

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАРИФОВА ШАХНОЗА КУЧКАРОВНА

**ТАЖРИБАДА ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗ ДАВРИДА ОШҚОЗОН
МОРФОФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА СУРУНКАЛИ
АЛКОГОЛ ИНТОКСИКАЦИЯСИДА УЛАРНИНГ ЎЗГАРИШЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

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

БУХОРО – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шарифова Шахноза Кучкаровна

Тажрибада постнатал онтогенез даврида ошқозон морфофункционал хусусиятлари ва сурункали алкоголь интоксикациясида уларнинг ўзгаришлари..... 3

Шарифова Шахноза Кучкаровна

Морфофункциональные свойства желудка в период постнатального онтогенеза в эксперименте и их изменения при хронической алкогольной интоксикации 27

Sharifova Shakhnoza Kuchkarovna

Morphofunctional properties of the stomach during postnatal ontogenesis in the experiment and their changes in chronic alcohol intoxication..... 51

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 57

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАРИФОВА ШАХНОЗА КУЧКАРОВНА

**ТАЖРИБАДА ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗ ДАВРИДА ОШҚОЗОН
МОРФОФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА СУРУНКАЛИ
АЛКОГОЛ ИНТОКСИКАЦИЯСИДА УЛАРНИНГ ЎЗГАРИШЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

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

БУХОРО – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/Tib3113 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Илясов Азиз Саидмуратович
биология фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Рахматова Мукадас Холтаевна
тиббиёт фанлари доктори

Калашникова Светлана Александровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси).

Етақчи ташкилот

Догистон давлат тиббиёт университети
(Россия Федерацияси).

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашининг 2023 йил «___» _____ кунини соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувони кўчаси, 23-уй. Тел.: (+99865) 223-17-53; факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: info@buxmi.uz buxmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувони кўчаси, 23-уй. Тел.: (+99865) 223-17-53; факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ кунини тарқатилди.
(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

Б.З. Хамдамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда алкоголизм расман, одамнинг жисмоний ва рухий ҳолатини ўзгартирадиган касаллик деб тан олинган, алкогольни кўп истеъмол қилиш эса, организмнинг аксарият аъзолари ва тизимларининг, хусусан меъданинг вазифаларини бажаришида салбий таъсир кўрсатади. Сурункали алкоголизмнинг висцерал аломатлари орасида овқат хазм қилиш тракти, жигар ва юрак-томир зарарланишлари устувор бўлади. Сурункали алкоголизмда ривожланадиган меъдадаги патологик ўзгаришлар алкогольнинг бевосита ва билвосита таъсирлари билан боғланган бўлади. «...алкогол – рухий-фаол модда бўлиб, тобеликни келтириб чиқаради, канцероген таъсир кўрсатиб, бутун дунё аҳолисининг саломатлигига салбий таъсир кўрсатади...»¹. Шу муносабатдан, сурункали алкоголизмда тажриба шароитида меъданинг структуравий ва функционал ҳолатини ўрганиш долзарб мавзу бўлиб қолмоқда.

Дунё миқёсида алкогольнинг истеъмол қилиниши оқибатида ҳар йили 3 миллионгача ўлим ҳолатлари қайд этилади. Алкогол истеъмоли бутун дунёда эрта ўлимнинг етакчи омилларидан бири ҳисобланади, бунда алкоголь истеъмоли 20-24 ёшдаги шахслар орасида ҳар тўртинчи ўлимга сабаб бўлмоқда. Кўп сонли ўтказилган тадқиқотлар этанолнинг инсон организмига, шу жумладан паренхиматоз аъзоларга салбий таъсирини тасдиқлаган, бундан ташқари алкоголь таъсири остида турли аъзолар ва тўқималарда структуравий ўзгаришлар рўй бериши тавсифланган. Сурункали алкоголь интоксикациясининг таъсирини аниқлаш бўйича тажрибавий тадқиқотлар ўтказилган, бироқ мазкур ҳолатнинг меъданинг тажрибада морфофункционал ҳолатини ўрганиш ҳозирга қадар етарли эмас.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини мукамаллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чора-тадбирлар орасида касалликларни эрта ташхисланишига, шу жумладан, сурункали алкоголь интоксикация, уни асоратларини камайтириш ва олдини олиш билан боғлиқ ҳолатларга ҳам алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шу муносабатдан, Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт Стратегиясининг 7 устувор йўналишларининг 56 мақсадида «...соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, аҳоли саломатлигини сақлаш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш дастурини 2022-2023 йилларда амалга оширишга қаратилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² бўйича мақсадлар белгиланган. Бу масалаларга ечим топиш учун сурункали алкоголь интоксикацияси оқибатида ривожланадиган меъда касалликлари туфайли ўлим ҳолатлари даражасини пасайтириш имкониятини яратиш, замонавий тиббий хизмат, ташхислаш ва даволаш сифатини янги нисбатга олиб чиқиш, замонавий технологияларни қўлланилишини яхшилаш зарур.

¹ Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>, accessed 6 April 2020).

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон Фармони “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида”

Мазкур диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 12 ноябрь 2020 йилдаги ПФ-6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” Фармони, 2 октябр 2020 йилдаги ПҚ-4847-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисидаги” Қарорлари, 12 ноябрь 2020 йилдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” Қарори, ҳамда мазкур йўналишдаги фаолиятга тегишли бўлган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «COVID-19 инфекциясидан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси соғлиғига таъсир қилувчи организмнинг патологик ҳолатини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали алкохол интоксикацияси мустақил тиббий-ижтимоий аҳамиятидан ташқари, алкохолни кўп истеъмол қиладиган инсонлар хасталанадиган соматик касалликлар юзага келиши, қайталаниши ва жадаллашишига сабаб бўлади (Пауков В.С., 2020), бу бало бутун инсоният учун экани тасдиқланган.

Клиник тадқиқотлар ва клиникакача бўлган тадқиқотлар кўрсатишича, алкохол истеъмол қилиниши “тешик ичак” синдромини келтириб чиқариши мумкин, у эса ўз навбатида, инфекция ва аъзоларнинг тизимли дисфункциясига сабаб бўлади. Бу натижаларга кўра, алкохол мчакнинг ҳимоявий функцияси йўқотилиши ва шиллиқ қаватдаги липидларнинг ёйилиб кетиши ва кейинги ўринда шиллиқ қават юзасининг гидрофоблиги пасайишига олиб келади (Xiaofa Qin, 2015).

Алкохолни ҳаддан зиёд истеъмол қилиниши бош мия тўқималари зарарланиши ва когнитив дисфункцияга олиб келиши мумкин. Бунинг оқибатида сигналларнинг апоптоз ўтказилишини стимуляцияси, ҳужайралар яшаб қолиш йўллари ингибирлаш ва оксидлаш жараёнининг индукцияси ҳисобига ацеталдегид ҳужайраларнинг цитотоксиклигини келтириб чиқаради (Tingting Yan, 2016).

Меъда шиллиқ қаватининг зарарланиши асосида яллиғланишга қарши воситаларни қабул қилиш ётади, улар аъзонинг микроциркуляцияси ва

сингувчанлигини бузади ва дегенрация ва эпителийнинг юзаки десквамациясига олиб боради (Тошматов Б.Н. ва ҳаммуал., 2021).

Меъда кўпинча спиртли ичимликлар истеъмол қилинишидан кейин ўткир касалликлардан азият чекади, унинг концентрациясига боғлиқ ҳолда, хужайраларнинг тезкор нобуд бўлишини чақиради, некроптоз йўллариининг еткази медиаторларини фосфорилланишини фаоллаштиради. Натижалар кўрсатишича, апоптоз эмас, некроптоз йўли, муҳим механизм бўлиб, ўткир алкоғол меъда касалликларининг терапевтик нишони бўлади (Jianning Liu et al., 2021).

Алкоғолни ҳаддан зиёд истеъмол қилишнинг алоҳида шакллари: алкоғол эксцесслар – алкоғолни баъзан истеъмол қилиш; руҳий майзадалик (сурункасига ичиш) – алкоғолни бир неча кун кетма кет истеъмол қилиш, бир маротаба ичиш каби бошланади; доимий ичкиликбозлик – деярли ҳар куни алкоғол қабул қилиш (1 ой ва ундан зиёд), бунда хушёр кунлар миқдори алкоғол қабул қилинган кунлардан кўп бўлади, маст бўлиш даражаси аҳамиятсиз бўлади; одатда бу шаклда шахс кучли бўлмаган алкоғол ичимликлар қабул қилади – пиво, май, газланган алкоғол ичимликлар (Неделько Н.Ф. ва ҳаммуал., 2018).

Аналогик, лекин доза ва хавф орасидаги енгил тобелик меъда саратонида мавжуд бўлади, алкоғолни ўрта истеъмол қилиниши эса меъда саратонининг хавфини пасайтириши мумкин (Ma K., Valoch Z. et al., 2017).

Ацеталдегиднинг юқори даражаси меъда орқали илк ўтишида этанолнинг сезиларли метаболизмига ишора қилади, бу эса меъдада канцероген ацеталдегиднинг тўпланишига олиб боради (Hellstrom Per M. et al., 2017). Этил спиртининг меъда деворининг структуравий элементларига таъсирини ўрганиш амалий тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади, бу ҳолат алкоғол таъсирининг механизмлари ва алкоғол зарарланишини олдини олиш ва даволаш воситаларини излашни ўрганишга қаратилган замонавий ишларнинг катта миқдори билан тасдиқланади.

Тадқиқотнинг мақсади. Сурункали алкоғол интоксикациясида меъда морфофункционал ўзига хослигининг қиёсий тавсифи ва иммуногистокимёвий маркерлари ёрдамида ўзгаришларни аниқлашдан иборат булган.

Тадқиқотнинг вазифалари:

оқ зотсиз каламушларнинг 30 кунлик сурункали алкоғол интоксикациясида меъда деворининг морфологик, морфометрик кўрсаткичларини аниқлаш ва қиёслаш;

оқ зотсиз каламушларнинг 120 кунлик сурункали алкоғол интоксикациясида меъда деворининг морфологик, морфометрик кўрсаткичларини аниқлаш ва қиёслаш;

30 ва 120 кунлик сурункали алкоғол интоксикациясида CD68 и BCL2 маркерларида иммунгистокимёвий услуб орқали лаборатория хайвонларида меъда девори қобикларидаги ўзгаришларни аниқлаш;

сурункали алкоғол интоксикациясида меъда ўзгаришларининг асосий морфологик ва морфометрик ўзига хослигини аниқлаш ва тажриба

шароитида меъда морфологик ўзгаришларини баҳолаш услубларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти 296 та уч, олти, тўққиз ва ўн икки ойлик оқ зотсиз каламушлар бўлган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида оқ зотсиз каламушлари меъдасининг безсиз ва безли бўлимларидан олинган гистологик материал олинган.

Тадқиқотнинг усуллари Диссертацион ишни бажариш учун морфологик, морфометрик, экспериментал, иммуногистохимёвий ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

30 кунлик мажбурий алкохол интоксикациясида этил спиртининг меъда девори структурасига салбий таъсири исботланди, бу ҳолат лаборатория ҳайвонларининг меъда қаватлари шиллик қавати гипертрофияси аломатлари, қалинлиги ва тузилиши ўзгариши аломатлари билан қалинлашиш кўринишида аниқланган;

120 кунлик мажбурий алкохол интоксикациясида сурункали алкохол интоксикацияси меъда деворининг толали бириктирувчи тўқимали тузилмасини бузиши исботланди, бунда коллаген толалари ва меъда шиллик ости асосининг тутамлари силлиқлашиши рўй беради, бунинг оқибатида тажрибавий ҳайвонларда меъда қаватларининг қалинлиги кичрайишига олиб келган;

илк бор 6 ойлик ёшдаги лаборатория ҳайвонларида BCL2 маркерининг юқори даражаси ўрнатилди, бу ҳолат сурункали алкохол интоксикациясида апоптоз ўчоқлари атрофида мукоцитлар апоптози кучайиши, CD68 маркерининг ўртача экспрессияси, моноцитлар ва тўқимавий макрофаглар миграцияси билан намоён бўлган;

сурункали алкохол интоксикациясида CD68 ва BCL2 иммуногистохимёвий маркерларининг қўлланилишида лаборатория ҳайвонларини меъда девори қатламларининг морфометрик кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат .

сурункали алкохол интоксикация билан зарарланган ҳар хил ёш гуруҳларидаги оқ зотсиз каламушларнинг меъда деворидаги морфологик ўзига хосликлар таққосланди, бу эса бу йўналишдаги экспериментал тадқиқотларни ўтказишда амалий аҳамиятга эга бўлган;

6 ойлик ёшдаги лаборатория ҳайвонларида BCL2 маркерининг юқори даражаси мукоцитлар апоптозининг кучайиши, CD68 маркерининг ўртача экспрессияси, апоптоз ўчоқлари атрофида моноцитлар ва тўқимавий макрофаглар миграцияси билан намоён бўлишида ўрнатилиши мезон сифатида, CD68 ва BCL2 маркерларидаги иммуногистохимёвий услуб эса тажриба шароитида меъда морфологик ўзгаришларини баҳолаш услуби сифатида тавсия этилган;

сурункали алкохол интоксикациясида морфометрик ўзгаришларнинг ўрнатилган даражасини амлаий аҳамияти исботланди, ёш тоифаларида меъданинг анатомик таркибий тузилмаларини эҳтимолий зарарланишларини

олдини олиш, эрта аниқлаш ва патогенетик терапияни буюриш имконияти пайдо бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги тадқиқотда фойдаланган назарии ендашув ва усуллар, тадқиқотларнинг методологик аниқлиги, тажриба хайвонларнинг етарли сони, замонавий кушимча экстримал, морфометрик иммуногистохимиявий ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ёш аспектидаги сурункали алкоголь интоксикациясида организмга таъсири туфайли юзага келадиган хазм қилиш жараёнларининг мураккаб механизмлари, мазкур интоксикациясида меъда деворининг тузилмавий ўзгаришлари ва гистографияси ҳақидаги назарий ва амалий билимлар даражаси кенгайиш имконияти, CD68 ва BCL2 иммунгистокимёвий маркерларини қўллаган ҳолда, лаборатория хайвонларида ўтказилган тажриба шароитида меъдадаги морфологик ўзгаришлар мезони ва баҳолаш услублари ишланмаси, ҳамда илмий тадқиқот натижаларининг назарий ва амалиё тиббиётнинг турли соҳаларида қўлланилиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тажрибавий хайвонлар меъдасидаги морфометрик ўзгаришларининг асосий тамойиллари аниқланди, турли ёш тоифасидаги сурункали алкоголь интоксикация билан зарарланган оқ зотсиз каламушларни меъда деворининг морфологик ўзига хослиги таққосланди, олинган илмий маълумотлар эрта ташхислаш сифатининг яхшиланиши, сурункали алкоголизмни илмий-асосланган тарзда башоратлаш ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш, бундан ташқари бу маълумотлар алкоголь таъсири билан боғлиқ беморларнинг меъда касалликларини ўрганишда илмий лабораторияларда тажрибавий модел сифатида олиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали алкоголь интоксикацияда меъда морфофункционал ўзига хослиги ва унинг ўзгаришлар бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Илмий янгиликнинг моҳияти: 30 кунлик мажбурий алкоголь интоксикациясида этил спиртининг меъда девори структурасига салбий таъсири исботланган, бу ҳолат лаборатория хайвонларининг меъда қаватлари шиллик қавати гипертрофияси аломатлари, қалинлиги ва тузилиши ўзгариши аломатлари билан қалинлашиш кўринишида аниқланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: 30 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясида 3 ойлик лаборатория хайвонларида меъданинг безсиз бўлимидаги эпителиал қоплама баландлиги 21%, безли бўлимида 19%га катталашгани маълум бўлган. Худди шу каби ишончли ўзгаришлар лаборатория хайвонларининг меъдаси шиллик қаватнинг умумий қалинлиги, циркуляр-мушак қобиқ, бўйлама-мушак қобиғи ва мушак-ташқи қобиғида ҳам кузатилган бу ўз навбатида сурункали алкоголь интоксикацияси бўлган

беморларни даволаш натижаларини яхшилаш учун мазкур ўзгаришларга этибор берилиши лозимлиги таъкидланган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (25.06.2022 й.; №5/1) ҳамда Ромитан туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (27.06.2022 й.; №7/1) билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 30 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясида 3 ойлик лаборатория ҳайвонларида меъданинг безсиз бўлимидаги эпителиал қоплама баландлиги 21%, безли бўлимида 19% га катталашгани маълум бўлгани, ушбу касалларни даволаш тактикасини ўзгартиришни тақозо этади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 30 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясида 3 ойлик лаборатория ҳайвонларида меъданинг безсиз бўлимидаги эпителиал қоплама баландлиги 21%, безли бўлимида 19% га катталашгани маълум бўлгани касалларни даволаш тактикасини ўзгартирилиши ҳисобига 1 нафар бемор учун 50 000 сўм иқтисод қилинди.

Хулоса: 30 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясида лаборатор ҳайвонларнинг ошқозонида кузатиладиган ўзгаришларни инобатга олиниши ҳамда беморларнинг даволаш тактикасини ўзгартирилиши бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 350 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Тажрибада постнатал онтогенез даврида ошқозон морфофункционал хусусиятлари ва сурункали алкоголь интоксикациясида уларнинг ўзгаришлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2022 йил 5 июлдаги 2551-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: 120 кунлик мажбурий алкоголь интоксикациясида сурункали алкоголь интоксикацияси меъда деворининг толали бириктирувчи тўқимали тузилмасини бузиши исботланди, бунда коллаген толалари ва меъда шиллик ости асосининг тутамлари силлиқлашиши рўй беради, бунинг оқибатида тажрибавий ҳайвонларда меъда қаватларининг қалинлиги кичрайишига олиб келиши аниқланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда 6 ойлик оқ зотсиз сичқонларни меъдаси шиллик қаватини эпителиал қопламалари баландлиги безсиз бўлимида 17% га кичрайган. Шунингдек, 6 ойлик сичқонларда шиллик қават шахсий пластинкаси 18% ва 16%га кичрайган, 12 ойлик даврга келиб, 16% ва 14% га кичрайган. Шиллик қаватнинг умумий қалинлиги, циркуляр-мушак қобик, бўйлама-мушак қобик ва меъда деворини умумий қалинлиги бўйича худди шундай натижалар олинган. 30 ва 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда салбий ўзгаришлар ўзаро тесқари пропорционал бўлган, ҳамда ўзгаришларнинг интенсивлиги 120 кунлик интоксикацияда кўпроқ бўлганлигини инобатга олиниши инобатга олиниши касаллик асоратларини келиб чиқиш хавфини

олдини олган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (25.06.2022 й.; №5/1) ҳамда Ромитан туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (27.06.2022 й.; №7/1) билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда салбий ўзгаришлар ўзаро тескари пропорционал бўлиши, ҳамда ўзгаришларнинг интенсивлиги 120 кунлик интоксикацияда кўпроқ бўлганлигини инобатга олиниши инобатга олиниши даволаниш самарадорлигини оширилишини таъминлайди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда салбий ўзгаришлар ўзаро тескари пропорционал бўлиши, ҳамда ўзгаришларнинг интенсивлиги 120 кунлик интоксикацияда кўпроқ бўлганлигини инобатга олиниши инобатга олиниши натижасида 1 нафар бемор учун 170 000 сўм умумий харажатларини 1 200 000 сўмга иқтисод қилади.

Хулоса: 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда салбий ўзгаришлар ўзаро тескари пропорционал бўлиши, ҳамда ўзгаришларнинг интенсивлиги 120 кунлик интоксикацияда кўпроқ бўлганлигини инобатга олиниши даволаниш самарадорлигини оширилиши даволаш натижаларини яхшиланиш имконини беради.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Тажрибада постнатал онтогенез даврида ошқозон морфофункционал хусусиятлари ва сурункали алкоголь интоксикациясида уларнинг ўзгаришлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2022 йил 5 июлдаги 2551-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор 6 ойлик ёшдаги лаборатория ҳайвонларида BCL2 маркерининг юқори даражаси ўрнатилди, бу ҳолат сурункали алкоголь интоксикациясида апоптоз ўчоқлари атрофида мукоцитлар апоптози кучайиши, CD68 маркерининг ўртача экспрессияси, моноцитлар ва тўқимавий макрофаглар миграцияси билан намоён бўлган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: иммунгистокимёвий тадқиқотлар BCL2 маркерининг ўртача экспрессиясини тасдиқлади, 6 ойлик муддат билан солиштиришда экспрессия юқори даражада, апоптоз жараёнлари шохларда фундал безлар чеккаларигача кучайиши ва мукоцитларда апоптоз жараёнлари кучайиши тасдиқлайди. CD68 маркерининг ўртача экспрессияси ўз мембрана юзасида гастропротеинларни эгаллаб олган моноцитлар ва тўқимали макрофагларнинг катта миқдордаги кўчишидан дарак беради. Натижада жараённинг узоқ давом этиши меъда шиллиқ қаватининг ҳужайра таркибининг камайиши ва фундал безларнинг паренхиматоз ҳужайралари катта қисмининг бириктирувчи тўқима билан ўсиб кетишига олиб боради. Юзаки-фаол атрофик гастритнинг морфологик аломатлари морфологик ва иммунгистокимёвий тадқиқотлар билан тасдиқланган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий

маълумотлар Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (25.06.2022 й.; №5/1) ҳамда Ромитан туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (27.06.2022 й.; №7/1) билан амалиётига жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: CD68 маркерининг ўртача экспрессияси ўз мембрана юзасида гастропротеинларни эгаллаб олган моноцитлар ва тўқимали макрофагларнинг катта миқдордаги кўчишидан дарак беради. Натижада жараённинг узоқ давом этиши меъда шиллиқ қаватининг хужайра таркибининг камайиши ва фундал безларнинг паренхиматоз хужайралари катта қисмининг бириктирувчи тўқима билан ўсиб кетишига олиб боради. Юзаки-фаол атрофик гастритнинг морфологик аломатлари морфологик ва иммунгистокимёвий тадқиқотлар билан тасдиқлангани инобатга олиниши даволаш сифатини яхшилаган.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: CD68 маркерининг ўртача экспрессияси ўз мембрана юзасида гастропротеинларни эгаллаб олган моноцитлар ва тўқимали макрофагларнинг катта миқдордаги кўчишидан дарак беради. Натижада жараённинг узоқ давом этиши меъда шиллиқ қаватининг хужайра таркибининг камайиши ва фундал безларнинг паренхиматоз хужайралари катта қисмининг бириктирувчи тўқима билан ўсиб кетишига олиб келишини инобатга олиб даволаш режасини тузиш беморнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача 14 кундан 9 кунгача қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдори ҳар кун ҳисобига 120 000 сўмга иқтисод бўлишига олиб келди, умумий иқтисодий самарадорлик эса 600 000 сўмни ташкил қилди.

Хулоса: CD68 маркерининг ўртача экспрессияси ўз мембрана юзасида гастропротеинларни эгаллаб олган моноцитлар ва тўқимали макрофагларнинг катта миқдордаги кўчишидан дарак беради. Натижада жараённинг узоқ давом этиши меъда шиллиқ қаватининг хужайра таркибининг камайиши ва фундал безларнинг паренхиматоз хужайралари катта қисмининг бириктирувчи тўқима билан ўсиб кетишига олиб келишини инобатга олиш, ўз навбатида даволашнинг ижобий натижаларини кўпайтириш имконини бериши исботланиб, унинг амалиётда қўлланилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 600 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 250 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Тажрибада постнатал онтогенез даврида ошқозон морфофункционал хусусиятлари ва сурункали алкоголь интоксикациясида уларнинг ўзгаришлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2022 йил 5 июлдаги 2551-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: сурункали алкоголь интоксикациясида CD68 ва BCL2 иммунгистокимёвий маркерларининг қўлланилишида лаборатория ҳайвонларини меъда девори қатламларининг морфометрик кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар аниқланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: таклиф қилинган сурункали алкоголь

интоксикациясида CD68 ва BCL2 иммунгистокимёвий маркерларининг қўлланилиши лаборатория ҳайвонларини меъда девори қатламларининг морфометрик кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар аниқланганлиги касаллик асоратлари ривожланига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш беморларнинг комплекс даволаниш самарадорлиги оширишга хизмат қилди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (25.06.2022 й.; №5/1) ҳамда Ромитан туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйруқ (27.06.2022 й.; №7/1) билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: сурункали алкохол интоксикациясида морфометрик ўзгаришларнинг ўрнатилган даражасини амалий аҳамияти исботланган, ёш тоифаларида меъданинг анатомик таркибий тузилмаларини эҳтимолий зарарланишларини олдини олиш, эрта аниқлаш ва патогенетик терапияни буюриш имконияти пайдо бўлиб, беморларни фаол ҳаётга қисқа муддат ичида қайтиш имконини беради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: сурункали алкохол интоксикациясида морфометрик ўзгаришларнинг ўрнатилган даражасини амалий аҳамияти исботланган, ёш тоифаларида меъданинг анатомик таркибий тузилмаларини эҳтимолий зарарланишларини олдини олиш, эрта аниқлаш ва патогенетик терапияни буюришни амалиётга жорий этилиши ҳисобига ҳар бир беморни стационар даволаш бўйича 600 000 минг сўм миқдоридаги бюджет маблағларини ва 250 000 сўм миқдоридаги бюджетдан ташқари маблағларни иқтисод қилиш имконини берди.

Хулоса: таклиф қилинган сурункали алкохол интоксикациясида ёш тоифаларида меъданинг анатомик таркибий тузилмаларини эҳтимолий зарарланишларини олдини олиш, эрта аниқлаш ва патогенетик терапияни буюришнинг клиник амалиётга жорий қилиниши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 600 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 250 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Тажрибада постнатал онтогенез даврида ошқозон морфофункционал хусусиятлари ва сурункали алкохол интоксикациясида уларнинг ўзгаришлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2022 йил 5 июлдаги 2551-сон хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 5 илмий конференцияларда, жумладан, 2 ҳалқаро ва 3 республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 17 илмий иш нашр этилган, жумладан 8 журнал мақоласи, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга

тавсия этилган 3 та республика ва 5 та хорижий илмий журналларда чоп этилган.

Диссертация хажми ва тузилиши. Диссертация кириш қисми, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация матни 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади, объекти ва предмети таърифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, амалий соғлиқни сақлашга жорий этилиши баён этилган, чоп этилган илмий ишлар ҳақидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилмаси ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Этанол билан заҳарланишда меъда тузилмасининг морфофункционал хусусиятларига янги қарашлар”**, деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг танланган мавзу бўйича адабиётлар шарҳига бағишланган. Одам ва ҳайвонларда, шу жумладан, оқ зотсиз каламушларда, постнатал онтогенезида меъданинг тузилиши, ўсиши ва ривожланиши қонуниятлари, лаборатория ҳайвонлари меъдасининг морфофункционал ҳолати, сурункали алкохол интоксикациясида иммунгистокимёвий тадқиқотлар асосидаги уларнинг ўзгаришлари, алкохол истеъмолининг ижтимоий оқибатлари ва иқтисодий чиқимлари ёритилган.

Диссертациянинг **“Меъданинг меъёрда, сурункали алкохол интоксикацияда морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини ўрганиш ва баҳолаш бўйича тадқиқот материали ва услублари”**, деб номланган иккинчи боби мазкур диссертация ишини бажаришда материал ва тадқиқотда қўлланилган услубларни тавсифлашга бағишланган.

Тадқиқотда 296 та туғилганидан 3, 6, 9, 12 ой бўлган, виварий шароитида сақланган оқ зотсиз каламушлар танлаб олинган. Ҳайвонлар индивидуал қафасларда, хона ҳароратида, табиий ёритилган ва вентилицияли хоналарда сақланган. Ўтказилган илмий тажрибаларнинг бошланғич босқичларида барча жинсий етук каламушлар 21 кунлик карантинга олинган, соматик ёки инфекция касалликлар бўлмаса, уларни одатий виварий шароитига ўтказилган. Тажриба давомида назорат гуруҳи ва қиёсий гуруҳдаги каламушларнинг жисмоний ҳолати ва ўзини тутиши синчиклаб кузатилди.

Назорат гуруҳида меъда деворининг постнатал онтогенезда морфометрик кўрсаткичларини аниқлаш учун 3-, 6-, 9- ва 12 ойлик оқ зотсиз каламушлар 3 гуруҳга ажратилган (n=296):

I-гуруҳ – назорат гуруҳи, оқ зотсиз каламушлар олинган, уларда сурункали алкохол интоксикацияси ўтказилмаган (n=127);

II-гурух – 30 кун давомида этанолни 7 г/кг/кун қабул қилган 3 ойдан 12 ойгача бўлган оқ зотсиз каламушлар (n=92) ташкил этди, улар қуйидаги тартибда қабул қилган: 3 ойлик ҳайвонлар 61 кунлик ёш учун алкохол таъсири; 6 ойликлар учун 151 кунликдан бошлаб; 9 ойлик учун 331 кунликдан бошлаб ва 12 ойликлар учун 241-кунликдан 7 г/кг/кун дозада бошлаб берилди.

III-гурух – 120 кун давомида этанолни 7 г/кг/кун қабул қилган 3 ойдан 12 ойгача бўлган оқ зотсиз каламушлар (n=77) ташкил этди, улар қуйидаги тартибда қабул қилган: 6 ойлик оқ зотсиз каламушлар учун алкохол таъсири 61 кунликдан бошлаб 180 кунликкача бошланган; 9 ойликлар учун 151 кунликдан бошлаб, 270 кунликкача; 12 ойликлар учун 241 кундан 360 кунликкача ёш.

Назорат гуруҳидаги каламушларга металлик зонд орқали меъда ичига 0,5 мл ўлчамда дистилланган сув юборилди. Иккинчи ва учинчи тажрибавий гуруҳларга мажбуран тажрибавий гуруҳлар ҳайвонлариининг алкоғолизацияси алкоғолнинг 40% эритмасини қўллаган ҳолда ўтказилди (Сидоров П.И). Тажрибаларда умумий 296 та каламуш иштирок этди, улардан тажриба жараёнида 6 таси нобуд бўлди.

Лаборатория ҳайвонлари билан ишлашда биологик хавфсизлик қоидалари ва лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойилларига риоя қилинди (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2016).

Ҳайвонларнинг сўйилиши мос муддатларда тонгги соатларда, эфир наркози остида бир лаҳзали декапитация йўли билан бажарилди. Барча ҳайвонларда навбатма навбат олд кўкрак девори ва қорин бўшлиғини одатий секцион олиб ташланиши ва ички ҳолати суратга олиб турилди. Шундан сўнг, анъанавий анатомик препаратия амалга оширилди, бунда меъда қорин бўшлиғидан олинди. Меъданинг морфологик ва морфометрик ўрганилиши учун унинг безсиз ва безли қисмларидан бўлакчалар олинди. Тўқималар бўлаклари 10%ли нейтрал формалинга солинди. Зарурий ишлов берилганидан сўнг, материалга парафин куйилди ва 4-6 мкм қалинликдаги қирқимлар тайёрланди, улар гематоксилин ва эозин билан бўялди. Қирқимлар DN-107T/ NLCD-307B Модель (Novel, Китай) окуляр-микрометри ёрдамида морфометрик ўрганилиб, меъданинг шиллик қавати, шиллик ости қавати, мушак ва сероз қобиклари қалинлиги ўлчанди, қирқимнинг ахборот майдонлари суратга олинди ва ишлов берилди. Меъданинг ўрганилаётган бўлимларидаги ўзгаришларнинг умумий морфологик манзараси гематоксилин-эозин, Ван-Гизон бўйича бўялиб ўрганилди.

Иммунгистологик воситалар Ventana Bench MarkXT (Швейцария) автостейнерида тайёрланди. Жараёнларнинг гистотопографиясини ўрганиш учун CD68 ва BCL2 ларга поликлонал антитаналари қўлланилди, бунда 1:100 эритилди, адгезив қопламали гистологик шишаларда бажарилди (Ventana, Швейцария). Иммунгистокимёвий реакциялар антитаналар ишлаб чиқарувчисининг баённомасига мувофиқ ўтказилди.

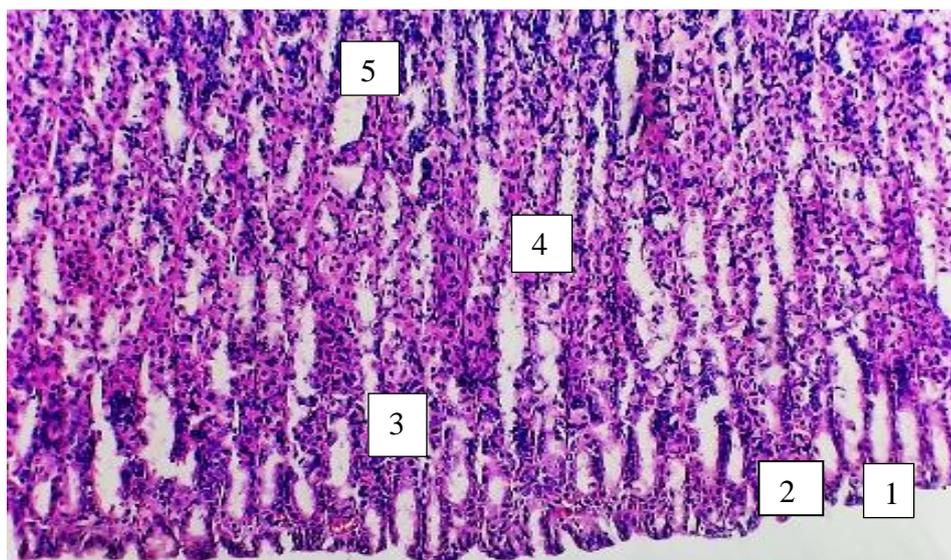
Гисто- ва цитоморфологик маълумотларга статистик ишлов берилиши Pentium – IV персонал компьютерида «STTGRAPH 5.1» дастурининг имкониятларини қўллаган ҳолда, Microsoft Office «Excel 7,0» маълумотлар дастурий пакетини бевосита умумий матрицаси ёрдамида бажарилди, ўрта квадратик оғишлар ва репрезентативликхатолари кўрсаткичлари аниқланди.

Диссертациянинг “**Сурункали алкоголь интоксикациясида постнатал онтогенез даврида каламушлар меъдасининг қиёсий морфологик ва морфометрик кўрсаткичлари**”, деб номлаган учинчи боби тажрибавий тадқиқотлар бўйича олинган натижаларнинг таҳлилига бағишланган.

30 кунлик алкоголь заҳарланишида 3 ойлик ёшдаги оқ зотсиз каламушларда безсиз бўлимининг эпителиал қопламаси баландлиги катталашади ва ўртача $68,5 \pm 1,0$ мкм ни ташкил қилади, 12 ойлик ёшга келиб, $77,9 \pm 1,3$ мкм га тўғри келган. Кўп қатламли шохланган эпителий. Безли бўлимида каламушларнинг бу ёшида эпителиал қопламанинг бир қаватли текис эпителийси катталашган ва ўрта $36,9 \pm 1,3$ мкм, 12 ойлик ёшда эса $38,4 \pm 0,3$ мкм га тўғри келган. Шиллик ости асосда бўйлама мушак қатламида артериола ва капиллярлар жойлашади ва қоннинг шаклли элементлари билан тўлган венулалар билан давом этади.

Ўтказилган тадқиқотлар кўрсатишича, этанол билан 30 кун давомида таъсирлантирилган 3 ойлик ҳайвонларда назорат гуруҳига нисбатан меъда безсиз бўлими эпителиал қопламаси 21% га катталашган. Безли бўлимида назорат гуруҳига нисбатан 19% га катталашгани маълум бўлган. 12 ойлик ёшида безсиз ва безли бўлимдаги эпителиал қопламанинг баландлиги 19% га катталашган.

1-расмда 12 ойлик каламушларни меъдасининг шиллик қаватидаги шахсий пластинкаси кўрсатилган.



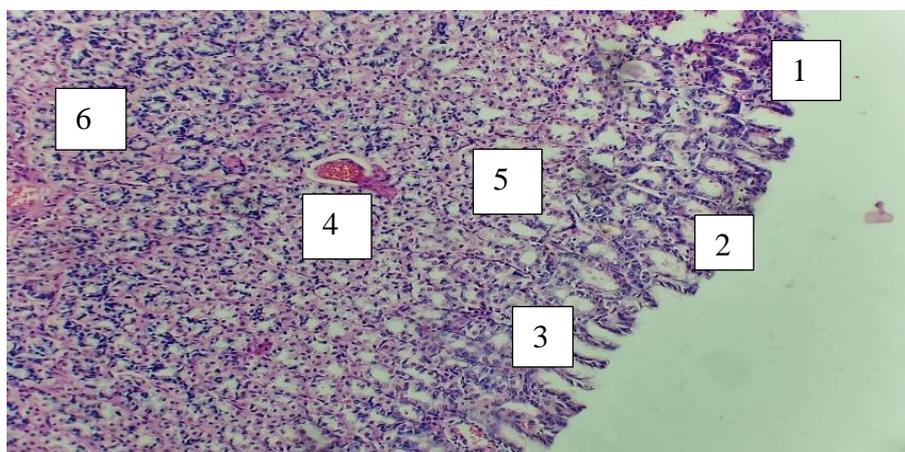
1-расм. II гуруҳга мансуб 12 ойлик каламушларни меъдасининг шиллик қаватидаги шахсий пластинкаси (1. Меъда чуқурчалари. 2. Меъда майдонлари. 3. Меъда бўйин хужайралари. 4. Париетал хужайралар. 5. Ассосий хужайралар. 6. Бир қаватли ясси эпителий. Гематоксилин-эозин билан бўялган. Об.10хок.25)

3 ойлик каламушларда безсиз бўлимидаги меъда шиллик қавати шахсий пластинкаси қалинлиги катталашади ва ўртача $145,2 \pm 1,6$ мкм, 12 ойлик ёшда эса $164,1 \pm 1,6$ мкм ни ташкил қилган. Безли бўлимида бу ёшдаги каламушларда меъда шиллик қавати шахсий пластинкаси қалинлиги ўртача $252,2 \pm 3,4$ мкм, 12 ойлик бўлган ҳайвонларда ўртача $258,3 \pm 1,1$ мкм га тенг бўлган. 3 ойлик каламушларда безсиё бўлимидаги шиллик қават шахсий пластинкаси назорат гуруҳига нисбатан 16% га катталашган, безли бўлими эса 14% га катталашган. 12 ойлик тажриба ҳайвонини безсиз юўлими шиллик қаватидаги шахсий пластинкаси 14% га, безсиз бўлими 13% га катталашган.

3 ойлик ёшда безсиз бўлимида шиллик қаватнинг мушак пластинкаси катталашиб, ўртача $37,8 \pm 1,0$ мкм ни ташкил қилган. 12 ойлик каламушларда эса $41,0 \pm 1,3$ мкм га тўғри келган. 3 ойлик ёшдаги каламушларни меъдасини безсиз бўлимида мушак пластинкаси катталашиб, ўртача $37,5 \pm 0,7$ мкм ни ташкил қилди. 12 ойлик ёшда эса мушак пластинкаси ўртача $41,3 \pm 1,0$ мкм ни ташкил қилди. Назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштиришда, 3 ойлик ёшдаги безсиз бўлимидаги шиллик қаватнинг мушак пластинкалари 17% га, безли бўлимида эса 20% га катталашгани маълум бўлди. 12 ойлик ёшда меъданинг безсиз бўлимида шиллик қаватнинг мушак пластинкаси 18% га, безли бўлимида эса 24% га катталашгани аниқланган.

3 ойликда шиллик қаватнинг умумий қалинлиги безсиз бўлимида катталашиб, ўртача $170,2 \pm 2,2$ мкм, 12 ойликда эса ўртача $186,7 \pm 2,2$ мкм ни ташкил қилган. Безли бўлимида 3 ойлик каламушларнинг шиллик қавати умумий қалинлиги катталашган ва ўртача $265,9 \pm 1,6$ мкм га тўғри келган. 12 ойлик ёшда эса каламушлар шиллик қаватини умумий қалинлиги ўртача $280,5 \pm 1,1$ мкм ни ташкил қилган. 3 ойлик ёшга етган ҳайвонларда меъданинг безсиз бўлимидаги бу кўрсаткич 19% га, безли бўлимида 16% га катталашган, 12 ойликларда эса меъда шиллик қаватини умумий қалинлиги 16% га, безли бўлими – 11%га катталашган.

2-расмда 3 ойлик каламушлар меъдаси шиллик қаватининг шахсий пластинкаси кўрсатилган.



2-расм. I гуруҳ 3 ойлик каламушларни меъдасининг шиллик қаватидаги шахсий пластинкаси (1. Меъда чуқурчалари. 2. Меъда майдонлари. 3. Меъда бўйин хужайралари. 4. Қоннинг шаклли элементлари билан тўлган микромирлар. 5. Париетал хужайралар. 6. Асосий хужайралар. Гематоксилин-эозин билан бўялган. Об.10хок.10)

Каламушларнинг 3 ойлик ёшига келиб меъдасини безсиз бўлимида циркуляр-мушак қобиғи қалинлиги катталашиб, ўртача $68,4 \pm 2,7$ мкм ни ташкил қилди, 12 ойликда эса – ўртача $78,7 \pm 1,6$ мкм. Безли бўлимдаги аъзонинг циркуляр мушак қатлами қалинлиги кўрсаткичи 3 ойликда – ўртача $83,0 \pm 2,7$ мкм ни, 12 ойликда эса – ўртача $92,4 \pm 1,6$ мкм га тўғри келди. 3 ва 12 ойлик каламушларни меъда циркуляр-мушак қатламини қалинлиги безсиз бўлимда, мос равишда, 17% ва 16% га катталашган. Безли бўлимда эса 3 ва 12 ойлик каламушларда мазкур қатламнинг катталашishi 19% га тенг бўлган.

Бундан ташқари, қиёсий таҳлилга кўра, 3 ойлик каламушларнинг меъда безсиз бўлимидаги бўйлама-мушак қобиғининг умумий қалинлиги 18%га катталашган, 12 ойлик ҳайвонларда эса 19% га катталашгани маълум бўлган.

3 ойлик каламушларда безли бўлимида меъданинг бўйлама-мушак қатламининг умумий қалинлиги 21% га катталашган, 12 ойликда эса 16% га катталашган.

Назорат гуруҳи ва сурункали алкоголь интоксикацияси гуруҳи ҳайвонларида аъзонинг мушак-ташқи қобиғининг умумий қалинлиги кўрсаткичлари қиёсланганида, безсиз бўлимда 3 ва 12 ойлик ёшда 19% ни ташкил қилган. 3 ойлик каламушларда меъда мушак-ташқи қобиғининг умумий қалинлиги кескин ўзгаради, ва безли бўлимида, мос равишда, 17% ва 16% га катталашади.

Лаборатория ҳайвонларида меъда деворини умумий қалинлиги аҳамиятсиз ўзгаради, 3 ва 12 ойлик ёшда безсиз бўлимида, мос равишда, 19% ва 17% га катталашади. Безли бўлимда эса 3 ойлик каламушларда меъда деворини умумий қалинлиги, мос равишда, 17% ва 15% га катталашади.

Шу тариқа, назорат гуруҳини кўрсаткичлари билан қиёшлашда, 30 кунлик мажбурий сурункали алкоголь интоксикацияда каламушлар меъдасини барча бўлимларида шиллиқ қават гипертрофияси аломатлари ва унинг қатламлари қалинлашиши кузатилган.

120 кунлик алкоголь заҳарлашда 6 ойлик каламушларнинг меъдаси безсиз бўлимидаги эпителиал қопламаси баландлиги кичрайган ва ўртача $47,3 \pm 1,1$ мкм, 12 ойликда эса ўртача $53,3 \pm 1,3$ мкм ни ташкил қилган. Безли бўлимда 6 ойлик каламушларни эпителиал қоплама баландлиги кичрайган ва ўртача $13,2 \pm 12,3$ мкм, 12 ойлик ёш учун эса $13,8 \pm 4,1$ мкм га тўғри келган. 120 кунлик алкоголь заҳарлашда каламушлар аъзоси безсиз бўлимини шиллиқ қавати эпителиал қопламаси баландлиги назорат гуруҳи билан солиштирилганида 6 ойликларда 17% га, безли бўлимида эса 21% га кичрайгани маълум бўлди. 12 ойлик каламушларда эса безсиз ва безли бўлимидаги эпителиал қопламаси баландлиги 17% га кичрайган.

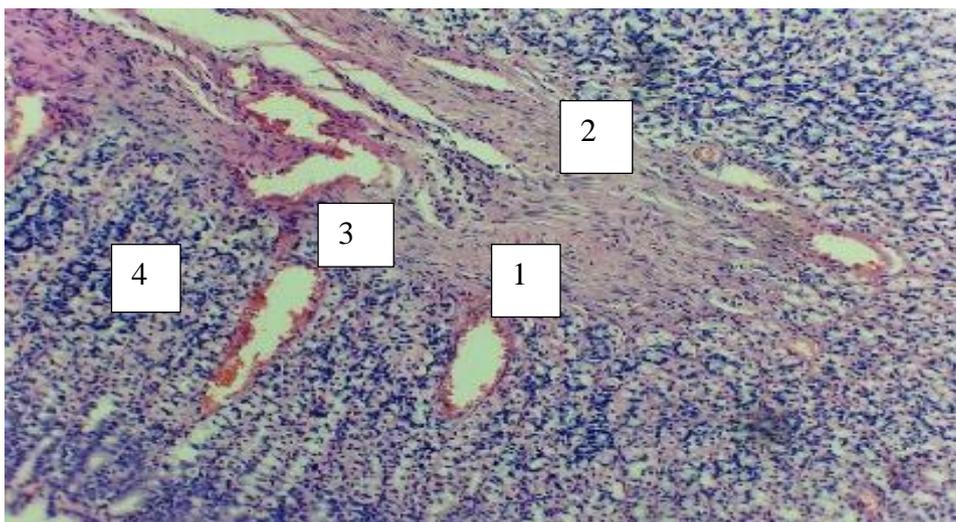
Этанол билан таъсирлантирилиш оқибатида 6 ойлик каламушларни меъда шиллиқ қавати шахсий пластинкаси безсиз бўлимида назора гуруҳи билан солиштиришда 18% га кичрайган, безли бўлими эса – 16% кичрайган. 12 ойлик ёшда шиллиқ қават шахсий пластинкаси безсиз бўлимида 16% га, безли бўлимида эса 14% га кичрайиб кетган.

Сурункали алкоголь интоксикациянинг моделланишида 6 ойлик каламушларни безсиз бўлими шиллик қаватини мушак пластинкаси 18% га, безли бўлими эса – 16% га кичрайгани маълум бўлган. 12 ойлик ҳайвонлардаги безсиз бўлими шиллик қавати шахсий пластинкаси 16% га, безли бўлими – 14% га кичрайгани аниқланган.

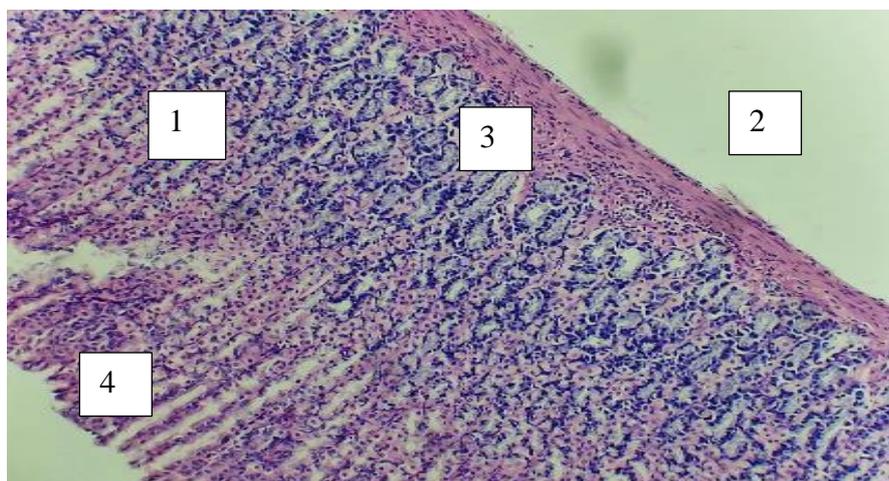
Сурункали алкоголь интоксикациянинг моделланишида 6 ойлик ёшдаги каламушларни безсиз бўлимида шиллик қават мушак пластинкаси 18%га, безли бўлимида 16% га кичрайиб кетгани аниқланган. 12 ойлик ёшда безсиз, безли бўлимларда шиллик қаватнинг мушак пластинкаси, мос равишда, 16% ва 15% га кичрайгани маълум бўлди. 3-расмда 9 ойлик оқ зотсиз каламушнинг меъда деворини шиллик қавати тузилиши кўрсатилган.

Тажриба давомида 6 ойлик каламушларнинг меъда безсиз ва безли бўлимларида шиллик қаватини умумий қалинлиги 18% га, 12 ойликларда эса – 13% га кичрайиши аниқланган. Сурункали алкоголь интоксикациядаги 6 ойлик каламушларда меъда безсиз бўлими шиллик қаватини шиллик ости асоси 19% га, безли бўлимида – 17% га кичрайгани кузатилди. 12 ойлик ёшда шиллик қаватнинг шиллик ости асоси безсиз бўлимда, мос равишда, 19% ва 17% га кичрайгани маълум бўлди.

6 ойлик каламушларнинг меъдаси безсиз бўлимида циркуляр-мушак қобиғи кичрайиб, ўртача $46,2 \pm 1,1$ мкм, 12 ойда эса ўртача $51,4 \pm 1,1$ мкм га тўғри келди. 6 ойлик каламушларнинг меъда безли бўлимида меъданинг циркуляр-мушак қобиғи кичрайиб, ўртача $60,4 \pm 39,6$ мкм, 12 ойликда эса ўртача $64,6 \pm 19,8$ мкм ни ташкил қилди. 6 ва 12 ойлик каламушларнинг меъда безсиз бўлимида меъда циркуляр-мушак қобиғи қалинлиги, мос равишда, 18% ва 19% га кичрайган. Безли бўлимида эса мос равишда, 18% ва 19% га кичрайиб кетган. 4-расмда 9 ойлик каламушнинг меъда деворининг микромирлари тузилиши кўринади.



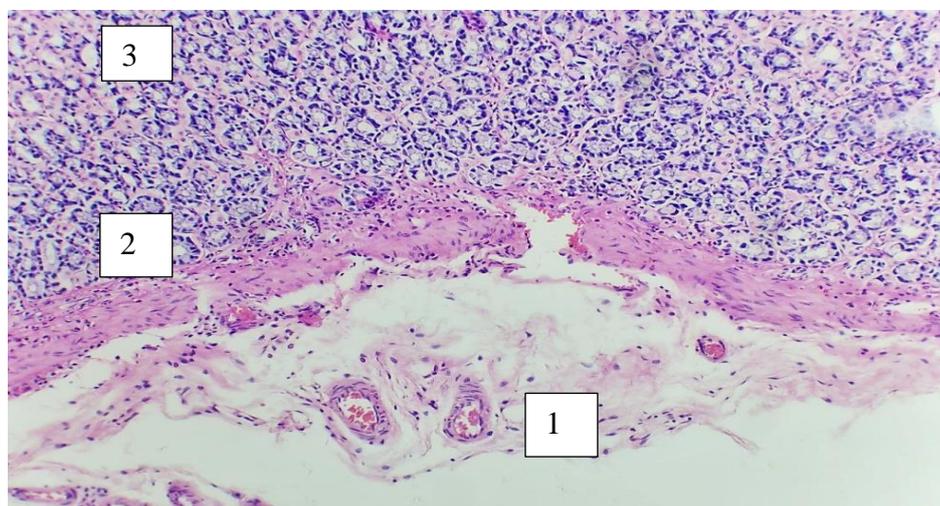
3-расм. I гуруҳ 12 ойлик каламушларни меъдаси деворини шиллик қават тузилиши (1 Шиллик ости асосининг микромирлари қоннинг шаклли элементлари билан тўлган.2. Шиллик қават шахсий пластинкаси. 3. Шиллик қават мушак пластинкаси. 4. Шилли қаватнинг асосий ҳужайралари. Гематоксиллин-эозин билан бўялган. Ок.7хоб.10)



4-расм. II гуруҳ 9 ойлик каламушларни меъдасининг шиллик қаватидаги шахсий пластинкаси (1. Шиллик қаватни шахсий пластинкаси. 2. Шиллик қават мушак пластинкаси. 3. Шилли қаватнинг асосий хужайралари. 4. Меъда чуқурчалари. Гематоксиллин-эозин билан бўялган. Ок.7хоб.10)

6 ойлик каламушларнинг меъда бўйлама-мушак қобиғи қалинлиги кўрсаткичлари қиёсланганида безсиз бўлимида кўрсаткич 18% га, 12 ойликда эса – 19% га кичрайгани аниқланган. 3 ойлик каламушларда безли бўлимида меъда бўйлама мушак қатлами қалинлиги 21% га, 12 ойда эса 16% га кичрайиши кузатилди. Безсиз бўлимда мушак қобиғининг қалинлиги безли бўлимга нисбатан кичикроқ бўлган.

5-расмда 6 ойлик каламушнинг меъда мушакли ва ташқи қобиқлари келтирилган.



5-расм. II гуруҳ 6 ойлик каламушларни меъдасини мушакли ва ташқи қобиқлари томирлари (1. Қонни шаклли элементлари билан тўлган микротомирлар.2. Шилли қаватнинг асосий хужайралари. 3. Париетал хужайралар. Гематоксиллин-эозин билан бўялган. Ок.10хоб.10))

Меъда деворининг умумий қалинлиги сезилмас даражада ўзгаради, 6 ойликка етган каламушларни меъдаси безсиз бўлимида кўрсаткич пасайиб, ўртача $100,2 \pm 2,6$ мкм ни ташкил қилган. 12 ёшга келиб, каламушлар аъзо деворининг умумий қалинлиги кичрайиб, ўртача $122,1 \pm 2,2$ мкм ни ташкил қилган. 6 ойлик каламушларни безли бўлимида меъда деворининг умумий

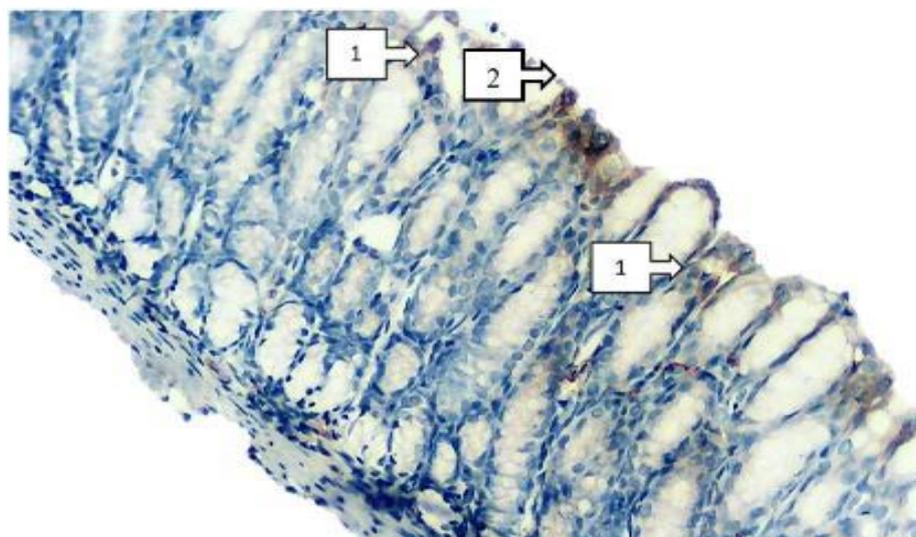
қалинлиги ўртача $105,0 \pm 4,0$ мкм, 12 ойликларда эса ўртача $156,5 \pm 3,8$ мкм ни ташкил қилган. Лаборатория ҳайвонларининг кўрсаткичларини қиёслашда 6 ва 12 ойлик ёшдаги каламушларда безли бўлимида меъда деворининг умумий қалинлиги мос равишда, 19% ва 17% га кичрайган. Безли бўлимида 6 ойлик каламушларда меъда деворининг умумий қалинлиги кичрайган ва мос равишда, 17% ва 15% ни ташкил қилган.

Шу тариқа, каламушлар меъда деворида 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясини назорат гуруҳи ҳайвонлари билан қиёслашда шиллик қаватнинг регенератив жараёнларининг сусайиши ва шиллик қават қалинлигининг кичрайиши рўй берган.

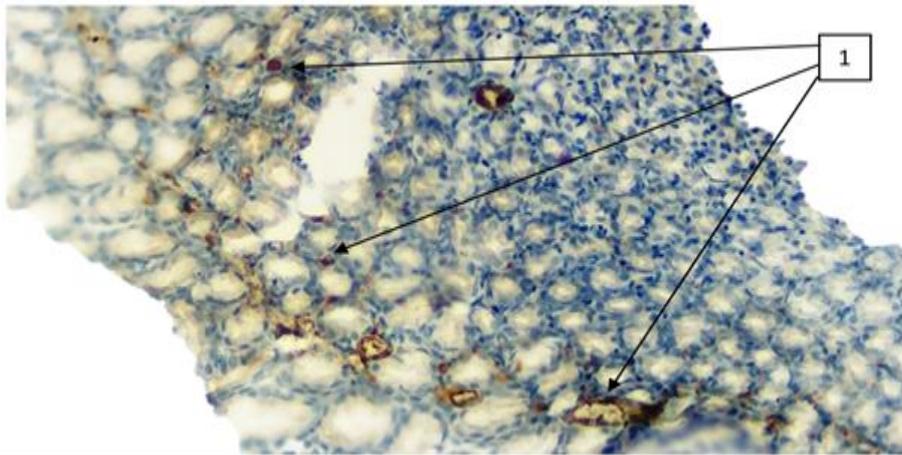
Диссертациянинг “**VCL2, CD68** иммунгистокимёвий маркерлари асосида алкоголь таъсирида лаборатория ҳайвонлари меъдасининг шиллик қавати девори ва безли аппаратини гистоморфологик ўзгаришлари”, деб номланган тўртинчи боби иммунгистокимёвий тадқиқотлар натижаларига бағишланган.

6 ойлик иш даврида лаборатория ҳайвонларида юзаки-фаол атрофик гастритнинг морфологик аломатлари аниқланган, улар морфологик ва иммунгистокимёвий тадқиқотлар билан тасдиқланган (6-расм ва 7-расм).

Бундан ташқари, тажрибада каламушларга 9 ой давомида алкоголь киритилиб борилишида меъданинг шиллик қаватидаги морфологик ўзгаришлар аниқланди. Хусусан, шиллик қават юзаки мукоцитларида кўчиш ва парчаланиш ўчоқларининг сурункали ривожланиши натижасида хужайралар тикланиши содир бўлади. Шиллик қават юзасини қоплаб турадиган эпителийнинг метапластик ўзгариши, яъни текис турига ўтиши аниқланди. Шу билан бирга, сурункали алкоголь интоксикация таъсири остида без хужайралари ўзгаради, бириктирувчи тўқимани кичрайиши ва тарқаб ўсиши сақланиб қолади.



6-расм. 6 ойлик каламушларда меъда шиллик қавати юзаси соҳасида фундал без чегараларигача мукоцитлар юқори апоптози кўринмоқда (1), VCL2 маркерининг ўртача экспрессияси (2). (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўялиши. Ок.4хоб.10)

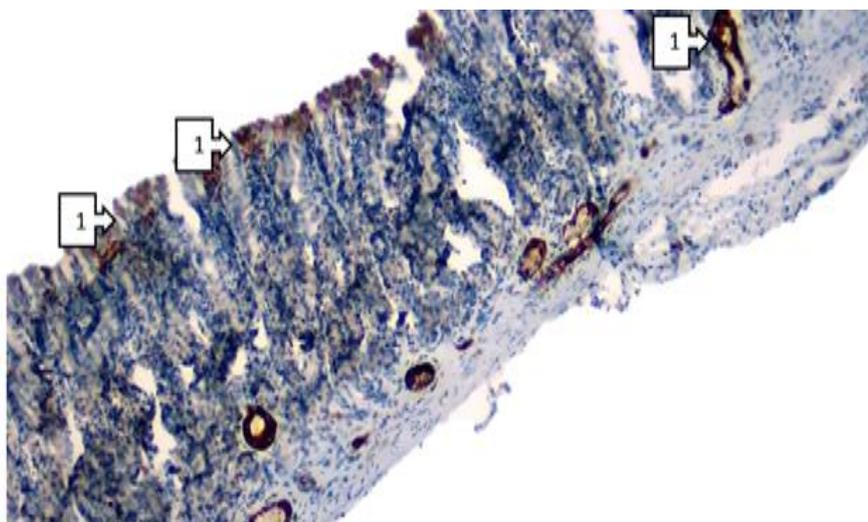


7-расм. 6 ойлик каламушларда меъда шиллик қаватини (1) юзаки майдонларида қон томирлари атрофида CD68 маркерининг ўртача экспрессияси. Тилла-сарик ранг билан фундал без атрофидаги томирлардан толачаларнинг интерстициал бўшлиққа кўчган макрофаглар ва моноцитлар аниқланади. (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўйлиши. Ок.20хоб.10)

Хусусан, 6 ойлик каламушларга нисбатан мукоцитларда апоптоз жараёнининг фаол ривожланиши, шиллик қават юзасида шиллик-бикарбонат химоя ишлаб чиқарадиган компенсацияловчи париетал ҳужайраларининг гиперфункцияси гидропик бузилиш кўринишида намоён бўлади, натижада париетал ҳужайраларнинг шаклланиши аниқланади ва ҳолат турли шаклларнинг кичрайиши ва гипертрофиясида намоён бўлади. Шу билан бирга, париетал ҳужайраларнинг базал плазмолеммаси соҳасида гранулаларнинг кўплиги гиперфункционал ҳолатда шуни кўрсатдики, алкоголь таъсирида зарарсизлантирилган шиллик қават бикарбонат шиллик маҳсулини қайта ишлайди.

Париетал ҳужайраларнинг базал шоҳи гранулалари гидропик бузилиши ва меъда шиллик қаватида ўчоқли некроз ўчоқларининг ҳосил бўлишини тушунтиради. Натижада фундал безлар шакли бўйича деформацияланади, бу эса капиллярларда сладжа ходисасини ривожланиши, гипоксия ривожланиши, фундал безлар атрофида бириктирувчи тўқимали толали тузилмалар пайдо бўлишига олиб келган. Шу билан бирга, фундал безлар атрофида кўпсонли тарқоқ интраэпителиал лимфоцитларнинг безларни апикал шоҳларига кўчиб юриши без тузилмаларида сурункали юзаки яллиғланиш жараёнларини ривожланиши ва шиллик безлар тузилмаларининг кичрайишига олиб борган.

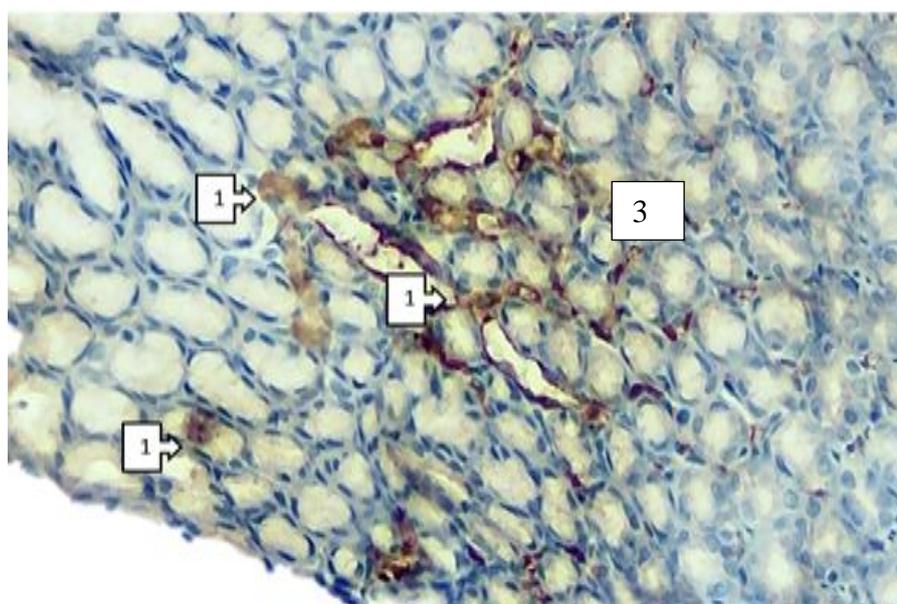
3% ҳолатда аниқланиши мумкин бўлган, CD68-ижобий макрофагларнинг атиги 10-11%и, кузатувнинг 9 ойлик даври давомида альтерация жараёни кучайиши ва яллиғланиш промоторлари ишлаб чиқилишига гувоҳлик қилган. 9 ойлик давр мобайнида яхшиланаётган атрофик гастритнинг морфологик аломатлари морфологик ва иммунгистокимёвий тадқиқотлар билан тасдиқланди. Шундай қилиб, 9 ой давомида алкоголь юборилган каламушлар меъдаси шиллик қаватининг юзасида ҳужайра таркибининг камайиши ривожланиши кузатилди (8-расм ва 9-расм).



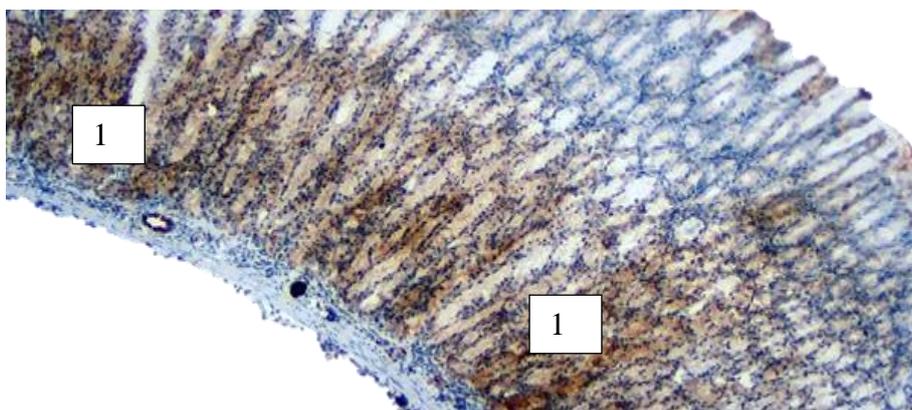
8- расм. 9 ойлик каламушларда меъда шиллик қаватининг юзасида бир қатламли призматик эпителийнинг апоптози ва некрози аниқланган. BCL2 маркерининг юқори экспрессияси (1). (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўйлиши. Ок.10хоб.10)

30 кунлик сурункали алкохол интоксикациясидан кейин 12 ойлик каламушлар меъдаси шиллик қаватининг морфологик ўзгаришлари аввалги тадқиқотлардан фарқланди (10-расм ва 11-расм).

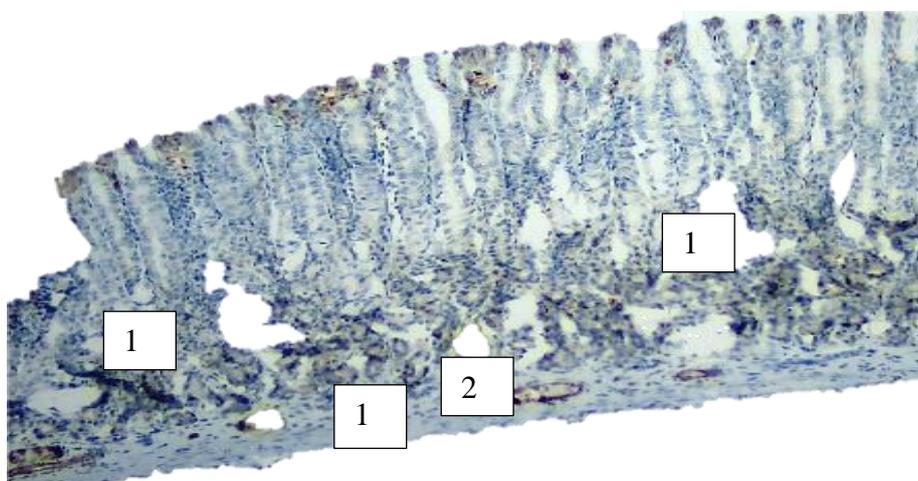
BCL-2 маркерининг ижобий экспрессиясининг юқори даражасига кўра, фундал безлар ва мугуз (роговой) қатлам ҳужайраларида шиллик қават ддавом этади. Бу ўзгаришлар CD68 нинг паст ижобий экспрессияси, капилляр томирларидан шиллик қават ва без атрофига кўчувчи моноцитлар ва макрофагларнинг паст миқдори билан тавсифланади, бу эса жараённинг сурункали шаклига ўтиши ва паренхиматоз-ҳужайравий тузилмаларнинг бузилишидан дарак берган.



9-расм. 9 ойлик каламушларда макрофаглар ва моноцитларнинг CD68 маркери бўйича ижобий ўртача экспрессияси меъда шиллик қаватидан тукчалар ораси қон томирларига кўчиши (1). (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўйлиши. Ок.10хоб.10)



10-расм. 12 ойлик каламушларда меъда шиллик қаватининг фундал безлари криптиларида BCL2 маркерининг ижобий экспрессиясини юқори даражаси кўринмоқда. Без эпителиидаги юқори даражали апоптоз шиллик қаватнинг шахсий қатламигача аниқланади. (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўялиши. Ок.4хоб.10)



11-расм. Ун икки ойлик каламушларда CD-68 маркерининг моноцит ва макрофақларда меъда шиллик қаватининг хусусий қавати (1) ошқазон девори хусусий қаватида интерстициал шишлар (2) (Dab (диаминобензидин) хромогени билан бўялиши. Ок.4хоб.10)

Натижада фундал без криптиларининг кистоз кенгайиши ва шиллик қаватнинг шахсий пластинкасида интерстициал ўсма ривожланиши аниқланади. Меъданинг шиллик қаватида шунингдек, MALT-тузилма редукцияси кузатилади, турли типдаги лимфоцитлар майдони камайган, герминатив соҳаларда иккилалмчи лимфоид фолликулалар ривожланмаган.

120 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясининг 6 ойлик даврида каламушлар меъдасининг шиллик қаватидаги морфологик ўзгаришларида қуйидагилар аниқланган: шиллик қават юзасини қоплаб турган призматик эпителий парчаланишларининг кўпсонли ўчоқлари; мукоцитларнинг ўчоқдаги метаплазияси ва шиллик қават юзасиддаги деформация шаклланиши; шиллик қават узунлиги ва ўлчамлари кичрайган, ҳолат метаплазия бўлган қоплама эпителийнинг парчаланиш ўчоқлари юзага келиши билан давом этган. Бу ўзгаришлар апоптознинг тезкор ривожланишидан дарак беради. Бунда шиллик қаватда тарқоқ ҳолдаги интраэпителиал лимфоцитлари томонидан ўрта даражадаги инфильтрация аниқланади. Иммуногистохимёвий тадқиқотда шиллик қават фундал

безларининг ўрта учдан бирида BCL2 маркерининг ижобий экспрессиясининг юқори даражаси ва криптиларга яқин шоҳларида тезкор ривожланиши апоптоз жараёнининг кучайиши ва ўткир жисмоний стресс оқибатида муцин бикарбонатини ишлаб чиқарувчи париетал хужайраларда некробиоздан дарак беради.

Шу тариқа, 120 кун давомида сурункали алкоголь интоксикацияси тажрибасида каламушларда меъда шиллиқ қаватидаги морфологик ўзгаришлари куйидагича бўлди: шиллиқ қаватни қоплаб турган призматик эпителийларда мукоцитлар ва фундал безлар апоптози кучайиши, парчаланган тўқималарнинг муддатдан олдинги тикланиши ва ўрин босиш кўринишидаги сийраклашган толали тузилмалар ҳосил бўлиши, мукоцитларнинг сақланиб қолган соҳаларида текис хужайраларнинг шаклланиши ва шиллиқ қават гистиоархитектоникаси деформацияси ҳамда меъда шиллиқ қавати катта юзасининг майдони кичрайиши аниқланган.

ХУЛОСА

1. 30 кунлик сурункали алкоголь интоксикациясида 3 ойлик лаборатория ҳайвонларида меъданинг безсиз бўлимидаги эпителиал қоплама баландлиги 21%, безли бўлимида 19% га катталашгани маълум бўлди, 12 ойлик ёшда эса иккала соҳада катталаниш 19% га тенг бўлган. Бундан ташқари, шиллиқ қаватнинг шахсий пластинкаси безсиз бўлимида 16% га, безли бўлимида 14% га катталашган, 12 ойлик даврга келиб, бу кўрсаткичлар 14% ва 13% ни ташкил қилди, ҳамда шиллиқ қаватнинг мушак пластинкаси бўйича катталаниш 17% ва 20% ни ташкил қилган, 12 ойлик ёшга келиб, бу кўрсаткичлар 18% ва 24% га тенг бўлди. Худди шу каби ишончли ўзгаришлар лаборатория ҳайвонларининг меъдаси шиллиқ қаватнинг умумий қалинлиги, циркуляр-мушак қобик, бўйлама-мушак қобиғи ва мушак-ташқи қобиғида ҳам кузатилди.

2. 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда 6 ойлик оқ зотсиз каламушларни меъдаси шиллиқ қаватини эпителиал қопламалари баландлиги безсиз бўлимида 17% га кичрайган. Шунингдек, 6 ойлик каламушларда шиллиқ қават шахсий пластинкаси 18% ва 16% га кичрайган, 12 ойлик даврга келиб, 16% ва 14% га кичрайган. Шиллиқ қаватнинг умумий қалинлиги, циркуляр-мушак қобик, бўйлама-мушак қобик ва меъда деворини умумий қалинлиги бўйича худди шундай натижалар олинган. 30 ва 120 кунлик сурункали алкоголь интоксикацияда салбий ўзгаришлар ўзаро тесқари пропорционал бўлди, ҳамда ўзгаришларнинг интенсивлиги 120 кунлик интоксикацияда кўпроқ бўлди.

3. Иммуногистокимёвий тадқиқотлар BCL2 маркерининг ўртача экспрессиясини тасдиқлади, 6 ойлик муддат билан солиштиришда экспрессия юқори даражада, апоптоз жараёнлари шоҳларда фундал безлар чеккаларигача кучайиши ва мукоцитларда апоптоз жараёнлари кучайиши тасдиқлайди. CD68 маркерининг ўртача экспрессияси ўз мембрана юзасида гастропротеинларни эгаллаб олган моноцитлар ва тўқимали макрофагларнинг катта миқдордаги кўчишидан дарак беради. Натижада

жараённинг узоқ давом этиши меъда шиллиқ қаватининг хужайра таркибининг камайиши ва фундал безларнинг паренхиматоз хужайралари катта қисмининг бириктирувчи тўқима билан ўсиб кетишига олиб боради. Юзаки-фаол атрофик гастритнинг морфологик аломатлари морфологик ва иммунгистокимёвий тадқиқотлар билан тасдиқланди.

4. Тажриба шароитида 120 кунлик сурункали алкохол интоксикациясидан кейин каламушлар меъдасини шиллиқ қаватидаги морфологик ўзгаришларда призматик эпителийнинг парчаланиш ўчоқлари аниқланди, мукоцитларни ўчоқдаги метаплазияси ва шиллиқ қават юзасида деформациялар шаклланиши давом этди, шиллиқ қаватнинг узунлиги ва ўлчамлари кичрайди. VCL2 маркерининг ижобий экспрессиясини юқори даражаси ва криптларга яқин шоҳларида тезкор ривожланиши апоптоз жараённинг кучайиши ва ўткир жисмоний стресс оқибатида муцин бикарбонатини ишлаб чиқарувчи париетал хужайраларда некробиоздан дарак беради, ҳамда шиллиқ қават шахсий пластинкасида CD68 маркерини ижрбий экспрессияси ва катта миқдордаги без атрофидаги капилляр томирлардан кўчган моноцитлар ва макрофагларни юқори даражаси ҳақида дарак беради, бу эса атрофик гастрит ривожланишини билдиради. Тажриба шароитида меъдадаги морфологик ўзгаришларни баҳолаш услублари сифатида CD68 ва VCL2 маркерларини қўллаган ҳолда иммунгистокимёвий услубларни ўтказиш тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ШАРИФОВА ШАХНОЗА КУЧКАРОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДКА В ПЕРИОД
ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ИХ
ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ**

14.00.02 – Морфология

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

БУХАРА – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2022.4.PhD/Tib3113.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель

Илясов Азиз Саидмуратович
доктор биологических наук

Официальные оппоненты

Рахматова Мукадас Холтаевна
доктор медицинских наук

Калашникова Светлана Александровна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация

**Дагестанский государственный медицинский
Университет (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, пр-т Гиждувон, 23. Тел.: (+99865) 223-17-53; факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: info@buxmi.uz buxmi@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ___). Адрес: 200100, Республика Узбекистан, г. Бухара, пр-т.Гиждувон,23. Тел.: (+99865) 223-17-53; факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

А.Ш. Иноятов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Казакова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

Б.З. Хамдамов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD)доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время алкоголизм официально признана болезнью, изменяющей физическое и психическое состояние человека, злоупотребление ею отрицательно сказывается на функциональную систему органов и систем организма, в том числе и желудка. Среди висцеральных проявлений хронического алкоголизма преобладают поражения пищеварительного тракта, печени, и сердечно сосудистой системы. Патологические изменения, развивающиеся в желудке при хроническом алкоголизме, связывают с прямым и косвенным воздействием алкоголя. «...алкоголь - это психоактивное вещество, вызывающее зависимость, которое является для человека канцерогеном из группы I и оказывает значительное влияние на здоровье населения во всем мире...».¹ В связи с этим изучение структурного и функционального состояния желудка при хроническом алкоголизме в эксперименте остается востребованным.

В мировом масштабе ежегодно. употребление алкоголя обуславливает почти 3 млн. смертей. Потребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска преждевременной смертности во всем мире, где потребление алкоголя служит причиной каждой четвертой смерти среди взрослых в возрасте 20-24 лет. Проведены многочисленные экспериментальные исследования, доказывающее отрицательное влияние этанола на организм человека, в том числе на паренхиматозные органы, кроме того описаны структурные изменения органов и тканей под влиянием алкоголя. Проведены исследования по определению влияния хронической алкогольной интоксикации на разные органы и ткани в эксперименте, но влияние данного состояния на морфофункциональные состояние желудка в эксперименте до сих пор изучена недостаточно.

В нашей стране среди широкомасштабных мер, осуществляемых по совершенствованию системы здравоохранения уделяется особое внимание ранней диагностике заболеваний, в том числе связанных с хронической алкогольной интоксикацией, снижению их осложнений и профилактике. В связи с этим в 5-цели 4-части 7 приоритетных направлений Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены цели для «...выполнения комплекса мер, направленных на осуществление программы по охране здоровья населения, повышению потенциала медицинских работников и развитию системы здравоохранения, предназначенный на 2022-2023 годы...»². Для решения этих проблем необходимо создание возможности уменьшения уровня смертности от заболеваний желудка, развивающихся вследствие хронической алкогольной интоксикации, поднятие

¹Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>, accessed 6 April 2020).

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы».

на новый уровень качества современного медицинского обслуживания, диагностики и лечения, улучшение использования современных технологий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы Государственного управления сферой здравоохранения», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении.

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

Связь темы диссертации с исследовательскими планами ВУЗа, в котором выполнена диссертация.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины (22/26.05.2022) «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарской области в период после COVID-19» (2022-2026 гг.).

Степень изученности проблемы. Хроническая алкогольная интоксикация помимо самостоятельного медико-социального значения способствует возникновению, рецидивированию и прогрессированию соматических заболеваний, которыми страдают люди, злоупотребляющие спиртными напитками (Пауков В.С., 2020), доказано, что это беда для всего человечества.

Клинические и доклинические исследования показывают, что прием алкоголя может вызвать синдром «дырявого кишечника», который, в свою очередь, способствует инфекции и системной дисфункции органов. Эти результаты свидетельствуют о том, что алкоголь может вызывать потерю барьерной функции кишечника путем извлечения и растворения липидов из слизи с последующим снижением гидрофобности поверхности слизистой оболочки ([Xiaofa Qin, 2015](#)).

Чрезмерное употребление алкоголя может привести к повреждению тканей головного мозга и когнитивной дисфункции. Следовательно, ацетальдегид индуцирует цитотоксичность клеток за счет стимуляции апоптотической передачи сигналов, ингибирования пути выживания клеток и индукции окислительного стресса (Tingting Yan, 2016).

В основе поражения слизистой оболочки желудка лежат употребление противовоспалительных препаратов, которые нарушая микроциркуляцию и проницаемость органа приводят к дегенерации и поверхностной десквамации эпителия (Тошматов Б.Н. и соавт., 2021).

Желудок часто страдает от острых заболеваний после употребления спиртных напитков, вызывая быструю гибель клеток в зависимости от его концентрации, активируя фосфорилирование ключевых медиаторов пути некроптоза, не влияя на ключевые медиаторы путей апоптоза. Результаты указывают, что путь некроптоза, а не апоптоза, является важным механизмом и является новой терапевтической мишенью при острых алкогольных желудочных заболеваниях (Jianning Liu et al., 2021).

Различные формы злоупотребления алкоголем: отдельные алкогольные эксцессы – употребление алкоголя от случая к случаю; псевдозапой – употребление алкоголя на протяжении нескольких дней подряд, начинается как единичная выпивка: постоянное пьянство – фактически ежедневное употребление алкоголя на протяжении длительного времени (1 месяц и более), причем количество дней в неделю, когда принимается алкоголь, превышает количество «трезвых» дней, достигаемая степень опьянения может быть незначительной; обычно при этой форме человек употребляет некрепкие алкогольные напитки – пиво, вина, газированные алкогольные напитки (Неделько Н.Ф. и соавт., 2018).

Аналогичная, но более слабая зависимость между дозой и риском также существует при раке желудка, а умеренное употребление алкоголя может снизить риск рака желудка (Ma K., Valoch Z. et al., 2017).

Высокий уровень ацетальдегида указывает на заметный метаболизм этанола при первом прохождении через желудок, что приводит к накоплению в желудке канцерогенного ацетальдегида (Hellstrom Per M. et al., 2017). Изучение действия этилового спирта на структурные элементы стенки желудка является актуальной проблемой практической медицины, что подтверждается большим количеством современных работ, направленных на исследование механизмов действия алкоголя и поиске средств профилактики и лечения алкогольного поражения, однако видовая специфичность ответа на алкогольное отравление не даёт широкого подтверждения открытиям, полученным на лабораторных животных при клинических испытаниях.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2023.PhD.178) в рамках темы: «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19» (2022-2026 гг.).

Цель работы. Сравнительная характеристика морфофункциональных особенностей желудка при хронической алкогольной интоксикации и определение их изменений с помощью иммуногистохимических маркеров.

Задачи исследования:

определить и сопоставить морфологические, морфометрические показатели стенки желудка белых беспородных крыс при 30 дневной хронической алкогольной интоксикации;

определить и оценить морфологические, морфометрические показатели стенки желудка белых беспородных крыс при 120 дневной хронической алкогольной интоксикации;

выявить изменения в оболочках стенка желудка лабораторных животных при 30 и 120 дневной хронической алкогольной интоксикации иммуногистохимическим методом на CD68 и BCL2 маркерах;

определить основные морфологические и морфометрические особенности изменений желудка при хронической алкогольной интоксикации и разработать методы оценки морфологических изменений желудка в эксперименте.

Объектом исследования: явились трех, шести, девяти и двенадцати месячные 296 белых беспородных крыс.

Предметом исследования: служили гистологический материал, полученный с безжелезистого и железистого отделов желудка белых беспородных крыс.

Методы исследования. Для выполнения диссертационной работы использованы морфологические, морфометрические, экспериментальные, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования состоит из следующих:

доказано негативное воздействие этилового спирта при 30 дневной принудительной алкогольной интоксикации на структуру стенок желудка, что обнаруживается в виде утолщения с признаками гипертрофии его слизистой оболочки, изменения толщины и строения слоев желудка лабораторных животных;

доказано, что при 120 дневной принудительной алкогольной интоксикации хроническая алкогольная интоксикация нарушает волокнистую соединительную структуру стенки желудка, при котором происходит уплотнения коллагеновых волокон и пучков подслизистой основы желудка, что приводит к уменьшению толщины слоев желудка у экспериментальных животных;

впервые установлен высокий уровень маркера BCL2 в 6 месячном возрасте лабораторных животных, которое проявляется усилением апоптоза мукоцитов, умеренной экспрессией маркера CD68, миграцией моноцитов и тканевых макрофагов вокруг очагов апоптоза при хронической алкогольной интоксикации;

выявлено, что при применении иммуногистохимических маркеров CD68 и BCL2 при хронической алкогольной интоксикации наблюдается достоверные изменения в морфометрических параметрах слоев стенок желудка лабораторных животных.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

сопоставлены морфологические особенности стенки желудка белых беспородных крыс, пораженных хронической алкогольной интоксикацией в разных возрастных группах, что имеет практическое значение при проведении экспериментальных исследований в этом направлении;

установление высокого уровня маркера BCL2 в 6 месячном возрасте лабораторных животных, которое проявляется усилением апоптоза мукоцитов, умеренной экспрессией маркера CD68, миграцией моноцитов и тканевых макрофагов вокруг очагов апоптоза рекомендуются как критерии, а иммуногистохимический метод на маркерах CD68 и BCL2 как метод оценки морфологических изменений желудка в эксперименте;

доказано практическое значение установленной степени морфометрических изменений желудка при хронической алкогольной интоксикации, появилась возможность профилактики, раннего выявления и назначения патогенетической терапии при возможных поражениях анатомических составляющих структур желудка в возрастных категориях.

Достоверность результатов исследования обосновывается использованными в исследовании теоретического подхода и методов, методологической верностью проведенных исследований, достаточным количеством подопытных животных, современными взаимодополняющими экспериментальными, морфометрическими, иммуногистохимическими и статистическими методами исследования, сравнением результатов оценки морфофункциональных особенностей стенки желудка при хронической интоксикацией этанола местных исследований с международными, подтверждением полученных результатов полномочными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что были выявлены сложные механизмы процессов пищеварения, возникающих из-за воздействия на организм хронической алкогольной интоксикации в возрастном аспекте, возможности расширения уровня теоретических и практических знаний о структурных изменениях и гистотографии стенки желудка при данной интоксикации, разработкой критериев и метода оценки морфологических изменений желудка в эксперименте на лабораторных животных с использованием иммуногистохимических маркеров CD68 и BCL2, а также применением результатов научного исследования в различных областях теоретической и практической медицины.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что были определены основные принципы морфометрических изменений в желудке экспериментальных животных, сопоставлены морфологические особенности стенки желудка белых беспородных крыс, пораженных хронической алкогольной интоксикацией в разных возрастных группах, полученные научные данные будут способствовать улучшению качества ранней диагностики, разработке способов прогнозирования и тактики эффективного научно-обоснованного лечения хронического алкоголизма, кроме того, эти данные рекомендуются как экспериментальная модель в

научных лабораториях при изучении заболеваний желудка больных, связанных с воздействием алкоголя.

Внедрения результатов исследования. На основе полученных научных результатов по морфофункциональным особенностям желудка и его изменения при хронической алкогольной интоксикации:

Суть научной новизны: при обязательной алкогольной интоксикации в течение 30 дней доказано негативное влияние этилового спирта на структуру стенки желудка, это состояние было выявлено в виде утолщения у лабораторных животных с симптомами гипертрофии слизистой оболочки желудка, изменения толщины и структуры.

Важность научных инноваций: при 30-дневной хронической алкогольной интоксикации стало известно, что у 3-месячных лабораторных животных эпителиальный покров в нежелезистом отделе желудка увеличился в высоту на 21%, а в железистом отделе - на 19%. Аналогичные достоверные изменения наблюдаются в общей толщине слизистой оболочки желудка лабораторных животных, циркулярно-мышечной оболочке, продольно-мышечной оболочке и скелетно-мышечной оболочке, что, в свою очередь, следует отнести к этим изменениям с целью улучшения результатов лечения пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

Внедрение научных инноваций в практику: полученная научно-практическая информация была внедрена в практику, приказом Бухарской районной медицинской ассоциации (25.06.2022 г.; №5/1), а также приказом Ромитанской районной медицинской ассоциации (27.06.2022 г.; № 7/1).

Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: при 30-дневной хронической алкогольной интоксикации известно, что у 3-месячных лабораторных животных эпителиальный покров в нежелезистом отделе желудка увеличивается в высоту на 21%, в железистом отделе - на 19%, это способствует изменению тактики лечения этих пациентов.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: при 30-дневной хронической алкогольной интоксикации на 1 пациента сэкономлено 50 000 сумов за счет модификации тактики лечения пациентов, поскольку у 3-месячных лабораторных животных известно, что эпителиальное покрытие в нежелезистом отделе желудка увеличивается на 21%, а в железистом отделе - на 19%.

Заключение: учет изменений, наблюдаемых в желудке лабораторных животных при хронической алкогольной интоксикации в течение 30 дней, а также изменение тактики лечения пациентов, позволили сэкономить бюджетные средства на 350 000 сумов за счет одного пациента.

Расширенное использование научных инноваций: Ректором Бухарского государственного медицинского института направлено письмо от 5 июля 2022 года № 2551 в Министерство здравоохранения о внедрении научных инноваций в другие медицинские учреждения на тему "Морфофункциональные свойства желудка в период постнатального онтогенеза в эксперименте и их изменения при хронической алкогольной

интоксикации".

Суть научной новизны: доказано, что хроническая алкогольная интоксикация при обязательной алкогольной интоксикации в течение 120 дней нарушает волокнистую соединительнотканную структуру стенки желудка, при которой происходит сглаживание коллагеновых волокон и пучков основания слизистой оболочки желудка, было обнаружено, что это приводит к уменьшению толщины слизистой оболочки желудка у экспериментальных животных.

Важность научных инноваций: при 120-дневной хронической алкогольной интоксикации у 6-месячных мышей белой породы количество нежелезистого отдела эпителиальной выстилки слизистой оболочки желудка сократилось до 17%. Кроме того, у 6-месячных мышей личная пластинка слизистой оболочки уменьшается на 18% и 16%, к 12-месячному периоду - на 16% и на 14%. Те же результаты были получены в отношении общей толщины слизистой оболочки, общей толщины круговой мышечной оболочки, продольно-мышечной оболочки и стенки желудка. Принимая во внимание тот факт, что при хронической алкогольной интоксикации продолжительностью 30 и 120 дней негативные изменения были обратно пропорциональны, а интенсивность изменений была больше при интоксикации продолжительностью 120 дней, удалось избежать риска возникновения осложнений заболевания.

Внедрение научных инноваций в практику: полученная научно-практическая информация была внедрена в практику, приказом Бухарской районной медицинской ассоциации (25.06.2022 г.; №5/1), а также приказом Ромитанской районной медицинской ассоциации (27.06.2022 г.; № 7/1).

Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: принимая во внимание тот факт, что негативные изменения при хронической алкогольной интоксикации продолжительностью 120 дней обратно пропорциональны друг другу, а интенсивность изменений больше при интоксикации продолжительностью 120 дней, обеспечивается повышение эффективности лечения.

Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: учитывая, что негативные изменения при хронической алкогольной интоксикации продолжительностью 120 дней обратно пропорциональны друг другу, а интенсивность изменений больше при интоксикации продолжительностью 120 дней, в результате чего общая экономия на 1 пациента составляет 1 200 000 сумов.

Заключение: принимая во внимание, что негативные изменения при хронической алкогольной интоксикации продолжительностью 120 дней обратно пропорциональны, а также интенсивность изменений больше при интоксикации продолжительностью 120 дней, повышение эффективности лечения позволяет улучшить результаты лечения.

Расширенное использование научных инноваций: Ректором Бухарского государственного медицинского института направлено письмо от 5 июля 2022 года № 2551 в Министерство здравоохранения о внедрении научных

инноваций в другие медицинские учреждения на тему "Морфофункциональные свойства желудка в период постнатального онтогенеза в эксперименте и их изменения при хронической алкогольной интоксикации".

Суть научного новшества: впервые у лабораторных животных в возрасте 6 месяцев был установлен высокий уровень маркера BCL2, состояние, проявляющееся при хронической алкогольной интоксикации усиленным мукоцитарным апоптозом вокруг очагов апоптоза, умеренным повышением маркера CD68, миграцией моноцитов и тканевых макрофагов.

Важность научных инноваций: иммуногистохимические исследования подтвердили промежуточную экспрессию маркера BCL2 с высоким уровнем экспрессии по сравнению с 6-месячным периодом, при этом процессы апоптоза усиливаются до краев фундальных желез в ветвях и усиливаются процессы апоптоза в мукоцитах. Промежуточная экспрессия маркера CD68 сигнализирует о большой миграции моноцитов и пятнистых макрофагов, занимающих гастропротеины на поверхности их мембран. В результате длительная продолжительность процесса приводит к уменьшению клеточного состава слизистой оболочки желудка и зарастанию соединительной тканью значительной части паренхиматозных клеток фундальных желез. Морфологические симптомы поверхностно-активного атрофического гастрита были подтверждены морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

Внедрение научных инноваций в практику: полученная научно-практическая информация была внедрена в практику, приказом Бухарской районной медицинской ассоциации (25.06.2022 г.; №5/1), а также приказом Ромитанской районной медицинской ассоциации (27.06.2022 г.; № 7/1).

Социальная эффективность научных инноваций заключается в следующем: промежуточная экспрессия маркера CD68 сигнализирует о большой миграции моноцитов и пятнистых макрофагов, занимающих гастропротеины на поверхности их мембран. В результате длительная продолжительность процесса приводит к уменьшению клеточного состава слизистой оболочки желудка и зарастанию соединительной тканью значительной части паренхиматозных клеток фундальных желез. Учитывая, что морфологические симптомы поверхностно-активного атрофического гастрита подтверждаются морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями, качество лечения улучшилось.

Экономическая эффективность научных инноваций заключается в следующем: промежуточная экспрессия маркера CD68 сигнализирует о большой миграции моноцитов и пятнистых макрофагов, занимающих гастропротеины на поверхности их мембран. В результате, принимая во внимание тот факт, что длительная продолжительность процесса приводит к уменьшению клеточного состава слизистой оболочки желудка и разрастанию значительной части паренхиматозных клеток фундальных желез соединительной тканью, составление плана лечения сокращает пребывание пациента в стационаре в среднем от 14 до 9 дней, тем самым пребывание в

больнице привело к экономии в размере 120 000 сумов за день, в то время как общая экономическая эффективность составила 600 000 сумов.

Заключение: промежуточная экспрессия маркера CD68 сигнализирует о большой миграции моноцитов и пятнистых макрофагов, занимающих гастропротеины на поверхности их мембран. В результате было доказано, что длительная продолжительность процесса позволяет увеличить положительные результаты лечения, в свою очередь, принимая во внимание уменьшение клеточного состава слизистой оболочки желудка и тот факт, что большая часть паренхиматозных клеток фундальных желез обрастает соединительной тканью, его применение на практике позволило сэкономить бюджетные средства за счет 1 пациента на 600 000 сумов и внебюджетные средства на 250 000 сумов.

Расширенное использование научных инноваций: Ректором Бухарского государственного медицинского института направлено письмо от 5 июля 2022 года № 2551 в Министерство здравоохранения о внедрении научных инноваций в другие медицинские учреждения на тему "Морфофункциональные свойства желудка в период постнатального онтогенеза в эксперименте и их изменения при хронической алкогольной интоксикации".

Суть научного новшества: при использовании иммуногистохимических маркеров CD68 и VCL2 при хронической алкогольной интоксикации выявлены достоверные изменения морфометрических показателей слоев стенки желудка лабораторных животных.

Важность научной инновации: использование иммуногистохимических маркеров CD68 и VCL2 при предлагаемой хронической алкогольной интоксикации показало, что выявляются достоверные изменения морфометрических показателей слоев стенки желудка лабораторных животных, послужило выявлению факторов, влияющих на развитие осложнений заболевания, повышению эффективности комплексного лечения пациентов.

Внедрение научных инноваций в практику: полученная научно-практическая информация была внедрена в практику, приказом Бухарской районной медицинской ассоциации (25.06.2022 г.; №5/1), а также приказом Ромитанской районной медицинской ассоциации (27.06.2022 г.; № 7/1).

Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: доказана практическая значимость установленного уровня морфометрических изменений при хронической алкогольной интоксикации, возрастные категории имеют возможность предотвратить возможное повреждение анатомических структур желудка, раннее выявление и назначение патогенетической терапии, позволяющей за короткий промежуток времени пациентам вернуться к активной деятельности жизни.

Экономическая эффективность научного новшества заключается в следующем: доказана практическая значимость установленного уровня морфометрических изменений при хронической алкогольной интоксикации, предотвращение возможного повреждения анатомических структур желудка

в возрастных категориях, раннее выявление и внедрение в практику назначения патогенетической терапии позволили сэкономить бюджетные средства в размере 600 000 сумов и внебюджетных средств в 250 000 сумов.

Заключение: внедрение в клиническую практику профилактики возможного повреждения анатомических структур желудка в возрастных категориях при предлагаемой хронической алкогольной интоксикации, раннее выявление и назначение патогенетической терапии позволило сэкономить бюджетных средств на 600 000 сумов и внебюджетных средств на 250 000 сумов за счет 1 пациента.

Расширенное использование научных инноваций: Ректором Бухарского государственного медицинского института направлено письмо от 5 июля 2022 года № 2551 в Министерство здравоохранения о внедрении научных инноваций в другие медицинские учреждения на тему "Морфофункциональные свойства желудка в период постнатального онтогенеза в эксперименте и их изменения при хронической алкогольной интоксикации".

Аппробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 5 научных конференциях, в том числе 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 5 в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных достижений докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 112 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении описываются актуальность и востребованность исследования, цель, задачи, объект и предмет исследования, нашли свое отражение соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, научная новизна и практические результаты исследования, указана научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов в практическое здравоохранение, приведены сведения об опубликованных научных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Новый взгляд на морфофункциональные особенности строения желудка при отравлении этанолом**» посвящена обзору литературы отечественных и зарубежных исследователей по выбранной теме. Освещены закономерности строения, роста и развития желудка у человека и животных в постнатальном онтогенезе, морфофункциональные состояния желудка лабораторных животных, в том числе белых беспородных крыс при хронической алкогольной интоксикации

и их изменения на основе иммуногистохимических исследований, социальные последствия и экономические издержки употребления алкоголя и хронической алкогольной интоксикации.

Вторая глава диссертации **«Материал и методы исследования по изучению и оценке морфологических и морфометрических показателей желудка в норме, при хронической алкогольной интоксикации»** посвящена описанию материала и использованных методов исследования при выполнении данной диссертационной работы.

В исследовании было отобрано 296 белых беспородных крыс 3, 6, 9, 12 месяцев от роду, содержащихся в условиях вивария. Животных содержали в индивидуальных клетках, при комнатной температуре, с естественным освещением и вентиляцией. На начальных этапах проведенных научных экспериментов всех половозрелых крыс помещали на карантин на 21 дней, после отсутствия соматических или инфекционных заболеваний их переводили на обычный режим вивария. В ходе эксперимента тщательно следили за физиологическим состоянием и поведением крыс контрольной группы и группы сравнения.

Контрольные, 3-, 6-, 9- и 12-месячных белых беспородных крыс разделили на 3 группы (n=296) для определения морфометрических параметров стенки желудка в постнатальном онтогенезе:

I-группа - контрольная, белые беспородные крысы, которым не проводили хроническую алкогольную интоксикацию (n=127);

II-группа - группа белых беспородных крыс, получавшие этанол на протяжении 30 дней с 3- до 12-месячного возраста в дозе 7 г/кг/сут (n=92) в следующем порядке: для 3-месячных алкогольное воздействие в дозе 7 г/кг/сут с 61-дневного возраста; для 6-месячных с 151-дневного возраста; для 9-месячных с 331-дневного возраста и для 12-месячных с 241-дневного возраста.

III-группа - группа белых беспородных крыс, получавшие этанол на протяжении 120 дней с 6-месячного возраста, получавшие этанол в дозе 7 г/кг/сут (n=77) в следующем порядке; для 6-месячных белых беспородных крыс алкогольное воздействие в дозе 7 г/кг/сут начата с 61-дневного по 180-дневного возраста; для 9-месячных с 151-дневного до 270-дневного возраста; для 12-месячных с 241-дневного до 360-дневного возраста.

Крысам контрольной группы металлическим зондом внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в объеме 0,5 мл. Второй и третьей экспериментальной группе принудительную алкоголизацию животных опытных групп начинали с использованием 40%-ного раствора алкоголя (Сидоров П.И.). Всего в опытах было использовано 296 крыс, из них в процессе экспериментов погибли всего 6.

При работе с лабораторными животными строго соблюдали правила биологической безопасности и этические принципы работы с лабораторными животными (Нуралиев Н.А. и соавт., 2016).

Забой животных проводили в соответствующие сроки в утренние часы, натошак посредством мгновенной декапитации под эфирным наркозом. У

всех животных по очереди проводилось обычное секционное удаление передней стенки грудной и брюшной полостей и фотографирования их содержания. После этого прибегали к традиционному анатомическому препарированию, которое заключалось в извлечении желудка из полости живота. Для морфологического и морфометрического изучения желудка, взяты кусочки из нежелезистой и железистой части. Кусочки ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После соответствующей обработки материал заливали в парафин и готовили срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы исследовали морфометрически, с помощью окуляр-микрометра DN-107T/ Модель NLCD-307B (Novel, Китай) измеряли толщину слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочек желудка, информативные участки среза фотографировались с последующей обработкой. Общую морфологическую картину изменений исследуемых отделов желудка изучали при окраске по гематоксилин-эозину, Ван Гизону.

Иммуногистохимические препараты были изготовлены в автостейнере Ventana Bench MarkXT (Швейцария). Для изучения гистотопографии процессов использовали поликлональные антитела к CD68 и BCL2 (Ventana, Швейцария) в разведении 1:100, проведенные на гистологических стеклах с адгезивным покрытием (Ventana, Швейцария). Иммуногистохимические реакции проводили в соответствии с протоколом производителя антител. Срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Статистическую обработку гисто- и цитоморфологических данных производили непосредственно из общей матрицы программного пакета Microsoft Office данных «Excel 7,0» на персональном компьютере Pentium – IV с привлечением возможностей программы «STTGRAPH 5.1» определяли показатели среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности.

Третья глава диссертации **«Сравнительные морфологические и морфометрические показатели желудка крыс в период постнатального онтогенеза при хронической алкогольной интоксикации»** посвящен анализу полученных результатов по экспериментальным исследованиям.

При 30 дневном алкогольном отравлении в 3-месячном возрасте белых беспородных крыс высота эпителиального покрова нежелезистом отделе увеличивается и составляет в среднем $68,5 \pm 1,0$ мкм, к 12-месячному возрасту $77,9 \pm 1,3$ мкм. Многослойный плоский ороговевающий эпителий. В железистом отделе в этом возрасте крыс высота эпителиального покрова однослойный плоский эпителий увеличивается и составил в среднем $36,9 \pm 1,3$ мкм, к 12-месячному возрасту $38,4 \pm 0,3$ мкм. В подслизистой основе артериолы и капилляры залегают у внутреннего продольного мышечного слоя и сопровождаются вероналами, которые заполнены форменными элементами крови.

Проведенные исследования показали, что после воздействия этанола при 30 дневном алкогольном отравлении в 3-месячном возрасте, высота эпителиального покрова нежелезистом отделе увеличивается на 21% при

сравнении с аналогичными показателями контрольной группы. В железистом отделе по сравнению с контрольной группы увеличивается на 19%. К 12 месячному возрасту в нежелезистом и железистом отделе высота эпителиального покрова увеличивается на 19%.

На рис. 1 Собственная пластинка слизистой оболочки желудка крыс 12 - месячного лабораторного животного.

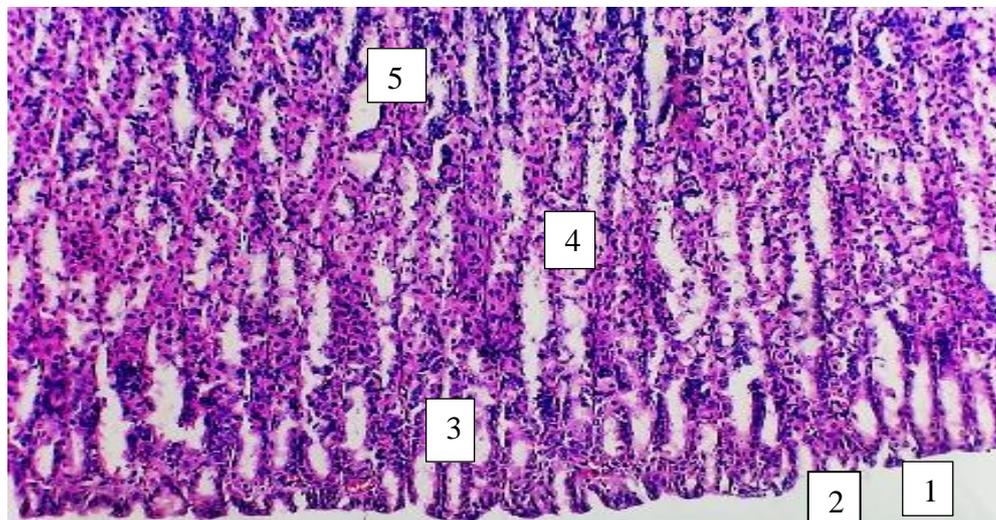


Рис. 1 Собственная пластинка слизистой оболочки желудка крыс 12 - месячного возраста второй экспериментальной группы при 120-дневном отравлении этанолом.

(1 Желудочные ямки. 2. Желудочные поля. 3. Желудочные шейные клетки. 4.

Париетальные клетки. 5. Главные клетки. 6. Однослойный плоский эпителий. Окраска гематоксилином – эозином. Об.10хок.25)

У 3-месячных крыс в нежелезистом отделе толщина собственной пластинки слизистой оболочки желудка увеличивается и составляет в среднем $145,2 \pm 1,6$ мкм, к 12-месячному возрасту $164,1 \pm 1,6$ мкм. В железистом отделе в данном возрасте крыс толщина собственной пластинки слизистой оболочки увеличивается в среднем до $252,2 \pm 3,4$ мкм, на 12-месяце жизни крыс в среднем $258,3 \pm 1,1$ мкм. Собственная пластинка слизистой оболочки у 3-месячных крыс в нежелезистом отделе увеличивается по сравнению с контрольной на 16%, в железистом отделе на 14%. К 12 месячному возрасту, собственная пластинка слизистой оболочки в нежелезистом отделе увеличивается на 14%, в железистом на 13%.

К 3-месячному возрасту в нежелезистом отделе мышечная пластинка слизистой оболочки увеличивается и составляет в среднем $37,8 \pm 1,0$ мкм. В 12-месячном возрасте крыс $41,0 \pm 1,3$ мкм. В железистом отделе в 3-месячном возрасте крыс мышечная пластинка слизистой оболочки увеличивается и составил в среднем $37,5 \pm 0,7$ мкм. К 12-месячному возрасту крыс мышечная пластинка составляет в среднем $41,3 \pm 1,0$ мкм. При сравнении параметров с контрольной группой 3-месячного возраста в нежелезистом отделе мышечная пластинка слизистой оболочки увеличивается на 17%, в железистом отделе на 20%, к 12- месячному возрасту в нежелезистом отделе мышечная пластинка слизистой оболочки увеличилась на 18%, в железистом отделе на 24%.

Общая толщина слизистой оболочки в 3-месячном возрасте нежелезистом отделе увеличивается и составляет в среднем $170,2 \pm 2,2$ мкм, к 12-месячному составляет в среднем $186,7 \pm 2,2$ мкм. В железистом отделе в 3-месячном возрасте крыс общая толщина слизистой оболочки увеличивается и равна в среднем $265,9 \pm 1,6$ мкм. К 12-месячному возрасту крыс общая толщина слизистой оболочки составляет в среднем $280,5 \pm 1,1$ мкм. Общая толщина слизистой оболочки в 3-месячном возрасте нежелезистом отделе увеличивается на 19%, в железистом отделе на 16%, к 12-месячному возрасту, общая толщина слизистой оболочки желудка крыс увеличивается на 16% и в железистом на 11%.

На рис. 2 собственная пластинка слизистая оболочка желудка крыс 3-месячного возраста.

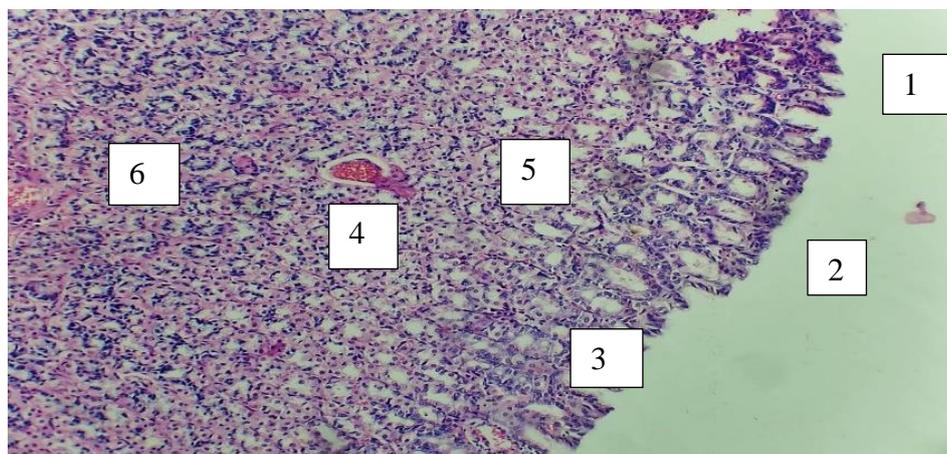


Рис. 2. Собственная пластинка слизистая оболочка желудка крыс 3-месячного возраста I-группы (1. Желудочные ямки. 2. Желудочные поля. 3. Желудочные шейные клетки. 4. Микрососуды заполненные форменными элементами. 5. Париетальные клетки. 6. Главные клетки. Окраска гематоксилином – эозином. Об.10хок.10)

К 3-месячному возрасту крыс толщина циркулярно-мышечной оболочки желудка в нежелезистом отделе увеличивается и составляет в среднем $68,4 \pm 2,7$ мкм, к 12-месячному возрасту составил в среднем $78,7 \pm 1,6$ мкм. В железистом отделе в 3-месячном возрасте толщина циркулярного мышечного слоя органа составляет в среднем $83,0 \pm 2,7$ мкм, к 12-месячному возрасту оно равно в среднем $92,4 \pm 1,6$ мкм. К 3- и 12-месячному возрасту крыс толщина циркулярно-мышечной оболочки желудка в нежелезистом отделе увеличивается на 17% и 16% соответственно. В железистом отделе в 3- и 12-месячному возрасту толщина данного слоя увеличивается на 19%.

Кроме того, сравнительный анализ показал, что общая толщина продольно-мышечной оболочки желудка крыс в 3-месячном возрасте в нежелезистом отделе увеличивается на 18%, к 12-месячному возрасту составляет в среднем 19%. У крыс 3-месячного возраста в железистом отделе толщина продольно-мышечного слоя желудка крысят увеличивается на 21%, к 12-месячному возрасту на 16%.

При сравнении параметров общей толщины мышечно-наружной оболочки органа у животных групп контроля и при хронической алкогольной

интоксикации в нежелезистом отделе 3- и 12-месячному возрасту, она составляет 19%. Общая толщина мышечно-наружной оболочки стенки желудка значительно изменяется, в 3 месячном возрасте крыс в железистом отделе увеличивается на 17% и 16% соответственно.

У лабораторных животных общая толщина стенки желудка незначительно изменяется, 3- и 12-месячному возрасту в нежелезистом отделе увеличена на 19% и 17% соответственно. В железистом отделе в 3-месячном возрасте крыс общая толщина стенки желудка составляет в среднем на 17% и 15% соответственно.

Таким образом, при сопоставлении 30-дневной принудительной хронической алкогольной интоксикации во всех стенках желудка крыс происходит утолщение с признаками гипертрофии слизистой оболочки и изменения толщины её слоев по сравнению с контрольными животными.

При 120 алкогольном отравлении в 6-месячном возрасте крыс высота эпителиального покрова нежелезистом отделе уменьшена и составляет в среднем $47,3 \pm 1,1$ мкм, к 12-месячному возрасту $53,3 \pm 1,3$ мкм. В железистом отделе в 6-месячном возрасте крыс высота эпителиального покрова однослойный плоский эпителий уменьшена и составляет в среднем $13,2 \pm 12,3$ мкм, к 12-месячному возрасту $13,8 \pm 4,1$ мкм. При сопоставлении при 120 дневном алкогольном отравлении высота эпителиального покрова слизистой оболочки в нежелезистом отделе органа крыс с контрольной группой в 6 месячном возрасте уменьшается на 17%, в железистом отделе на 21%. К 12 месячному возрасту в нежелезистом и железистом отделе высота эпителиального покрова уменьшается на 17%.

После воздействия этанола собственная пластинка слизистой оболочки у 6-месячных крыс в нежелезистом отделе уменьшилась по сравнению с контрольной на 18%, в железистом отделе увеличивается на 16%. К 12-месячному возрасту, собственная пластинка слизистой оболочки в нежелезистом отделе уменьшается на 16%, в железистом на 14%.

При моделировании хронической алкогольной интоксикации в 6-месячном возрасте в нежелезистом отделе мышечная пластинка слизистой оболочки уменьшается на 18%, в железистом отделе на 16%. К 12 месячному возрасту в нежелезистом, железистом отделе мышечная пластинка слизистой оболочки уменьшилась на 16% и 15% соответственно. В рис. 3 указано строение слизистой оболочки стенки желудка 9-месячной белой беспородной крысы.

В ходе эксперимента общая толщина слизистой оболочки в 6-месячном возрасте животных нежелезистом и железистом отделе желудка уменьшается на 18%, к 12-месячному возрасту на 13%. У крыс с хроническим алкогольным отравлением 6-месячного возраста подслизистая основа слизистой оболочки желудка крысят нежелезистом отделе уменьшается на 19%, в железистом отделе на 17%. К 12-месячному возрасту подслизистая основа слизистой оболочки уменьшается в нежелезистом на 19% и 17% соответственно.

В 6-месячном возрасте крыс циркулярно-мышечная оболочка желудка в нежелезистом отделе уменьшена и составил в среднем $46,2 \pm 1,1$ мкм, к 12-месячному возрасту составляет в среднем $51,4 \pm 1,1$ мкм. В железистом отделе в 6-месячном возрасте циркулярно-мышечная оболочка желудка уменьшена и равно в среднем $60,4 \pm 39,6$ мкм, к 12-месячному возрасту составил в среднем $64,6 \pm 19,8$ мкм. К 6- и 12-месячному возрасту крыс толщина циркулярного мышечной оболочки желудка в нежелезистом отделе уменьшается на 18% и 19% соответственно. В железистом отделе также на 18% и 19% соответственно. На рис. 4 видно строение микрососудов стенки желудка 9-месячной крысы.

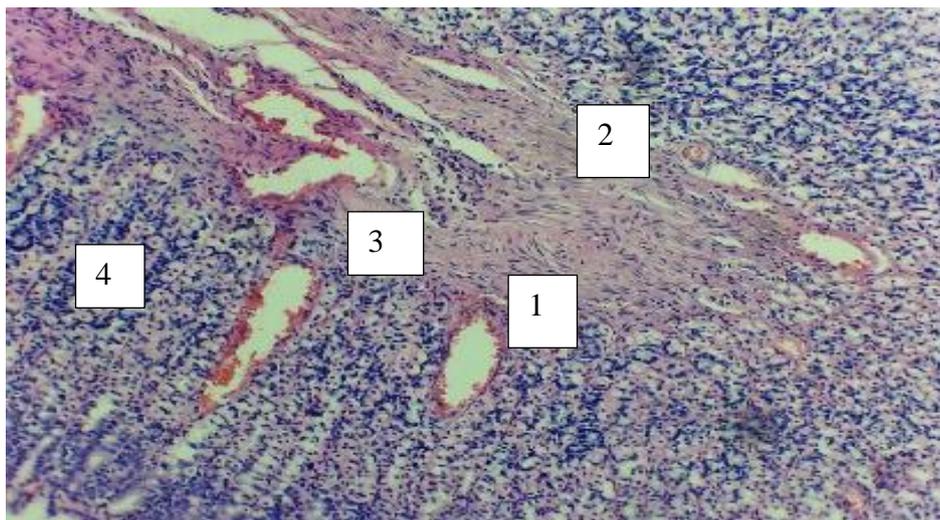


Рис. 3. Строение слизистой оболочки стенки желудка 12-месячной крысы во I-группы (1. Сосуды мышечной наружной оболочки. 2. Собственная пластинка слизистой оболочки. 3. Мышечная пластинка слизистой оболочки. 4. Главные клетки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином-эозином. Об.7хок.10)

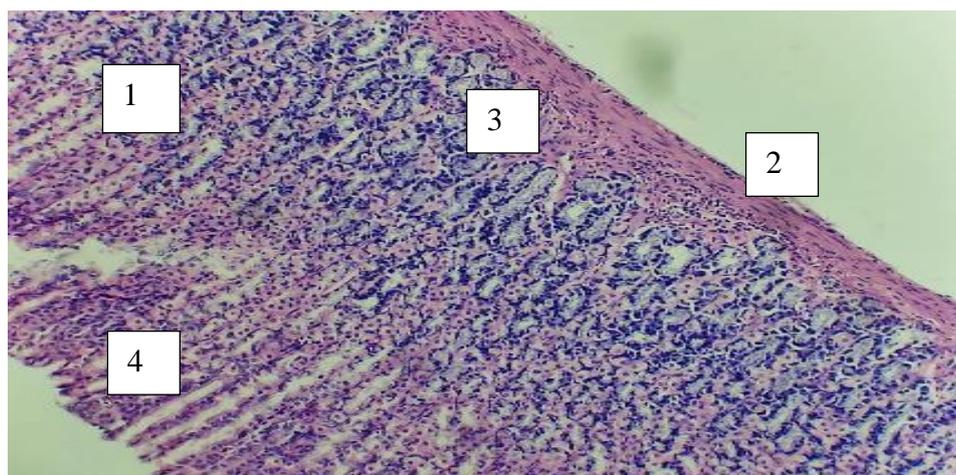


Рис. 4. Строение слизистой оболочки стенки желудка 9 – месячной крысы во второй экспериментальной группы (1. Собственная пластинка слизистой оболочки. 2. Мышечная пластинка слизистой оболочки. 3. Главные клетки слизистой оболочки. 4. Желудочные ямки. Окраска гематоксилин-эозином. Об.7хок.10)

При сравнении параметров толщины продольно-мышечной оболочки желудка крысят в 6 месячном возрасте в нежелезистом отделе уменьшается

на 18%, к 12-месячному возрасту на 19%. У крыс 3 месячного возраста в железистом отделе толщина продольно мышечного слоя желудка крысят уменьшается 21%, к 12-месячному возрасту на 16%. Толщина мышечной оболочки в нежелезистом отделе, меньше, чем в железистом.

На рис. 5 видны сосуды мышечной и наружной оболочки желудка 6-месячной крысы.

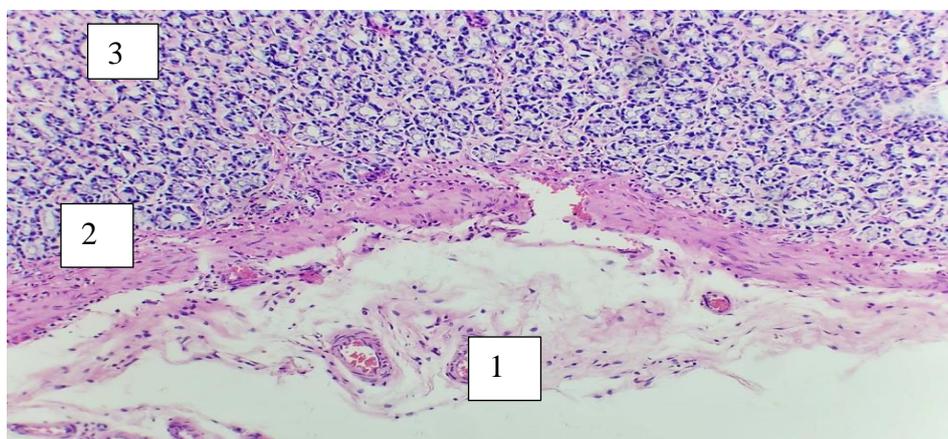


Рис. 5. Сосуды мышечной и наружной оболочки желудка 6-месячной крысы II-группы
(1. Микрососуды с заполненными форменными элементами крови. 2. Главные клетки слизистой оболочки. 3. Parietalные клетки. Окраска гематоксилин-эозином. Об.10хок.10)

Общая толщина стенки желудка незначительно изменяется, в 6-месячном возрасте крыс в нежелезистом отделе уменьшена и составляет в среднем $100,2 \pm 2,6$ мкм. К 12 месячному возрасту крыс общая толщина стенки органа уменьшена и составляет в среднем $122,1 \pm 2,2$ мкм. В железистом отделе в 6-месячном возрасте крыс общая толщина стенки желудка составляет в среднем $105,0 \pm 4,0$ мкм, к 12-месячному возрасту в среднем $156,5 \pm 3,8$ мкм. При сравнении параметров лабораторных животных общая толщина стенки желудка в 6- и 12-месячном возрасте в нежелезистом отделе уменьшается на 19% и 17% соответственно. В железистом отделе в 6-месячном возрасте крыс общая толщина стенки желудка уменьшается и составляет в среднем 17% и 15% соответственно.

Таким образом, при сопоставлении 120 дневной хронической алкогольной интоксикации в стенки желудка крыс происходило угнетение регенеративных процессов слизистой оболочки с одновременным уменьшением ее толщины по сравнению с контрольными животными.

Четвертая глава диссертации «**Гистоморфологические изменения стенки и железистого аппарата слизистой оболочки желудка лабораторных животных при воздействии алкоголя на основе иммуногистохимических маркеров VCL2, CD68**» посвящена результатам иммуногистохимических исследований.

В 6-месячный период работы установлены морфологические признаки поверхностно-активного атрофического гастрита у лабораторных животных, которые подтверждены проведенными морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями (рис. 6 и рис. 7).

Кроме того, в эксперименте определяли морфологические изменения слизистой оболочки желудка после введения крысам алкоголя в течение 9-месяцев. В частности, в результате хронического развития очагов отслоения и разрушения в поверхностных мукоцитах слизистой оболочки определяется восстановление клеток. Определяли метапластическое изменение эпителия, покрывающего поверхность слизистой оболочки, т. е. переход к плоскому виду. В то же время под влиянием хронической алкогольной интоксикации изменяются клетки железы, сохраняется уменьшение и разрастание соединительной ткани.

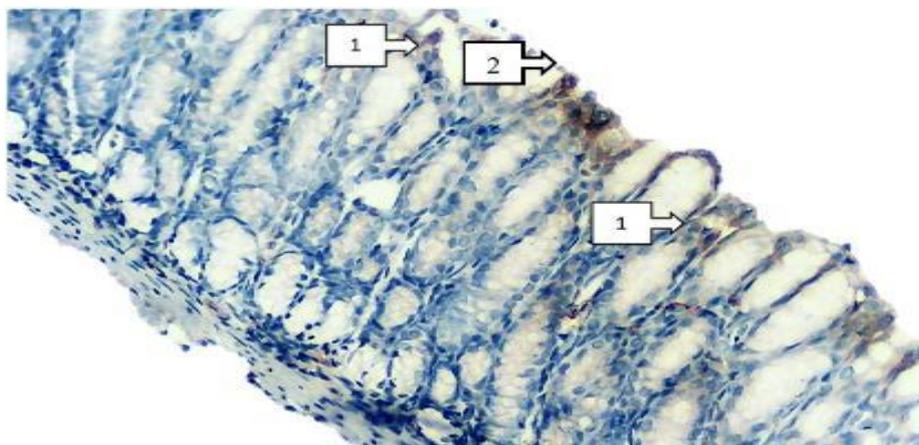


Рис. 6. У 6-месячных крыс видны повышенный апоптоз мукоцитов в области поверхности слизистой оболочки желудка вплоть до границ фундальной железы (1), умеренная экспрессия маркера BCL2. (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 4x10)

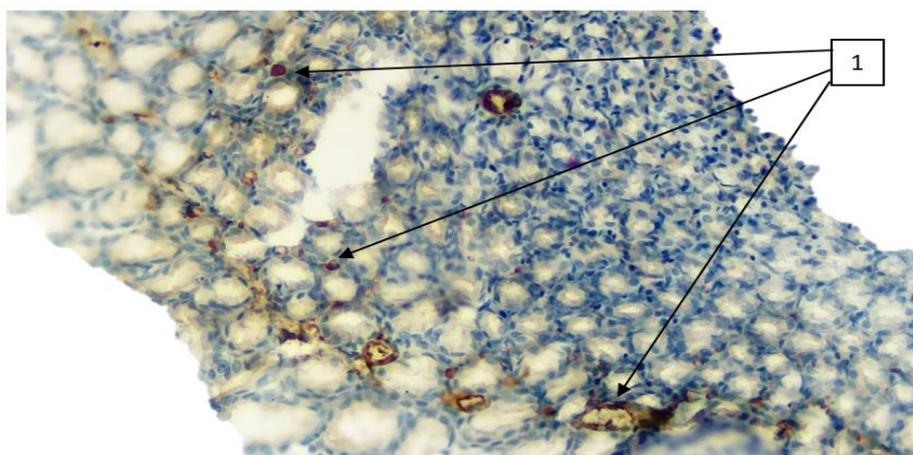


Рис 7. У 6-месячных крыс средняя экспрессия маркера CD68 вокруг кровеносных сосудов на поверхностных участках слизистой оболочки желудка (1). Золотисто-желтым цветом выявляются макрофаги и моноциты, мигрировавшие из сосудов вокруг фундальной железы в интерстициальное пространство ворсинок (2). (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 20x10)

В частности, активное развитие процесса апоптоза в мукоцитах по сравнению с 6-месячной группой, гиперфункция компенсирующих париетальных клеток, вырабатывающих слизисто-бикарбонатный барьер на поверхности слизистой оболочки, проявляется в виде гидропического нарушения, в результате определяется формирование париетальных клеток в

виде уменьшения и гипертрофии разных форм приспособления и смещения. В то же время обилие гранул в области базальной плазмолеммы париетальных клеток в гиперфункциональном состоянии свидетельствует о том, что обезвреженная под действием алкоголя слизистая оболочка перерабатывает продукт бикарбонатной слизи.

Гранулы в базальной ветви париетальных клеток объясняют развитием гидропической нарушении и образованием очагов очагового некроза в слизистой оболочке желудка. В результате фундальные железы деформируются по форме, что приводит к развитию явления сладжа в капиллярах, развитию гипоксии, появлению разреженных волокнистых соединительнотканых структур вокруг фундальных желез. В то же время миграция многочисленных рассеянных интраэпителиальных лимфоцитов вокруг фундальных желез слизистой оболочки к апикальным ветвям желез приводит к развитию хронических поверхностных воспалительных процессов в структурах желез и уменьшению структур слизистых желез.

Всего 10-11% CD68 позитивных макрофагов, которые должны быть обнаружены в 3% случаев, за 9-месячный период наблюдения свидетельствовали об усилении процесса альтерации и выработке промоторов воспаления. Морфологические признаки атрофического гастрита, улучшающегося за 9-месячный период подтверждены морфологическими и иммуногистохимическим исследованием. Так, на поверхности слизистой оболочки желудка крыс, принимавших алкоголь в течение 9 месяцев, наблюдается развитие уменьшение клеточного состава (рис. 8 и рис. 9).

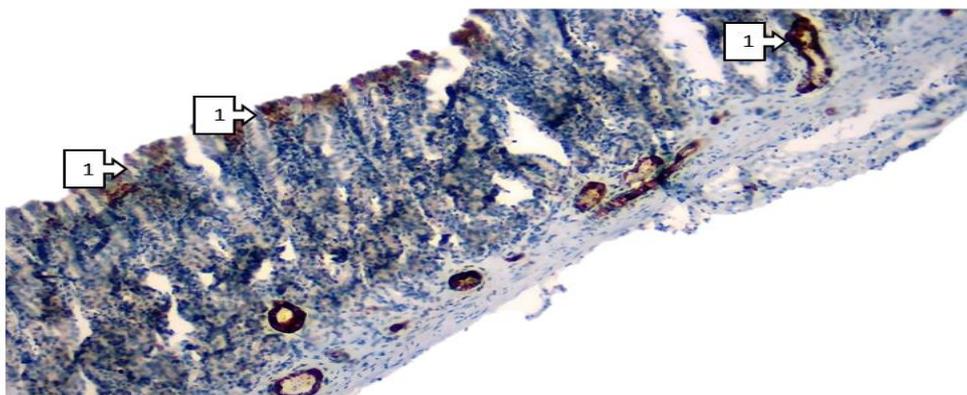


Рис 8. У 9-месячных крыс выявляется апоптоз и некроз однослойного призматического эпителия на поверхности слизистой оболочки желудка. Высокая экспрессия маркера BCL2 (1). (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 10x10)

Морфологические изменения слизистой оболочки желудка 12-месячных крыс после 30 дневной хронической алкогольной интоксикации изменились в отличие от предыдущих исследований (рис. 10 и рис. 11).

Высокий уровень положительной экспрессии маркера BCL2 указывает на то, что слизистая оболочка продолжается в клетках фундальных желез и рогового слоя. Эти изменения характеризуются низкой положительной экспрессией маркера CD68, низким количеством моноцитов и макрофагов, мигрирующих из капиллярных сосудов вокруг слизистой оболочки и желез,

что свидетельствует о переходе процесса в хроническую форму и нарушении паренхиматозно-клеточных структур развилась уменьшение клеточного состава.

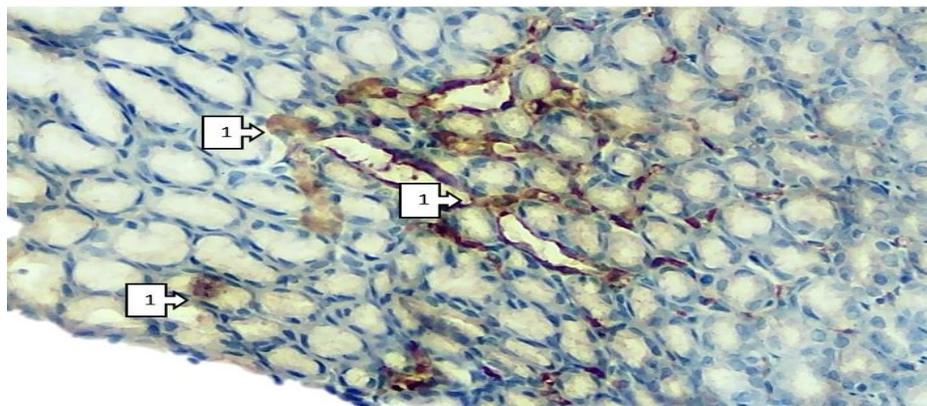


Рис. 9. У 9-месячных крысах умеренная экспрессия положительных по маркеру CD68 макрофагов и моноцитов мигрировала из стенки слизистой оболочки желудка в межворсинчатые кровеносные сосуды (1). (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 10x10)

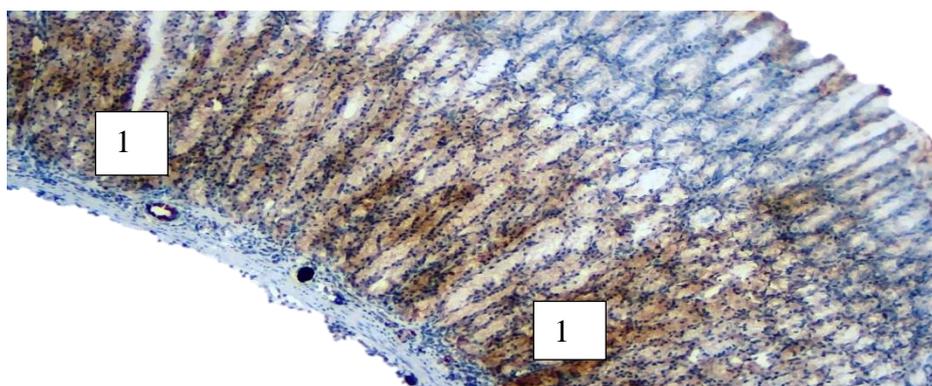


Рис. 10. У 12-месячных крыс видны высокий уровень положительной экспрессии маркера BCL2 в криптах фундальных желез слизистой оболочки желудка. Повышенный апоптоз обнаруживается также в эпителии желез вплоть до собственного слоя слизистой оболочки. (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 4x10)

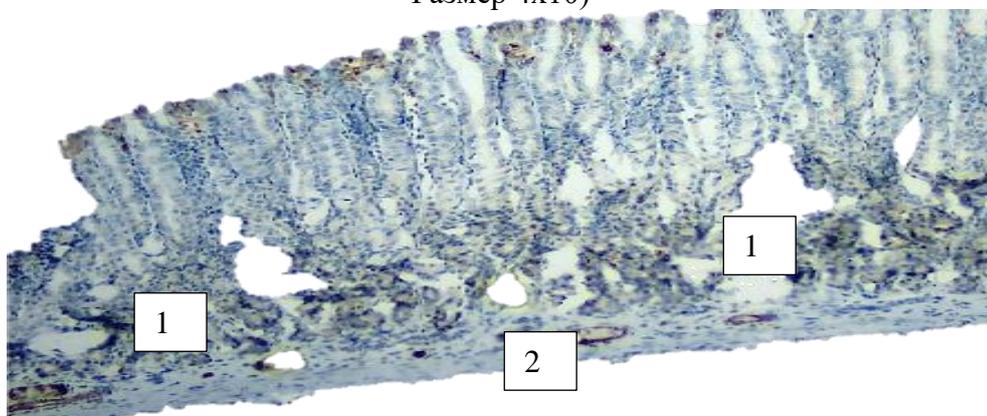


Рис. 11. Двенадцати месячных белых крыс низкая экспрессия маркера CD-68 моноцитов и макрофагов в стенках сосудов приватного слоя слизистой оболочки желудка (1), в приватном слое слизистой оболочки желудка выявляются интерстициальные вздутия (2). (Окраска хромогеном Dab (диаминобензидин). Размер 4x10)

В результате определяется кистозное расширение крипт фундальной железы и развитие интерстициальной опухоли в приватной пластинке слизистой оболочки. В слизистой оболочке желудка также редуцированы MALT структуры, уменьшена площадь лимфоцитов разных типов, в герминативных зонах не развиты вторичные лимфоидные фолликулы.

В морфологических изменениях слизистой оболочки желудка крыс за 6-месячный период 120-дневной хронической алкогольной интоксикации установлены следующие изменения: многочисленные очаги разрушений призматического эпителия, покрывающих поверхность слизистой оболочки; метаплазия мукоцитов в очаге и формирование деформации на поверхностях слизистой оболочки; длина и размеры слизистой оболочки уменьшались, что продолжалось с появлением очагов разрушения вокруг метаплазированного покровного эпителия. Эти изменения свидетельствуют о быстром развитии апоптоза. При этом в слизистой оболочке выявлялась инфильтрация средней степени интраэпителиальными лимфоцитами в рассеянном состоянии. При иммуногистохимическом исследовании высокий уровень положительной экспрессии маркера BCL2 в средней трети фундальных желез слизистой оболочки и резкое развитие в ветвях, близких к криптам, свидетельствует об усилении процесса апоптоза и некробиоза в париетальных клетках, продуцирующих бикарбонат муцина, в результате острого физического стресса.

Таким образом, в эксперименте хронической алкогольной интоксикации в течение 120 дней у крыс морфологические изменения слизистой оболочки желудка были следующими: усиление апоптоза мукоцитов и фундальных желез в призматических эпителиях, покрывающих поверхность слизистой оболочки, преждевременное восстановление разрушенных клеток продолжалось с образованием разреженных волокнистых структур в виде замещения, в сохранившихся участках мукоцитов продолжается плоскоклеточная формирования клеток и деформация гистиоархитектоники слизистой оболочки с уменьшением площади большой поверхности слизистой оболочки желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При 30-дневной хронической алкогольной интоксикации в 3-месячном возрасте лабораторных животных высота эпителиального покрова в нежелезистом отделе желудка увеличивается на 21%, в железистом отделе на 19%, к 12-месячному возрасту в обоих отделах увеличение отмечается на 19%. Кроме того, собственная пластинка слизистой оболочки в нежелезистом отделе увеличивается на 16%, в железистом отделе на 14%, к 12-месячному эти параметры составили 14% и 13%, а также по мышечной пластинке слизистой оболочки увеличение было на 17% и 20%, к 12-месячному возрасту эти параметры составили 18% и 24%. Такие же достоверные изменения были отмечены и по общей толщине слизистой оболочки, циркулярно-мышечной оболочке, продольно-мышечной оболочке и мышечно-наружной оболочке желудка лабораторных животных.

2. При 120-дневной хронической алкогольной интоксикации в 6-месячном возрасте белых беспородных крыс высота эпителиального покрова слизистой оболочки в нежелезистом отделе желудка уменьшается на 17%, в железистом отделе на 21%, к 12-месячному возрасту в нежелезистом и железистом отделе высота эпителиального покрова уменьшается на 17%. Также собственная пластинка слизистой оболочки у 6-месячных крыс уменьшилась 18% и 16%, к 12-месячному возрасту на 16% и 14%. По общей толщине слизистой оболочки, циркулярно-мышечной оболочке, продольно-мышечной оболочке и общей толщине стенки желудка получены такие же результаты. При 30- и 120-дневной хронической алкогольной интоксикации отрицательные изменения были обратно пропорциональны между собой, также интенсивность изменений было больше при 120-дневной интоксикации.

3. Иммуногистохимические исследования подтверждают среднюю экспрессию маркера VCL2, более высокий уровень экспрессии по сравнению с 6-месячным сроком, усиление процесса апоптоза в ветвях до края фундальных желез и усиление процесса апоптоза в мукоцитах. Умеренная экспрессия маркера CD68 свидетельствует о большом количестве миграции моноцитов и тканевых макрофагов, захвативших на своей поверхностной мембране гастропротеины. В результате длительное течение процесса приводит к уменьшению клеточного состава и разрастанию соединительной ткани большей части паренхиматозных клеток фундальных желез слизистой оболочки желудка. Морфологические признаки поверхностно-активного атрофического гастрита подтверждены морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

4. В морфологических изменениях слизистой оболочки желудка крыс после 120-дневной хронической алкогольной интоксикации в условиях эксперимента установлены очаги разрушений призматического эпителия, продолжались метаплазии мукоцитов в очаге и формирование деформации на поверхностях слизистой оболочки, длина и размеры слизистой оболочки уменьшались. Высокий уровень положительной экспрессии маркера VCL2 в средней трети фундальных желез слизистой оболочки и резкое развитие в ветвях, близких к криптам, свидетельствует об усилении процесса апоптоза и некробиоза в париетальных клетках, продуцирующих бикарбонат муцина в результате острого физического стресса, а также о высоком уровне положительной экспрессии маркера CD68 в собственной пластинке слизистой оболочки и большом количестве моноцитов и макрофагов, мигрирующих из капиллярных сосудов вокруг желез, что доказывает развитие атрофического гастрита. Иммуногистохимические методы с использованием маркеров CD68 и VCL2 рекомендуются как методы оценки морфологических изменений желудка в эксперименте.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SHARIFOVA SHAKHNOZA KUCHKAROVNA

**MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF THE STOMACH DURING
POSTNATAL ONTOGENESIS IN THE EXPERIMENT AND THEIR
CHANGES IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**

14.00.02 – Morphology

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

BUKHARA – 2023

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan in B2022.4.PhD/Tib3113.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor

Ilyasov Aziz Saidmuratovich
Doctor of biological sciences

Official opponents

Rakhmatova Muqaddas Kholtaevna
Doctor of medical sciences

Kalashnikova Svetlana Alexandrovna
Doctor of biological sciences, professor (Russian Federation)

The leading organization

Dagestan State Medical University
(Russian Federation)

The defense will take place on "___" _____ 2023 at ___ o'clock at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200100, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvon str.23. Тел.: (+99865) 223-17-53; факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: info@buxmi.uz buxmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information and Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered No. ___). Address: 200100, Bukhara Gijduvon str.23. Tel.: (+99865) 223-17-53; fax: (+99865) 223-00-50.

of dissertation sent out on «___» _____ 2023 year
(mailing report № ___ on «___» _____ 2023 year)

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

N.N. Kazakova

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences (DSc)

B.Z. Khamdamov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the research work is comparative characterization of morphofunctional features of the stomach in chronic alcohol intoxication and determination of their changes using immunohistochemical markers.

The object of the scientific research was three-, six-, nine-, and twelve-month-old 296 white mongrel rats.

The scientific novelty of the study is the following:

the negative influence of ethyl alcohol at 30 days of compulsory alcohol intoxication on the structure of the walls of the stomach, which is found in the form of thickening with signs of hypertrophy of its mucous membrane, changes in the thickness and structure of the layers of the stomach of laboratory animals is proved;

it is proved that chronic alcohol intoxication in 120 days violates the fibrous connective structure of the stomach wall, in which there is a flattening of the collagen fibers and bundles of the submucous base of the stomach, which leads to a decrease in the thickness of the layers of the stomach in experimental animals;

For the first time, a high level of BCL2 marker at 6 months of age in laboratory animals was revealed, which is manifested by increased mucocyte apoptosis, moderate expression of CD68 marker, migration of monocytes and tissue macrophages around the foci of apoptosis in chronic alcohol intoxication;

it was revealed that when using immunohistochemical markers CD68 and BCL2 in chronic alcohol intoxication, significant changes in the morphometric parameters of the stomach wall layers of laboratory animals were observed.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results on morphofunctional peculiarities of the stomach and its changes at chronic alcohol intoxication:

The essence of scientific innovation: during 30 days of forced alcoholic intoxication, the negative effect of ethyl alcohol on the structure of the stomach wall was proved, this condition was determined in the form of thickening with the phenomena of hypertrophy of the mucous membrane. Gastric mucosa of laboratory animals, changes in thickness and structure.

The importance of scientific innovation: in 30-day chronic alcohol intoxication, it was known that in 3-month-old laboratory animals, the epithelial coating in the glandular section of the stomach increased in height by 21%, and in the glandular section by 19%. Similar reliable changes are observed in the general thickness of the mucous membrane of the stomach of laboratory animals, circular-muscular shell, longitudinal-muscular shell and musculoskeletal shell, which, in turn, should be attributed to these changes in order to improve the results of the treatment of patients with chronic alcohol intoxication.

Implementation of scientific innovation in practice: the received scientific and practical information was put into practice by the order for the Bukhara District Medical Association (06/25/2022, No. 5/1) and the order for the Romitan District Medical Association (06/27/2022). ; No. 7/1).

The social effectiveness of scientific innovation lies in the following: it is known that with 30-day chronic alcohol intoxication in 3-month-old laboratory animals, the height of the epithelial lining in the non-vascular part of the stomach increased by 21%., and in the glandular part by 19%, it is necessary to change the tactics of

treatment of these patients.

The economic effectiveness of the scientific novelty is as follows: in 30-day chronic alcohol intoxication, 50,000 soums were saved for 1 patient due to the modification of the tactics of treating patients, since in 3-month laboratory animals it is known that the epithelial coating in the glandular section of the stomach increases by 21% and in the glandular section by 19%.

Conclusion: taking into account the changes observed in the stomach of laboratory animals during 30 days of chronic alcohol intoxication and changing the tactics of treatment of patients allowed saving budget funds by 350,000 soums at the expense of one patient.

Expanded use of scientific innovations: The Rector of the Bukhara State Medical Institute sent letter No. 2551 dated July 5, 2022 to the Ministry of Health on the topic "Experimental morphofunctional properties of the stomach in postnatal ontogenesis and their changes in chronic alcohol intoxication." "to introduce scientific innovations in other healthcare institutions.

The essence of scientific innovation: in 120 days of forced alcohol intoxication, it was proved that chronic alcohol intoxication destroys the fibrous connective tissue structure of the stomach wall, as a result of which collagen fibers and bundles of the gastric mucosa are smoothed. from which it was found that the thickness of the stomach layers in experimental animals decreases.

The significance of scientific innovation: after 120 days of chronic alcohol intoxication, the height of the epithelial lining of the gastric mucosa in 6-month-old purebred mice decreased by 17% in the non-vascular section. Also, in 6-month-old mice, the individual mucosal plate decreased by 18% and 16%, and by 12 months - by 16% and 14%. Similar results were obtained for the total thickness of the mucous membrane, the circulomuscular membrane, the longitudinally muscular membrane and the total thickness of the stomach wall. The negative changes in 30- and 120-day chronic alcohol intoxication were inversely proportional to each other, and taking into account that the intensity of the changes was greater with 120-day intoxication, prevented the risk of developing complications of the disease.

Implementation of scientific innovation in practice: the received scientific and practical information was put into practice by the order for the Bukhara District Medical Association (06/25/2022, No. 5/1) and the order for the Romitan District Medical Association (06/27/2022). ; No. 7/1).

The social effectiveness of scientific innovation is as follows: given that the negative changes in chronic alcohol intoxication during 120 days are inversely proportional, and given that the intensity of changes is greater during 120 days of intoxication, it provides an improvement in the effectiveness of treatment.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: considering that the negative changes in chronic alcohol intoxication in 120 days are inversely proportional, and the intensity of changes is greater in 120 days of intoxication, resulting in a total cost of 170,000 soums per 1 patient to 1,200,000 soums.

Conclusion: considering that the negative changes in 120-day chronic alcohol intoxication are inversely proportional, and the intensity of changes is greater in 120-day intoxication, increasing the effectiveness of treatment can improve treatment results.

Expanded use of scientific innovations: The Rector of the Bukhara State

Medical Institute sent letter No. 2551 dated July 5, 2022 to the Ministry of Health on the topic "Experimental morphofunctional properties of the stomach in postnatal ontogenesis and their changes in chronic alcohol intoxication." "to introduce scientific innovations in other healthcare institutions.

The essence of the scientific innovation: for the first time in 6-month-old laboratory animals, a high level of the BCL2 marker was established, which is manifested by increased mucocytic apoptosis around the foci of apoptosis in chronic alcohol intoxication, moderate severity of the CD68 marker and migration of monocytes and tissue macrophages.

The significance of scientific innovation: immunohistochemical studies have confirmed moderate expression of the BCL2 marker, expression is at a higher level compared to the 6-month period, apoptotic processes are enhanced to the edges of the fundal glands in kings, apoptotic processes are enhanced to the edges of the fundal glands in kings. the processes in the mucocytes are confirmed. Moderate expression of the CD68 marker indicates a large migration of monocytes and tissue macrophages that have captured gastroproteins on the surface of their membrane. As a result, the long duration of the process leads to a decrease in the cellular composition of the gastric mucosa and the proliferation of a significant part of the parenchymal cells of the fundal glands by connective tissue. Morphological symptoms of surfactantly active atrophic gastritis have been confirmed by morphological and immunohistochemical studies.

Implementation of scientific innovation in practice: the received scientific and practical information was put into practice by the order for the Bukhara District Medical Association (06/25/2022, No. 5/1) and the order for the Romitan District Medical Association (06/27/2022). ; No. 7/1).

The social effectiveness of scientific innovation lies in the following: moderate expression of the CD68 marker indicates a large migration of monocytes and tissue macrophages that have captured gastroproteins on the surface of their membrane. As a result, the long duration of the process leads to a decrease in the cellular composition of the gastric mucosa and the proliferation of a significant part of the parenchymal cells of the fundal glands by connective tissue. Considering that the morphological symptoms of surfactantly active atrophic gastritis have been confirmed by morphological and immunohistochemical studies, the quality of treatment has improved.

The economic efficiency of scientific innovations is expressed in the following: a high level of expression of the CD68 marker on the membrane of monocytes and mast macrophages taking on gastroproteins causes a marked increase in the movement of macrophages, which leads to a prolonged resolution of the inflammatory process by reducing the mass of parenchymal tissue and fusion of granulation tissues to form extensive fibrous tissue. As a result, the length of the patient's stay in the hospital is reduced from an average of 14 days to 9 days, and the total economic benefits reach 600,000 soums, with the cost of staying in the hospital 120,000 soums per day.

Conclusion: moderate expression of the CD68 marker indicates a large migration of monocytes and tissue macrophages that have captured gastroproteins on the surface of their membrane. As a result, given that the long duration of the process leads to a decrease in the cellular composition of the gastric mucosa and the proliferation of a significant part of the parenchymal cells of the fundal glands

with connective tissue, in turn, it has been proven that it allows to increase the positive results of treatment, and its practical use will cost 600,000 soums per patient and allowed saving extra-budgetary funds funds for 250,000 soums.

Expanded use of scientific innovations: The Rector of the Bukhara State Medical Institute sent letter No. 2551 dated July 5, 2022 to the Ministry of Health on the topic "Experimental morphofunctional properties of the stomach in postnatal ontogenesis and their changes in chronic alcohol intoxication." "to introduce scientific innovations in other healthcare institutions.

The essence of the scientific innovation: when using immunohistochemical markers CD68 and BCL2 in chronic alcohol intoxication, significant changes in the morphometric parameters of the layers of the gastric wall of laboratory animals were revealed.

The significance of scientific innovation: the use of immunohistochemical markers CD68 and BCL2 in suspected chronic alcohol intoxication revealed significant changes in the morphometric parameters of the stomach wall layers of laboratory animals, the identification of factors affecting the development of complications of the disease served to increase the effectiveness of complex treatment of patients.

Implementation of scientific innovation in practice: the received scientific and practical information was put into practice by the order for the Bukhara District Medical Association (06/25/2022, No. 5/1) and the order for the Romitan District Medical Association (06/27/2022). ; No. 7/1).

The social effectiveness of scientific innovation is as follows: the practical significance of the established level of morphometric changes in chronic alcohol intoxication, the possibility of preventing possible damage to the anatomical structures of the stomach in age groups, early detection and administration of pathogenetic therapy, allowing patients to return to active life in a short time, has been proven.

The economic effectiveness of scientific innovation is as follows: the practical significance of the established level of morphometric changes in chronic alcohol intoxication, prevention of possible damage to the anatomical structural structures of the stomach in age groups, early detection and implementation has been proven. pathogenetic therapy in the amount of 600,000 soums for inpatient treatment of each patient allowed saving budgetary funds and extra-budgetary funds in the amount of 250,000 soums.

Conclusion: the introduction of prevention of possible damage to the anatomical structures of the stomach in the age categories of chronic alcohol intoxication, early diagnosis and introduction of pathogenetic therapy into clinical practice allowed saving budget funds by 600,000 soums and extra-budgetary funds. funds for 250,000 soums at the expense of 1 patient.

Expanded use of scientific innovations: The Rector of the Bukhara State Medical Institute sent letter No. 2551 dated July 5, 2022 to the Ministry of Health on the topic "Experimental morphofunctional properties of the stomach in postnatal ontogenesis and their changes in chronic alcohol intoxication" to introduce scientific innovations in other healthcare institutions.

The volume and structure of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, and a list of used literature. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Sharifova Sh.K., Kamalova M.I. Morphological Changes in the Stomach of Rats Exposed to Ethanol in the Postnatal Period // Журнал биомедицины и практики. - Ташкент, 2022. - Том 7, № 2. - С. 142-148. (14.00.00; № 24)

2. А.С.Ильясов, Ш.К.Шарифова. Строения и развития желудка у новорожденных крысят // Хоразм Маъмун Академияси Ахборотномаси. - Хива, 2022. - № 7 (1). - С. 55-57. (03.00.00; № 12)

3. Ильясов А.С., Шарифова Ш.К. Микроскопическое строение стенки желудка крыс в периоде позднего постнатального онтогенеза // Тиббиётда янги кун. - Бухара, 2022. - № 9 (47). - С. 568-574. (14.00.00; № 22)

4. Sharifova Sh.K. Study of the Dynamics of the Development of Components of the Stomach Wall of Rats during Ontogenesis // Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. - 2022. - Vol. 2, No. 3. - P. 241-249. (14.00.00; № 3)

5. Sh.K.Sharifova, A.S.Ilyasov. Modern Functional Diagnostics in the Study of the RAT Stomach // Miasto Przyszlosci. - 2022. - Volume 25. - P. 112-118 (Impact Factor - 9,2)

6. Ilyasov A.S., Sharifova Sh.K. Gastric Structure of Rats During Early Postnatal Ontogenesis // Eurasian Medical Research Periodical. - 2022. - Volume 9. - P. 164-169 (Impact Factor - 8,120)

7. A.S.Ilyasov, Sh.K.Sharifova. The effects of alcohol on the internal organs of humans and animals (literature review) // World Bulletin of Public Health. - 2022. - Volume 7. - P. 39-42 (Impact Factor - 7,635)

8. Ilyasov A.S., Sharifova Sh.K. Effects of Industrial Toxicants on the Structure of the Retal Intestinal Wall of the Rat // International Journal of Innovative Analyses and Emerging Technology. - 2021. - Volume 1, Issue 6. - P. 58-61 (Impact Factor - 7,225)

II қисм (II часть; part II)

9. Ilyasov A.S., Sharifova Sh.K. Regularities of the Structure and Development of the Rat Stomach By 21 Days of Life // Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. - 2022. - Volume 03, Issue 03. - P. 738-743 (Impact Factor - 5,722)

10. Шарифова Ш.К., Ильясов А.С. Морфологическое строения и развития желудка в норме у крысят // «Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: Nazariy va amaliy izlanishlar» nomli ilmiy, masofaviy, onlayn konferensiyasi. - Ташкент, 2022. - С. 7-10

11. Ильясов А.С., Шарифова Ш.К. Морфометрические данные строения и развития желудка крыс к 21 дню жизни при ультразвуковом исследовании

// «Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: Nazariy va amaliy izlanishlar» nomli ilmiy, masofaviy, onlayn konferensiyasi. - Tashkent, 2022. - С. 83-86

12. Шарифова Ш.К., Ильясов А.С. Морфологические особенности строения желудка крыс в раннем постнатальном онтогенезе // «Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: Nazariy va amaliy izlanishlar» nomli ilmiy, masofaviy, onlayn konferensiyasi. - Tashkent, 2022. - С. 138-140

13. Sharifova Sh.K. Changes in the Stomach of Rats under the Influence of Alcohol during Postnatal Ontogeny // International Conference “Europe, Science and We”. Praha, Czech Republic - 2022. - P. 21-23

14. Шарифова Ш.К. Микроскопическое исследование стенки желудка крыс в позднем постнатальном онтогенезе // Сборник тезисов II Конгресса клинических фармакологов Казахстана с международным участием, посвященного памяти профессора, д.м.н., Мажитова Талгата Мансуровича. - Семей, Казахстан - 2022. - С. 15-16

15. Sharifova Sh.K. To Study the Dynamics of Growth and Development of the Stomach of Rats in Postnatal Ontogenesis and Its Changes in Chronic Alcohol Intoxication // International Scientific and Practical Conference “Modern Views and Research”. Egham, England - 2022. - P. 6-7

16. Шарифова Ш.К. Эрта ва кечки постнатал онтогенезда каламушлар ошқозонининг сурункали спиртли ичимликлар тасирида морфологик ўзгаришлар динамикасини анализ қилувчи платформа. Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк агентлигидан DGU 18348-сонли гувоҳнома, 04 август 2022 йил.

17. Шарифова Ш.К., Ильясов А.С. Закономерности строения и развития желудка крыс в постнатальном онтогенезе // Методические рекомендации. - Бухара, 2022. - 25 С.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 12.12.2023 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,5. Адади: 100 нусха. Буюртма №693

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45

