

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАДАМИНОВА ГЎЗАЛ ИБРАГИМОВНА**

**ОНАДАГИ ТАЖРИБАВИЙ ГИПОТИРЕОЗ ШАРОИТИДА ТУҒИЛГАН**  
**АВЛОДДА УРУҒДОННИНГ ПОСТНАТАЛ РИВОЖЛАНИШИНИ**  
**СТРУКТУР ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.02-Морфология**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Мадаминава Гўзал Ибрагимовна**

Онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда  
уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятлари..... 3

**Мадаминава Гузал Ибрагимовна**

Структурные особенности постнатального развития семенников  
потомства в условиях экспериментального гипотиреоза у матери..... 21

**Madaminova Guzal Ibragimovna**

Structural features of the postnatal development of the testes of the offspring  
in conditions of experimental hypothyroidism in the mother ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАДАМИНОВА ГЎЗАЛ ИБРАГИМОВНА**

**ОНАДАГИ ТАЖРИБАВИЙ ГИПОТИРЕОЗ ШАРОИТИДА ТУҒИЛГАН**  
**АВЛОДДА УРУҒДОННИНГ ПОСТНАТАЛ РИВОЖЛАНИШИНИ**  
**СТРУКТУР ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.02-Морфология**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib831 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Азизова Феруза Хусановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** **Орипов Фирдавс Суръатович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Рахматова Муқаддас Холтаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:** **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашининг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил:100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И.Шайхова**

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

**Д.Ш.Алимухамедов**

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

**Р.Дж.Усманов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда сўнгги йилларда инсониятнинг репродуктив саломатлиги муаммоси тобора муҳим аҳамият касб этган ҳолда тиббий-ижтимоий муаммога айланиб бормоқда. Туғилишни назорат қилиш масалаларини ҳал қилишда иккита мутлақо қарама-қарши ҳолат мавжуд: бир томондан, дунё аҳолисининг маълум бир қисми ишончли ва замонавий контрацепция воситаларига муҳтож бўлса, бошқа томондан, миллионлаб турмуш қурган жуфтликлар репродуктив функцияларнинг оғир нейроэндокрин касалликлари туфайли тиббий ёрдамга муҳтож бўлиб қолмоқда. Замонавий тиббий-биологик билимларни ривожланишининг ҳозирги ҳолати эндокринологиянинг инсон репродуктив саломатлиги муаммосига кенг кириб бориши билан боғлиқ<sup>1</sup>. Репродуктив ва эндокрин тизимлар ўртасидаги ўзаро муносабатлар бир қатор илмий-тадқиқот ишларининг натижаларида кўрсатилган. Бунда қалқонсимон безнинг репродуктив тизим билан ўзаро алоқаси муҳим аҳамиятга эга. Экспериментал тадқиқотлар натижасида қалқонсимон без гормонлари, шунингдек тиреотроп гормони жинсий безларнинг генератив ва эндокрин функцияларига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиши тасдиқланган. Турли манбалардан олинган маълумотларга кўра ҳомиладорликдаги гипотиреоз барча ҳомиладор аёлларнинг 2-2,5% да кузатилади ва у субклиник ёки манифест кўринишларда намоён бўлади. Шифокорлик амалиётида ҳомиладор аёллар гипотиреози муаммоси долзарб ҳисобланади, чунки инсон организмидаги деярли ҳар бир ҳужайранинг меъёрий ривожланиши ва фаолияти учун зарур бўлган қалқонсимон без гормонларининг етишмовчилиги оқибатида барча органлар ҳамда тизимларда жиддий ўзгаришлар келиб чиқади.

Жаҳонда оналардаги қалқонсимон без етишмовчилиги шароитида туғилган авлодда кузатиладиган салбий асоратларни олдини олишга қаратилган кенг кўламли илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда. Бу борада, оналардаги гипотиреознинг улардан туғилган авлод репродуктив тизимини постнатал ривожланишига таъсир механизминини аниқлаш, оналардаги қалқонсимон без етишмовчилиги шароитида туғилган авлоднинг постнатал ривожланишида юзага келиши мумкин бўлган репродуктив бузилишларни олдини олиш бўйича чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, репродуктив саломатлик ҳолатини издан чиқиши натижасида юзага келадиган асоратларни олдини олиш ва эрта аниқлашга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини

---

<sup>1</sup> Климов В.С., Абатурова Л.О., Любимая Д.Р. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы // Молодой ученый. - 2017. - № 14.2 (148.2). - С. 22-25.

янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...», «...репродуктив ёшдаги ва ҳомиладор аёллар, болалар учун юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, оналардаги тиреоид гормонлар етишмовчилигининг улардан олинган авлод уруғдонларини ривожланишига таъсирининг структур механизмларини очиб бериш ва шу орқали эркаклар бепуштлигини олдини олиш, эрта аниқлаш ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-216-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Яқин хорижий олимлар томонидан организмдаги гипо- ва гипертиреоз ҳолатларнинг жинсий безлар фаолиятига таъсирига бағишланган кўплаб илмий тадқиқот ишлари мавжуд (М.М.Есина, 2017; И.Л.Алимова, 2017; Ю.А.Петров, А.Е.Блесманович, 2018) ва узоқ (Mehfooz A., Wei Q. et al., 2017; Acharya N., 2011; Auharek S.A. et al., 2010, 2012; Castañeda Cortés D.C., 2020; Ibrahim A.A., Mohammed N.A. et al., 2021; Saran S. et al., 2016). Узоқ вақт давомида уруғдонларга қалқонсимон безнинг функционал ҳолатига боғлиқ бўлмаган орган сифатида қараб келинган. Қалқонсимон без дисфункциясининг репродуктив тизим фаолиятига таъсири бўйича ўтказилган клиник ва экспериментал тадқиқотларнинг хилма-хиллиги ва номувофиқлигини шу билан тушунтириш мумкин. Клиник кузатишлар қалқонсимон без дисфункциялари, айниқса, унинг гипофункционал ҳолати эркакларда уруғдонларнинг генератив ва эндокрин фаолиятига салбий таъсир этишини кўрсатади (Д.Н.Величко ва ҳаммуал., 2017; Ж.С.Спивак, В.А.Бондаренко, 2015; Т.В.Шелковникова,

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

С.А.Догадин, 2013; Krassas G.E. et al., 2008, 2010). Шу билан бирга, қалқонсимон без гормонлари етишмовчилигининг сперматогенез жараёнига таъсири характери ва механизми ноаниқ ва мунозарали бўлиб қолмоқда. Бу айниқса, эмбрионал давр ҳамда уруғдонларнинг сперматоген ва эндокрин функциялари тўлиқ шаклланадиган постнатал ривожланиш давридаги организмнинг гипотиреоз ҳолатига тегишли. Бу ўринда, онадаги гипотиреоз ҳолатининг унинг авлодларини пренатал ва постнатал ривожланиши ҳамда репродуктив тизимининг фаолиятига таъсири жуда кам ўрганилган, олинган маълумотлар турли-туман, баъзан эса бир-бирига зид характерга эга (Flood D.E. et al., 2013; Krassas G.E., 2010).

Ўзбекистонда қалқонсимон без дисфункцияларининг турли аъзоларга, жумладан асаб, юрак-қон томирлар, аёллар репродуктив тизимига таъсири борасида қатор клиник ва экспериментал тадқиқотлар олиб борилмоқда (А.А.Юнусов, 2014; Қ.Р.Тўхтаев, 2019; У.М.Миршарапов, 2022; Ф.С.Орипов, 2022; С.Блинова, 2022), бироқ, ушбу патологиянинг эркаклар жинсий безларига таъсири масаласи мунозарали бўлиб қолмоқда.

Замонавий маҳаллий ва хорижий адабиёт манбааларида гипотиреоз билан оғриган аёллардан туғилган авлод уруғдонларининг генератив ва эндокрин қисмларини постнатал даврда ривожланишининг морфофункционал ўзига хос хусусиятларини комплекс баҳолашга қаратилган маълумотлар мавжуд эмас. Эркаклар бепуштлигининг кўпайиши, ҳомиладор аёлларда гипотиреоз муаммосининг ўта муҳим эканлиги, унинг авлод репродуктив тизимини постнатал ривожланишига салбий таъсирининг структур ва функционал механизмларини ноаниқлиги ва етарли даражада ўрганилмаганлиги ушбу йўналишдаги тадқиқотларнинг долзарблиги юқори даражада эканлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Турли хил тажрибавий патологияларда иммун ва ҳазм тизими аъзоларининг постнатал ривожланишида организм ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг функционал-метаболик ва структур тавсифлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдонларнинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг физиологик етуклик кўрсаткичларини баҳолаш;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан олинган авлодда гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизимида иштирок этувчи қалқонсимон без, гипофиз ва уруғдон гормонлари концентрациясини баҳолаш;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган жинсий етилган авлодда уруғдонларнинг морфологик ва морфометрик ўзига

хос хусусиятларини баҳолаш;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган жинсий етилган авлод уруғдонларида хужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптози даражасини иммуногистокимёвий баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида вазни 160-180 грамм бўлган, илгари туғмаган, зотдор бўлмаган 50 та урғочи оқ каламушлар ва улардан туғилган жами 369 та (222 та назорат гуруҳи, 147 та тажриба гуруҳи) каламуш болалари, уруғдонларнинг морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий текширувлари учун жинсий етилган 70 та каламуш болалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг постнатал ривожланиш динамикасида физиологик етуклик кўрсаткичлари, гормонал статуси ва уруғдонларининг структур-функционал хусусиятларини комплекс баҳолаш натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Ондаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини комплекс баҳолаш учун ёруғлик микроскопияси, морфометрик, иммуногистокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз улардан туғилган авлоднинг постнатал даврда физиологик ривожланиши, гипофиз-қалқонсимон без-тестикуляр тизим гормонлари ва уруғдонларнинг структур-функционал шаклланишига салбий таъсир этиши исботланган;

урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз вояга етган авлод уруғдонларида эгри-бугри найларнинг сони ва диаметри, сперматогенез индексини камайиши, сперматоген эпителийнинг миқдор ва сифат таркиби ўзгариши билан намоён бўладиган сперматогенез жараёнининг сезиларли бузилишига олиб келиши исботланган;

оналар гипотиреоидизми шароитида туғилган авлодда уруғдон хужайраларининг пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши исботланган;

хужайра пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари ўртасидаги номутаносиблик тажрибавий гипотиреоидизм шароитида туғилган етук авлод уруғдонларининг генератив ва эндокрин фаолиятини бузилишининг асосий сабаби эканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

қалқонсимон без гормонларининг жинсий безларни тўлақонли шаклланиши ва фаолият юритишида ўта муҳим эканлиги асосланган;

ҳомиладор аёллар ва болаларда гипотиреозни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш келажакда эркаклар бепуштлигини олдини олишнинг муҳим шарти ҳисобланиши белгиланган;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлодда гипофиз-қалқонсимон без-тестикуляр тизим ва уруғдонларнинг постнатал ривожланиши ва шаклланиши жараёнларини бузилишининг

структур-функционал механизмларини аниқлаш эҳтимолий асоратларни олдини олиш ва даволашнинг у ёки бу патогенетик усулларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, морфометрик, иммунофермент, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллар асосида онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларининг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оналардаги гипотиреознинг авлодда гипофизар-тиреоид-тестикуляр тизим ва уруғдонларнинг постнатал ривожланиши ва шаклланишига таъсирининг морфофункционал механизмларини очиб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гипотиреозли оналардан туғилган авлодда гипофизар-тиреоид-тестикуляр тизим ва уруғдонларнинг постнатал ривожланишини бузилишларига олиб келувчи морфофункционал механизмлар кейинчалик ривожланиши мумкин бўлган салбий оқибатлар, жумладан эркаклар бепуштлигини олдини олиш ва даволашнинг у ёки бу патогенетик усулларини тайинлаш учун асос бўлиши, авлодда уруғдонларнинг генератив ва эндокрин функцияларини бузилиши, гормонал дисбаланснинг ривожланиши механизмида хужайраларнинг пролифератив фаоллигининг пасайиши ва апоптоз жараёнининг кучайиши етакчи ўрин эгаллаши, бу эса, ўз навбатида, ҳомиладор аёллар ва ёш болаларда қалқонсимон без фаолиятини мунтазам мониторингини юритиш, уларда гипотиреоз ҳолатини эрта аниқлаш ва бартараф этишга йўналтирилган патогенетик профилактика ва даволаш усулларини ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

оналардаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлод уруғдонларидаги морфологик ва морфометрик ўзгаришлар ҳамда гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизими гормонлари кўрсаткичларини баҳолаш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Гестацион гипотиреозли оналардан туғилган авлод уруғдонларининг постнатал ривожланишини морфологик кўрсаткичлари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 10 октябрдаги 8н-з/539-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гипотиреозли урғочи каламушлардан туғилган авлодда постнатал ривожланиш даврида уруғдонларда юзага келадиган морфологик, морфометрик ва

иммуногистокимёвий ўзгаришлар ва гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизимидаги мувозанатнинг бузилишини баҳолаш имконини берган;

онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Хоразм вилояти Урганч шаҳар 3-сон шаҳар оилавий поликлиникаси ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 2 февралдаги 08-02410-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши гипотиреозли оналардан туғилган авлодда бирламчи гипотиреозни эрта ташхислаш ва даволаш, туғилгандан кейинги узоқ даврда ривожланиши мумкин бўлган эркаклар бепуштлигини олдини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари баён этилган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сперматогенез жараёнининг бошқарилишида тиреоид гормонларнинг роли**» деб номланган биринчи бобида сперматогенез жараёнини бошқарилишида гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизимидаги ўзаро муносабатлар, қалқонсимон без дисфункцияларида уруғдонларнинг морфофункционал хусусиятлари бўйича замонавий жаҳон адабиёти маълумотларининг батафсил таҳлили натижалари келтирилган. Ҳанузгача оналардаги гипотиреоз ҳолатининг эркаклар жинсий безларини постнатал ривожланиши ва шаклланишига таъсирининг структур механизмлари етарлича тўлиқ аниқланмаганлиги ва бу муаммонинг ечимини топиш борасида илмий-тадқиқотларни давом эттириш зарурлиги асослаб берилган.

Диссертациянинг «Тажрибада урғочи каламушларда чақирилган гипотиреознинг авлод уруғдонларига таъсирини ўрганиш методологияси» деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган экспериментал материал ва ўтказилган тажрибалар ҳақидаги маълумотлар, шунингдек, асосий микроскопик, морфометрик, иммуногистохимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари ҳақидаги маълумотлар баён этилган.

Тадқиқотлар учун вазни 160-180 грамм бўлган, илгари туғмаган, зотдор бўлмаган 50 та урғочи оқ каламушлар ва улардан туғилган жами 369 та (назорат гуруҳи – 222 та, тажриба гуруҳи – 147 та) каламуш болалари олинди. Уруғдонларнинг морфологик, морфометрик ва иммуногистохимёвий текширувлари жинсий етилган 70 та каламуш болаларида амалга оширилди. Тажриба ҳайвонлари оддий лаборатория рациони шароитида сақланди. Тадқиқот икки босқичда амалга оширилди. Биринчи босқичда соматик ва юқумли касалликлар истисно этилгандан сўнг барча урғочи каламушлар икки гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ каламушлари (25 та)га 21 кун давомида 100 грамм тана вазнига нисбатан 0,5 мг миқдорда антитиреоид дори воситаси - мерказолил юборилиб, уларда тажрибавий гипотиреоз чақирилди. 2-гуруҳ (интакт) урғочи каламушлари (25 та)га тенг миқдорда стерилланган физиологик эритма юборилди ва ҳар иккала каламушлар гуруҳи кузатув остига олинди. Қайд этиш лозимки, мерказолил дори воситаси юборилгандан сўнг 2 ҳафта ўтгач, 1-гуруҳ каламушларининг аксариятида ҳаракат фаоллиги ва иштаҳанинг бирмунча пасайиши, уйқучанлик, жун қопламасининг хиралашиши аниқланди. Қалқонсимон безнинг функционал ҳолатини аниқлаш мақсадида тажрибанинг 15- ва 22-кунлари ҳар иккала гуруҳдан 10 тадан тажриба ҳайвонларининг қон зардобидаги тиреотроп гормони (ТТГ) ва эркин тироксин (Т<sub>4</sub>) гормонлари концентрацияси текширилди.

Эркин Т<sub>4</sub> гормони концентрациясининг барқарор пасайиши аниқлангандан сўнг, тажрибанинг иккинчи босқичига ўтилди, яъни урғочи каламушлар соғлом эркак каламушлар билан қўшилди ва уларда ҳомиладорликни юзага келиши кузатилди. Ҳомиладорликнинг бошланиши урғочи каламушларнинг қин суртмаларида сперматозоидлар аниқланишига қараб назорат қилинди. Ҳомиладорлик юзага келганидан сўнг урғочи каламушлар эркак каламушлардан ажратилди, кейинги тадқиқотлар учун алоҳида қафасларга жойлаштирилди. Ҳомиладорлик ва лактация даврларида урғочи каламушларга мерказолил дори воситасининг 100 грамм тана вазнига 0,25 мг миқдорида ушлаб турувчи дозасини юбориш давом эттирилди, яъни тажриба гуруҳи каламушларида уруғланиш, ҳомиладорлик ва лактация даврлари мерказолил билан чақирилган гипотиреоз шароитида ўтди.

Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган каламуш болалари сони 147 тани ташкил этди, интакт урғочи каламушлардан 222 та каламуш болалари туғилди. Туғилгандан сўнг 7 кун давомида назорат гуруҳидаги 222 та каламуш болаларидан 6 (2,7%)таси, тажриба гуруҳида эса 147 та каламуш болаларидан 11 (7,5%)таси нобуд бўлди.

Ҳар иккала гуруҳдаги урғочи каламушларнинг авлодлари постнатал онтогенезнинг 1, 7, 14, 21, 30 ва 60-кунларида ўрганилди. Туғилгандан сўнг

каламуш болалари бир ой давомида она каламушлар билан бирга бўлди, сўнгра улар жинси бўйича алоҳида қафасларга жойлаштирилди.

Кейинги тадқиқотларда каламуш болалари сонини барқарорлаштириш мақсадга мувофиқ деб топилди ва 70 та эркак каламуш болалари ажратиб олинди: 35 та тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган каламуш болалари (тажриба гуруҳи) ва 35 та интакт урғочи каламушлардан туғилган каламуш болалари (назорат гуруҳи). Тадқиқотни ўтказиш схемаси 1-жадвалда келтирилган (1-жадвалга қаранг).

### 1-жадвал

#### Тадқиқотни ўтказиш босқичлари (тадқиқот дизайни)

Тадқиқотни ўтказиш босқичлари	Муддат	Каламуш сони
Тажриба гуруҳи урғочи каламушларига 0,5 мг/100 грамм миқдорида мерказолил, назорат гуруҳи каламушларига тенг миқдорда физиологик эритма юбориш	21 кун давомида	25 (25)*
Урғочи каламушларда ТТГ ва эркин Т <sub>4</sub> гормонлари концентрациясини аниқлаш	15- ва 22-кун	10 (10)
Урғочи каламушларни соғлом эркак каламушлар билан қўшиш	22-кун	25 (25)
Тажриба гуруҳи урғочи каламушларига 0,25 мг/100 грамм миқдорида мерказолил, назорат гуруҳига тенг миқдорда физиологик эритма юборишни давом эттириш	Ҳомиладорлик ва лактация даврларида	25 (25)
Каламуш болаларининг физиологик ривожланишини баҳолаш	Туғилгандан сўнг 1-30 кун давомида	147 (222)
Каламуш болаларида ТТГ, эркин Т <sub>4</sub> , Т <sub>3</sub> гормонлари концентрациясини аниқлаш	Туғилгандан кейинги 1, 7, 14, 21, 30 кунлар	50 (50)
Эркак каламуш болаларида ТТГ, ФСГ, ЛГ, эркин Т <sub>4</sub> , Т <sub>3</sub> , тестостерон гормонлари концентрациясини аниқлаш	Туғилгандан кейинги 60 кун	10 (10)
Каламуш болалари уруғдонларини морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий ўрганиш	Туғилгандан кейин 60-кун	35 (35)

Изоҳ\*: қавс ичида назорат гуруҳи каламушлари сони кўрсатилган.

Постнатал ривожланиш даврида каламуш болаларининг физиологик ривожланиши (қулоқ супрасининг ажралиши, жун билан қопланиши, кўзининг очилиши, курак тишларининг чиқиши, уруғдонларнинг мойка тушиши, тана ва уруғдонлар вазнининг ўсиш динамикаси, уруғдоннинг оғирлик индекси), тиреотроп ва тиреотид гормонлар концентрациялари ўрганилди.

Уруғдоннинг генератив ва эндокрин фаолияти аъзодаги ёшга боғлиқ ўзгаришларни тадқиқот натижаларига таъсирини истисно қилиш мақсадида жинсий етилган 60 кунлик каламуш болаларида ўрганилди.

Тадқиқотларда ёруғлик микроскопияси, морфометрик, иммуногистокимёвий, иммунофермент ва статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилди.

Тажриба ва назорат гуруҳларидаги 60 кунлик каламуш болалари эрталаб,

оч коринга, енгил эфир наркози остида жонсизлантирилди. Морфологик текширувлар учун уруғдонлар ажратиб олинди, оғирлиги ўлчанганидан сўнг 10% ли нейтрал формалин эритмасида фиксация қилинди, сўнгра концентрацияси ошиб борувчи спиртларда сувсизлантирилди ва парафинга куйилди. Гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялган, қалинлиги 5-7 мкм бўлган кесмалар морфологик ва морфометрик усуллар ёрдамида ўрганилди.

Морфометрик текширувларни ўтказиш учун Г.Г.Автандилов тўри ва NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) морфометрик компьютер дастуридан фойдаланилди. Парафинли кесмаларда уруғдондаги эгри-бугри найлар сони ва уларнинг диаметри, турли (I-V) эгри-бугри уруғ найларининг нисбати, сперматоген эпителийнинг қалинлиги, сперматогенез индекси, интерстициал тўқима майдони аниқланди. Сперматогенезнинг VII-VIII циклида бўлган 20 та эгри-бугри уруғ найларида сперматогонийлар, сперматоцитлар, сперматидлар, сперматозоидлар ва Сертоли хужайралари сони, интерстициал тўқимада 20 та кўриш майдонида эндокрин glandулоцитлар (Лейдиг хужайралари) сони саналди.

Иммуногистокимёвий текширув усули ёрдамида уруғдонларда хужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражаси баҳоланди. Пролиферацияланувчи хужайраларнинг маркер субстратлари Ki-67 (30-9) га нисбатан моноклонал куён антитаналари, апоптоз ҳолати Bcl-2 га нисбатан моноклонал куён антитаналари ёрдамида баҳоланди.

Уруғдонларнинг парафинли кесмаларида пролиферацияланувчи ва апоптоз хужайралари VentanaXT автоматик иммуногистостейнерида аниқланди. Кесмалар гематоксилин билан бўялди. Хужайралардаги маркерларга нисбатан реакция маҳсулотлари тўқ жигаррангли тузилмалар кўринишида аниқланди. Эксперессия даражаси сперматогенезнинг турли босқичларидаги жинсий хужайралар, Сертоли ва Лейдиг хужайраларида тегишли тузилмаларнинг бўялиш интенсивлиги асосида баҳоланди. Бунда, кучсиз экспрессия – «+», ўртача экспрессия - «++», кучли экспрессия - «+++», реакциянинг йўқлиги «-» белгилари билан ифодаланди.

Пролиферация индекси ва антиапоптотик индекс ёруғлик микроскопида 400 марта катталаштирилганда 10 та кўриш майдонида уруғдоннинг 100 та хужайраларига нисбатан мос равишда Ki-67 ва Bcl-2-позитив хужайралари сонини санаш йўли билан аниқланди ва кўрсаткичлар фоизларда ифодаланди.

Иммунофермент таҳлил усулида туғилганидан кейинги 1, 7, 14, 21, 30, 60-кунларда каламуш болаларидан олинган қон зардобиди «HUMAN» (Германия) компаниясининг махсус тўпламлари ва «SINGL» спектрофотометри (Германия)дан фойдаланган ҳолда эркин тироксин (Т<sub>4</sub>), трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) ва тиреотроп (ТТГ) гормонлари, 60 кунлик каламуш болаларида кўшимча лютеинловчи (ЛГ), фолликулстимулловчи (ФСГ) гормонлар ва тестостерон (ТС) концентрацияси аниқланди.

Барча рақамли маълумотларга вариацион статистик усулида ишлов берилди. Ҳисоб-китоб ва статистик таҳлил Windows дастурий статистик

пакетидан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги статистик фарқ Стьюдент тестидан фойдаланган ҳолда таққосланди ва фарқлар  $P < 0,05$  да ишончли деб топилди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг илк постнатал даврда ривожланишини ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушларнинг фертилик қобилияти, улардан туғилган авлоднинг постнатал даврда физиологик ривожланиши ва гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизими гормонларини иммунофермент текшириш натижаларига оид маълумотлар келтирилган.

Тажрибавий гипотиреоз урғочи каламушларда фертилик қобилияти ва ҳомиладорликнинг кечишига салбий таъсир қилди. Тажриба гуруҳи хайвонларида ўтказилган қин суртмалари таҳлили деярли барча каламушларда жинсий циклнинг бузилишини кўрсатди: эстрал циклнинг ўртача давомийлиги 68% хайвонларда – 5,9 кун, 24% хайвонларда – 7,3 кун, 8% хайвонларда – 11,4 кунни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич – 4,7 кунга тўғри келди.

Соғлом эркак каламушлар билан қўшилгандан сўнг барча интакт урғочи каламушларда 1-5 кун ичида ҳомиладорлик юзага келди ва у 21-23 сутка давом этди. Ушбу каламушлардан жами 222 та каламуш болалари туғилди. Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушларнинг 59,5% да эркак каламушлар билан қўшилгандан сўнг ҳомиладорликни юзага келиши назорат гуруҳига нисбатан ўртача 3-5 кунга, ҳомиладорлик муддати 24-26 кунга чўзилди. Тажриба гуруҳидаги каламушлардан жами 147 та каламуш болалари туғилди. Гипотиреоз чақирилган 2 (8%)та урғочи каламушда бутун тажриба давомида ҳомиладорлик кузатилмади.

Интакт гуруҳда битта урғочи каламушдан туғилган каламуш болалари сони ўртача – 8,9 тани ташкил этди, гипотиреоз чақирилган тажриба гуруҳида эса ушбу кўрсаткич ўртача – 6,4 тани ташкил этиб, 28% га камайди, бу эҳтимол урғочи каламушларда етилган ва овуляцияга учраган фолликулалар сонининг камайиши билан боғлиқ.

Постнатал ўлим назорат гуруҳида 2,7% (6 та) ни, тажриба гуруҳида эса 7,5% (11 та) ни ташкил этди, ҳар иккала гуруҳда каламуш болаларининг ўлими туғилгандан сўнг дастлабки 7 сутка давомида қайд этилди.

Туғилган каламуш болаларини жинс бўйича таҳлили тажриба гуруҳида эркак каламушлар улушининг камайганлигини кўрсатди, назорат ва тажриба гуруҳларида туғилган урғочи ва эркак каламуш болаларининг улуши мос равишда 52,8:47,2 ва 59,4:40,6 ни ташкил этди.

Каламуш болаларининг физиологик ривожланишини кузатиш натижасида тажриба гуруҳи каламушларида қулоқ супрасининг ажралиши, тананинг бирламчи жун билан қопланиши каби кўрсаткичларни деярли физиологик меъёрларга мослиги ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилмаганлиги, шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан мазкур гуруҳда уруғдонларнинг мойка тушишини – 4,7 кунга, курак

тишларининг чиқишини – 1,2 кунга, кўзларнинг очилишини – 1,9 кунга, тананинг иккиламчи жун билан қопланиши – 1,0 кунга кечикиши аниқланди.

Маълумки, илк постнатал онтогенез даврида тана вазнининг ўсиш динамикасини пасайиши физиологик ноетуклик белгиларидан бири ҳисобланади. Тадқиқотимизда тажриба гуруҳида тана вазнининг ошиш жараёни назорат гуруҳига нисбатан орқада қолиши қайд этилди. Каламуш болаларида тана вазнини кунлик ўсиши динамикасини ўрганиш натижасида куйидагилар аниқланди: туғилгандан сўнг дастлабки 2 ҳафта (1–14 кунлар) давомида назорат гуруҳи каламушларида тана вазнининг кунлик ўсиши  $0,98 \pm 0,05$  г ни ташкил этган бўлса, гипотиреозли оналардан туғилган авлодда ушбу кўрсаткич –  $0,87 \pm 0,04$  г га тенг бўлди; туғилгандан кейинги 15 – 30 кунларда кунлик тана вазнини ўсиши назорат ва тажриба гуруҳларида мос равишда –  $1,49 \pm 0,06$  г ва  $1,39 \pm 0,04$  г, 30 – 60 кунларда эса мос равишда  $1,40 \pm 0,07$  ва  $1,27 \pm 0,06$  г ни ташкил этди.

Шундай қилиб, постнатал ривожланиш даврида каламушларнинг тана оғирлигини кунлик ўсиш кўрсаткичи соғлом урғочи каламушлардан олинган авлодларга нисбатан тажриба ўтказилган гуруҳда сезиларли даражада камайганлиги кузатилди.

Жинсий безларнинг вазн хусусиятлари ҳайвонларнинг жинсий етилганлигини белгиловчи асосий физиологик кўрсаткичлардан бири эканлигини инобатга олиб, жинсий етилган 60 кунлик назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болаларида уруғдон вазни индексини ҳам ўргандик. Ўрганишлар уруғдон вазни индексининг назорат гуруҳи каламушларига нисбатан бирмунча ошганлигини кўрсатди: 60 кунлик тажриба гуруҳи каламушларида тана вазни –  $76,6 \pm 3,7$  г, уруғдон вазни –  $0,64 \pm 0,031$  г, уруғдон вазни индекси –  $0,84 \pm 0,041$  ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда  $84,2 \pm 4,3$  г;  $0,67 \pm 0,033$  г ва  $0,79 \pm 0,039$  га тенг бўлди.

Олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, тажрибада чақирилган гипотиреоз урғочи каламушларнинг фертилик қобилиятини пасайтиради, улардан туғилган авлоднинг постнатал даврда физиологик ривожланишига салбий таъсир кўрсатади, бу туғилгандан сўнг дастлабки бир ҳафта давомида назорат гуруҳига нисбатан нобуд бўлган каламуш болалари сонининг ортиши, динамикада тана вазни ошишининг секинлашиши, физиологик етуклик белгиларининг шаклланиш жараёнларини кечикиши билан ифодаланади.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи соғлом ва тажрибавий гипотиреоз ҳолатидаги урғочи каламушлардан туғилган авлодларнинг постнатал ривожланиш даврида гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизими гормонлари концентрациясини ўрганишдан иборат бўлди. Тиреоид гормонлар ва ТТГ концентрацияси туғилгандан кейинги 1, 7, 14, 21, 30 ва 60-кунларда ўрганилди.

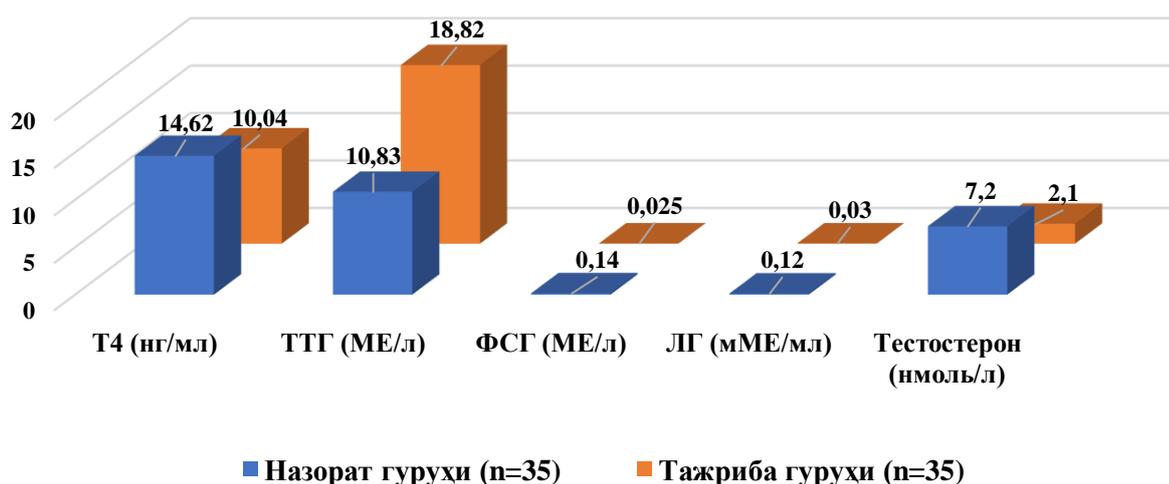
Урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган гипотиреоз ҳолати улардан туғилган авлод қалқонсимон беzi фаолиятида сезиларли ўзгаришларга олиб келди. Бу тадқиқотнинг барча муддатларида тажриба гуруҳидаги каламушлар авлодларининг қон зардобидаги  $T_3$  ва  $T_4$

концентрациясини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайиши билан ифодаланди. Т<sub>3</sub> ва Т<sub>4</sub> гормонлари миқдоридаги энг катта фарк туғилганидан кейинги 14- ва 21-кунларда кузатилди. Бунда тажриба гуруҳи каламушларининг қон зардобидаги гормонлар миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,3-1,4 марта кам эканлиги қайд этилди. Қалқонсимон без гормонлари миқдорининг камайиши ТТГ концентрациясининг ишончли ошиши билан бирга кечди.

60 кунлик тажриба ҳайвонларида қалқонсимон без гормонлари миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан паст даражаси сақланиб қолди. Ушбу гуруҳ каламушларида эркин Т<sub>4</sub> миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,5 марта кам бўлди. Бу ҳолат қалқонсимон безнинг гормон ишлаб чиқариш фаолиятининг сезиларли даражада сусайганлигидан далолат беради. Қалқонсимон безнинг гипофункциясига жавобан компенсатор механизм сифатида қон зардобидаги ТТГ миқдори 1,7 марта ошганлиги кузатилди.

Олинган натижалар урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган гипотиреоз ҳолати уларнинг авлодларида қалқонсимон без фаолиятининг бузилишига олиб келади деган хулосага келиш имконини беради. Бунда қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши бирламчи гипотиреоз шаклида бўлиб, тиреотид гормонлар миқдорининг камайиши ҳамда тиреотроп гормони концентрациясининг ошиши билан намоён бўлди ва бу ҳолат авлод жинсий етилгунга қадар сақланиб қолди.

Тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда гипофиз-уруғдон тизимининг функционал ҳолатини баҳолаш мақсадида жинсий етилган 60 кунлик каламушларда гонадотроп (ФСГ, ЛГ) гормонлар ва тестостерон концентрациялари ўрганилди (1-расмга қаранг).



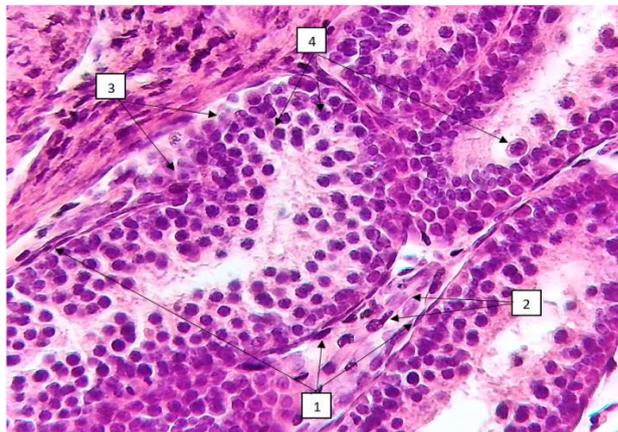
**1-расм. Постнатал онтогенезнинг 60-кунда гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизими гормонларининг концентрацияси.**

Ўрганиш натижасида тажриба гуруҳи каламушларида ЛГ ва ФСГ концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 4 ва 5,6 марта, шунингдек, тестостерон миқдорининг 3,6 марта кам эканлиги аниқланди.

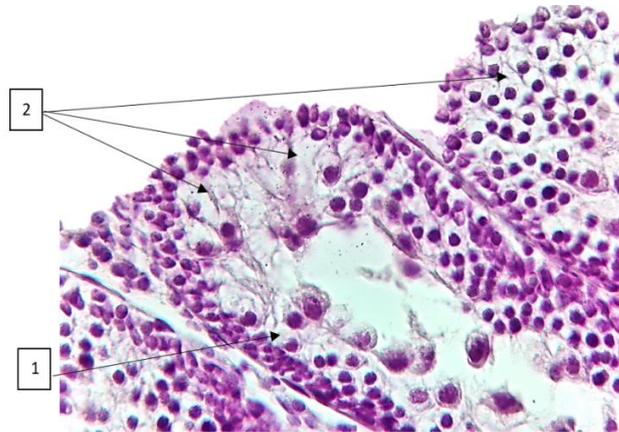
Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, хомиладорликдан олдин урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз улардан олинган авлоднинг гипофиз-қалқонсимон без ва гипофиз-уруғдон тизимларида сезиларли даражадаги номутаносибликка олиб келди. Бу қалқонсимон без гормонлари, гонадотроп ва жинсий гормонлар миқдорининг камайиши ва ТТГ миқдорининг ошиши билан намоён бўлди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлодда уруғдонларнинг морфологик ва морфометрик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида гипотиреознинг хомиладорлик ва илк постнатал даврларидаги таъсири шароитида туғилган авлод уруғдонларини морфологик ва морфометрик текширувлари натижалари баён этилган.

Уруғдонларнинг морфологик текширувлари тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган 60 кунлик авлод уруғдонларида нисбатан интакт эгри-бугри найлар фониди сперматоген хужайралар деструкцияси ва экструзияси мавжуд найларнинг аниқланишини кўрсатди. Айрим эгри-бугри найлар деворида сперматоген эпителий хужайралари архитектоникасининг бузилиши – кучли хужайралараро шиш ҳисобига сперматоцитлар ва сперматидларнинг дислокализацияси қайд этилди. Шиш фониди айрим найларда сперматоген хужайралар, асосан, сперматоцитлар ва сперматидлар сонининг камайиши, жинсий хужайраларнинг жойлашиш зичлигини камайиши кузатилди (2 - ва 3 -расмларга қаранг).



**2 - расм. Назорат гуруҳидаги 60 кунлик каламуш уруғдони. Базал қават миоид хужайраси (1), Лейдиг хужайралари (2), Сертоли хужайралари (3), 1- ва 2- тартибли сперматоцитлар (4) аниқланади. Эгри-бугри най деворида хужайраларнинг зич жойлашиши. Бўёқ: Г.Э. Ўлчами 40x10.**



**3 - расм. Тажриба гуруҳидаги 60 кунлик каламуш уруғдони. Най деворида Сертоли ва сперматоген эпителий хужайралари кескин камайган (1), перицеллюляр шиш ўчоқлари аниқланади (2). Бўёқ: Г.Э. Ўлчами 40x10.**

Найлар юзаларида сперматозоидлар миқдори сезиларли камайди, айрим найларда эса умуман учрамади. Шунингдек, сперматогенез жараёнини бошқарувчи асосий хужайралардан бири бўлган Сертоли хужайралари сонининг камайганлиги ва ўлчамларининг катталашганлиги қайд этилди.

Эгри-бугри найлараро интерстициал тўқиманинг шиши, томирларнинг қон билан тўлиши кузатилди. Шиш билан бир қаторда интерстициал тўқимада Лейдиг хужайралари сонининг камайганлиги, уларнинг айримлари деструкцияга учраганлиги қайд этилди. Соғлом оналардан туғилган каламушлар уруғдонларининг интерстициал тўқимасида 8-10 та Лейдиг хужайралари алоҳида гуруҳлар ҳосил қилиб жойлашган бўлса, тажриба хайвонларида ушбу гуруҳларни атиги 2-3 та интерстициал Лейдиг хужайраларидан ташкил топганлиги аниқланди.

Шундай қилиб, тажрибада урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган ва ҳомиладорлик ҳамда лактация даврларида давом этган гипотиреоз улардан туғилган авлод уруғдонларида ҳам етилаётган жинсий хужайралар, ҳам Сертоли ва Лейдиг хужайраларини сезиларли структур ўзгаришларига олиб келди. Буларнинг барчаси, оналарда чақирилган гипотиреоз ҳолати авлодда нафақат сперматогенез жараёнининг бузилиши, балки уруғдонларда стероид гормонлар ишлаб чиқарилишининг сезиларли ўзгаришларига олиб келишидан далолат беради.

Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлод уруғдонларида юзага келган морфологик ўзгаришлар морфометрик текширувларда тўлиқ тасдиғини топди.

Назорат гуруҳи билан солиштирилганда тажриба гуруҳидаги каламушларда эгри-бугри уруғ найларининг сони, ўртача диаметри ва сперматоген эпителийнинг қалинлиги мос равишда 21,9%, 16,3% ва 22,2% камайганлиги, аксинча интерстициал тўқима майдонининг 20,5% ошганлиги қайд этилди. I-II турдаги эгри-бугри найлар улушининг 15,3% камайиши билан бир қаторда бузилган цитоархитектоника ва деструктив ўзгаришларга эга, назорат гуруҳи уруғдонларида учрамайдиган III-IV турдаги эгри-бугри найларнинг пайдо бўлиши кузатилди. Шунингдек, ушбу гуруҳ каламушларида сперматоген эпителий таркибининг барча турдаги хужайралари - сперматогонийлар, сперматоцитлар ва сперматидлар сонининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 20%, 17% ва 14,7% камайиши кузатилди. Бу эса ўз навбатида хужайралар умумий сонининг ҳам камайишига олиб келди. Бунга мос равишда, сперматогенез индекси ҳам  $3,7 \pm 0,05$  дан  $3,3 \pm 0,06$  гача, яъни назорат кўрсаткичларига нисбатан 10,8% га камайди. Сертоли хужайралари сони ҳам пасайиш тенденциясига эга бўлиб, ушбу кўрсаткич назоратга нисбатан 11,7% га камайди.

Оналардаги гипотиреоз интерстициал Лейдиг хужайралари сонига ҳам сезиларли таъсир кўрсатди, уларнинг сони назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 24,5% га камайганлиги қайд этилди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлодда уруғдонларнинг иммуногистокимёвий хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида оналардаги гипотиреоз шароитида туғилган авлод уруғдонларида хужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражасини ўрганиш бўйича иммуногистокимёвий текшириш натижалари келтирилган.

Апоптоз ёки хужайраларнинг дастурий ўлими (ХДЎ) хужайралар

пролиферациясини назорат қилиш ва тўқималар гомеостазини сақлашда муҳим аҳамиятга эга бўлган механизм ҳисобланади [Goldar S. et al.,2015; Lin H.Y. et al.,2015]. Физиологик шароитларда хужайра пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари орасида тўқима гомеостазини сақланишини таъминловчи мувозанат мавжуд. Ривожланаётган организмда хужайраларнинг пролиферацияси даражаси апоптозга нисбатан юқори бўлиб, бу ҳолат тўқима ва аъзоларнинг постнатал онтогенез даврида физиологик ўсиши ва шаклланишини таъминлайди. Юқорида урғочи каламушларда чақирилган гипотиреоз ҳолати улардан туғилган вояга етган авлодда уруғдонларнинг тузилиши, уларнинг генератив ва эндокрин функцияларининг бузилишига олиб келиши кўрсатиб ўтилган эди. Шу ўринда, ушбу бузилишларнинг механизми асосида нима ётади, гипотиреоз чақирилган она каламушлардан туғилган авлодда хужайраларнинг пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари орасидаги мувозанат сақланиб қоладими? - деган саволлар туғилиш табиий. Ушбу саволларга жавоб топиш мақсадида пролиферация ва апоптоз маркерларига нисбатан сезгирлиги юқори бўлган моноклонал антитаналарни қўллаган ҳолда иммуногистокимёвий текширув усулидан фойдаландик.

Иммуногистокимёвий текширувлар асосида 60 кунлик каламушлар уруғдоида эгри-бугри найлардаги жинсий хужайралар, шунингдек микромуҳит элементларининг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражаси Ki-67 ва Bcl-2 маркерлари ёрдамида баҳоланди.

Назорат гуруҳи каламушларида Ki-67 га нисбатан позитив реакция сперматоген хужайралар ва интерстициал эндокриноцитларда хужайра ядроларининг бўялиши сифатида қайд этилди. Бунда, сперматогонийларда Ki-67 маркерига нисбатан ядро реакциясининг кучли «+++» экспрессияси, сперматоцитлар ва айрим Лейдиг хужайралари ядросида кучсиз «+» экспрессияланиш аниқланди. Сертоли хужайраларида Ki-67 экспрессияси кузатилмади «-». Хужайралардаги антиапоптотик фаоллик маркери Bcl-2 га нисбатан экспрессия даражаси назорат гуруҳи каламушлари уруғдонларида сперматоцитларда «+++», сперматидларда «++», шунингдек айрим сперматогонийларда «+» сифатида баҳоланди. Шунингдек, айрим Лейдиг хужайралари цитоплазмасида Bcl-2 га мусбат реакция «+» даражада қайд этилди.

Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлод уруғдонларида хужайраларнинг пролифератив фаоллигини ўрганиш натижасида сперматоген эпителий таркибида Ki-67 маркерига нисбатан экспрессия даражаси сперматогонийлар ядросида – «+++» даражада баҳоланди, сперматогенез жараёнининг бошқа жинсий хужайралари, шунингдек Сертоли ва Лейдиг хужайралари ядросида Ki-67 экспрессияланмади – «-». Худди шундай, гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлод уруғдонларида хужайраларнинг Bcl-2 га нисбатан позитив реакциясини бирмунча пасайганлиги қайд этилди. Бунда, айрим сперматогонийлар ва сперматоцитларда Bcl-2 нинг кучсиз экспрессияси «+» аниқланди. Сертоли ва Лейдиг хужайралари Bcl-2 га

бўялмади.

Натижаларни миқдорий ҳисоблаш тажриба гуруҳи каламушларида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан жинсий ҳужайраларнинг пролиферация индекси (Ki-67) ни 1,3 баробар, антиапоптоик BcL-2-маркерига нисбатан экспрессияланган ҳужайралар улушининг 1,5 баробар камайганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, она каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз улардан туғилган авлод уруғдонларининг структур-функционал шаклланишига салбий таъсир кўрсатади, бу сперматоген эпителий ҳужайралари ва уларнинг субпопуляциялари сонининг камайиши билан намоён бўлади. Жинсий ҳужайралар сонининг камайиши ҳужайралар пролиферацияси ва апоптози ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши билан боғлиқ.

## ХУЛОСАЛАР

**«Онадаги тажрибавий гипотиреоз шароитида туғилган авлодда уруғдоннинг постнатал ривожланишини структур хусусиятлари»** мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Оналарда чақирилган тажрибавий гипотиреоз улардан туғилган авлоднинг постнатал даврда физиологик ривожланишига салбий таъсир кўрсатади, бу туғилгандан сўнг дастлабки бир ҳафта давомида нобуд бўлган каламуш болалари сонининг ортиши, динамикада тана вазнини йиғишнинг секинлашиши, физиологик етуклик белгиларининг шаклланиш жараёнларини кечикиши билан ифодаланади.

2. Ҳомиладорликкача урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз улардан олинган авлоднинг гипофиз-қалқонсимон без-уруғдон тизими фаолиятида қалқонсимон без гормонлари, гонадотроп ва жинсий гормонлар концентрациясининг камайиши ва тиреотроп гормони миқдорининг ошиши билан ифодаланувчи сезиларли даражадаги номутоносибликни юзага келтиради.

3. Урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз вояга етган авлод уруғдонларида эгри-бугри найларнинг сони ва диаметрини, сперматогенез индексини камайишига, сперматоген эпителийнинг миқдор ва сифат таркибини ўзгаришига, бу эса ўз навбатида сперматогенез жараёнининг бузилишига олиб келади.

4. Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлод уруғдонларида жинсий ҳужайралар апоптозининг кучайиши ва пролифератив фаоллигининг пасайиши ҳисобига юзага келадиган номутоносиблик сперматогенез жараёнининг бузилиш механизмларидан бири ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**МАДАМИНОВА ГУЗАЛ ИБРАГИМОВНА**

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
СЕМЕННИКОВ ПОТОМСТВА В УСЛОВИЯХ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА У МАТЕРИ**

**14.00.02 – Морфология**

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

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2019.2.PhD/Tib831.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:** **Азизова Феруза Хусановна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Орипов Фирдавс Суръатович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Рахматова Мукаддас Холтаевна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_). (Адрес: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-й учебный корпус, «Б» крыло, 1-й этаж, кабинет. 7. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.)

**Г.И.Шайхова**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук,  
профессор

**Д.Ш.Алимухамедов**  
Учёный секретарь научного совета по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, доцент

**Р.Дж.Усманов**  
Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире проблема репродуктивного здоровья человека приобретает в последние годы все большее значение и становится проблемой медико-социальной. При решении вопросов регуляции рождаемости рассматриваются две совершенно противоположные ситуации: с одной стороны, значительная часть населения планеты нуждается в надежных и современных средствах контрацепции, с другой, миллионам супружеских пар требуется медицинская помощь в связи с тяжелыми нейроэндокринными нарушениями репродуктивной функции. Современный этап развития медико-биологической науки связан с широким проникновением эндокринологии в проблему репродуктивного здоровья человека<sup>1</sup>. Тесная взаимосвязь между репродуктивной и эндокринной системами показана в ряде работ. В этом плане взаимосвязь щитовидной железы с репродуктивной системой заслуживает особенного внимания. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что гормоны щитовидной железы, а также тиреотропный гормон, оказывают модулирующее влияние на генеративную и эндокринную функции половых желез. По разным данным, гипотиреоз беременных, который наблюдается у 2-2,5% всех беременных женщин, может проявляться в субклинической или манифестной формах. Актуальность проблемы гипотиреоза беременных в практике врачей различных специальностей несомненна, поскольку при дефиците тиреоидных гормонов, необходимых для нормального развития и функционирования практически каждой клетки организма человека, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем.

Во всем мире проводится ряд широкомасштабных исследований, направленных на предупреждение негативных последствий, наблюдаемых у потомства, рожденного в условиях гипофункции щитовидной железы у матери. В этой связи особую актуальность приобретают изучение механизмов влияния материнского гипотиреоза на постнатальное развитие репродуктивной системы потомства, разработка и совершенствование методов профилактики возможных репродуктивных нарушений у потомства, рожденного в условиях недостаточности щитовидной железы у матери.

В нашей стране проводятся определенные мероприятия, направленные на развитие системы здравоохранения, на приведение его в соответствие с мировыми стандартами, в частности на профилактику и раннее выявление последствий, развивающихся в результате нарушения репродуктивного здоровья. В связи с этим в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы предусмотрены такие задачи, как «...повышение качества оказания населению квалифицированных услуг в системе первичной медико-санитарной помощи...», «...дальнейшее совершенствование современной, высокотехнологической, специализированной системы оказания медицинской

---

<sup>1</sup> Климов В.С., Абатурова Л.О., Любимая Д.Р. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы // Молодой ученый. - 2017. - № 14.2 (148.2). - С. 22-25.

помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно проведение научных исследований по раскрытию структурных механизмов влияния недостаточности гормонов щитовидной железы матери на развитие и становление семенников потомства и тем самым, разработка современных способов предупреждения, раннего выявления и эффективного лечения мужского бесплодия.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, определенных в указах и постановлениях Президента Республики Узбекистан УП № 60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП № 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП № 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», ПП № 216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах», ПП №4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и в других нормативно-правовых документах, принятых в этой сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Существует множество научно-исследовательских работ ученых из ближнего (Есина М.М., 2017; Алимова И.Л., 2017; Петров Ю.А., Блесманович А.Е., 2018) и дальнего зарубежья (Mehfooz A., Wei Q. et al., 2017; Acharya N., 2011; Auharek S.A. et al., 2010, 2012; Castañeda Cortés D.C., 2020; Ibrahim A.A., Mohammed N.A. et al., 2021; Saran S. et al., 2016), посвященных изучению влияния гипо- и гипертиреозных состояний в организме на деятельность половых желез. Долгое время яички рассматривали как орган, независимый от функционального состояния щитовидной железы. Этим объясняется многообразие и противоречивость клинических и экспериментальных исследований влияния дисфункции щитовидной железы на репродуктивную систему. Клинические наблюдения показывают, что дисфункция щитовидной железы, особенно ее гиподисфункциональное состояние, негативно влияет на генеративную и эндокринную деятельность яичек у мужчин (Величко Д.Н. и др., 2017; Спивак Ж.С., Бондаренко В.А., 2015; Шелковникова Т.В., Догадин С.А., 2013; Krassas G.E. et al., 2008, 2010). В то же время характер и механизм влияния дефицита тиреоидных гормонов на процесс сперматогенеза остаются неясными и противоречивыми, особенно это касается гипотиреозного состояния организма в эмбриональный период и в период раннего постнатального развития, когда полностью формируются

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП № 60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

сперматогенная и эндокринная функции яичек. Влияние материнского гипотиреоза на процессы пре- и постнатального развития и функционирования репродуктивной системы потомства изучено крайне недостаточно, а имеющиеся данные носят разноречивый характер (Flood D.E. et al., 2013; Krassas G.E., 2010).

В Узбекистане проводится ряд клинических и экспериментальных исследований, посвященных влиянию дисфункций щитовидной железы на различные органы, в частности на нервную, сердечно-сосудистую, женскую репродуктивную системы (Юнусов А.А., 2014; Тухтаев К.Р., 2019; Миршарапов У.М., 2022; Орипов Ф.С., 2022; Блинова С., 2022), однако влияние данной патологии на мужские половые железы остается спорным.

Современные отечественные и зарубежные источники литературы не содержат сведений, направленных на комплексную оценку морфофункциональных особенностей постнатального развития семенников потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом. Рост мужского бесплодия, чрезвычайная злободневность проблемы гипотиреоза беременных, неопределенность и недостаточная изученность структурно-функциональных механизмов его отрицательного влияния на репродуктивную систему потомства обуславливают актуальности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего-образовательного учреждения, где выполнены диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы №005.01.1500216 «Функционально-метаболические и структурные характеристики параметров жизнедеятельности организма при различных формах экспериментальной патологии в постнатальном развитии иммунной и пищеварительной систем» (2018-2022 гг.)

**Целью исследования** явилось усовершенствование оценки структурных особенностей постнатального развития семенников потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у матери.

**Задачи исследования:**

оценить параметры физиологической зрелости потомства, рожденного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом;

оценить концентрацию гормонов щитовидной железы, гипофиза и семенников, вовлеченных в гипофизо-тиреоидно-гонадную систему у потомства, полученного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом;

оценить морфологические и морфометрические особенности семенников у половозрелого потомства, рожденного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом;

иммуногистохимически оценить пролиферативную активность и степень апоптоза клеток в семенниках у половозрелого потомства, рожденного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом.

**Объектом исследования** явились 50 белых беспородистых

половозрелых нерожавших самок крыс массой 160-180 г, а также полученные от них 369 (222 – контрольная группа, 147 – опытная группа) крысят, 70 половозрелых крысят-самцов для морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований семенников.

**Предметом исследования** послужили результаты комплексной оценки показателей физиологической зрелости, структурно-функциональных особенностей семенников и гормонального статуса в динамике постнатального развития потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом.

**Методы исследования.** Для комплексной оценки структурных особенностей семенников потомства, полученного в условиях гипотиреоидизма у матери, использованы методы световой микроскопии, морфометрии, иммуногистохимии, иммуноферментные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано негативное влияние материнского гипотиреоза на физиологическое развитие, формирование гормонального статуса гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы и структурно-функциональное становление семенников потомства;

доказано, что экспериментально индуцированный гипотиреоз у самок приводит к нарушению процесса сперматогенеза в семенниках половозрелого потомства, которое проявляется в уменьшении количества и диаметра извитых семенных канальцев, снижении индекса сперматогенеза и изменении количественного и качественного состава сперматогенного пласта;

доказано развитие дисбаланса между процессами пролиферации и гибели клеток в семенниках потомства, рожденного в условиях гипотиреоза у матери;

доказано, что дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток является основной причиной нарушения генеративной и эндокринной функций семенников половозрелого потомства, полученного в условиях материнского гипотиреоидизма.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

обосновано важное значение гормонов щитовидной железы для полноценного становления и функционирования половых желез;

установлено, что своевременное выявление и лечение гипотиреозов у беременных и детей является важнейшим условием профилактики мужского бесплодия в будущем;

доказано, что выявленные структурно-функциональные механизмы нарушения постнатального роста и становления гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы и семенников у потомства в условиях гипотиреоидизма матери являются научным обоснованием для разработки тех или иных патогенетических способов предупреждения и лечения возможных последствий.

**Достоверность результатов** исследования подтверждена применением

в работе теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, использованием широко апробированных, взаимно дополняющих друг друга морфологических, морфометрических, иммуногистохимических, иммуноферментных и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежным и отечественным опытом, а также подтверждением полученных результатов и выводов полномоченными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в раскрытии морфофункциональных механизмов влияния материнского гипотиреозидизма на постнатальное развитие и становление гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы и семенников потомства.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что обнаруженные структурно-функциональные механизмы нарушения постнатального роста и становления гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы и семенников у потомства в условиях гипотиреозидизма у матери являются обоснованием для назначения тех или иных патогенетических способов предупреждения и лечения возможных негативных последствий, в том числе мужского бесплодия. В механизме нарушения генеративной и эндокринной функций семенников, развития гормонального дисбаланса у потомства, рожденного от самок с гипотиреозидизмом, ведущую роль играют снижение процессов пролиферативной активности и усиление апоптоза клеток. Это диктует необходимость проведения постоянного мониторинга состояния щитовидной железы беременных и детей раннего возраста, разработки патогенетических способов профилактики и лечения, направленных на раннее выявление гипотиреозов у беременных женщин и новорожденных с последующей их фармакологической коррекцией.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по оценке структурных особенностей постнатального развития семенников потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у матери:

на основе научных результатов исследования морфологических и морфометрических изменений в семенниках потомства, рожденного в условиях экспериментального гипотиреоза у матерей, а также оценки параметров гормонов гипофизарно-щитовидной железы-тестикулярной системы разработана и утверждена методическая рекомендация «Морфометрические параметры постнатального развития семенников потомства, рожденного от матерей с гестационным гипотиреозом» (справка Министерства здравоохранения № 8н-з/539 от 10 октября 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила оценить морфологические, морфометрические и иммуногистохимические изменения в семенниках и гормональный дисбаланс гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы в период постнатального развития у потомства, рожденного от самок с гипотиреозидизмом;

научные результаты исследования по оценке структурных особенностей постнатального развития семенников потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у матери, внедрены в практику здравоохранения, в частности используются в работе городской семейной поликлиники №3 города Ургенча Хорезмской области и клиники Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (справка Министерства здравоохранения №08-02410 от 2 февраля 2023 г.). Внедрение результатов в практику способствовало ранней диагностике и лечению гипотиреозов у детей, рожденных от матерей с гипотиреозидизмом, что позволяет предупредить мужское бесплодие, возникающее в отдаленном периоде.

**Апробация результатов исследовательской работы.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе на 2-х международных и 2-х республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 журнальных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций, в том числе в 3-х республиканских и в 2-х международных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования; показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан; изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов; даны сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Роль тиреоидных гормонов в регуляции процесса сперматогенеза»** приведены результаты детального анализа современных данных мировой литературы о взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мужских гонад, морфофункциональных особенностях семенников при дисфункциях щитовидной железы. Доказано, что структурные механизмы влияния материнского гипотиреоза на развитие и становление мужских гонад до настоящего времени недостаточно выяснены, обоснована необходимость проведения дальнейших исследований для решения этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методология изучения влияния экспериментально индуцированного гипотиреоза самок крыс на семенники потомства»** описаны экспериментальный материал и постановка

опытов, а также приводятся сведения об использованных микроскопических, морфометрических, иммуногистохимических, иммуноферментных и статистических методах исследования.

Опыты проводились на 50 белых беспородистых половозрелых нерожавших крысах-самках массой 160-180 г, а также полученных от них 369 (222 – контрольная группа, 147 – опытная группа) крысятах, морфологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования семенников проведены на 70 половозрелых крысятах. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с одинаковым пищевым рационом. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе после исключения соматических и инфекционных заболеваний все самки крыс были разделены на две группы: самкам 1-й группы (опытная – 25) ежедневно в течение 21 дня вводили антитиреоидный препарат мерказолил в дозе 0,5 мг на 100 г массы и вызывали экспериментальный гипотиреоз. 2-я группа самок (интактная – 25) получала равный объем физиологического раствора. Животные обеих групп находились под наблюдением. Следует отметить, что через 2 недели после введения мерказолила у большинства крыс 1-й группы отмечалось некоторое снижение двигательной активности и аппетита, сонливость, потускнение шерсти. С целью определения функционального состояния щитовидной железы на 15-е и 22-е сутки эксперимента у 10 животных из каждой группы в сыворотке крови определяли концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов свободного тироксина ( $T_4$ ).

После установления стойкого снижения концентрации свободного  $T_4$  перешли ко второму этапу эксперимента: самки обеих групп соединялись со здоровыми самцами для оплодотворения. Наступление беременности контролировали по обнаружению сперматозоидов в вагинальных мазках. После наступления беременности самки были отделены от самцов и помещены в отдельные клетки для дальнейших исследований. В периоды беременности и кормления детенышей самкам продолжали вводить поддерживающую дозу препарата из расчета 0,25 мг на 100 г массы, т.е. у крыс опытной группы периоды оплодотворения, беременности и лактации проходили в условиях индуцированного мерказолилом гипотиреоза.

От самок с экспериментальным гипотиреозом родилось 147 крысят, а от интактных самок – 222. В течение 7 суток после рождения в контрольной группе 6 (2,7%) крысят из 222 и в опытной группе 11 (7,5%) крысят из 147 погибли.

Потомства самок обеих групп исследовали в 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатальной жизни. После рождения пометы крысят в течение одного месяца находились вместе с крысами-матерями, а затем их пересаживали в другие клетки, отдельно по полу.

В последующих исследованиях сочли целесообразным количество потомств крысят сделать фиксированным, и в этой связи отобрали 70 крысят-самцов: крысята, родившиеся от матерей с экспериментальным гипотиреозом, составили опытную группу (35 крысят-самцов), а крысята,

родившиеся от интактных крыс, – контрольную группу (35 крысят-самцов).  
Схема проведения экспериментов приведена в таблице 1.

**Таблица 1**

**Схема проведения экспериментов**

Этапы проведения экспериментов	Сроки	Количество крыс
Введение крысам-самкам опытной группы мерказолила в дозе 0,5 мг на 100 г массы, интактной группы – равный объем физиологического раствора	в течение 21-х суток	25 (25)*
Определение у самок обеих групп концентрации гормонов – ТТГ и свободного Т <sub>4</sub>	на 15-е и 22-е сутки введения	10 (10)
Спаривание самок со здоровыми самцами	на 22-сутки	25 (25)
Продолжение введения самкам: опытной группы – поддерживающей дозы мерказолила из расчета 0,25 мг на 100 г массы; интактной группы – равный объем физиологического раствора	в периоды беременности и лактации	25 (25)
Оценка физиологического развития крысят	1-30-е сутки после рождения	147 (222)
У крысят определение концентрации гормонов – ТТГ, свободных Т <sub>4</sub> , Т <sub>3</sub>	1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 30-е сутки после рождения	50 (50)
У крысят-самцов определение концентрации гормонов – ТТГ, ФСГ, ЛГ, свободного Т <sub>4</sub> , Т <sub>3</sub> , тестостерона	на 60-е сутки после рождения	10 (10)
Морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое изучение семенников крысят	на 60-сутки после рождения	35 (35)

Примечание. \* –: в скобках указано количество контрольных крыс.

У потомства в период постнатального развития оценивали формирование физического развития (отлипание ушной раковины, обрастание шерстным покровом, прорезывание резцов, открытие глаз, у самцов – опущение яичек в мошонку, динамику прироста массы животного и массы семенников, индекс массы семенников), концентрацию ТТГ и тиреоидных гормонов.

С целью исключения влияния возрастных изменений семенников на результаты исследования генеративной и эндокринной функций семенников осуществляли у 60-суточных половозрелых крысят.

В исследовании использовали световую микроскопию, морфометрические, иммуногистохимические, иммуноферментные и статистические методы.

60-суточные опытные и контрольные крысята забивались в утренние часы, натощак путём декапитации под легким эфирным наркозом. Для морфологических исследований семенники после их взвешивания немедленно фиксировали в 10% нейтральном формалине, далее кусочки органа обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали с помощью морфологических и морфометрических методов.

Для проведения морфометрических исследований использовали сетку Автандилова и морфометрическую компьютерную программу NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image). На парафиновых срезах определяли количество и диаметр извитых канальцев, соотношения различных (I-V) типов канальцев, толщину сперматогенного эпителия, индекс сперматогенеза, площадь интерстициальной ткани. Подсчитывали число сперматогониев, сперматоцитов, сперматидов, сперматозоидов и клеток Сертоли (суспендоцитов) в 20 извитых семенных канальцах в VII-VIII цикле сперматогенеза и в интерстициальной ткани в 20 полях зрения число эндокринных гландулоцитов (клеток Лейдига).

Для оценки пролиферативной активности и апоптоза клеток в семенниках был использован метод иммуногистохимии. Маркерные субстраты пролиферирующих клеток определяли моноклональными кроличьими антителами к Ki-67 (30-9), а состояние апоптоза оценивали с помощью моноклональных кроличьих антител к Bcl-2.

Выявление пролиферирующих и апоптозных клеток проводили на автоматическом иммуногистостейнере VentanaXT. Срезы докрашивали гематоксилином. Продукты реакции в клетках к маркерам выявлены в виде темно-коричневых структур. Степень экспрессии оценивали по интенсивности окрашивания соответствующих структур половых клеток на разных стадиях сперматогенеза, суспендоцитов и эндокринных гландулоцитов. При этом интенсивность окраски выражалась знаками: слабая экспрессия – «+», умеренная экспрессия – «++», выраженная экспрессия – «+++», отсутствие реакции – «-».

Индекс пролиферации, антиапоптотический индекс определяли путём подсчета в 10 полях зрения количества Ki-67 и Bcl-2-позитивных клеток на 100 клеток соответствующих структур при увеличении светового микроскопа x400 с последующим вычислением показателя в процентах.

В 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 30-е, 60-е сутки после рождения в сыворотке крови крысят методом иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов компании «HUMAN» (Германия) и спектрофотометра «SINGL» (Германия) определяли концентрацию свободного тироксина, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и ТТГ, у 60-суточных крысят дополнительно определяли концентрации лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и тестостерона (ТС).

Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводился с использованием статистического пакета для Windows. Статистическая значимость различий между контролем и опытными группами сравнивалась с использованием теста Стьюдента, достоверными считались значения  $P < 0,05$ .

В третьей главе диссертации **«Особенности раннего постнатального развития потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом»** приведены данные о фертильности самок с экспериментальным гипотиреозом, физическом развитии и результатах

иммуноферментного исследования гормонов системы гипофиз-щитовидная железа-яички потомства в постнатальном онтогенезе.

Экспериментальный гипотиреоз оказывал неблагоприятное влияние на фертильность и течение беременности самок. Анализ вагинальных мазков у животных опытной группы показал нарушение полового цикла практически у всех самок: средняя продолжительность эстрального цикла у 68% животных составила 5,9 суток, у 24% – 7,3 суток, у 8% – 11,4 суток, а у интактных самок этот показатель был равен 4,7 суток.

После спаривания с самцами у всех самок интактной группы беременность наступала в течение 1-5 суток и длилась 21-23 дня. У 25 самок интактной группы всего родилось 222 детеныша. У 59,5% самок с экспериментальным гипотиреозом после спаривания с самцами беременность наступила в среднем на 3-5 суток позже, чем у интактных животных. Срок беременности продлился 24-26 суток. От самок опытной группы родилось всего 147 крысят. У 2 (8%) самок крыс с гипотиреозом беременность на протяжении всего эксперимента не наблюдалась.

Исследование показало, что у потомства самок крыс с гипотиреозом уменьшалось количество новорожденных в помете. Так, если в контрольной группе среднее количество крысят в помете составило  $8,9 \pm 0,6$ , то в опытной группе этот показатель был на 28% меньше –  $6,4 \pm 0,4$ . Возможно, это связано с уменьшением количества зрелых и овулированных фолликулов у самок с гипотиреозом.

Постнатальная гибель крысят в контрольной группе составила 2,7% (6), в опытной – 7,5% (11), гибель крысят обеих групп регистрировали в течение первых 7 суток после рождения.

При анализе пометов по полу отмечалось уменьшение доли мужских особей у животных опытной группы, соотношение женских и мужских особей в помете в контрольной и опытной группах составило соответственно 52,8:47,2 и 59,4:40,6.

Наблюдение за физическим развитием позволило сделать заключение о том, что у крысят опытной группы формирование таких признаков, как опущение яичек в мошонку, прорезывание резцов, открытие глаз, покрытие животного вторичной шерстью отставало от контроля в среднем соответственно на 4,7, 1,2, 1,9, 1,0 суток, в то время как отлипание ушной раковины, покрытие тела первичной шерстью практически соответствовали физиологическим нормам и достоверно не отличались от показателей группы сравнения.

Известно, что снижение динамики прироста массы животного в период раннего постнатального периода является одним из признаков физиологической незрелости. По нашим данным, у животных опытной группы отмечалось замедление процессов накопления массы после рождения по сравнению с контролем. Изучение ежедневного прироста массы крысят показало, что в первые 2 недели после рождения ежедневный прирост массы у крысят контрольной группы составил  $0,98 \pm 0,05$  г, в то время как у животных от самок с экспериментальным гипотиреозом – составил  $0,87 \pm 0,04$

г. В период с 15-го по 30-й день после рождения у крысят контрольной и опытной групп прирост массы составил соответственно  $1,49 \pm 0,06$  г и  $1,39 \pm 0,04$  г, а в период с 30-го по 60-й день –  $1,40 \pm 0,07$  и  $1,27 \pm 0,06$  г.

Учитывая, что весовые характеристики половых желез также являются одними из ведущих показателей физиологической зрелости животных, нами производился анализ показателей индекса массы яичек у половозрелых 60-суточных крысят контрольной и опытной групп. Анализ показал незначительное увеличение индекса массы яичек у крысят опытной группы: масса животных составила  $76,6 \pm 3,7$  г, масса семенников –  $0,64 \pm 0,031$  г, индекс массы семенников –  $0,84 \pm 0,041$ , а в контрольной группе эти показатели были равны соответственно  $84,2 \pm 4,3$  г;  $0,67 \pm 0,033$  г и  $0,79 \pm 0,039$ .

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что экспериментально индуцированный гипотиреоз снижает фертильность самок крыс, отрицательно влияет на физиологическое развитие потомства в постнатальном периоде, что выражается увеличением количеством крысят, погибших в первую неделю после рождения, по сравнению с контрольной группой, замедлением прироста массы животных, задержкой формирования признаков физиологической зрелости.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение концентрации гормонов системы гипофиз-щитовидная железа-семенники у крысят контрольной и опытной групп в периоде постнатального развития. Концентрацию тиреоидных гормонов и ТТГ изучали в 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 30е и 60-е сутки после рождения.

Исследования показали, что экспериментально вызванный гипотиреоз у самок до беременности приводил к существенному нарушению тиреоидной функции их потомства. Концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в опытной группе во все сроки исследования была достоверно снижена по сравнению с контролем. Наибольшее отличие в концентрациях  $T_3$  и  $T_4$  отмечено на 14-е и 21-е сутки после рождения, при этом уровень гормонов у опытных крысят по сравнению с аналогичными данными контрольной группы был меньше в 1,3-1,4 раза. Снижение содержания тиреоидных гормонов сопровождалось достоверным увеличением концентрации ТТГ гипофиза.

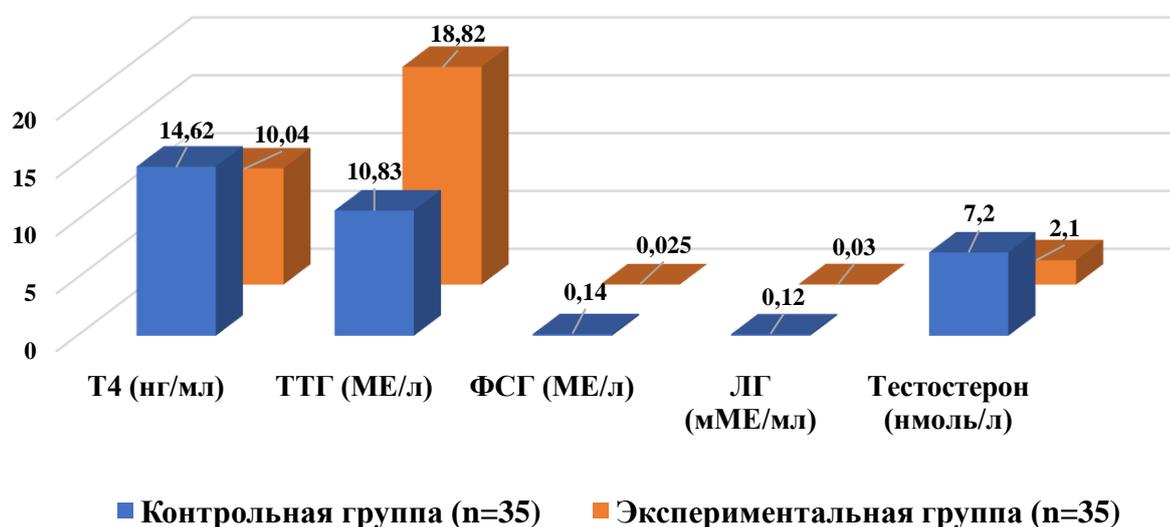
У крыс 60-суточного возраста опытной группы низкий уровень тиреоидных гормонов сохранялся. Концентрация свободного  $T_4$  была в 1,5 раза ниже контроля, что свидетельствует о значительном снижении гормонопродуцирующей активности щитовидной железы у опытных животных. В качестве компенсаторного механизма в ответ на гипофункцию щитовидной железы наблюдалось увеличение в 1,7 раза сывороточного ТТГ.

Полученные результаты позволяют заключить, что экспериментальный гипотиреоз у самок, вызванный до беременности, приводит к нарушению функции щитовидной железы их потомства в виде первичного гипотиреоза, который выражается в снижении концентрации тиреоидных и увеличении тиреотропного гормонов. При этом, несмотря на повышенный уровень тиреотропного гормона, гипотиреоз у крысят сохраняется до половозрелого возраста.

Для выяснения функционального состояния гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы крысят, полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом, у половозрелых 60-суточных крысят изучали концентрации гонадотропных (ФСГ, ЛГ) гормонов и тестостерона (рис. 1).

Исследования показали, что концентрация ЛГ в сыворотке крови у крысят опытной группы снижалась в 4 раза, ФСГ – в 5,6 раза и тестостерона в 3,6 раза по сравнению с аналогичными показателями контроля.

Таким образом, результаты исследования показали, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный у самок до беременности, приводил к существенному дисбалансу гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-тестикулярной системы в организме потомства, который сопровождается снижением концентрации тиреоидных, гонадотропных, половых гормонов и адаптивным увеличением содержания тиреотропного гормона.



**Рис. 1. Концентрация гормонов гипофизарно-тиреоидно-тестикулярной системы у крысят на 60-е сутки постнатального онтогенеза.**

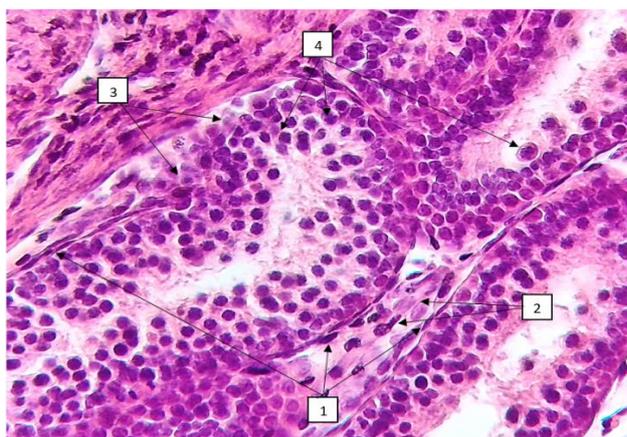
В четвертой главе диссертации **«Морфологические и морфометрические особенности семенников потомства, рожденного от самок крыс с экспериментально индуцированным гипотиреозом»** описаны результаты морфологических и морфометрических исследований яичек потомства, полученного в условиях гипотиреозидизма у матери.

Морфологические исследования семенников показали, что у опытных крысят на 60-е сутки после рождения на фоне относительно интактных семенных канальцев выявляются канальцы с деструкцией и экструзией сперматогенных клеток. Архитектоника клеток сперматогенного пласта в отдельных канальцах была нарушенной – наблюдалась дислокализация сперматоцитов и сперматид за счет выраженного межклеточного отека. На фоне отека в некоторых канальцах обращало на себя внимание снижение распределения клеток сперматогенного эпителия в канальцах, уменьшение количества сперматогенных клеток, главным образом сперматоцитов и

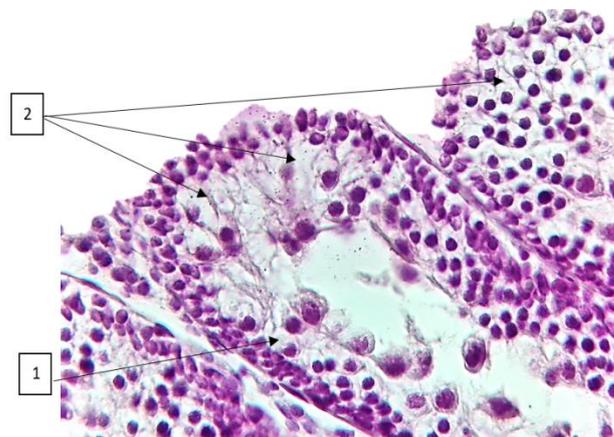
сперматид (рис. 2, 3).

Значительно уменьшилось количество сперматозоидов в просвете канальцев, а в ряде канальцев они полностью отсутствовали. Также отмечалось уменьшение количества и увеличение размеров клеток Сертоли, которые являются одним из основных регуляторных клеток процесса сперматогенеза.

Между извитыми семенными канальцами отмечался отёк интерстициальной ткани, полнокровие сосудов. Наряду с отёком, в интерстициальной ткани обнаруживалось уменьшение количества клеток Лейдига, в некоторых из них имелись признаки деструкции. Интерстициальные клетки Лейдига выявлялись в виде скоплений из 2-3-х клеток, тогда как в контроле они образовывали скопления из 8-10 клеток.



**Рис. 2. Яичко 60-суточного крысенка, контрольная группа. Миоидная (1), клетка Лейдига (2), клетка Сертоли (3), сперматоциты 1- и 2-го порядка (4). Плотное распределение клеток в стенке извитых канальцев. Окраска: Г.Э., Ув.: 40x10.**



**Рис. 3. Яичко 60-суточного крысенка, опытная группа. Уменьшение количества клеток сперматогенного эпителия и клеток Сертоли (1), перицеллюлярный отек (2). Окраска: Г.Э., Ув.: 40x10.**

Таким образом, экспериментально индуцированный гипотиреоз у самок до беременности и продолжавшийся в периоде лактации приводит к значительным структурным изменениям как в созревающих половых клетках, так и в клетках Сертоли и Лейдига в яичках потомства. Все это свидетельствует о том, что материнский гипотиреоз приводит к нарушению не только процесса сперматогенеза, но и к значительным изменениям выработки стероидных гормонов в семенниках потомства.

Полученные морфологические данные нашли свое полное подтверждение при исследовании морфометрических показателей семенников.

Результаты морфометрии показали, что у потомства самок крыс с экспериментальным гипотиреозом в семенниках отмечалось уменьшение количества канальцев, активно продуцирующих сперматозоиды, среднего диаметра извитых семенных канальцев и толщины сперматогенного эпителия на 21,9, 16,3 и 22,2% соответственно, напротив, площадь интерстициальной

ткани увеличивалась на 20,5%. При этом, наряду с уменьшением доли канальцев I-II типов на 15,3% появились канальцы III-IV типов с нарушенной citoархитектоникой и деструктивными изменениями, которые отсутствовали у контрольных животных. У крысят данной группы отмечалось также уменьшение количества субпопуляций сперматогенного эпителия – сперматогониев, сперматоцитов и сперматид соответственно на 20, 17 и 14,7% по сравнению с контролем, что, в свою очередь, обуславливало уменьшение общего количества половых клеток. Соответственно отмечалось снижение показателей индекса сперматогенеза с  $3,7 \pm 0,05$  до  $3,3 \pm 0,06$ , то есть на 11,7%. Количество клеток Сертоли также имело тенденцию к уменьшению: у животных опытной группы по сравнению с данными контроля этот показатель был снижен на 11,7%. Материнский гипотиреоз оказал существенное влияние и на количество интерстициальных клеток: количество клеток Лейдига уменьшилось на 24,5% по сравнению с контролем.

Таким образом, экспериментально вызванный гипотиреоз у самок приводил к уменьшению количества и диаметра извитых семенных канальцев, снижению индекса сперматогенеза, количества клеток Сертоли и Лейдига, увеличению площади интерстициальной ткани, изменению количественного и качественного состава сперматогенного пласта.

В пятой главе диссертации **«Иммуногистохимические особенности семенников потомства, полученного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом»** представлены результаты иммуногистохимического исследования пролиферативной активности клеток и апоптоза в семенниках потомства, рожденного в условиях гипотиреоза у матери.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки является механизмом, имеющим решающее значение для организма при контроле пролиферации клеток и поддержании гомеостаза тканей (Goldar S. et al., 2015; Lin H.Y. et al., 2015). В физиологических условиях между процессами пролиферации и апоптоза клеток имеется определенное равновесие, позволяющее поддерживать тканевой гомеостаз. В растущем организме уровень пролиферации выше, чем уровень апоптоза, благодаря чему обеспечивается физиологический рост и становление органов и тканей в постнатальном периоде жизни. Выше было указано, что индуцированный у самок гипотиреоз приводит к нарушению строения, генеративной и эндокринной функций яичек потомства в половозрелом возрасте. Возникает вопрос – что лежит в механизме этих нарушений, сохраняется ли при этом равновесие между процессами пролиферации и апоптоза? Чтобы найти ответ на эти вопросы, мы применили метод иммуногистохимии с использованием высокоспецифичных моноклональных антител к маркерам пролиферации и апоптоза.

В семенниках 60-суточных крыс пролиферативную активность и состояния апоптоза половых клеток, клеток Сертоли и Лейдига оценивали с помощью маркеров Ki-67 и Bcl-2. У контрольных крыс отмечена

положительная ядерная реакция с антителами к Ki-67: в сперматогониях выявлена сильная экспрессия «+++», в сперматоцитах и некоторых клетках Лейдига – слабая экспрессия «+». В клетках Сертоли экспрессии Ki-67 не обнаружено. Степень экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 в клетках семенников крыс контрольной группы оценена как сильная – в сперматоцитах «+++», умеренная – в сперматидеях «++», слабая – в сперматогониях «+». В цитоплазме некоторых клеток Лейдига отмечалась также слабая положительная реакция «+» на Bcl-2.

Изучение пролиферативной активности клеток семенников потомства, рожденного от самок с экспериментальным гипотиреозом, показало умеренную степень экспрессии Ki-67 в ядрах сперматогоний «++», а в популяциях остальных половых клеток различных стадий сперматогенеза, в клетках Сертоли и Лейдига экспрессии Ki-67 не выявлено – «-». Аналогично отмечено снижение позитивной реакции клеток семенников опытных крыс к Bcl-2: в некоторых сперматогониях и сперматоцитах выявлена слабая экспрессия «+», в клетках Сертоли и Лейдига экспрессии Bcl-2 не обнаружено – «-».

Количественный подсчет результатов показал снижение индекса пролиферации (Ki-67) половых клеток в семенниках крысят, полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом, в 1,3 раза, а также снижение числа Bcl-2-экспрессированных клеток в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями контроля.

Таким образом, экспериментально индуцированный гипотиреоз у самок приводит к нарушению структурно-функционального становления и формирования семенников потомства, которое выражается снижением численности клеток сперматогенного эпителия и его субпопуляций. Уменьшение количества половых клеток связано с нарушением равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток в семенниках.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) «**Структурные особенности постнатального развития семенников потомства в условиях экспериментального гипотиреоза у матери**» представлены следующие выводы:

1. Экспериментально индуцированный гипотиреоз у самок отрицательно влияет на физиологическое развитие потомства в постнатальном периоде, это выражается увеличением количества крысят, погибших в первую неделю после рождения, замедлением прироста массы животных в динамике, задержкой формирования признаков физиологической зрелости.

2. Экспериментальный гипотиреоз, индуцированный у самок до беременности, приводит к существенному дисбалансу в гипофизарно-тиреоидно-гипофизарно-тестикулярной системе потомства, который сопровождается снижением концентрации тиреоидных, гонадотропных, половых гормонов и увеличением содержания тиреотропного гормона.

3. В семенниках половозрелого потомства, рожденного от самок с экспериментальным гипотиреозом, выявляются уменьшение количества и диаметра извитых семенных канальцев, снижение индекса сперматогенеза, изменение количественного и качественного состава сперматогенного пласта, что в свою очередь приводит к нарушению сперматогенеза.

4. Развивающийся дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза за счет усиления гибели клеток при снижении их пролиферативной активности является одним из механизмов нарушения процессов сперматогенеза в семенниках потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03  
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**MADAMINOVA GUZAL IBRAGIMOVNA**

**STRUCTURAL FEATURES OF THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF  
THE TESTES OF THE OFFSPRING IN CONDITIONS OF  
EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM IN THE MOTHER**

**14.00.02 – Morphology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at Higher Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan in number B2019.2.PhD/Tib831.**

The dissertation has been prepared in the Tashkent Medical Academy.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is placed on the web page of Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and in information-educational portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific leader:** **Azizova Feruza Khusanovna**  
doctor of medical sciences, associate professor

**Official opponents:** **Oripov Firdavs Suratovich**  
doctor of medical sciences, associate professor

**Raxmatova Muqaddas Xoltayevna**  
doctor of medical sciences, associate professor

**Leading organization:** **Andijan State Medical Institute**

Defense will be held «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 y., at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Phone/Fax: (+99878)150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № \_\_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2<sup>nd</sup> educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year.

(Protocol of maining № \_\_\_\_\_ from «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year).

**G.I. Shaykhova**

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.Sh. Alimukhamedov**

Secretary of the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**R.Dj. Usmanov**

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

## INTRODUCTION (PhD thesis abstract)

**The aim of the research** was to identify the structural and functional features of the postnatal development of the testes of offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in the mother.

**The object of the study** were 50 white outbred, sexually mature, nulliparous female rats weighing 160-180 g, as well as 369 (222 - control group, 147 - experimental group) rat pups obtained from them, 70 mature rat pups — males for morphological, morphometric and immunohistochemical studies.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

the negative impact of maternal hypothyroidism on the physiological development, the formation of the hormonal status of the pituitary-thyroid-testicular system and the structural and functional development of the testes of the offspring has been proven;

it has been proven that experimentally induced hypothyroidism in females leads to disruption of the process of spermatogenesis in the testes of mature offspring, which manifests itself in a decrease in the number and diameter of convoluted seminiferous tubules, in a decrease in the index of spermatogenesis and in a change in the quantitative and qualitative composition of the spermatogenic layer;

the development of an imbalance between the processes of proliferation and cell death in the testes of offspring born under conditions of maternal hypothyroidism has been proven;

it has been proven that the imbalance between the processes of cell proliferation and apoptosis is the main cause of the violation of the generative and endocrine functions of the testes of mature offspring obtained under conditions of maternal hypothyroidism.

**Implementation of the results of research.** Based on the obtained results on the assessment of the structural features of the postnatal development of the testes of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in the mother:

on the basis of scientific results of the study of morphological and morphometric changes in the testes of offspring born under conditions of experimental hypothyroidism in mothers, as well as the assessment of the parameters of hormones of the pituitary-thyroid gland-testicular system, a methodological recommendation «Morphometric parameters of postnatal development of the testes of offspring born from mothers with gestational hypothyroidism» was developed and approved (conclusion Ministry of Health No. 8n-z/539 dated October 10, 2022). This methodological recommendation made it possible to assess morphological, morphometric and immunohistochemical changes in the testes and hormonal imbalance of the pituitary-thyroid-testicular system during postnatal development in offspring born from females with hypothyroidism;

scientific results of a study on the assessment of the structural features of the postnatal development of the testes of offspring obtained under conditions of

experimental hypothyroidism in the mother are introduced into healthcare practice, in particular, into the practice of the city family clinic No. 3 of the city of Urgench, Khorezm region and the clinic of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy (conclusion of the Ministry of Health No. 08-02410 dated February 2, 2023). The introduction of the results into practice contributed to the early diagnosis and treatment of hypothyroidism in children born to mothers with hypothyroidism, which makes it possible to prevent male infertility that occurs in the long term.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of the introduction, five chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation was 100 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мадаминаова Г.И., Турсунметов И.Р., Азизова Ф.Х., Шермухамедов Т.Т., Аббасов М.К. Морфогенез семенников потомства, полученного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом // Тиббиётда янги кун журнали – Бухоро, 2021. - № 5 (37). – С. 264–267 (14.00.00; №22).

2. Azizova F.Kh., Madaminova G.I., Azizova P.Kh., Tursunmetov I.R., Sobirova D.R. Morphofunctional features of the formation of the testicular generative function in the female rats' offspring with experimental hypothyroidism // NeuroQuantology. – Turkey, 2022. – Volume 20, Issue 6. – P. 3471–3475 (doi:10.14704G'nq.2022.20.6.NQ22352).

3. Madaminova G.I., Azizova F.X., Rasulev K.I., Shermuxamedov T.T., Tursunmetov I.R. Tajribaviy gipotireoz chaqirilgan urg'ochi kalamushlar avlodlari urug'donlarining postnatal rivojlanishini morfologik asoslari // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – Toshkent, 2022. – 289–292-b. (14.00.00; №13).

4. Madaminova G.I., Azizova F.Kh., Ishandzhanova S.Kh., Azizova P.Kh. Features of physical development and formation of the endocrine status of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in females // British Medical Journal. – Great Britain, 2022. – Volume 2, № 6. – P. 47–53 (14.00.00; №6).

5. Мадаминаова Г.И., Азизова Ф.Х., Собирова Д.Р., Отажонова А.Н., Миртолипова М.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидно-яичковой системы потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у самок // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2022. - №10. – С. 76–80 (14.00.00; №13).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Мадаминаова Г.И. Изучать особенности постнатального развития семенников в условиях экспериментального гипотиреоза у матери // Метаболический синдром-проблемы решения. Республиканская научно-практическая конференция. Ургенч, 2019. – С. 24-25.

7. Азизова Ф.Х., Мадаминаова Г.И., Ишанджанова С.Х., Джуманиязова Г.С. Морфогенез семенников потомства при экспериментальном гипотиреозидизме у матери // Миниинвазивные технологии в медицине: вчера, сегодня и завтра. Проблемы и перспективы развития. Республиканская научно-практическая конференция. Ургенч, 2019. – С. 138–139.

8. Мадаминаова Г.И., Азизова Ф.Х., Аббасов М.Қ., Назарова М.М., Турсунметов И.Р. Тажрибавий гипотиреоз чакирилган оналардан туғилган авлодда уруғдонларнинг постнатал ривожланиши // Эпидемия шароитида замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолари / Республика онлайн илмий-амалий анжумани. Термиз, 2021. – 484–485-б.

9. Турсунметов И.Р., Мадаминава Г.И., Шермухамедов Т.Т. Влияние экспериментального гипотиреоза матери на развитие и становление семенников потомства // *Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье / Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей.* Санкт-Петербург, 2021. – С. 286–287.

10. Тухтаев К.Р., Турсунметов И.Р., Мадаминава Г.И., Шермухамедов Т.Т. Значение современных инновационных методов в изучении постнатального становления семенников в условиях гипотиреоза // *Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины / Международная научно-практическая конференция.* Самарканд, 2021. – С. 173–174.

11. Мадаминава Г.И. Гипотиреоз шароитида олинган авлодларда эркак гонадаларининг постнатал шаклланиши // *Морфологиянинг Covid-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари / Халқаро илмий-амалий анжуман.* Урганч, 2021. – 222–223–б.

12. Азизова Ф.Х., Мадаминава Г.И. Онадаги экспериментал гипотиреоз унинг авлодларини уруғдонлари шаклланишига ва ривожланишига таъсири // *Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари / Республика илмий-амалий анжумани.* Урганч, 2021. – 172–173–б.

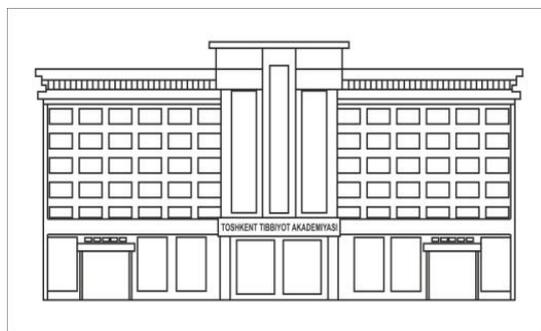
13. Azizova F.X., Madaminova G.I. Tajribaviy gipotireoz chaqirilgan urg‘ochi kalamushlarning fertillik qobiliyati // *Tibbiyotda miniinvaziv texnologiyalarning muammolari va istiqbollari / Халқаро илмий-амалий анжуман.* Урганч, 2022. – 294–295–б.

14. Azizova F.Kh., Madaminova G.I. Morphofunctional features of the postnatal development of the testes of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in the mother // *Proceedings of international educators conference / International scientific online conference.* Italy, 2022. – P. 350–351.

15. Azizova F.X., Madaminova G.I. Gestatsion gipotireozli onalardan tug‘ilgan avlod urug‘donlarining postnatal rivojlanishini morfologik ko‘rsatkichlari // *Uslubiy tavsiyanoma.* Toshkent, 2022. 16 bet.

16. Madaminova G.I., Tursunmetov I.R., Azizova F.X., Azizova P.X. Tajribaviy gipotireoz chaqirilgan urg‘ochi kalamushlardan tug‘ilgan avlodda urug‘donlarning postnatal rivojlanishini o‘ziga xos xususiyatlari haqida ma’lumot beruvchi dasturiy platforma // *Elektron hisoblash mashinalari uchun dastur.* Guvohnoma №DGU 14454. 4.02.2022.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журналі  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

---

Разрешено к печати: 15 марта 2023 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 70. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 2263 - 2023. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru