ёки нейропластик жараёнлар жадаллигидан дарак беради.

Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда биз қалқонсимон без гипофункциясида тиреоид гормонлар ҳолати билан бош миёсида структур-функционал ўзгаришларни аниқлаш ва уларни коррекциялаш мақсадини олдимизга қўйдик. Бунинг учун биз аввалом бор экспериментал гипотиреоз моделида НСО ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивликни аниқлаш, уларни тиреоид кўрсаткичлари билан боғлиқлигини ўрганиш ва морфологик текширувлар ўтказдик.

Мерказолил киритилиши билан чақирилган гипотиреоз моделида гипотиреозга хос бўлган тиреоид кўрсаткичларини ўзгариши: қон зардобида ТТГ миқдорининг ортиши, аксинча  $T_3$  ва  $T_4$  гормонлари миқдорининг камайиши аниқланиб, уларнинг оғирлик даражаси тажрибанинг муддатига боғлиқ бўлди. Тажрибанинг 30-кунда ТТГ миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,5 мартаба ортиши, умумий  $T_4$  ва  $T_3$  миқдорини 3,11 ( $P<0,001$ ) ва 1,47 ( $P<0,05$ ) мартаба; эркин  $T_4$  ва  $T_3$  миқдори 6,16 ( $P<0,001$ ) ва 5,06 ( $P<0,001$ ) мартаба паст бўлди. Бундай ўзгаришлар тана оғирлигини ортиши ва ҳароратни пасайиши билан мос келди. Олинган натижалар танланган экспериментал гипотиреоз моделининг тўғри танланган эканлигини исботлайди.

Тадқиқотларда шу билан бирга GFAP, S-100, VGCC, NF-200 ва MBP каби НСОга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг иммунофермент таҳлил усулида «ЭЛИ-Н-Тест» тўплами (Россия) ёрдамида аниқладик. Интакт гуруҳ каламушларда барча нейроспецифик оксилларга нисбатан иммунореактивлик - 20%...+10% оралиғида меъёрида бўлса, 21 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган

каламушларда эса барча кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичлардан баланд эканлиги аниқланди. Айниқса VGCC ва MBP оқсилларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори юқори бўлиб, мос равишда 28,2% ва 26,3%ни ташкил этди. 30 кунлик гипотиреоз моделлаштирилган каламушларда GFAP, S-100 $\beta$  ва MBP оқсилларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори ортиши, VGCC ва NF-200 оқсилларига нисбатан эса қисман пасайиши аниқланди. Лекин улар ҳам меъёрдан юқорилигича сақланиб қолди. Энг юқори кўрсаткич S-100 $\beta$  оқсили учун тегишли бўлиб 50,7% ни ташкил этди. Тадқиқот натижаларига кўра, экспериментал гипотиреозда NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан ауто-АТ кўрсаткичларининг ортиши бош миёна тўқимасида аутоиммун жараёнлар фаоллашувидан дарак беради. Бизнинг фикримизча экспериментал гипотиреозда нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ортиши тиреоид гормонлари етишмовчилигининг нейротоксик таъсири натижасида нерв хужайраларида апоптоз ва нейродегенератив жараёнлар жадаллашуви билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин.

Қон зардобида тиреоид гормонлар ҳамда HCOга нисбатан нисбий иммунореактивлик орасидаги боғланишларни ўрганиш мақсадида корреляцион боғлиқликларни математик ҳисоблаб чиқдик. Олинган натижаларга кўра, интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан HCO ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишлар аниқланди. Бизнинг фикримизча, бу иккала тизим орасида ўзгарувчанг мобил боғланишлар мавжудлиги ва улар тургун бўлмаган муносабатлардан далолат беради. Гипотиреоидли каламушларда, айниқса тажрибининг 30 кунда, биз ТТГ билан S-100 оқсили орасида мусбат кучли ( $r=0,72$ ) боғланишни аниқладик ва бу, бизнинг фикримизча, ТТГни ортиб бориши бу оқсилга нисбатан иммунореактивликни ошишига олиб келиши мумкин. Тасдиғи сифатида, биз умумий ва эркин T<sub>3</sub> миқдори билан S-100 оқсили орасида манфий ( $r=-0,84$  ва  $r=-0,48$ ) боғланишни келтиришимиз мумкин. Шунга ўхшаш ўзгаришлар GFAP, MBP ва VGCC оқсилларига нисбатан ҳам аниқланди. Олинган натижаларга асосланиб биз тиреоид кўрсаткичлари билан HCO нисбатан иммунореактивлик ўртасидаги

боғланишлар гипотиреоз ҳолатида кучайиб борар экан. Демак, гипотиреоидизмда қалқонсимон без гормонлари ишлаб чиқарилишини бузилиши миёна тўқимасига салбий таъсир этиб, уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин.

Кейинги тадқиқотларда глутамат, дофамин, ГАМК, опиат, серотонин, ацетилхолин ва  $\beta$ -эндорфин рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгариши таҳлил қилинган. Олинган натижаларга кўра, экспериментал гипотиреозда нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли ортиди. Агар интакт каламушларда барча рецепторларга нисбатан иммунореактивлик  $-20\% \dots +10\%$  оралиғида меъёрида бўлса, мерказолил 21 кун юборилганда эса барча кўрсаткичлар меъёридан баланд эканлиги аниқланди. Энг юқори кўрсаткичлар глутамат ва серотонин рецепторлари учун хос бўлиб, мос равишда  $28,3\%$  ва  $28,8\%$ ни ташкил этди. Энг кам ўзгаришлар опиат ва  $\beta$ -эндорфин рецепторларига нисбатан аниқланиб, уларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари  $14,8\%$  ва  $14,7\%$ ни ташкил қилди. Гипотиреозни оғирлашиб бориши қон зардобида аутоантитаначалар миқдори ортиб борди. Жумладан, Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R  $13,94$  ( $P<0,001$ );  $5,41$  ( $P<0,001$ );  $12,9$  ( $P<0,001$ );  $4,63$  ( $P<0,001$ );  $4,08$  ( $P<0,001$ );  $4,12$  ( $P<0,001$ ) ва  $9,35$  ( $P<0,001$ ) мартаба юқори бўлди. Олинган натижаларга асосланиб шунини айтиш мумкинки, қалқонсимон бези дисфункциясида бош миёнада нейромедиатор системаси фаолияти бузилиши билан содир бўлувчи метаболик, психик ва неврологик таъсирларни наъмоён қилиши нейромедиатор тизимидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тадқиқот натижаларига кўра, экспериментал гипотиреозда кескин ўзгаришлар GABA-R, DA-R ва Glu-R учун тегишлидир. Бизнинг фикримизча, бу ҳолатда нейромедиаторлар рецепторларига нисбий иммунореактивликни ортиши гормонлар етишмовчилигининг нейротоксик таъсири натижасида нерв хужайраларида апоптоз ва нейродегенератив жараёнлар жадаллашуви билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин.

ТТГ кўрсаткичи билан нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар орасидаги боғланишларни таҳлил қилиш интакт каламушларда фақатгина опиат рецепторларига нисбатан кучли манфий ( $r=-0,74$ ), умумий ва эркин тиреоид гормонлари ва серотонин рецепторларига нисбатан иммунореактивлик орасида мусбат боғланиш ( $r=0,79$ ) борлиги аниқланди. Гипотиреоидли каламушларда тиреоид кўрсаткичлари билан нерв тизими нейромедиаторлари рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори орасида боғлиқликлар кучайди. Жумладан, қон зардобидagi ТТГ миқдори билан ГАМК ( $r=0,43$ ), дофамин ( $r=0,75$ ), серотонин ( $r=0,98$ ), опиат ( $r=0,70$ ) ва  $\beta$ -эндорфинлар ( $r=0,74$ ) рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасида мусбат боғланишлар аниқланди. Қалқонсимон без гормонлари ва нейромедиатор рецепторларига нисбатан боғланишлар эса ўртача ва кучли манфий кўриниш олди. Демак, қалқонсимон без гормонлари камайиши билан нейрорецепторларга нисбатан иммунореактивлик ортиб борар экан. Бу эса нейромедиатор тизимида маълум даражада клиник ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин.

Жумладан, глутамат рецепторлари марказий нерв тизими барча соҳаларида мавжуд бўлиб, бош мия нормал функция бажаришида, хотира ва адаптация жараёнларида муҳим вазифа бажаради. Гипотиреозда глутаматнинг кўп ажралиши ва унинг "эксайтотоксиклик" таъсири кучаяди. Эксайтотоксиклик глутамат рецепторларининг гиперфаоллашуви натижасида нерв хужайралари ичига  $Ca^{2+}$  ионларининг NMDA, AMPA ва VGCC орқали ортиқча киришига олиб келади, унинг хужайра ичидаги миқдори ортиб кетиши протеазалар, фосфолипазалар, нуклеазаларни фаоллашиши, митохондрия дисфункцияси, оксидланишли стресс ва хужайранинг апоптоз ва некроз механизми бўйича ўлимга сабаб бўлади [86; 14–26-б., 94; 62–76-б.]. Глутаматнинг кўп ажралиши тўғрисида NMDA рецепторларининг функцияси бузилади, фрагментланади, қонга ўтади ва мия антигенларига қарши аутоантитаначалар ишлаб чиқарилиши кучаяди. Тиреоид гормонлар хужайра ташқарисидаги глутаматнинг ўзлаштирилишини таъминлайди ва глутаматнинг эксайтотоксиклик таъсиридан

нерв хужайраларини химоя қилади [172; 9147-9162-б.]. Бу гормонлар етишмаганида глутаматнинг кўплаб ажралиши туфайли нерв хужайралари зарарланади. Тадқиқотларимизда аниқланган глутамат рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг юқори бўлиши юқорида келтирилган фикрларни тасдиқлайди. Шунингдек, гипотиреозда ГАМК тизимининг бузилиши ва бош мия дисфункцияси ўртасида узвий боғлиқлик мавжудлиги қайд қилинади [134; 256–262-б.]. Маълумотларга кўра, тиреоид гормонлар дофамин нейронларини нейротоксик таъсирлардан химоя қилади [132; 136-159-б.]. Бундан кўриниб турибдики, тиреоид гормонлар етишмовчилигида дофамин нейронлари ҳам зарарланади ва уларнинг миқдори камаяди.

Шундай қилиб, тадқиқотларимизда аниқланган гипотиреозда НСО ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши ушбу касалликда нейроиммун ўзаро таъсирларнинг дисрегуляцияси, аддиктив бузилишлар механизмида иммун тизимнинг иштирок этишидан далолат беради. Шунингдек, тиреоид гормонлар етишмовчилиги таъсир механизми остида эркин радикалли жараёнларнинг фаолланиши ва про- ва антиоксидант тизим мувозанатининг бузилиши ҳам ётади. Гипотиреозда бош мияда кислороднинг фаол формаларини ҳосил бўлишининг ортиши, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнларининг жадаллашиши, глутатион миқдорининг камайиши, супероксиддисмутаза ва гамма-глутамилтрансфераза фаоллигининг пасайиши, экспериментал гипотиреозда етук каламушлар бош миясининг гиппокамп соҳасида нейрон ва астроцитларда апоптознинг кучайишини кўрсатувчи тадқиқотлар буни исботлайди [94; 62–76-б., 146; 445-458-б., 159; 2275-2283-б.].

Ҳақиқатдан ҳам, морфологик текширувлар гипотиреоз моделининг 21-кунига келиб бош мия тўқимаси гиппокампда дисциркулятор, дистрофик ва дегенератив ўзгаришлар авж олганлиги кузатилди. Шин жараёни барча глиал хужайраларга ҳам тарқаганлиги, уларнинг атрофида ҳам перицеллюляр вакуолалар пайдо бўлганлиги кузатилади. Нейронлар цитоплазмасида тигроид модданинг камайиши, нейронлар ўсимталарида уларни деярлик йўқолиши



аниқланади. Тажрибанинг 30-кунига келиб бош мия тўқимасида аниқланган ўзгаришлар кучли ва тарқок ҳолда ривожланганлиги кузатилади, ҳамда улар гипотиреозид энцефалопатиянинг морфологик белгилари ҳисобланади. Энг кучли патоморфологик ўзгаришлар нейроглиаларда аниқланди. Нейронлар цитоплазмасидаги тигроид модда яна ҳам камайганлиги, айрим нейронларда батомом йўқолди аниқланди.

Шундай қилиб, НСО ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан ауто-АТлар кўрсаткичларини аниқлаш гипотиреозда ҳам мия шикастланишини эрта ташхислаш ва даво-профилактика чора-тадбирларини ўтказишда самарали натижага эришиш имконини беради. Гипотиреоз ҳолатида кузатиладиган руҳий ва когнитив бузилишларни тиреозид гормонлар баллансини мустаҳкамлашни неврологик белгиларни камаййтириши мумкин.

Шунинг учун биз гипотиреозни даволаш мақсадида тажрибанинг 21-кундан 10 кун давомида 3 мкг/кг L-тироксин билан даволадик. Даволанган гуруҳларнинг барчасида ТТГ миқдорининг 3,5 ( $P<0,001$ ) мартаба камайиши, умумий Т3 ва Т4 гормонлари миқдорининг 1,49 ва 3,12 мартаба, уларнинг эркин шаклини эса 4,9 ва 5,73 мартаба ортиши ва меъёрий кўрсаткичларга яқин келиши аниқланди. Ҳайвонларнинг тана оғирлиги ва ҳарорати ҳам меёрлашди. L-тироксин билан даволанган каламушларда НСОга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичлари қисман пасайиши кузатилди. Лекин NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC оқсилларга нисбатан қон зардобиди аутоантитаначалар миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларидан статистик ишонарли 2,79 ( $P<0,001$ ); 3,32 ( $P<0,001$ ); 4,09 ( $P<0,001$ ); 7,8 ( $P<0,001$ ) ва 3,01 ( $P<0,001$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Худди шундай ўзгаришлар нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан иммунореактивлик кўрсаткичида ҳам кузатилди. L-тироксин билан даволаниш кўпроқ Glu-R, DA-R ва GABA-Rга нисбатан аутоантитаначалар юқори миқдорини пасайтирди. Бу, бизнинг фикримизча, тироксинни нерв хужайраларига ҳимояловчи таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Лекин, Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R ларга нисбатан нисбий

иммунореактивлик меёрий кўрсаткичлардан 6,05 ( $P<0,001$ ); 2,31 ( $P<0,001$ ); 4,42 ( $P<0,001$ ); 2,95 ( $P<0,001$ ); 3,08 ( $P<0,001$ ); 3,35 ( $P<0,001$ ) ва 7,15 ( $P<0,001$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Олинган натижалар морфологик текширувларда ўз исботини топди. Жумладан, тажрибавий гипотиреозни 3 мкг/кг миқдорда L-тироксин билан коррекциялаш оқибатида бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқимасида дисциркулятор ва шиш жараёнлари нисбатан сақланиб қолганлиги, лекин нейрон ва глиал хужайраларда L-тироксин таъсирида ферментлар ва оксиллар алмашинуви фаоллиги ошганлигини ҳам ядролари, ҳам цитоплазмаси гипертрофия ва гиперхромазияга учраганлиги ва нейронларда тигроид модданинг кўпайиши тасдиқлайди.

Демак, гипотиреозни 3 мкг/кг миқдорда L-тироксин билан коррекциялаш тиреонид статусини меёрлашишига олиб келди, лекин нейроиммун реакцияларни тўлиқ бартараф эта олмади ва бу ўз исботини морфологик текширувларда топди. Бу эса когнитив бузилишларни бартараф этиш учун нейропротекторларни даво муолажаларига киритилишини талаб қилади.

Бу мақсадда биз L-тироксин билан биргаликда Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган Нейромак дори воситасини терапевтик миқдорда қўладик. Ўтказилган тадқиқотлар қоң зардобда ТТГ ва тиреонид гормонларнинг умумий ва эркин шаклига таъсир этмади. Уларнинг миқдори L-тироксин қабул қилган гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланмади. Бу эса нейропротекторнинг тиреонид статусга салбий таъсири йўқлигидан далилат беради. Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Нейромак дори воситасини қўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини L-тироксин билан даволанган ва, айниқса даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли пасайтирди. Аммо уларни тўлиқ тикланишини биз кузатмадик. Улар меёрий кўрсаткичларга яқинлашди ва тироксинни нев тизимига таъсирини кучайтирди.

Бу препаратнинг гипотиреозли ҳайвонларнинг мия тўқимасига ижобий таъсири морфологик текширувларда ҳам ўз исботини топди. Тажрибавий

гипотиреозни тироксин ва нейромак билан комбинацияланган усулда коррекцияланганда назорат гуруҳи ва тироксин билан даволанган гуруҳдан фарқли ўлароқ, бош мия ва гиппокамп тўқималарида дисциркулятор ва шиш қараёнлари стабиллашиб, камайганлиги кузатилди. Бош мия пўстлоғи ва гиппокамп тўқималарида периваскуляр ва перицеллюляр шишнинг йўқлиги, ҳам нейронлар, ҳам глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви, яъни буларнинг гипертрофия ва гиперхромазияга учраши нейропротекторнинг хужайра мембрана тузилмаларини фаоллашиши, улардаги ион ва насос тизимини яхшилаши, мембраналарни шикастловчи эркин радикалларнинг камайиши, антиоксидант тизимнинг фаоллашишидан далолат беради.

Демак, гипотиреозни даволашга нейромакни киритилиши мия тўқимасидаги структур ва функционал бузилишларни тикланишига, нейроиммун реакцияларни камайишига олиб келади.

Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан Сомазина дори воситасини 10 кун давомида терапевтик миқдорларда қўллаш қон зардобиди ТТГ миқдорини даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,29 ( $P<0,001$ ) маротаба пасайиб, меъёрий ҳамда L-тироксинни ўзи билан даволанган ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичлардан фарқланмади. Умумий, ҳамда эркин Т4 ва Т3 миқдорини меъёрий кўрсаткичларигача кўтарилишига олиб келди. Демак, бу препарат ҳам тиреоид статус кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатмайди. Шу билан бирга ҳайвонларнинг оғирлиги ва тана ҳарорати ҳам мўтадиллашди.

Гипотиреозни даволашда L-тироксин билан биргаликда Сомазина дори воситасини қўллаш NF-200, S-100, GFAP, MBP ва VGCC га нисбатан аутоантитаначалар миқдорини L-тироксин билан даволанган ва, айниқса даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли оширди. Лекин уларга нисбатан аутоантитаначалар миқдорини интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,39 ( $P<0,001$ ); 2,38 ( $P<0,001$ ); 2,37 ( $P<0,001$ ); 4,8 ( $P<0,001$ ) ва 2,40 ( $P<0,001$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Сомазина дори воситаси таъсири Нейромак дори воситасидан кўпам фарқланмади.

Шунга ўхшаш ўзгаришлар нейромедиатор рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорида ҳам кузатилди. Glu-R, DA-R, GABA-R, m-OR, Ser-R, Chol-R ва  $\beta$ -end-R ларга нисбий иммунореактивлик даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли пасайди ва L-тироксин билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан кўпам фарқланмади. Шунга айтиш жоизки, меёрий кўрсаткичларга нисбатан уларнинг миқдори 6,05 ( $P<0,001$ ); 1,68 ( $P<0,05$ ); 3,09 ( $P<0,001$ ); 2,86 ( $P<0,001$ ); 3,11 ( $P<0,001$ ); 3,15 ( $P<0,001$ ) ва 6 ( $P<0,001$ ) мартаба юқори бўлди.

Бу гуруҳда бош мия ва гиппокампи морфологик текширувлари назорат гуруҳи ва олдинги тажрибавий гуруҳларга нисбатан, бош мия ва гиппокампида кам бўлсада шиш жараёни ва хужайраларнинг дистрофик ўзгаришлари сақланиб қолганлиги кузатилди. Тўқимада шиш сақлангани билан нейронлар ва глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви, яъни буларнинг гипертрофия ва гиперхромазияга учраши соматин таъсирида хужайра мембрана тузилмаларининг мустаҳкамлашуви, уларни шикастловчи фаол радикалларнинг камайиши, нейронлар цитоплазмасида моддалар синтези, жумладан оксиллар синтези кучайганлигидан далолат беради. Олинган натижалар L-тироксин билан ушбу нейропротекторларни комбинациялашган таъсири самаралилини кўрсатди. Бизнинг фикримизча бу дори воситаларни узоқ муддатда қўллаш мақсадга мувофиқдир.

Ҳақиқатдан ҳам, бу дори воситаларнинг асосини ташкил этувчи цитиколин моддаси нейронлар мембранасида структур фосфолипидлар биосинтезини фаоллаштиради, мембраналарнинг функционал фаолиятини тиклайди, айниқса ионлар алмашинувида қатнашувчи каналлар ва нейрорецепторлар фаолиятини тиклайди [3; 1-36-б., 151; 319-324-б.]. Бу улардаги антиоксидант хусусияти билан боғлиқдир [19; 18-22-б., 37; 42-45-б.]. Шу билан бирга цитиколин мия шишини, шикастланган тўқима ҳажмини камайтиради, апоптоз механизмларига таъсир этиб, хужайралар ўлимини олдини олади [151; 319-324-б.]. Цитиколин холинергик импульслар ўтказиш йўлларини фаоллаштиради [166; 151-157-б.]. Бу дори воситалар мия фаолиятини кучайтиради, амнезия даражасини

камайтиради, мия ишемиясида кузатиладиган когнитив, сенситив ва мотор бузилишларини бартараф этади [3; 1-36-б., 64; 78-86-б.].

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари кўрсатишича ўрганилган нейротроп аутоантитаначаларнинг аутоиммун реакциялари намоён бўлиши гипотиреоз ҳолатининг нейротоксик таъсирига боғлиқ. Бу жараёнда келиб чиқувчи аутоиммун бузилишларни бош мия тўқимасида мембранодеструктив жараёнлар тарафидан муҳокама қилиш мумкин. Нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг ортиши уларни иммун тизим функциясидаги патогенетик ўзгаришлар ҳақида ва гипотиреоз оқибатида когнитив бузилишлар ҳамда нейродегенератив жараёнларда предиктор сифатида фойдаланиш мумкинлигидан далолат беради. Ушбу бузилишларни тиклаш мақсадида олинган L-тироксин, нейромак ва сомазин дори воситалари қўлланилганда эса, L-тироксин дори воситаси аутоантитаначалар юқори миқдорини қисман пасайтирди, нейромак ва сомазин дори воситалари билан бирга қўлланилганда эса яна ҳам ижобий натижа берган, лекин улар ҳам аутоантитаначалар миқдорини тўлиқ меъёрлаштирмаган. Демак, бундан хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, гипотиреозни даволашда L-тироксин билан бирга нейропротекторни ҳам қўллаш мақсадга мувофиқдир.

## ХУЛОСАЛАР

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

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

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

3. Интакт ҳайвонларда тиреоид статуси кўрсаткичлари билан HCO ҳамда нейромедиаторлар рецепторлари ўртасида турли кўринишдаги кучсиз ва ўртача боғланишлар аниқланган бўлса, гипотиреоз шароитида тиреотроп гормони билан мусбат кучли, T<sub>4</sub> ва T<sub>3</sub> миқдори билан эса ўрта ва кучли манфий боғланишлар аниқланиб, қалқонсимон без гипофункцияси мия тўқимасига салбий таъсир этиши ва уларда нейроиммун ўзгаришларни келтириб чиқаришидан далолат беради.

4. Қалқонсимон без гипофункциясида тажрибанинг муддатига боғлиқ ҳолда бош мия моддаси ва гиппокампада шиш, хужайралар дистрофияси, тигроид моддани йўқолиб бориши кузатилган бўлса, L-тироксин ва, айниқса

нейропротекторлар қўлланилганида нейродегенератив ўзгаришларни камайиши, глиал хужайраларнинг морфофункционал ҳолатининг фаоллашуви кузатилди.

1. Қалқонсимон без гипофункциясини даволашда L-тироксин ва ноотроп препаратлар Сомазина ва Нейромак қўллаш қондаги тиреоид гормонлар миқдорига салбий таъсир кўрсатмайди, ҳамда L-тироксиннинг самарадорлигини пасайтирмайди. Нейропротекторларни даво муолажаларига киритилиши L-тироксин монотерапиясига нисбатан бош миёда аутоиммун жараёнларни сусайишига, структур-функционал ўзгаришларни камайишига олиб келди. Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган нейропротектор Нейромак, ҳорижда келтириладиган Сомазина препаратидан самарадорлиги бўйича фарқланмайди.

## ҚЎЛЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ

1. Аликенова Л.З., Еспенбетова М.Ж., Амренова К.Ш., С.Б. Амангельдинова С.Б. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы. //Наука и Здравоохранение. - 2015.- №1.- С.13-21.
2. Андреева А.С., Воложанина М.А., Раимов С.А., Стяжкина С.Н. Заболевания щитовидной железы. // Интернаука. - 2020. №44(173)-С.32-34.
3. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов эффекторов. // медицина неотложных состояний.-2016. №1(72). - С.46-50.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство.— М.:МИА, 2008. — С. 10-17.
5. Баранова Г.А. Особенности хронической недостаточности мозгового кровообращения при гипотиреозе // Автореф.дисс...к.м.н.- М., 2011.- 3-16 с.
6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). // Consilium Medicum.- 2016.- №4.- С.57-61.
7. Бизунок Т.А., Бизунок Н.А. Роль нейромедиаторов в регуляции функции щитовидной железы // Вестник Российской академии медицинских наук .- 2006.- №4.- С.2-5.
8. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневская Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс». // Известия Оренбургского аграрного университета. Биологические науки.- 2016.- №2(58).- С.177-180.
9. Бодиенкова Г.М., Алексеев Р.Ю., Боклаженко Е.В. Особенности формирования нарушений иммунного ответа при хроническим воздействием винилхлорида на организм. // Медицина труда и промышленная экология.- 2013.- №3.- С.21-27.
10. Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И. и др. Антитела к нейромедиаторам – нейроиммунные маркеры в персонализированной



- профилактике болезней зависимости // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2017.- Т.61(3).- Р.31-37.
11. Виноградов С.Ю., Погорелова Ю.В. Серотонин и его участие в регуляции функции щитовидной железы // Успехи современной биологии. - 1984.- Т.98(2).- С.206-218.
12. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротективные средства. // Экспер. и клин. фармакол.- 2007.- Т.70, №4.- С.44-58.
13. Гринцов А.Г., Ахрамеев В.Б., Матийцев а.Б., Христупенко А.А., Куницкий Ю.Л. Внутриполостное введение метотрексата в комплексной терапии простых кист щитовидной железы. // Таврический медико-биологический вестник. 2020.- Т. 23, № 2. – С.59-63.
14. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы // Вестник ВГМУ.- 2018.- Т.17, №3.- С.7-15.
15. Григорова И.А., Товажнянская Е.Л. Патогенетические аспекты формирования неврологических осложнений первичного гипотиреоза // Нові стратегії в неврології: XI Міжнар. конф.- Судак, 2009.- С.338–343.
16. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз.- Нова Книга, 2015. 315- 329с.
17. Дегтярев В.П., Перцов С.С. Общая физиология нервной системы. // Нейрофизиология.- М., 2018.- С.74-95.
18. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы.- М.: Медицина, 2000. 200-225с.
19. Доровских В.А. и др. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2017.- Т.80(4).- С.18-22.
20. Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации. // Вестник ВГМУ.- 2015.- Т.14(№1).- С.18-25.

21. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2011. - Т.9, №3. - С.31-48.
22. Иванов К.П. Гипоксия мозга и роль активных форм кислорода и недостатка энергии в дегенерации нейронов // Успехи физиологических наук. - 2012. - Т.43, №1. - С.95-110.
23. Исаева Т.Ш. Патология щитовидной железы. / Наука сегодня: вызовы и решения. Материалы международной научно-практической конференции. Научный центр «Диспут». Изд-во: ООО «Маркер», 2016. - С.12-15.
24. Калинин А.П., Котов С.В., И. Г. Рудакова. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях : руководство для врачей. - Москва : Мед. информ. агентство, 2009. 120-165с
25. Камиллов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., Кузнецова Е.В., Максюттов Р.Р. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс. // Биомедицина. - 2018. - №1. - С.59-70.
26. Камиллов Ф.Х., Козлов В.Н., Ганиев Т.И., Юнусов Р.Р. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм костной ткани и минеральный обмен. // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т.98(6). - С.971-975.
27. Козлов В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте. // Сибирский медицинский журнал. - 2006. - №5. - С.27-30.
28. Коржевский Д.Е. Иммуногистохимическое исследование головного мозга. - СПб.: Учебник. - 2016. - С.86-110.
29. Левченкова О.С., Новицов В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2012. - Т.10, №3. - С.3-12.
30. Лукша Л.С., Багель И.М., Лобанок Л.М. Сократительные и эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты при гипертиреозе. // Проблемы эндокринологии. - 2000. - №6. - С.38-41.

31. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы // Вестник РАМН.- 2013.- №6.- С.49-55.
32. Макар Р.Д., Сандурська М.В. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти кризів призму часу // Міжнарод. ендокринологіч. журн.- 2009.- №1(19).- С.124-131.
33. Максютов Р.Р., Байматов В.Н., Пономарева Л.Ф., Козлов В.Н. Изучение тиреоидного статуса крыс при коррекции нарушений, индуцированных экспериментальным гипотиреозом. // РВЖ.- 2013.- Т. СХХ(3).- С.36-39.
34. Намазова Л.С., Широкова И.В. Профилактика йододефицитных заболеваний // Педиатрическая фармакология.- 2008.- №2.- С.108-111.
35. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. // Поликлиника.- 2014.- № 2-1.- С.7-11.
36. Паньків В.І. Особливості перебігу гіпотиреозу у по-єднанні з ішемічною хворобою серця // Практична ангіологія.- 2009.- №9-10(28-29).- С.52-56.
37. Переверзев Д.И. и др. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- Т.9(5).- С.42-45.
38. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.- 2016.- №1(4).- С.46-49.
39. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) // Вестник Санкт-Петербургского университета – М.: Миклош, 2010.– 45-69 с.
40. Полетаев А.Б., Алферова В.В., Абросимова А.А. и др. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы // Нейроиммунология.– 2003.– №1.– С.11-17.
41. Прохорова А.В. Постравматическая эпилепсия у детей: особенности патогенеза варианты клинического течения, терапевтические подходы. // Дисс... д.м.н. – Ташкент, 2011.– С.206-214.

42. Путилина М.В. Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т.117(10). - С.122-130.
43. Расулова М.Т., Нишантаев М.К., Юлдашев Н.М. Функционально-метаболическое состояние монооксигеназной системы печени при экспериментальном гипотиреозе. // НамДУ Илмий ахборотномаси. - 2019. - Т.7. - Б.73-78.
44. Рахимбаева Г.С., Рахимбердиев Ш.Р., Абдукодилов У.Т. Основные неврологические нарушения при гипотиреозе. // Новый день в медицине. - 2019. - №2(26). - С.37-41.
45. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. - 2014. - №5-6. - С.111-116.
46. Родионова Т.И., Самитян В.В. Роль гормонов щитовидной железы в регуляции обменных процессов миокарда // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т.5(1). - С.123-127.
47. Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И. Неврологическая симптоматика при гипотиреозе // Научное сообщество студентов: междисциплинарные исследования: сб. ст. по мат. XXVII междунар. студ. науч.-практ. конф. № 16(27). URL: [https://sibac.info/archive/meghdis/16\(27\)](https://sibac.info/archive/meghdis/16(27)).
48. Ром-Бугославская Е.С. Гистамин и щитовидная железа. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1984. - №6. - С.79-82.
49. Рыткова Н.С. Маркеры нарушений нервной системы // Каталог. - 2007. - С.72-84.
50. Сапронов Н.С., Масалова О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакол. биол. наркол. - 2007. - Т.7(2). - С.1533-1541.
51. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг. - С.Пб.: Лань, 2002. - 55-78 с.

- 52.Товажнинская Е.Л. Неврологические осложнения первичного гипотиреоза различного генеза // Международный медицинский журнал.- 2013.- №1.- С.15-19.
- 53.Трошина Е.А. Алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза // Фарматека.- 2008.- №12.- С.68-70.
- 54.Токешева А.М., Назарова А.Р., Кайралинов Д.М. Оценка клинического течения первичного гипотиреоза // В сборнике : ПОТЕНЦИАЛ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Нефтекамск, 2020.- С.535-540.
- 55.Ульянцев Ю.Ю., Лосева О.К., Жиангерова О.В. Аутоантитела к белкам нервной системы у больных нейросифилисом // Сборник статей молодых специалистов департамента здравоохранения города Москвы.- 2014.- №3.- С.6-10.
- 56.Феськова А.А. Особенности нарушения обмена липидов при субклинической гипофункции щитовидной железы // Евразийский союз ученых.-2015.№ 4-7(13).- С. 97-100.
- 57.Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Эффекты тиреоидных гормонов в центральной нервной системе. // В кн. Основы нейроэндокринологии. Под ред. В.Г. Шаляпина, П.Д. Шабанова. С.Пб.: Элби-СПб, 2005.- С.204-249.
- 58.Хамаева Н.А. Влияние «тиреотона» на энергетические процессы в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе. // Дисс...к.м.н.- 2018.- С.7-11.
- 59.Камилов Ф.Х., Козлов В.Н., Ганиев Т.И., Юнусов Р.Р. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм костной ткани и минеральный обмен. // Казанский медицинский журнал.- 2017.Т.98, №6.- С.971-975.
- 60.Хачатрян Т.С.. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. // Биологический журнал Армении.- 2013.- Т.1(65).- С.89-92.

61. Шарипова Е.М., Сална Э.В., Дзингаре М.Я. и др. Исследование влияния милдроната и его производных на уровень тиреоидных гормонов и некоторые показатели липидного и углеводного обмена у гипер- и гипотиреоидных крыс. // Биомедицинская химия. - 2007. - Т.53(6). - С.672-682.
62. Ширинова Ф.А. Система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в структурах головного мозга при изменении функции щитовидной железы и воздействии паров бензола. // Дисс... д.м.н. – Баку, 1984. – С.92-110.
63. Эркенева Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - №1(130). - С.197-199.
64. Янишевский С.Н. и др. Современные стратегии защиты при гипоксическом ишемическом повреждении головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. - 2017. - Т.12, №2. - С.78- 86.
65. Aidong Y., Ralph A.N. Specialized roles of neurofilament proteins in synapses: Relevance to neuropsychiatric disorders // Brain Research Bulletin. – 2016. – Vol.126. – P.334-346. [www.elsevier.com/locate/brainresbull](http://www.elsevier.com/locate/brainresbull).
66. Alexandre Luz de Castro, Rafael Oliveira Fernandes, Vanessa D. Ortiz et al. Thyroid hormones decrease the proinflammatory TLR4/NF-kb pathway and improve functional parameters of the left ventricle of infarcted rats. // Molecular and Cellular Endocrinology. - 2018. - Vol.461. - С.132-142.
67. Alkemade A., Friesema E.C., Unmehopa U.A. et al. Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feed back in the human hypothalamus. // J Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol.90. - P.4322–4334.
68. Ana Paula Zanatta, Renata Gonçalves, Leila Zanatta et al. New ionic targets of 3,3',5'-triiodothyronine at the plasma membrane of rat Sertoli cells. // BBA. - Biomembranes. - 2019. - Vol.1861. - P.748–759.
69. Arendt T., Brockner M.K., Lange M. Changes in Acetylcholinesterase and Butyrylcho-linesterase in Alzheimer's Disease Resemble Embryonic development—a Study of Molecular Forms, 211992 381–396.

70. Asma Mahmoudi, Hèla Ghorbel, Ines Feki, Zouhaier Bouallagui, Fadhel Guermazi, Lobna Ayadi, Sami Sayadi. Oleuropein and hydroxytyrosol protect rats' pups against bisphenol A induced hypothyroidism. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*.- 2018.- Vol.103.- P.1115–1126.
71. Atack J.R., Perry E.K., Bonham J.R., Candy J.M., Perry R.H. Molecular forms of acetyl-cholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. // *J. Neurochem*.- 1986.- Vol.47.- P.263–277.
72. Auso E., Lavado-Autric R., Cuevas E. et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. // *Endocrinology*.- 2004.- Vol.145.- P.4037–4047.
73. Babu S., Sinha R.A., Mohan V. et al. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. // *Experimental Neurology*.- 2011.- Vol.228.- P.91–98. doi:10.1016/j.expneurol.2010.12.012.
74. Barbara K. Stepien, Wieland B. Huttner. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. // *Frontiers in Endocrinology*.- 2019.- Vol.10(209). doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
75. Bauer M.A., Heinz, Whybrow P.C. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. // *Molecular Psychiatry*.- 2002.- Vol.7.- P.140–156.
76. Benvenga S., Liquid and softgel capsules of l-thyroxine results lower serum thyrotropin levels than tablet formulations in hypothyroid patients, *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*(2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100204>
77. Bernal J., Guadano-Ferraz A., Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. // *Thyroid*.- 2003.- Vol.13.- P.1005–1012.
78. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. // *J Clin Invest*.- 2006.- Vol.116.- P.2571–2579.

79. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. // *Endocrine Reviews*. - 2002. - Vol.23(1). - P.38–89.
80. Bo Liu, Huan Yang, Fei Gao et al. Investigation of brain GABA+ in primary hypothyroidism using edited proton MR spectroscopy. // *Clin. Endocrinol.* - 2017. - Vol.86(2). - P.256–262. doi:10.1111/cen.13177.
81. Braverman L.E., Utiger R.D. *The thyroid: a Fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2013. - P.735-878.
82. Brett A.S., Gerald W.Z. Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels: Structure, Function and Dysfunction // *Neuron*. - 2014. - Vol.82. - P.24-45.
83. Buras A., Battle L., Landers E., Nguyen T., Vasudevan N. Thyroid hormones regulate anxiety in the male mouse. // *Horm. Behav.* - 2014. - Vol.65. - P.88–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.11.008>.
84. Calvo R.M., Jauniaux E., Gulbis B., Asuncion M. et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2002. - Vol.87. - P.1768–1777.
85. Carageorgiou H., Pantos C., Zarros A. et al. Changes in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)- and Mg<sup>2+</sup>-ATPase activities in the brain of hyper- and hypothyroid adult rats. // *Metab. Brain Dis.* - 2005. - Vol.20. - P.129–139. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-005-4150-x>
86. Cattani D., Goulart P.B., de Liz Oliveira Cavalli V.L. et al. Congenital hypothyroidism alters the oxidative status, enzyme activities and morphological parameters in the hippocampus of developing rats. // *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2013. - Vol.375. - P.14–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.05.001>.
87. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. // *Endocrine Reviews*. - 2010. - Vol.31(2). - P.139–170.
88. Chris J.H., Ning Ch., Finn Sellebjerg, Sorensen P.S. et al. Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis:



- a role in regulating cytokine responses to MBP // *Immunology*.- 2008.- Vol.128.- P.451-461.
89. Crantz F.R., Silva J.E., Larsen P.R. An analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. // *Endocrinology*.- 1982.- Vol.110(2).- P.367-375.
90. Darvesh S., Hopkins D.A. Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus. // *J. Comp. Neurol.* - 2003.- Vol.463.- P.25-43. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.1075F>.
91. de Escobar G.M., Obregon M.J., del Rey F.E. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2004.- Vol.18.- P.225-248.
92. Dey M., Michalkiewicz M., Huffman L.J., Hedge G.A. Thyroidal vascular responsiveness to parasympathetic stimulation is increased in hyperthyroidism. // *Am. J. Physiol.*- 1993.- Vol.264(3 Pt. 1).- P.398-402.
93. Doa M.H., Paul D.P., Geoffrey E.B. et al. Biophenols of mints: Antioxidant, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and histone deacetylase inhibition activities targeting Alzheimer's disease treatment // *Journal of Functional Foods*.- 2017.- Vol.33.- P.345-362.
94. Domingues J.T., Wajima C.S., Cesconetto P.A. et al. Experimentally-induced maternal hypothyroidism alters enzyme activities and the sensorimotor cortex of the offspring rats. // *Molecular and Cellular Endocrinology*.- 2018.- Vol.478.- P.62-76. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.07.008>.
95. Duncan-Bassett J.H. Thyroid hormone action: genomic and non-genomic effects // *Endocrinol. Abstr.*- 2011.- Vol.25.- P.6-10.
96. Dupre S.M., Guissouma H., Flamant F. et al. Both thyroid hormone receptor (TR)beta 1 and TR beta 2 isoforms contribute to the regulation of hypo-thalamic thyrotropin-releasing hormone. // *Endocrinology*.- 2004.- Vol.145.- P.2337-2345.
97. Edênia Cunha Menezes, Patrícia Rabelo Santos, Tiago Costa Goes et al. Effects of a rat model of gestational hypothyroidism on fore brain dopaminergic, GABAergic

- and serotonergic systems and related behaviors. // *Behavioural Brain Research*.- 2019.- Vol.366.- P.77–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.027>.
98. Elnaz Khordad, Fatemeh Alipour, Farimah Beheshti et al. Vitamin C prevents hypothyroidism associated neuronal damage in the hippocampus of neonatal and juvenile rats: A stereological study. // *Journal of Chemical Neuroanatomy*.- 2018.- Vol.93.- P.48–56.
99. Escobar G.M., Obregon M.J., del Rey F.E. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.- 2004.- Vol.18.- P.225–248.
100. Fliers E., Alkemade A., Wiersinga W.M., Swaab D.F. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. // *Prog Brain Res*.- 2006.- Vol.153.- P.189–207.
101. Freitas B.C.G., Gereben B., Castillo M. et al. Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells. // *Journal of Clinical Investigation*.- 2010.- Vol.120(6).- P.2206–2217.
102. Garza R., Dussault J.H., Puymirat J. // *Brain Res*.- 1988.- Vol.471.- P.287–297.
103. Gereben B., Bartha T., Tu H.M., Harney J.W., Rudas P., Larsen P.R. Cloning and expression of the chicken type 2 iodothyronine 5'-deiodinase. // *Journal of Biological Chemistry*.- 1999.- Vol.274(20).- P.13768–13776.
104. Gershon M.D., Belshaw B.E., Nunez E.A. Biochemical, histo-chemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, para-follicular and follicular cells during development in the dog. // *Am. J. Anat*.- 2005.- Vol.132(1).- P.5–19.
105. Gilbert M.E., Goodman J.H., Gomez J., Johnstone A.F.M., Ramos R.L. Adult hippocampal neurogenesis is impaired by transient and moderate developmental thyroid hormone disruption. // *NeuroToxicology*.- 2017.- Vol.59.- P.9–21.
106. Göbela Anna, Martin Göttlich, Marcus Heldmann, René Georgesc et al. Experimentally induced subclinical hypothyroidism causes decreased functional connectivity of the cuneus: A resting state fMRI study. // *Psychoneuroendocrinology*.- 2019.- Vol.102.- P.158–163.

107. Greenberg J.H., Reivich M., Gordon J.T., Schoenhoff M.B., Patlak C.S., Dratman M.B. Imaging triiodothyronine binding kinetics in rat brain: a model for studies in human subjects. // *Synapse*.- 2006.- Vol.60(3).- P.212-222.
108. Groeneweg S, Edward W. Visser, Theo J. Visser, Scientist Best Practice. Research Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. // *Clinical Endocrinology & Metabolism*.- 2017.- Vol.31.- P.241-253.
109. Guadagno-Ferraz A., Obregon M.J., Germain D.L.S., Bernal J. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.- 1997.- Vol.94(19).- P.10391-10396.
110. Gur E., Lifschytz T., Lerer B., Newman M.E. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT(1) autoreceptor activity in rat cortex. // *Eur. J. Pharmacol.*- 2002.- Vol.457(1).- P.37-43.
111. Haas M.J., Mreyoud A., Fishman M., Mooradian A.D. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. // *Neurosci. Lett.*- 2004.- Vol.365(1).- P.14-18.
112. Hagenbuch B. Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*- 2007.- Vol.21.- P.209-221.
113. Halef Okan Dogan, Mehmet Eray Alcigi. The Protective effect of P7C3 against DNA and neuron damage in rat pups with congenital hypothyroidism. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*.- 2018.- Vol.99.- P.499-503.
114. Havekes R., Abel T., Van der Zee E.A. The cholinergic system and neostriatal memory functions. // *Behav. Brain Res.*- 2011.- Vol.221.- P.412-423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.047>.
115. Heal D.J., Smith S.L. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and its influence on the actions of repeated electroconvulsive shock. // *Neuropharmacol.*- 1998.- Vol.27.- P.1239-1248.
116. Hebatallah Hussein Atteia, Manar Hamed Arafa, Kousalya Prabakar. Selenium nanoparticles prevents lead acetate-induced hypothyroidism and oxidative damage

- of thyroid tissues in male rats through modulation of selenoenzymes and suppression of miR-224. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*.- 2018.- Vol.99.- P.486–491.
117. Hermenegildo C., Medina P., Peiro M. et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2002.- Vol.87(12).- P.5636-5640.
118. Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.- 2007.- Vol.21.- P.265–276.
119. Heuer H., Mason C.A. Thyroid Hormone Induces Cerebellar Purkinje Cell Dendritic Development via the Thyroid Hormone Receptor // *The Journal of Neuroscience*.- 2003.- Vol.23(33):- P.10604–10612. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-33-10604.2003.
120. Ina Lehmphul, Carolin S. Hoefig, Josef Köhrle. 3-Iodothyronamine reduces insulin secretion in vitro via a mitochondrial mechanism. // *Molecular and Cellular Endocrinology*.- 2018.- Vol.460.- P.219-228.
121. Janaina Sena de Souza, Rodrigo Rodrigues da Conceição, Kelen Carneiro Oliveira et al. The hypothyroid brain. // *Receptor Clin Invest*.- 2016.- Vol.3.- P.1408. doi: 10.14800/rci.1408.
122. Jing Dong, Zhangzhao Cong, Mingdan You et al. Effects of perinatal di (2-ethylhexyl) phthalate exposure on thyroid function in rat offspring. // *Environmental Toxicology and Pharmacology*.- 2019.- Vol.67.- P.53–60.
123. Joanna L., Norbert Weiss. Glycosylation of voltage-gated calcium channels in health and disease // *Biochimica et Biophysica Acta*.- 2017.- Vol.1859.- P.662-668.
124. Jorge M., Maria P., Antoni P. et al. TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment // *Brain, Behavior, and Immunity*.- 2015.- Vol.45.- P.233–244.

125. Juliana Tonietto Domingues, Carolinne Sayury Wajima, Patricia Acordi Cesconetto et al. Experimentally-induced maternal hypothyroidism alters enzyme activities and the sensorimotor cortex of the offspring rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*.- 2018.- Vol.478.- P.62-76. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.07.008>.
126. Juliana Tonietto Domingues, Daiane Cattani, Patricia Acordi Cesconetto et al. Reverse T3 interacts with avb3 integrin receptor and restores enzyme activities in the hippocampus of hypothyroid developing rats: Insight on signaling mechanisms. // *Molecular and Cellular Endocrinology*.- 2018.- Vol.470.- P.281-294.
127. Kerry J. Welsh, Steven J Soldin. How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? // *Eur J Endocrinol*.- 2016.- Vol.175(6).- P.255-263. doi:10.1530/EJE-16-0193.
128. Koohestani M. Brown, Meisami E. Differential effects of developmental hypo- and hyperthyroidism on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the spinal cord of developing postnatal rat pups. // *Int. J. Dev. Neurosci*.- 2012.- Vol.30.- P.570-577, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.07.006>;
129. Larisch R., Kley K., Nikolaus S. et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. // *Horm. Metab. Res*.- 2004.- Vol.36(9).- P.650-653.
130. Laura-Adela Harsan, Je ro me Steibel, Anita Zaremba et al. Recovery from Chronic Demyelination by Thyroid Hormone Therapy: Myelinogenesis Induction and Assessment by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. // *The Journal of Neuroscience*.- 2008.- Vol.28(52).- P.14189-14201. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4453-08.2008,
131. Lebsir Dalila, Julien Guemri, Dimitri Kereselidze et al. Repeated potassium iodide exposure during pregnancy impairs progeny's brain development. // *Neuroscience*.- 2019.- Vol.406.- P.606-616.
132. Lee E., Kim, S., Chung H, Park Ch. Dopamine neuron induction and the neuroprotective effects of thyroid hormone derivatives. // *Scientific Reports*.- 2019.- Vol.9.- 136-159. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49876-6>.

133. Lychkova A.E. Serotonergic nervous system: gradients of neural influences in normal and pathological. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*-Experimental and Clinical Gastroenterology.-2003.- Vol.6.- P.114-120.
134. Liu B., Yang H., Gao F. et al. Investigation of brain GABA+ in primary hypothyroidism using edited proton MR spectroscopy. // *Clin Endocrinol (Oxf)*.- 2017.- Vol.86(2).- P.256–262. doi:10.1111/cen.13177.
135. López-Fontana C.M., Pennacchio G., Zyla L.E. et al. Effects of hypothyroidism on the mesenteric and omental adipose tissue in rats. // *Molecular and Cellular Endocrinology*.- 2019.- Vol.490.- P.88–99.
136. Maayan M.L., Volpert E.M., Debons A.F. Neurotransmitter regulation of thyroid activity. // *Endocr. Res.*- 1987.- Vol.13(2).- P.199–212.
137. Mahboubeh Ghanbari, Asghar Ghasemi. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. // *Life Sciences*.- 2017.- Vol.187.- P.1–8.
138. Mahtab Roohi-Azizi, Anahita Torkaman-Boutorabi, Shahin Akhondzadeh et al. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. // *Physiology & Behavior*.- 2018.- Vol.195.- P.151–157. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.08.002>.
139. Manuel Penin, Cristina Trigo, Yolanda López, María Barragans. Treatment of subclinical hypothyroidism in pregnancy using fixed thyroxine daily doses of 75 g. // *Endocrinol Nutr*.- 2014.- Vol.61(7).- P.347-350.
140. Manzano J., Bernal J., Morte B. Influence of thyroid hormones on maturation of rat cerebellar astrocytes. // *International Journal of Developmental Neuroscience*.- 2007.- Vol.25(3).- P.171–179.
141. Marina O. Fernández, Nadia S. Bourguignon, Paula Arocena, Matias Rosa, Carlos Libertun, Victoria Lux-Lantos. Neonatal exposure to bisphenol A alters the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in female rats. // *Toxicology Letters*.- 2018.- Vol.285.- P.81–86.
142. Massulie J., Pezzementi L., Bon E., Krejci E., Vallette F.-M. Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases. // *Prog. Neurobiol*.- 1993.- Vol.41.- P. [http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082\(93\)90040-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082(93)90040-Y).

143. Menezes E.C., Santos P.R., Goes T et al. Effects of a rat model of gestational hypothyroidism on forebrain dopaminergic, GABAergic and serotonergic systems and related behaviors. // *Behavioural Brain Research*.- 2019.- Vol.366.- P.77–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.027>.
144. Michalkiewicz M., Dey M., Huffman L., Hedge G.A. The neuropeptides, VIP and NPY, that are present in the thyroid nerves are not released into the thyroid vein. // *Thyroid*.- 1998.- Vol.8(11).- P.1071–1077.
145. Mohacsik P., Zeold A., Bianco A.C., Gereben B. Thyroid Hormone and the Neuroglia: Both Source and Target. // *Journal of Thyroid Research*.- 2011.- Vol. 21.- P.5718-5734. doi:10.4061/2011/215718.
146. Mohamed D.A., Ahmed S.M. Donepezil Improves Histological and Biochemical Changes in the Hippocampus of Adult Hypothyroid Male Rats. // *EJH* copyright.- 2018.- Vol.41(4).- P.445-458. DOI: 10.21608 / ejh.2018.3807.1008.
147. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. // *Eur J Endocrinol*.- 2004.- Vol.151, Suppl. 3.- P.25–37.
148. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. // *Physiol Rev*.- 2014.- Vol.94.- P.355-382.
149. Munoz-Cruzado Poce M.J., Garcia Navas A.J., Moreno Gomez M.L. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. // *Aten. Primaria*.- 2000.- Vol.26(3).- P.176–179.
150. Nadine Correia Santos, Patricio Costa, Dina Ruano et al. Revisiting Thyroid Hormones in Schizophrenia. // *Journal of Thyroid Research*.- 2012.- Vol. Article ID 569147, 13-15 pages, doi:10.1155/2012/569147.
151. Nakazaki E., Yabuki Y., Izumi H. et al. Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia. // *Journal of Pharmacological Sciences*.- 2019.- Vol.139.- P.319-324. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.02.003>.

152. Nebuchennykh M., Løseth S., Mellgren S.I. Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. // *Eur J Neurol.*- 2010.- Vol.17(1).- P.67-72.
153. Nielsen J.B., Haschemeyer A.E. Phenylalanyl-tRNAsynthetases of rat liver: differential effects of thyroid hormone // *Biochemistry.*- 1976.- Vol.15(2).-P.348-355.
154. Noda M., Mori Y., Yoshioka Y. Sex- and Age-Dependent Effects of Thyroid Hormone on Glial Morphology and Function. // *Opera Med Physiol.*- 2016.- Vol.2(2).- P.164-171.
155. Nunez J., Celi F.S., Ng L., Forrest D. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. // *Molecular and Cellular Endocrinology.*- 2008.- Vol.287(1-2).- P.1-12.
156. O'hare E., Kim E.-M., Page D., Reid R. Effects of thyroxine treatment on histology and behavior using the methimazole model of congenital hypothyroidism in the rat. // *Neuroscience.*- 2015.- Vol.285.- P.128-138.
157. Paweł Paśko, Mirosław Krośniak, Ewelina Prochownik et al. Effect of broccoli sprouts on thyroid function, haematological, biochemical and immunological parameters in rats with thyroid imbalance. // *Biomedicine & Pharmacotherapy.*- 2018.- Vol.97.- P.82-90.
158. Pietrzyk Z., Michalkiewicz M., Huffman L.J., Hedge G.A. Vaso-active intestinal peptide enhances thyroidal iodide uptake during dietary iodine deficiency. // *Endocr. Res.*- 1992.- Vol.18(3).- P.213-228.
159. Pi-Lien Hung, Chao-Ching Huang, Hsiu-Mei Huang et al. Thyroxin Treatment Protects Against White Matter Injury in The Immature Brain via Brain-Derived Neurotrophic Factor. // *Stroke.*- 2013.- Vol.44.- P.2275-2283. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001552.]
160. Rack S.K., Makela E.H. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge. // *Ann. Pharmacother.*- 2000.- Vol.34(10).- P.1142-1145.



161. Rafael Santana-Miranda, Chiharu Murata, Oliveira Bruni et al. Cyclic alternating pattern in infants with congenital hypothyroidism. // *Brain & Development*. - 2019. - Vol.41. - P.66–71.
162. Riikka S.K. Takala, Jussi P. Posti, Hilikka Runtti et al. Outcome Predictors of Traumatic Brain Injury. // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol.87. – P.8–20.
163. Rivas M., Naranjo J. R. Thyroid hormones, learning and memory. *Genes. // Brain and Behavior.* - 2007. - Vol.6. - P.40–44.
164. Robert Krysiak, Witold Szkróbka, Bogusław Okopien. The effect of L-thyroxine treatment on sexual function and depressive symptoms in men with autoimmune hypothyroidism. // *Pharmacological Reports.* - 2017. - Vol.69. - P.432–437.
165. Roberts L.M., Woodford K., Zhou M. et al. Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8 (SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier. // *Endocrinology.* - 2008. - Vol.149(12). - P.6251–6261.
166. Roohi-Azizi M., Torkaman-Boutorabi A., Akhondzadeh Sh. et al. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. // *Physiology & Behavior.* - 2018. - Vol.195. - P.151–157. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.08.002>.
167. Ruel J., Dussault J.H. // *Brain Res.* - 1985. - Vol.353. - P.83–88.
168. Sabrina Garastoa, Alberto Montesantob, Andrea Corsonello et al. Thyroid hormones in extreme longevity. // *Mechanisms of Ageing and Development.* - 2017. - Vol.165. - P.98–106.
169. Salvatore Benavenga, Giovanni Capodicasa, Sarah Perelli, Roberto Vita. Support for the upregulation of serum thyrotropin by estrogens coming from the increased requirement of levothyroxine in one gynecomastic patient with excess of thyroxine-binding globulin secondary to exposure to exogenous estrogens. // *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports.* - 2018. - Vol.10. - P.21–24.
170. Salvatore Benavenga, Marianne Klose, Roberto Vita, Ulla Feldt-Rasmussen. Less known aspects of central hypothyroidism: Part 1 – Acquired etiologies. // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* - 2018. - Vol.14. - P.25–33.

171. Samal Hakeem Kareem AL-Jaff. A negative correlation of thyroid stimulating hormone with anti\_mullerian hormone and with luteinizing hormone in polycystic ovary syndrome and/or hypothyroid women. // Middle East Fertility Society Journal.- 2018.- Vol.23.- P.388–392.
172. Santos N.C., Costa P., Ruano D. et al. Revisiting Thyroid Hormones in Schizophrenia. // Journal of Thyroid Research.- 2012.- Vol.56.- P.9147-9162. doi:10.1155/2012/569147.
173. Satish Babu, Rohit Anthony Sinha, Vishwa Mohan et al. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. // Experimental Neurology.- 2011.- Vol.228.- P.91–98. doi:10.1016/j.expneurol.2010.12.012.
174. Sawin S., P. Brodish, C.S. Carter, M.E. Stanton, C. Lau, Development of cholinergic neurons in rat brain regions: dose-dependent effects of propylthiouracil-induced hypothyroidism. // Neurotoxicol. Teratol.- 1998.- Vol.20.- P.627–635.
175. Takala R.S.K, Posti J.P., Runtti H. et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminale-Hydrolase-L1 as Outcome Predictors of Traumatic Brain Injury // World Neurosurg.- 2016.- Vol.87.- P.8–20.
176. Tandeter H., Fraenkel M. Hypothesis: Persistently normal TSH levels may be used to recognize patients with transient forms of hypothyroidism and to suggest treatment withdrawal. // Medical Hypotheses.- 2018.- Vol.116.- P.122–123.
177. Trajkovic M., Visser T.J., Mittag J., Horn S. et al. Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8. // J Clin Invest.- 2007.- Vol.117.- P.627–635.
178. Tse J. et al. Effect of triiodothyronine pretreatment on beta-adrenergic responses in stunned cardiac myocytes // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.- 2003.- Vol.17(4).- P.486–490.
179. Tu H.M., Legradi G., Bartha T. et al. Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. // Endocrinology.- 1997.- Vol.138.- P.3359–3368.

180. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H.S., Lightman S.L. Hypothalamic Nitric Oxide Synthase gene expression is regulated by thyroid hormones. // *Endocrinology*.- 1995.- Vol.136(10).- P.4182-4187.
181. Vasilopoulou C.G., Constantinou C., Giannakopoulou D. et al. Effect of adult onset hypothyroidism on behavioral parameters and acetylcholinesterase isoforms activity in specific brain regions of male mice. // *Physiology & Behavior*.- 2016.- Vol.164.- P.284-291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.06.016>.
182. Visser W.E., Friesema E.C., Jansen J., Visser T.J. Thyroid hormone transport by monocarboxylate transporters. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.- 2007.- Vol.21.- P.223-236.
183. Williams G.R. Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. // *Journal of Neuroendocrinology*.- 2008.- Vol.20.- P.784-794. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x
184. Young J.B., Burgi-Saville M.E., Burgi U., Landsberg L. Sympathetic nervous system activity in rat thyroid: potential role in goitrogenesis. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*.- 2005.- Vol.288.- P.861-867.
185. Żaneta Broniowska, Joanna Ślusarczyk, Beata Starek-Świechowicz et al. The effect of dermal benzophenone-2 administration on immune system activity, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and hematological parameters in male Wistar rats. // *Toxicology*.- 2018.- Vol.402-403 (2018) 1-8.

## ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР РЎЙХАТИ

- 5-HT – серотонин  
AChE – ацетилхолинэстераза  
ChAT – холинацетилтрансфераза  
Chol-R – ацетилхолин рецептори  
D2 – 5-деодиназанинг 2 тури  
D3 – 5-деодиназанинг 3 тури  
DA-R – дофамин рецептори  
GABA – гамма аминомой кислотаси  
GABA-R – гамма аминомой кислотаси рецептори  
GFAP – астроцитлар цитоскелет системасининг оралиқ филаментларини ҳосил қилувчи миянинг специфик глиал фибриляр кислотали оқсили  
Glu-R – глутамат рецептори  
HSP-70 – иссиқлик караҳтлиги оқсили  
LAT - L-турдаги аминокислоталарни ташувчилари  
MBP – аксонларнинг миелинли қобикларининг асосий оқсили  
MCT - монокарбоксилат ташувчилари  
m-OR – опиат рецепторлари  
NF-200 – аксонларнинг специфик оқсили  
NMDA – N-метил D-аспапгат  
NO – азот оксиди  
NPY – нейропептид Y  
NTCP - Na-таурохолат ко-транспорт полипептиди  
OATP1C1 – ташувчи  
rT3 – реверсив T3  
S100β – асосан астроцитлар цитоплазмасида жойлашган нерв системаси учун юқори специфик бўлган Ca<sup>2+</sup> боғловчи оқсил  
Ser-R – серотонин рецептори  
T3 – L-3,3,5-трийодтиронин  
THRA – тироксинни α-рецепторларни кодловчи генлар

THRB - тироксинни  $\beta$ -рецепторларини кодловчи генлар

TRH - тиреотропин-релизинг гормон

VGCC – потенциалга боғлиқ кальций каналлари

VIP – вазоактив ичак пептиди

$\beta$ -end-R –  $\beta$ -эндорфин рецептори

aAT – аутоантитаначалар

AMPA – глутамат рецептори

AMPA – глутамат рецептори

АТФ – аденозинучфосфат

ГДК – глутаматдекарбоксилаза

ГМЦЎ – гемомикроциркулятор ўзани

ГЭТ – гематозэнцефал тўсиқ

ДОФА – диоксифенилаланин

ЖССТ – Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

ҚБ– қалқонсимон без

МҚАСЕ – мия қон айланишини сурункали етишмовчилиги

МНТ – марказий нерв тизими

НСО – нейроспецифик оксиллар

ОТМИТЛ – Олий таълим марказий илмий текшириш лабораторияси

РНК – рибонуклеин кислота

T4 – тетраiodтиронин

TR – тиреоид рецепторлари

ТГ – тиреоид гормонлар

ТТА – Тошкент тиббиёт академияси

ТТГ – тиреотроп гормони

цАМФ – циклик аденозинмонофосфат

## МУНДАРИЖА

### I БОБ. БОШ МИЯ РИВОЖЛАНИШИДА ТИРЕОИД ГОРМОНЛАРИНИНГ ЎРНИ

|  |    |
|--|----|
| §1.1. Қалқонсимон без фаолияти сусайишида неврологик ўзгаришлар.....   | 5  |
| §1.2. Бош миЯ ривожланишида тиреоид гормонларнинг аҳамияти.....  | 9  |
| §1.3. Қалқонсимон без функциясини нейромедиаторлар томонидан бошқарилиши.....  | 19 |
| §1.4. Экспериментал гипотиреозда бош миЯда нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларидаги ўзгаришлар..... | 27 |

### II БОБ. ГИПОТИРЕОЗ РИВОЖЛАНИШИДА НЕЙРОМЕДИАТОР ТИЗИМИНИНГ БУЗИЛИШИ РОЛИНИ БАҲОЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ МЕТОДОЛОГИЯСИ ВА УСУЛЛАРИ

|   |    |
|---|----|
| §2.1. Тадқиқот дизайни ва материаллар .....   | 34 |
| §2.2. Тадқиқот усуллари .....   | 35 |
| 2.2.1. Ҳайвонларда тана оғирлиги ва ҳароратини.....   | 36 |
| 2.2.2. Гормонал текширувлар.....  | 36 |
| 2.2.3. Иммунофермент таҳлил усули ёрдамида “ЭЛИ-Н-Тест” тўплами билан нейромедиатор тизимининг махсус оқсиллари аниқлаш усули ..... | 36 |
| 2.2.4. Морфологик текширувлар.....  | 38 |
| 2.2.5. Олинган натижаларни статистик таҳлил этиш .....  | 39 |

### III БОБ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗДА МАРКАЗИЙ НЕРВ ТИЗИМИДА СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР ВА УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ.....

|  |    |
|--|----|
| §3.1. Экспериментал гипотиреозда тиреоид статус ўзгаришлари ва уларни коррекциялаш.....  | 40 |
| §3.2. Экспериментал гипотиреозда нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш...47        |    |
| §3.3. Экспериментал гипотиреозда нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан аутоантитаначалар кўрсаткичларининг ўзгаришлари ва уни коррекциялаш..... | 54 |

|   |     |
|---|-----|
| §3.4. Қон зардобида тиреоид гормонлар ҳамда нейроспецифик оқсиллар ва нейромедиаторлар рецепторларига нисбатан нисбий иммунореактивлик орасидаги боғланишлар..... | 61  |
| §3.5. Гипотиреозда бош мия пўстлоғи ва гиппокампадаги морфологик ўзгаришлар.....  | 64  |
| §3.6. Гипотиреозли каламушларни L-тироксин ва нейропротекторлар билан даволаш.....  | 71  |
| <b>ХОТИМА</b> .....   | 80  |
| <b>ХУЛОСАЛАР</b> .....  | 91  |
| Қўлланилган адабиётлар рўйҳати.....   | 93  |
| Қисқартмалар рўйҳати .....  | 113 |
| Мундарижа .....   | 115 |

**Редактор:** Б. Султанов  
**Дизайнер:** Ф. Буриев.  
**Тех редактор:** Ф. Буриев

**Издательство AI № 274.15.07.2015**  
**«ILM-ZIYO-ZAKOVAT» nashriyoti**

**Босишга берилди 2022 й.**  
**Бичими 84/60 1/8/16 офсет коғози**

**Шартли 10 б/т. Адади 100 дана**  
**“BOOK MEDIA PLUS” xususiy korxonasida tayyorlandi.**  
**Manzil: Toshkent, Chilonzor tumani, Cho`pon ota ko`chasi, 6-uy.**

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYET INSTITUTI KENGASHINI  
2022 YIL «27» OKTYABRDAGI YIG'ILISHINING № 3 SONLI  
BAYONNOMASIDAN KO'CHIRMA**

**Tinglandi:** Ilmiy ishlar va innovatsiyalar bo'yicha prorektor, professor K.Z. Salaxiddinovning G.A.Mo'minovaning "Qalqonsimon bez gormonlari va miya rivojlanishi: molekulyar mexanizmlari va buzilishlarni tashxislash" nomli monografiyasi muammolar xay'atida ko'rib chiqildi va tasdiklanib chop etishga ruxsat berish to'g'risidagi ma'lumoti o'qib eshitirildi (xujjatlar ilova qilinadi).

**BAYON QILINDI:** G.A.Mo'minovaning "Qalqonsimon bez gormonlari va miya rivojlanishi: molekulyar mexanizmlari va buzilishlarni tashxislash" nomli monografiyasi to'grisida muammolar xay'at xulosasi.

**ILMIY KENGASH QAROR QILADI:**

1. G.A.Mo'minovaning "Qalqonsimon bez gormonlari va miya rivojlanishi: molekulyar mexanizmlari va buzilishlarni tashxislash" nomli monografiyasi tasdiqlansin va chop etishga ruxsat berilsin.

**INSTITUT KENGASHI  
RAISI, PROFESSOR**

**M.M.MADAZIMOV**

**INSTITUT KENGASHI  
KOTIBASI, DOTSENT**

**N.A.NASIRDINOVA**

**INSTITUT KENGASHI  
KOTIBASI, DOTSENT**

**KO'CHIRMA TO'G'RI:**

**N.A.NASIRDINOVA**





ISBN: 978-9943-8842-2-9



9 789943 884229