

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСАЕВА НИЛУФАР ЗУБИДУЛЛАЕВНА

ЖИГАРДА РЕГЕНЕРАЦИЯ ЖАРАЁНИНИНГ МОРФОЛОГИК
АСПЕКТЛАРИ ВА ЯДРО АППАРАТИ РЕАКЦИЯСИНИНГ
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.02 –Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Исаева Нилуфар Зубидуллаевна

Жигарда регенерация жараёнининг морфологик аспектлари
ва ядро аппарати реакциясининг хусусиятлари..... 3

Исаева Нилуфар Зубидуллаевна

Морфологические аспекты регенерационного процесса
в печени и особенности реакции ядерного аппарата..... 25

Isayeva Nilufar Zubidullayevna

Morphological aspects of the regeneration process in the liver
and features of the reaction of the nuclear apparatus..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 52

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСАЕВА НИЛУФАР ЗУБИДУЛЛАЕВНА

ЖИГАРДА РЕГЕНЕРАЦИЯ ЖАРАЁНИНИНГ МОРФОЛОГИК
АСПЕКТЛАРИ ВА ЯДРО АППАРАТИ РЕАКЦИЯСИНИНГ
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.02 –Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Tib1065 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Садриддинов Асомидин Фаязович тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Миршарапов Утқур Миршарапович тиббиёт фанлари доктори, профессор Арипов Абдумалик Нигматович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Хожа Аҳмад Яссавий номидаги Халқаро қозоқ-турк университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Дж.Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда замонавий гепатология ютуқларига қарамай, ноинфекцион ва юқумли жигар касалликлари аҳоли ўртасида ногиронлик ва ўлимнинг умумий сабаблари бўлиб қолмоқда. ЖССТ вирусли гепатит бўйича глобал соғлиқни сақлаш сектори стратегиясини ишлаб чиқди, унда «...2030 йилга келиб касалланишни 6-10 миллион ҳолатдан 1 миллиондан камроқ ҳолатга камайтириш; 2030 йилга бориб ўлимни 1,4 миллиондан 500 мингга камайтириш...»¹ белгиланган. Жигар бошқа аъзолардан ўзининг катта массаси, йўқолган қисмини қайта тиклаш учун феноменал қобилияти билан фарқ қилади. Гепатоцитларнинг ядро аппарати элементлари орасида жуда кичик сариқ тана – ядроча муҳим аҳамиятга эга. Ҳозиргача ядрочанинг асосий вазифаси ҳужайрадаги рибосомаларнинг синтези ҳисобланади. Патологик шароитларда ва касалликларда оқсиллар ва нуклеин кислоталарнинг биосинтезини фаол ўрганиш катта қизиқиш уйғотади, чунки бу жараёнлар биринчи навбатда функционал бузилишларнинг даражаси ва чуқурлигини тавсифлайди, аъзолар ва тўқималарда репаратив жараёнлар даражасини белгилайди. Гепатоцитлар ядросидан донатор компонентининг цитоплазмага чиқиши оқсил синтезининг жадаллашуви билан бирга кечиб, жигар тўқималарининг янгиланишини фундаментал баҳолаш мезонларидан бири ҳисобланади. Шу сабабли, жигар касалликларининг олдини олиш, самарали диагностика ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда жигар патологияси тарқалганлиги, хавф омиллари ва унинг регенератор хусусиятларини баҳолаш бўйича қатор илмий-тадқиқот ишлар олиб борилмоқда. Бу борада, жигар патологик жараёнларида унинг морфологияси билан бир қаторда оқсил биосинтезини, яъни жигар гепатоцитларининг ядро аппаратини ҳар хил репаратив регенерация жараёнларини баҳолаш, ядро аппарати ҳолатини ҳисобга олган ҳолда резекция пайтида жигар репаратив регенерациясини морфофункционал таҳлил қилиш, ҳужайра-ядро аппаратининг морфологик ва морфометрик параметрларини токсик гепатитнинг экспериментал модели динамикасида баҳолаш ва бу жараённинг бузилишларини олдини олиш бўйича чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, жигар регенератив жараёнлари ва ядро аппаратининг реакцияси, жигар циррози ва бошқа асоратларининг олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу

¹ Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 на пути к ликвидации вирусного гепатита. Всемирная организация здравоохранения. <https://goo.su/yOLe>

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

вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жигарнинг регенератив жараёнларининг морфологик жиҳатларини ва ядро аппарати реакцияларининг хусусиятларини ўрганиш, шунингдек, олдини олиш, эрта намоён бўлиш ва самарали даволаш чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги 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»ги фармонлари, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4881-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган ишларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ушбу муаммо ҳозирги босқичда биринчи марта ишлаб чиқилмоқда. Ўтган асрнинг 60-йилларида қуйи ҳайвонларнинг ҳужайраларида ядродан цитоплазмага ядрочанинг чиқиши ҳақида баъзи маълумотлар қайд этилган. Бу асосан 1961 йилда муаллифлар Кирпичников ва Левинсоннинг иши эди. Бироз вақт ўтгач, ядрочанинг секреция жараёнида иштирок этишини кўрсатадиган ишлар пайдо бўлди (Шубникова ва Равин). Бироқ, аниқ кўрсатувчи фактлар (микросуратлар) йўқлиги сабабли, савол очик қолди. Кейинги тадқиқотларда «хромосома материалининг элиминацияси» деб номланган, ядрочаларнинг бир қисмини ҳужайра цитоплазмасига чиқариш имкониятини қайд этган ишлар пайдо бўлди. Мавжуд адабиётларда биз ядродан гепатоцит цитоплазмасига ядрочаларнинг кўчиши бўйича шунга ўхшаш ишларни топмадик. Шундай қилиб, ушбу диссертация ядрочанинг асосий таркибий қисмларидан бири бўлган - ДК (донадор компонент) ҳужайра цитоплазмасига чиқиш мавзусига бағишланган. Қўшни мамлакатлардан (Россия) баъзи тадқиқотчилар (Шубникова, Равин) ядрочанинг секрецияда иштирок этиш имкониятини таъкидладилар, яъни, секреция жараёнида ядронинг билвосита иштироқи, яъни унинг ҳажмининг камайиши. Глобал миқёсда сўнгги йиллардаги баъзи ишларда ядрочанинг асосий функцияси - рибосомалар синтези билан бир қаторда ядрочанинг бошқа жараёнларда иштирок этиши қайд этилган: ҳужайраларнинг бўлиниши, ўлими (апоптоз), организмнинг қариши, стресс таъсирлари, шунингдек, ўсма жараёнларида (С.Т.Миронеску ва С.Драгомир).

Ўзбекистонда ушбу муаммога қаратилган бирон бир тадқиқотлар ва илмий ишлар бажарилмаган. Бинобарин, биз мавжуд адабиётларда ядрочанинг ДК ядродан гепатоцит цитоплазмасига чиқиши мумкинлигини кўрсатадиган аниқ маълумотларни топмадик. Шундай қилиб, юқорида қайд этилганлар ушбу муаммони ҳал қилишга қаратилган илмий тадқиқотлар зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ФДСС-2012-16 «Жигар хужайраларида бинуклеарларнинг пайдо бўлишининг таркибий механизмларини ўрганиш» (2012-2016 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади жигарнинг турли регенератив жараёнларида гепатоцитлар ядро аппаратининг морфологик ва морфометрик жиҳатларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажриба ҳайвонларида гепатоцитлар ядро аппаратининг морфологик хусусиятларини баҳолаш;

ядро аппарати ҳолатини ҳисобга олган ҳолда резекция пайтида жигар репаратив регенерациясининг морфофункционал таҳлилини ўтказиш;

каламушларда хужайра-ядро аппаратининг морфологик ва морфометрик параметрларини токсик гепатитнинг экспериментал модели динамикасида баҳолаш;

«Туглизид» препарати таъсирида токсик гепатит ва резекция пайтида жигар тузилмаларида морфологик ва морфометрик ўзгаришларни қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида иккала жинсдаги етук оқ каламушлар (n=82) ва вояга етган қуёнлар (n=22) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қуёнлар (n=22) ва оқ каламушларининг (n=82) жигарини морфологик ва лаборатория тадқиқот натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Жигарнинг турли регенератив жараёнларида гепатоцитлар ядро аппаратининг морфологик ва морфометрик жиҳатларини баҳолашда гистологик, гистокимёвий, морфометрик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

интакт ҳайвонлар – қуён ва каламушларда гепатоцитлар ядрочаларининг донатор компоненти ядродан цитоплазмага миграциясининг цитологик жиҳатлари аниқланган;

экспериментал оқ каламушларда жигар резекцияси ҳам ядроча донатор компоненти цитоплазмага миграциясини кучайтириши исботланган;

оқ каламушларда ўтказилган экспериментал токсик гепатитда жигарда кузатиладиган патологик жараёнларнинг ривожланишида ядро аппаратининг иштироки асосланган;

яллиғланишга қарши янги маҳаллий препарати токсик гепатит коррекцияси учун қўлланилганда гепатоцитлар ядрочаларининг донатор

компоненти миграцияси жадаллашгани ва оксил биосинтезини кучайтириб жигар регенератив жараёнларида иштирок этиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хужайра биологиясида янги ҳодиса – ядроча ДК (донадор компонент) ядродан гепатоцит цитоплазмасига кўчиши аниқланган, ушбу ҳодиса одатда (соғлом ҳайвонларда) топилган;

ушбу жараённинг кучайиши препаратни қўллашда, жигарни қисман резекция қилиш орқали стимуляция қилишда, шунингдек, каламушларда жигар патологиясини моделлаштиришда қайд этилган;

бу ҳодиса жигарда регенератив жараёнларнинг ривожланишида муҳим рол ўйнаши кўрсатилган;

ушбу ҳодисанинг кашф этилиши ядрочалар функцияси билан боғлиқ баъзи жараёнларни қайта кўриб чиқиш учун кенг истиқболларни яратган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, морфометрик, гистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллар асосида тажриба ҳайвонларида гепатоцитлар ядро аппаратининг морфологик хусусиятларини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти хужайра биологиясида янги ҳодиса, ядроча донадор компонентининг гепатоцит цитоплазмасига миграцияси мавжудлигини аниқлаб берганлиги, жигарда бу жараённинг кашф этилиши бошқа тадқиқотчиларни бу ҳодисани бошқа аъзоларда ҳам кузатишга сабаб бўлиш мумкинлиги, ядрочаларнинг ноодатий хусусиятлари бошқа аъзоларда тасдиқланиб, регенератив жараёнларни ўрганишда кенг истиқболлар очилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хужайрадаги биологик жараёнларнинг қонуниятларини очиб беришда ушбу жараённинг аҳамиятини ойдинлаштириш билан боғлиқлиги, бу ҳодиса хужайра учун ва, эҳтимол, организм учун кўп миқдорда оксил синтези, шунингдек, нафақат жигарда, балки бошқа аъзоларда ҳам регенератив жараёнларнинг сезиларли даражада ошиши билан боғлиқлигини таъкидлаш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2024 йил 7 февралдаги 03/171-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш буйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2023 йил 27 ноябрдаги 03/2562-сонли хати тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: интакт ҳайвонлар - қуён ва каламушларда гепатоцитлар ядрочаларининг донадор компоненти ядродан цитоплазмага миграциясининг цитологик жиҳатлари аниқлангани Республика патологик анатомия маркази буйича 31.10.2023 йилдаги 01-1/102-сон ҳамда Республика суд-тиббиёт илмий-амалий маркази буйича 30.10.2023 йилдаги 089/1-сон

буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* иш фундаментал характерга эга бўлиб, унинг амалий аҳамияти кейинги тадқиқот мавзуси бўлган, ҳужайрадаги биологик жараёнларнинг қонуниятларини очиб беришда ушбу жараённинг аҳамиятини ойдинлаштириш билан боғлиқ. Тахминларимизга кўра, бу ҳодиса ҳужайра учун ва, эҳтимол, организм учун кўп миқдорда оксил синтези, шунингдек, нафақат жигарда, балки бошқа аъзоларда ҳам регенератив жараёнларнинг сезиларли даражада ошиши билан боғлиқлигини таъкидлаш мумкин. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* 1) жигар касалликларида келиб чиқадиган ўзгаришларни морфологик таҳлиллари ва морфометрик кўрсаткичлари билан солиштириш, уларда ривожланадиган патологик жараённинг камайишига олиб келиши, бунинг ҳисобига даволаш учун сарфланадиган харажатларни 50% га камайтиришга эришилади; 2) таркибида глицирризин кислотаси ёки бошқа фосфолипидлар бўлган гепатопротекторларни ўз вақтида қўллаш ҳар бир бемор учун 100000 сўмга камайтиради. *Хулоса:* токсик гепатит таъсирида келиб чиқадиган ўзгаришларни юқорида келтирилган текширув усулларида фойдаланиш натижасида токсик гепатит билан оғриган беморларда асоратларни камайтириб, бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 100000 сўмга иқтисод қилиш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: экспериментал оқ каламушларда жигар резекцияси ҳам ядроча донатор компоненти цитоплазмага миграциясини кучайтириши исботлангани Республика патологик анатомия маркази бўйича 31.10.2023 йилдаги 01-1/102-сон ҳамда Республика суд-тиббиёт илмий-амалий маркази бўйича 30.10.2023 йилдаги 089/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* келтирилган морфологик таҳлилларнинг натижалари, таклиф этилган алгоритмлар жигар резекциясидан кейинги морфологик ўзгаришлардан келиб чиқиб, жигар циррозида ташхисни ўз вақтида аниқлаш ва гепатопротекторларни вақтида қўллаш аҳоли ижтимоий аҳволини яхшилашга эришилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* сурункали гепатит ёки жигар циррозида, жигар морфологиясини ўрганиш, уларда келиб чиқадиган ўзгаришларни ва кўрсаткичларни меъёр билан таҳлил қилиб солиштириш, беморларда ривожланадиган асоратларни ҳамда ўлим хавфини омилларини камайишига олиб келиши ҳисобига диагностика учун сарфланадиган харажатларни 45 % га камайтиришга эришилади. *Хулоса:* жигар резекциясидан кейин айнан биринчи 10 кунлигида гепатопротекторларни тўғри қўллаш жигар регенерациясини кучайтириши натижасида бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 60000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 30000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: оқ каламушларда ўтказилган экспериментал токсик гепатитда жигарда кузатиладиган патологик жараёнларнинг ривожланишида ядро аппаратининг иштироки асослангани Республика патологик анатомия маркази бўйича 31.10.2023 йилдаги 01-1/102-сон ҳамда Республика суд-тиббиёт илмий-амалий маркази бўйича 30.10.2023 йилдаги 089/1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* сурункали гепатитга

чалинган беморларни ўз вақтида диспансер кўригидан ўтказиш, кузатилиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва аҳоли ижтимоий аҳволини яхшиланишига олиб келади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* сурункали токсик гепатитга чалинган беморларни ўз вақтида диспансер кўригидан ўтказиш, кузатилиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва аҳоли ижтимоий аҳволини яхшиланишига олиб келади, уларда келиб чиқадиган ўзгаришларни ва кўрсаткичларни меъёр билан таҳлил қилиб солиштириш, авлодларда ривожланадиган нуқсонларни ҳамда хавф гуруҳи омилларини камайишига олиб келиши ҳисобига диагностика учун сарфланадиган харажатларни 40% га камайтиришга эришилади. *Хулоса:* токсик гепатит, жигар циррози, ва жигарнинг бошқа касалликлари ўз вақтида гепатопротекторларни қўллаш, тўғри овқатланиш, қоннинг биокимёвий таҳлилларини ўз вақтида ўтказиш бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 120000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 50000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: яллиғланишга қарши янги маҳаллий препарати токсик гепатит коррекцияси учун қўлланилганда гепатоцитлар ядрочаларининг донатор компоненти миграцияси жадаллашгани ва оқсил биосинтезини кучайтириб жигар регенератив жараёнларида иштирок этиши аниқлангани Республика патологик анатомия маркази бўйича 31.10.2023 йилдаги 01-1/102-сон ҳамда Республика суд-тиббиёт илмий-амалий маркази бўйича 30.10.2023 йилдаги 089/1-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат:* сурункали гепатитга чалинган беморларни ўз вақтида диспансер кўригидан ўтказиш, кузатилиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва аҳоли ижтимоий аҳволини яхшиланишига олиб келади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* сурункали токсик гепатитга чалинган беморларни ўз вақтида диспансер кўригидан ўтказиш, кузатилиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш ва аҳоли ижтимоий аҳволини яхшиланишига олиб келади, уларда келиб чиқадиган ўзгаришларни ва кўрсаткичларни меъёр билан таҳлил қилиб солиштириш, авлодларда ривожланадиган нуқсонларни ҳамда хавф гуруҳи омилларини камайишига олиб келиши ҳисобига диагностика учун сарфланадиган харажатларни 40% га камайтиришга эришилади. *Хулоса:* токсик гепатит, жигар циррози, ва жигарнинг бошқа касалликлари ўз вақтида гепатопротекторларни қўллаш, тўғри овқатланиш, қоннинг биокимёвий таҳлилларини ўз вақтида ўтказиш бюджет маблағларини 120000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 50000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Жигарнинг регенератив қобилияти»** деб номланган биринчи бобида ядрочаларнинг тузилиши ва вазифаси, жигарни экспериментал моделлаштириш турлари, регенератив қобилиятларини ўрганиш бўйича маҳаллий, узоқ ва яқин хориждаги илмий манбаларнинг таҳлили келтирилган. Бугунги кунга қадар адабиётда жигар регенерацияси бўйича жуда кўп асарлар тўпланган.

Диссертациянинг **«Интакт хайвонларда, резекцияда, токсик гепатит ва Туглизид препарати билан коррекция қилиш мобайнида жигарнинг морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш методикаси»** деб номланган иккинчи бобида материалнинг хусусиятлари ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари тавсифланган. Лаборатория хайвонлари устида илмий экспериментал тадқиқот ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги этика қўмитасидан рухсат олинди (2021-йил 2-декабрдаги 8-йиғилиш баённомаси). Илмий тажрибалар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Биоорганик кимё институтининг Фармакология ва биологик фаол моддалар скрининги лабораторияси ТошПТИ ва Ўзбекистон Республикаси БХАН институтининг Фармакология ва биологик фаол моддалар скрининги лабораторияси ўртасида 12.12.2021 йилдаги тузилган икки томонлама шартнома асосида ўтказилган. Тадқиқот материали сифатида вазни 180-200 грамм бўлган лаборатория оқ каламушлари, сони бўйича ҳар икки жинс ($n=82$), шунингдек, вазни 2,5-3,0 кг бўлган етук қуёнлар ($n=22$) ишлатилган. I-тажриба вазни 2,5 - 3,0 кг бўлган иккала жинсдаги қуёнларда ўтказилган. Муайян назорат давридан сўнг хайвонларга 1 ой давомида кунига 10 мг/кг дозада «Туглизид» препарати оғиз орқали юборилди. Тажриба охирида хайвонлар экспериментдан чиқарилди, жигарнинг гистологик бўлаклари тайёрланди, гематоксилин-эозин билан бўялди ва Leitz Biomed (Leica) микроскопида (иммерсион линзалари ($\times 100$)) таҳлил қилинди. II-тажриба каламушларда ўтказилди. Тажриба материали ҳар иккала жинсдаги етук каламушларнинг жигари бўлиб, тажриба учун оғирлиги 180-200 г бўлган 30 та оқ каламушлардан фойдаланилди. Хайвонлар озиқ-овқат ва сувдан эркин фойдаланиш имконияти билан стандарт вивариум рационидида сақланди. Тажриба хайвонларида 25% жигар резекция ўтказилди, сўнгра 3, 5, 7, 15 ва 30-кунларда этаминал беҳушлик остида (хайвон тана вазнига 40 мг/кг) боши кесилди. III-тажриба каламушларда ўтказилди. Тадқиқот учун материал

оғирлиги 180-200 г, 24 дона миқдорида, ҳар икки жинсдаги оқ наслсиз, етук каламушларнинг жигарида ўтказилди. Ҳайвонларда гелиотринли токсик гепатитнинг модели чақирилди, унга 1% гелиотрин эритмаси 2 ой давомида, ҳафтасига бир марта, Х.Я. Каримов (1989) схемаси бўйича 100 г каламуш вазнига 5 мг гелиотрин юборилди. Тажриба давомида 3 та ҳайвон нобуд бўлди. Оқ каламушларнинг жигари нормал шароитда, токсик гепатит чақирилган ҳайвонларда ва Туглизид билан коррекция қилинган ҳайвонларда ўрганилди. Илмий ишда «IPSUM PATOLOGY» ОАО да 2021-йил 3-майдаги 38-сонли шартнома асосида тажриба ва назорат гуруҳи ҳайвонларидан олинган гистологик текшириш учун материалларни олиш ва тайёрлаш амалга оширилди. Экспериментал вояга етган каламушлар аввало тажриба ҳайвонлари билан ишлаш қоидаларига мувофиқ махсус идишга жойлаштирилди, хлороформ билан беҳуш қилинди ва гилётин ускунасига маҳкамланди, зарур материални олиш учун уларни орқаси билан ётқизилди. Тайёрланган кесмалар гематоксилин-эозин билан бўялди ва Браше бўйича РНКни ва Фельген бўйича ДНКни аниқлаш учун гистокимёвий реакциялар ўтказилди. Тайёр микрослайдлар SARL Zeiss Microscopy GmbH микроскопи остида кўрилди ва Axio Lab A1 (Германия) камераси билан суратга олинди. Морфометрик тадқиқотлар Автандилов усули (1990) ёрдамида амалга оширилди ва Axiovision дастурида (Россия, Узоқ Шарқ) қайта ишланди.

Ўрганиш жараёнида олинган маълумотларни статистик таҳлилни ўзгартириш статистикаси усуллари кўллаш мақсадида амалга ошириш учун «Microsoft Office Excel 2013» офис дастурида бир нечта кўрсаткичларни ўз ичига олган маълумотлар базаси тузилди. Статистик ишлов беришда асосий эътибор қуйидаги асосий мезонларга қаратилди: ўртача арифметик (M), ўртача стандарт хато (m), стандарт оғиш (s), нисбий қийматлар (% юзага келиши), Стюдент тести (t). Таққослаш гуруҳлари орасидаги фарқлар $p < 0,05$ да ишончли деб ҳисобланди. Тадқиқотни ташкил қилиш ва олиб боришда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига амал қилинган.

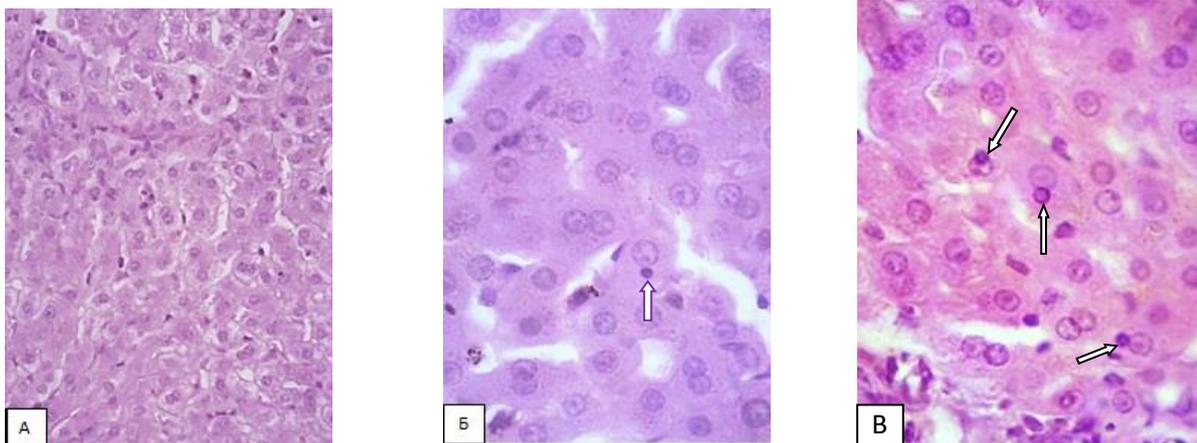
Диссертациянинг «**Нормал ва репаратив регенерация даврида жигар гепатоцитларининг қиёсий морфологик ва морфометрик кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи боби бешта кичик бўлимдан иборат. Биринчи кичик бўлимда Туглизид препарати юборилганда гепатоцитлар цитоплазмасида юмалоқ таначалар пайдо бўлиши тасвирланган. Туглизид ярим синтетик препарат бўлиб у қизилмия илдизидан олинган, унинг асосий қисми глицирризин кислотаси бўлиб Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Биоорганик кимё институти ходими профессори Д.Н.Далимов томонидан ишлаб чиқилган. Туглизид препарати нафас олиш тизими касалликларини (хусусан, силни) даволаш учун яллиғланишга қарши дори сифатида таклиф этилган. Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Биоорганик кимё институти ходимлари билан ҳамкорликда иш олиб боришда бизнинг вазифамиз унинг захарлилигини ўрганишдан иборат эди. Препарат экспериментал куёнларга 1 ой давомида 10 мг/кг дозада юборилган.

Ушбу тузилмалар жигар ҳужайраларининг элементларига тегишли ёки йўқлигини аниқлаш учун биз барча экспериментал ҳолатларни таҳлил қилдик, шунингдек уларни бошқа барча ҳужайра тузилмалари билан қиёсий таҳлил қилдик. Бундан ташқари, Фельген бўйича ДНК таркиби ёки Браше бўйича РНК мавжудлигини аниқлаш учун гистокимёвий таҳлил ўтказдик.

Тўлиқ қиёсий таҳлил, шунингдек, Браше бўйича гистокимёвий бўйш, бу усул ядродан цитоплазмага чиққан ҳосила гепатоцитларнинг ядрочаларига тегишли эканлигини кўрсатди. Улар ядродан гепатоцит цитоплазмасига кўчиб ўтган ядрочаларнинг ДК эканлиги аниқланди. Ядро мембранаси орқали ядронинг кариоплазмадан цитоплазмага ўтишининг кўплаб ҳолатларини таққослаш уларнинг гепатоцитларнинг ядрочаларига тегишли эканлигини аниқлашга имкон берди. Маълумки, аъзонинг бир қисмини тиклаш одатда хужайра бўлиниши ҳисобига кечади. Шуни таъкидлаш керакки, бунинг учун зарур бўлган қурилиш материаллари рибосомаларда синтезланади. Шубҳасиз, оқсил синтези интенсив кечиши билан ядрочалар нафақат ҳажми ошириши, балки синтетик жараёнлар сезиларли даражада кучаядиган цитоплазмага ўтиши мумкин ва шу билан аъзонинг йўқолган қисмларини тезда тиклашга ёрдам беради. Ушбу маълумотларни тасдиқлаш учун Туглизид препаратини қўллашда оқсил синтезини аниқлаш шаклида қўшимча тадқиқотлар талаб қилади. Экспериментал каламушларга препаратни қўллаш динамикаси бўйича олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, Туглизид таъсирида оқсил синтези назоратга нисбатан кучаяди. Бундан ташқари, рақамли кўрсаткичларнинг максимал ўсиши тажрибанинг 5-10 кунда содир бўлади. Шуни таъкидлаш керакки, айнан шу даврларда ядроча ДК нинг ядродан цитоплазмага кўчиши бир неча марта кучаяди. Қон зардобидаги оқсилни аниқлаш Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Биоорганик кимё институти катта илмий ходими Наталья Леонидовна Выпова томонидан амалга оширилди (муаллиф биокимёвий маълумотлар билан таъминлаганликлари учун миннатдорчилик билдиради). Шундай қилиб, юқоридаги позицияларга асосланиб, бу ишда ядрочадан баъзи ҳайвонларнинг цитоплазмасига ўтиш механизмлари изчил тасвирланган: назорат қуён ва каламушларда; препаратни қўллашда (туглизид - қуён), жигар резекциясидан кейин (каламушлар); гепатотоксик моддани (гелиотрин-каламуш) юборишда.

«Туглизид препаратини қўллашда ядродан цитоплазмага ядроча донадор компонентини миграциясининг хужайра ичидаги механизмлари» биринчи кичик бўлимида Туглизид препарати юборилгандан кейин 30-кун қуёнларнинг жигари текширилди. Қуёнларнинг жигари, бошқа кўплаб сутэмизувчилар сингари, чегаралари аниқ белгиланмаган кўплаб бўлакчалар билан акс этган ва бўлакчаларнинг ўзи марказий венага йўналтирилган жигар балкалари ва синусоидал капиллярлардан иборат. Капиллярларнинг деворларини эндотелий ва юлдузсимон макрофаглар (Купфер хужайралари) ҳосил қилади. Гепатоцитлар 2-3 қатор жойлашган бўлиб, кўпбурчак шаклга эга, цитоплазмаси оксифил рангда бўлиб, марказида бир ёки иккита ядроси бор (1-3-расмлар). Гепатоцитларнинг майдони $246,6 \pm 3,7$ мкм², ядросининг майдони $89,7 \pm 1,1$ мкм². Гепатоцитларда кўпинча битта, баъзан иккита ядро мавжуд. Икки ядроли гепатоцитлар сони битта кўрув майдонида 6-8 тагача. Кўпчилик гепатоцитларда майда дисперс хроматинли ўрта ўлчамдаги ядролар мавжуд бўлиб, улар ядро қобиғи остида хроматин бўлакларининг кичик тўпланишини ҳосил қилади. Ядро хроматиндан ташқари бир ёки иккита, вақти-вақти билан 3-4 та ядрочалар аниқланади. Одатда ядрочалар

кичик ўлчамда бўлади, фақат баъзи ядроларда каттароқ ядрочалар аниқланади ва улар кариоплазманинг марказида жойлашган (1Б-расм).



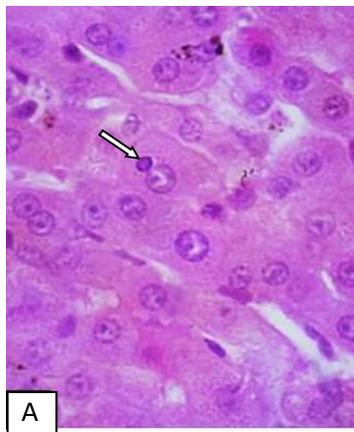
1-расм. Туглизид препаратини қўллашдан кейин қуён жигари. Бўяш: гематоксилин-эозин

<p>А. Жигар трабекулалари, синусоидал капиллярлар ва гепатоцитларнинг морфологик расми. Кўпбурчакли гепатоцитларнинг ядроларида бир ёки иккита ядро мавжуд. Кат:10x40.</p>	<p>Б. Худди шу ҳолат. Гепатоцит цитоплазмасида зич думалоқ тананинг пайдо бўлиши. Кат:10x10 (иммерсион)</p>	<p>В. учта ДК миграцияси, матнда тушунтириш. Кат:10x10</p>
---	--	---

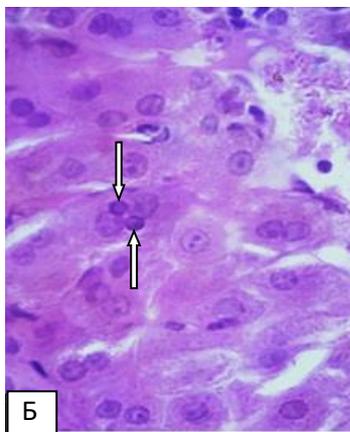
Ушбу ҳодисаларнинг барчасини таққослаш уларнинг миграцияга учраган ДК ларни ифодалашини кўрсатади. Агар ДК ядродан маълум масофада жойлашган бўлса ва аниқ контурларга эга бўлса, бу унинг кариолемма билан ўралганлиги билан боғлиқ. Бундан ташқари, кўчган ДК ҳажми бироз ошади ва нуклеоплазма аниқроқ бўлади. Шунини таъкидлаш керакки, ДК нинг ядродан цитоплазмага кўчиши, худди митоз каби, жуда кам учрайдиган ҳодиса, аммо Туглизид препаратини қўллаш орқали ДК нинг миграцияси митозга қараганда анча кўп учрашини кўрдик. 1В-расмда учта ядроча ДК бир вақтнинг ўзида миграцияга учраган ва уларнинг ҳар бири ядродан цитоплазмага ҳаракатнинг бошқа босқичида.

Туглизид таъсирида кўпинча битта ядроча ДК ядродан кўчиб ўтади, аммо камдан-кам ҳолларда биз бир ядроли ёки икки ядроли гепатоцитдан иккита ядроча донатор компонентининг бир вақтнинг ўзида чиқарилишини аниқладик (2А-расм). Ҳар ҳолда, чиқарилган ядроча ДК кичик зич танадан юмалоқ каттароқ танага айланади, унинг аҳамияти номаълум. Бундан ташқари, ядрочаларнинг ДК миграцияси жараёнида биз цитоплазма ҳолатига, ҳужайра чегараларига, шунингдек, қўшни ҳужайралар билан муносабатларга эътибор қаратдик. Бизнинг кузатишларимиз чегаралар сезиларли даражада ўзгармаслигини кўрсатди, яъни, ҳужайранинг қўшни гепатоцитлардан ажралиши ёки цитоплазманинг цитотомия шаклида ажралиши ҳам кузатилмаган. Умуман олганда, Туглизид препаратини қўллаш пайтида жигарни ўрганиш шунини кўрсатдики, жигар трабекулалари яхши сақланган ва гепатоцитлар нормал тузилишга эга, синусоидлар, дарвоза венаси ёнлари ва

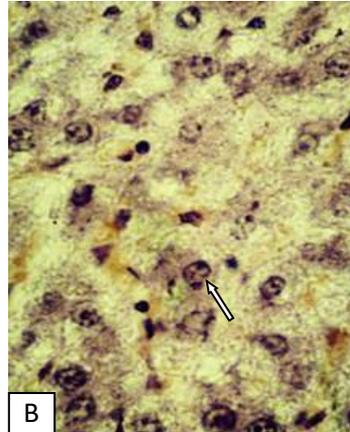
ўт йўллари эпителийси ҳолати сезиларли ўзгаришларсиз ва паренхима элементларининг дегенерацияси ёки йўқ қилиниши белгилари сезилмади. Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, янги дори, Туглизид жигарнинг таркибий элементларига ноҳўя таъсир кўрсатмайди, аксинча, у жигар хужайраларининг ҳолатини яхшилади, айниқса гепатоцитлар ядрочалари фаоллигига таъсир қилади ва миграцияни кучайтиради.



А



Б



В

2-расм. Туглизид препарати юборилгандан кейин куён жигари

А. Цитоплазмада чиққан ядроча ДК юмалоқ шаклга эга бўлиб, озроқ зич консистенцияга эга, лекин ҳажми бироз ошган.

Кат: 10x10

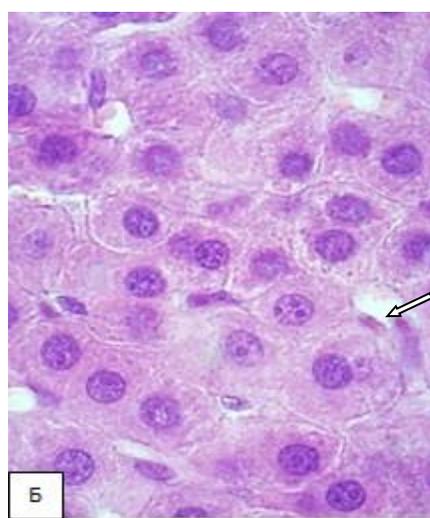
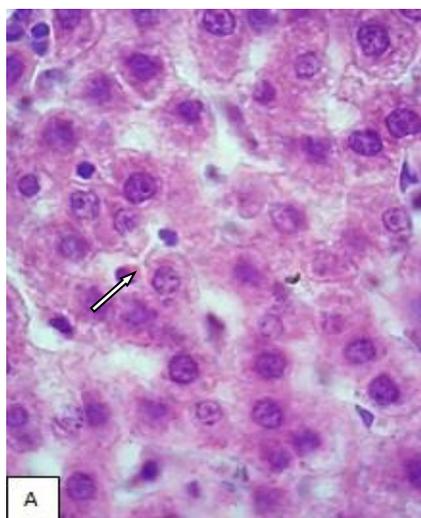
Б. Гематоксилин-эозин билан бўяш. Бўлакчанинг периферик қисми. Расмнинг марказида иккита ядроли гепатоцит жойлашган бўлиб, улардан бир вақтнинг ўзида ядрочалар ДК чиққанлиги кўриниб турибди.

Кат: 10x10

В. Фёлген бўйича ДНКни бўяш. Ядро таркиби пушти ранга эга. Марказида соат 9 ориентирда ДК чиқиши. Кат: 10x10

«Интакт оқ каламушларда ядродан цитоплазмага ўтишнинг морфологик жиҳатлари» иккинчи кичик бўлимида куёнларда ядродан гепатоцит цитоплазмасига ядрочаларнинг кўчишини янгилик кашф этилган ҳодиса деб қарасак, биринчидан, кутилмаган ҳодиса бўлиб чиқди, иккинчидан, у маълум бир ҳайвонга хос бўлиши мумкинми ёки бошқа ҳайвонларга ҳам хосми. Шу сабабли биз соғлом интакт каламушларда ушбу ҳодисанинг эҳтимолини синаб кўришга қарор қилдик. Бунинг учун интакт (соғлом) каламушларни махсус танлаб олиб, уларни сўйиб, сўнг гистологик препаратлар тайёрладик, кейин бўялди ва микроскоп остида таҳлил қилинди. Шунини таъкидлаш керакки, каламушлар жигарининг морфологик кўриниши куёнларники билан бир хил, аммо баъзи фарқлари мавжуд. Каламушларда гепатоцитлар цитоплазмаси ва ядросининг ҳажми куённикига қараганда бироз каттароқдир. Каламушларнинг жигарида жигар бўлакчаси, жигар трабекулалари ва синусоидал капиллярлар архитектоникасининг тузилишида фундаментал фарқлар қайд этилмаган. Гепатоцитлар майдони $173,2 \pm 3,9$ мкм², ядро майдони эса $77,6 \pm 1,8$ мкм² ташкил қилади. Гепатоцитлар биттадан 3-4 гача ядродан иборат. Икки ядроли гепатоцитлар сони бир кўриш майдонида $2,0 \pm 0,2$. Ёруғлик микроскопияда камдан-кам ҳолларда ядрочалар

донадор компоненти ядродан гепатоцит цитоплазмасига кўчиб ўтиши аниқланди. Шунинг таъкидлашни истардикки, интакт ҳайвонларда, ҳам каламушларда, ҳам қуёнларда миграцияга учраган ядрочалар донадор компонентларини қидириш, уни аниқлаш қийинлиги сабабли жуда кўп меҳнат талаб қиладиган жараён дур. Интакт қуён ва каламушларнинг жигар паренхимасида тахминан 3-5 минг гепатоцит учун битта ЯДК чиқиши мавжуд. Каламуш гепатоцитларида бирдан 2-3 гача ядрочалар ҳам мавжуд. Ядрочалар юмалоқ шаклга эга бўлиб, кўпинча кариоплазманинг марказида жойлашган. Тўлиқ ўрганиш ядродан гепатоцит цитоплазмасига кўчиб ўтадиган ядроча донадор компонентларни аниқланди. Баъзи каламуш ЯДК ҳажми шунчалик кичикки, уларни аниқлаш қийинчилик туғдирди. Цитоплазмага миграция қилган ЯДК аниқ кўринадиган қуёнларнинг ядроча донадор компонентидан фарқли ўлароқ, каламушларда деярли ўзгармайди, яъни кариоплазма ичидаги каби кичик ҳажмга эга бўлиб қолаверади. Бирок, ЯДК миграциясининг бутун расмини батафсил таҳлил қилиш ва умумлаштириш билан унинг ядродан цитоплазмагача бўлган ҳаракат босқичларини аниқлаш мумкин. 3-расмнинг юқори қисмида гепатоцит ядроси зўрға тасвирланган, аммо унда ядроча ички ядро мембранасига маҳкам ёпишган. Кариоплазмада кўпинча 2-3, камдан-кам ҳолларда 3-4 думалоқ таначалар – ядрочалар аниқланади (3-расм).



3-расм. Тажиба гурух каламуши жигари

А. Ҳамма гепатоцитлар катта ядродан иборат бўлиб, унда бир хил ўлчам ва зичликдаги 2-3 та ядрочалар бўлиши аниқ. Расмнинг юқори қисмида гепатоцитлар ядроси заиф контурланган, аммо унда ядро қобиғи билан яқин алоқада бўлади, лекин бироз пастда, ядро ёнида деярли сезилмайдиган ЯДК ажралиб чиққан. Бўяш: г-э Кат:10x10

Б. Ўндаги расмда ўрта қисмида кариоплазмасида учта кичик ядроли мононуклеар гепатоцит, пастда эса унинг ёнида миграцияга учраган ЯДК бор ядро жойлашган. Бўяш: г-э Кат:10x10

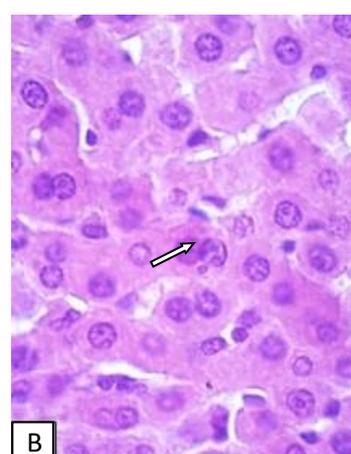
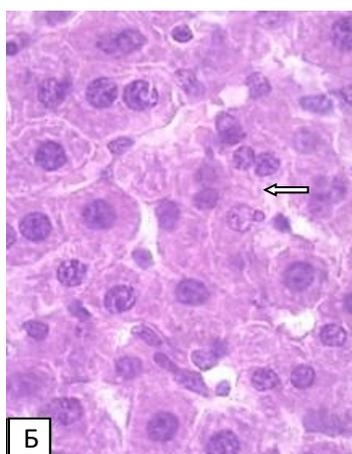
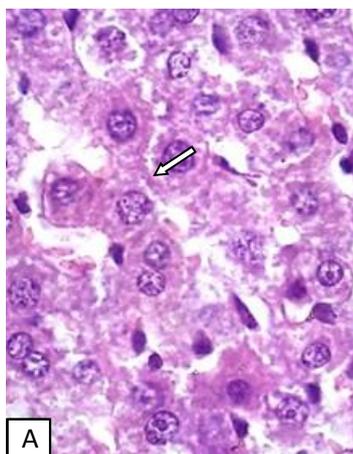
Қуёнлардан фарқли ўлароқ, каламушларда цитоплазмадаги ядроча донадор компонентининг ҳажми ўзгармайди ва кариоплазмадагидек қолади.

Шунинг учун каламушларда ЯДК чиқишини аниқлаш бироз қийинлик туғдирди.

Ядрочаларнинг тузилиши РНК синтези фаоллигига боғлиқ: рРНК синтезининг юқори даражасида ядрода кўп миқдордаги гранулалар мавжуд; синтез тўхтаганда, гранулалар сони камаяди, ядролар зич фибрилляр таначаларга айланади, чунки базофил табиатга эга. Гепатоцитлар ядро аппарати элементлари орасида эндоплазматик ретикулум билан алоқада бўлган ва рибосомаларни ўз ичига олган ядро мембранаси алоҳида ўрин эгаллайди. Ташқи ва ички мембраналар жойларда бирлашиб, ғовакларни ҳосил қилади; бу ЯП комплекслари сонининг кўпайиши хужайранинг функционал фаоллигининг интенсивлигини кўрсатади.

«Жигарни қисман резекция қилингандан сўнг, оқ рангли каламушларда ядродан гепатоцит цитоплазмасига ЯДК миграциясининг морфологик жиҳатлари» учинчи кичик бўлимда ташқи омиллар таъсирида ядро миграцияси кучайганлигини ҳисобга олиб, биз жигарни қисман резекция қилиш пайтида ушбу жараённи кузатишга қарор қилдик. Жигарнинг қисман резекцияси умумий этаминал беҳушлик остида амалга оширилди. Қорин бўшлиғини очгандан сўнг, жигарнинг чап латерал бўлаги кесиб олиб ташланган, бу умумий жигар ҳажмининг 25% ни олиб ташлашга тўғри келади. Экспериментал ҳайвонлар жарроҳлик давридан кейин 3, 5, 7, 15-кунларда ўрганилди. Гепатоцитлар ҳолатини морфологик таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, жигар паренхимаси назорат каламушлардаги каби қурилган. Бироқ, оқ каламушларнинг гепатоцитлари қуёнларнинг гепатоцитларидан фарқ қилади, чунки каламуш гепатоцитлари ҳажми каттароқ ва шунга мос равишда уларнинг ядролари ҳам каттароқдир. Гепатоцитлар майдони $160,1 \pm 3,7$ мкм², ядролари эса $70,1 \pm 0,2$ мкм² ташкил қилди. Гепатоцитларда бирдан уч-тўрттагача ядрочалар мавжуд. Икки ядроли гепатоцитлар сони битта кўрув майдонида – $4,6 \pm 0,2$ ташкил қилди. Жигар резекциясидан сўнг, миграцияга учраган ЯДКлар сони кўпайди, айниқса тажрибанинг 5-7 кунларида. Жигар бўлаклари аниқ эмас, бўлакчалар жигар трабекулалари ва синусоидал капиллярлардан иборат. Жигар трабекулалари ва синусоидал капиллярлар марказий венага нисбатан радиал йўналишга эга. Синусоидал капиллярларнинг ва марказий венанинг люменлари ўртача даражада кенгайган ва баъзида қон элементларини ўз ичига олган.

Гепатоцитлар кўпбурчак шаклга эга, уларнинг цитоплазмаси оксифил рангга эга, ядроларида 2-3 та кичик ядроча ёки баъзан битта йирик ядроча мавжуд. 4-расмда икки ядроли гепатоцит устидаги моноклеар жойлашган бўлиб, унда иккита ядроли: бири кичик, иккинчиси каттароқ, охиргиси эса кариоплазманинг четида жойлашган бўлиб, қисман цитоплазмага чиқиб туради. Кейинги расмда марказда икки ядроли гепатоцит жойлашган бўлиб, унинг ҳар бир ядросида битта ядроча, унинг устида эса бошқа гепатоцит жойлашган бўлиб, унда катта ЯДКнинг цитоплазмага қандай бўртиб бориши аниқ кўринган, аниқки, ядро мембранасидан пенетрация босқичида (4Б-расм). Битта ядрода иккита ядроча мавжуд бўлиб, улар кариоплазмада аниқ кўринади, бошқа ядрода битта ядроча мавжуд ва у деярли сезилмайди

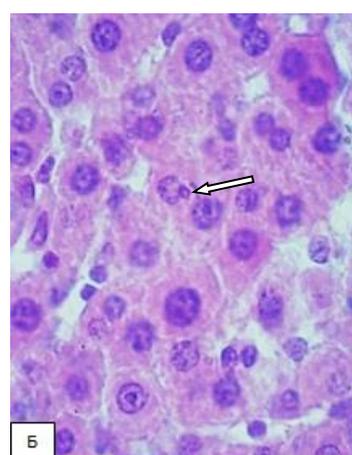
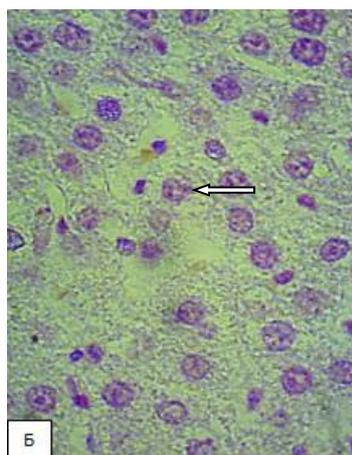
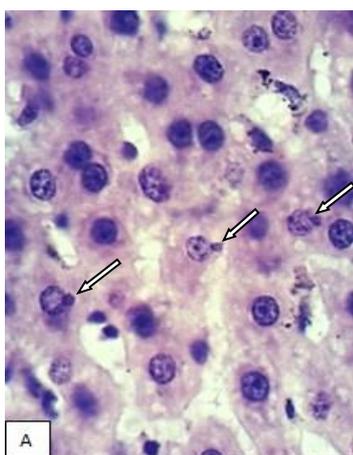


4-расм. Каламуш жигарининг қисман резекцияси, 3 ва 5 кунлари. Бўяш гематоксилин-эозин билан. Жигар хужайрасининг цитоплазмаси оксифил рангга эга ва катта базофил ядроси кўпинча битта йирик ядрочани ўз ичига олган

А. Расм марказида жойлашган моноклеар гепатоцит ёруғлик кариоплазмаси бўлиб, ядродан қисман чиқиб турган йирик ЯДК, ядро мембранасидан чиқиш босқичида. Кат:10x10

Б. Расм марказида ёруғ кариоплазмага эга моноклеар гепатоцит, ундан ядро мембранасидан йирик ЯДК ажралган. Кат:10x10

В. Икки ядроли гепатоцитда цитоплазмада ядроларга яқин жойлашган кичик ажралиб чиққан ЯДК жойлашган. Кат:10 x10



5-расм. Жигар резекцияси, тажрибанинг 7 ва 10-кунларида. Бўяш гематоксилин-эозин билан. К. об. x100

А. Миграциянинг бир босқичида бўлган гепатоцитларда бир вақтнинг ўзида учта ЯДКнинг ажралиб чиқиши. Кат:10x10

Б. Фельген бўйича ДНКни бўяш, тажрибанинг 7-куни. Кат:10x10

В. ЯДК миграциясининг турли босқичлари (кўрсаткич билан кўрсатилган). Кат:10x10

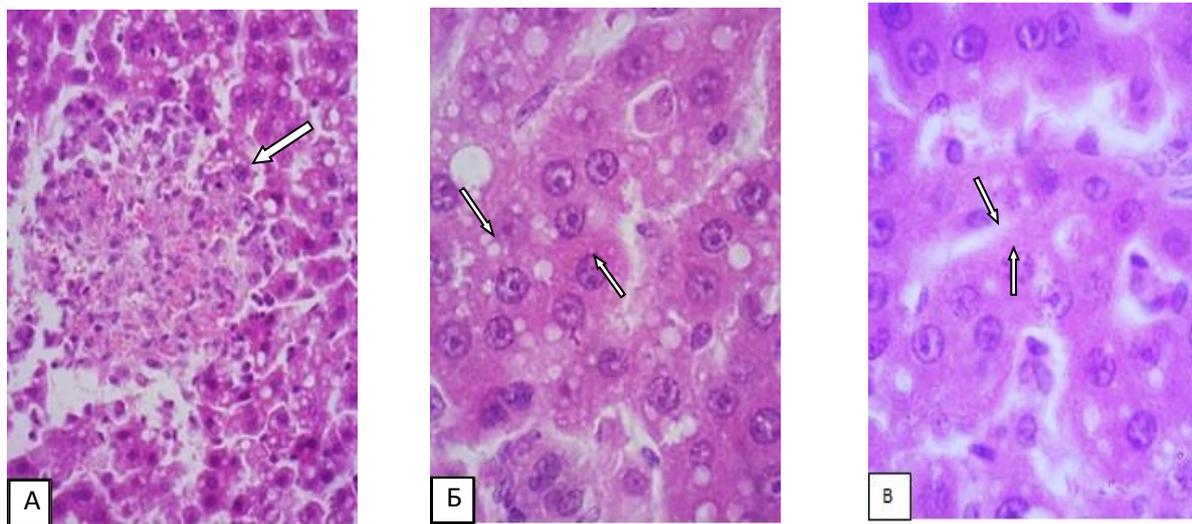
Бирок, операциядан кейинги 7-куни уларнинг сони кескин ортган. Шу сабабли, тажрибанинг 7-кунида кўриш майдонида 3 та ЯДКнинг синхрон чиқиши аниқланди, уларнинг барчаси ядродан цитоплазмага чиқиш босқичида, лекин кичик ўзгаришлар билан (5-расм) аввалги экспериментал тадқиқотларда миграцияга учраган ЯДК тақдири номаълум бўлиб қолди. Экспериментнинг 7-кунида жигар резекцияси пайтида кўплаб кўчиб юрувчи ЯДКлар орасида ядрочалари сарғиш рангга эга бўлганлари аниқланди, бу уларнинг баъзи эҳтиёжлар учун истеъмол қилиниши туфайли. 5А-расмда бир вақтнинг ўзида учта ЯДК чиқади ва уларнинг барчаси ядро мембранаси устида алоқада бўлса ҳам, чиқишнинг турли босқичларида. Яна бир 5В-расмда иккита ЯДК ажралиб чиқиши қайд этилган, улардан бири ядро мембранаси билан алоқада, иккинчиси цитоплазмада. Шунини таъкидлаш керакки, жигар резекциясидан сўнг уларнинг сони ҳам, ҳажми ҳам назорат ҳайвонларига қараганда бир оз камроқ. Бундан ташқари, битта муҳим ҳолатни таъкидлаш керак: ядро ичида жойлашган ЯДК тўқ рангга ва цитоплазмага чиққанлари тўқ сариқдан оч сариқ ранггача. Жигар резекцияси ядродан цитоплазмага ядроча донатор компонентининг миграциясини сезиларли даражада кучайтирди, бу уларнинг кичик кўриш майдонида кўп миқдорда чиқарилишидан далолат беради. Жигар резекцияси пайтида ЯДК сезиларли даражада катталашади, уларнинг баъзилари цитоплазмага ўтади, лекин уларнинг ранги, табиати ўзгаради. Цитоплазмага чиққандан сўнг, бундай ЯДКлар баъзан сарғиш рангга эга бўлади, шунинг учун улар аста-секин йўқолади. Гепатоцитлар цитоплазмаси манфий реакция кўрсатганда, улар ДНК эмас, ядрочаларнинг материали эканлиги маълум бўлди (5Б-расм). Шу билан бирга, баъзи ҳолларда биз ядродан цитоплазмага чиқишининг ҳайратланарли расмини топдик, бунда чиқарилган ЯДК юмалоқ зич танага ўхшаб, учини траекториясининг ўзига хос изига эга эди. 10 ва 15 кунларида ЯДК томонидан ажратилган гепатоцитлар сони камаяди. Шундай қилиб, жигар резекциясидан кейин жигар хужайраларининг митотик бўлиниши билан бир қаторда, гепатоцитлар ядроларининг миграцияси ҳам содир бўлади, бундан ташқари, бу жараён айниқса операциядан кейинги 7-куни кучаяди, бу регенератив аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Янги ҳосил бўлган хужайралар оксил синтези учун ЯДК миграцияси катта рол ўйнаши маълум бўлди.

«Сурункали гелиотрин билан захарланишда жигарнинг морфологик кўриниши» тўртинчи кичик бўлимида экспериментал каламушларни гелиотрин юборганда 60-кунида жигарда ёғли дегенератив ўзгаришлар билан сурункали гепатит ривожланди. Умуман олганда, жигар паренхимасининг структуравий элементлари, яъни жигар трабекулалари ва синсоид капиллярлари сақланиб қолади, аммо улар сезиларли даражада ўзгаради. Гепатоцитларнинг ўрта ва майда томчи инфилтрацияли диффуз ёғли инфилтрацияси мавжуд бўлиб, унда баъзи топографик ўзгаришлар мавжуд. Кўпгина гепатоцитларда 2 дан 5 гача кичик томчилар, камдан-кам ҳолларда битта катта ёғ томчилари мавжуд. Ёғли дистрофия туфайли кўпчилик гепатоцитлар юмалоқ шаклга эга, уларнинг цитоплазмаси оксифил бўлиб, марказда битта йирик ядро мавжуд. Бирок, паренхимада гепатоцитлар некроз ҳолатида бўлган кўплаб жойлар мавжуд.

Некроз ўчоқлари кичик ўчоқли жойлардан катта кенгликдаги ҳудудларгача фарқ қилади. Шубҳасиз, некроз патоген омил томонидан ҳужайра шикастланиши билан бошланади ва патологик ўзгарган ҳужайра лимфоцитлар билан ўзаро таъсир қилиш учун нишонга айланади. Бу ҳужайраларни гематоксилин-эозин билан бўяш орқали фарқлаш мумкин эмас. Бироқ, тўпланган ҳужайралар ядроларининг шаклини ҳисобга олган ҳолда, улар фибробластлар, макрофаглар, Купфер ҳужайралари ва умуман моноклеар ҳужайралар бўлиши мумкин деб тахмин қилиш мумкин. Каттароқ некрозга учраган соҳалари марказий вена атрофида жойлашган (6А-расм). Шикастланиш чегаралари ноаниқ, ўчоқ маркази инфилтрат билан алмашинган, шу билан бирга ўчоқ периферияси бўйлаб ўлаётган ҳужайралар камроқ ўзгарган ҳужайралар билан алмашинган.

Шундай қилиб, жигарда, гелиотринли шикастланиш билан токсик гепатит ривожланади, унинг характерли белгилари, паренхиманинг ёғли дистрофияси ва некрози бўлиб, фокалдан тортиб то кенг тарқалиб, маҳаллий, асосан ацинуснинг иккинчи ёки учинчи зонасида турли даражада намоён бўлади.

Жигар паренхимасида бир ёки иккита гепатоцит қолдиқларини ўз ичига олган кичик гепатоцит некрози ўчоқлари топилди. Қоида тариқасида, ўлик ҳужайралар жигар паренхимаси билан бирлаштирилган жингалак ёки диффуз тузилмалар шаклида топилади. Бу ўчоқларда некрозга учраган гепатоцитлар цитоплазмаси жигар пластинкасининг таркибига кўра деструкция ва дезорганизация ҳолатида бўлади.



6-расм. Гелиотрин юборилган каламуш жигари 60-куни. Морфологик жиҳатдан гепатоцитларнинг ўртача ёғли дегенерацияси билан токсик гепатитнинг тасвири аниқланди. Жигар паренхимасида турли даражадаги некрозлар (А, Б)

А. Бўлакчаларнинг центрилобуляр зонасида катта ўчоқли некроз Бўяш Г-Э Кат:10x10

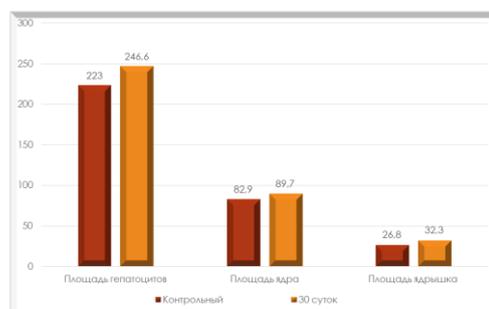
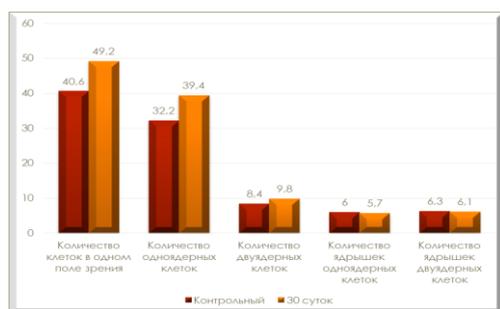
Б. Кўпчилик гепатоцитлар ядролари йирик ядрочали битта ядродан иборат бўлиб, уларнинг баъзилари ядро мембранаси яқинида жойлашган. Г-Э Кат:10x10

В. Бир ядроли гепатоцитда иккита кичик ЯДК ажралиб чиққан. Г-Э Кат:10x10

Бизни асосий қизиқтирган савол: токсик модда киритилишига ядрочаларнинг реакцияси қандай ва бундай патологияда унинг миграцияси содир бўладими. Гепатоцитлар ядролари ва цитоплазмаси ҳолатини чуқур таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, бу ҳолларда ДК ядродан гепатоцит цитоплазмасига чиқарилади. Некроз билан бир қаторда яхши сақланган гепатоцитлар ядродан чиқиш босқичида бўлган кўп сонли ЯДК аниқладик (6-расм). Бундан ташқари, 6Б-расмда бир нечта ЯДК ядро мембранасидан ўтиш ёки цитоплазмага чиқишининг турли босқичларида намоён бўлган.

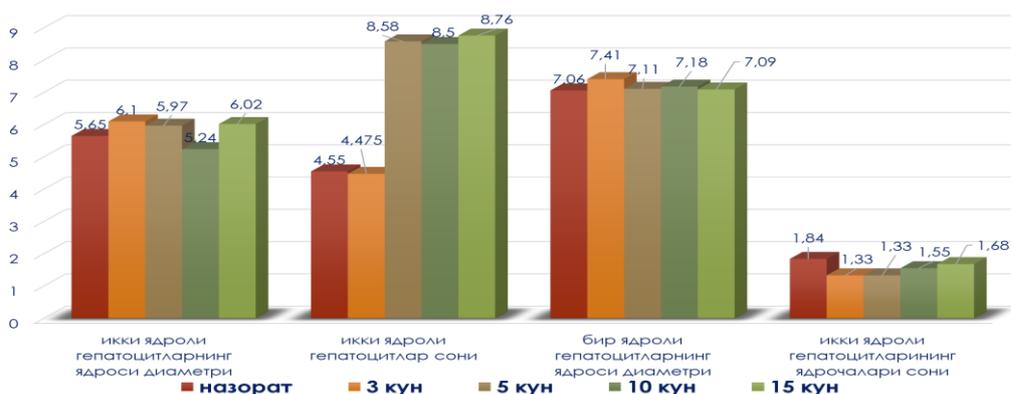
Баъзида гепатоцит цитоплазмасида эркин жойлашган ядроча донатор компонентлари мавжуд (6Б-расм). Гепатоцитлар ядролари ҳолатини цитологик таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, патологик шароитда ядродан ҳужайранинг цитоплазмасига кўчиши ҳам содир бўлади. Микроскопни юқори катталаштиришда кўрганимизда гепатоцитларнинг некрози ва ЯДК цитоплазмага чиқиши аниқ кўринади. 6А-расмда кўп сонли ҳужайралар орасида некротик гепатоцит жигар пластинкасида синусоиднинг бўшлиғига чиқарилган ва парчаланиш босқичида. Расмнинг марказида эркин ётган ЯДК аниқланган. Шубҳасиз, сурункали гепатитда, жигар кучли патоген ёки стресс омили таъсирида бўлса, чиқиш кескин ортади, аммо гепатоцитлар ядросининг кариоплазмаси сезиларли даражада аниқ бўлади (6Б). Ядро структурасининг сезиларли ўзгариши (6В) расми билан ҳам исботланган, бу ерда чиқарилган ЯДК лар ядро яқинида жойлашган. Шундай қилиб, бизнинг экспериментал тадқиқотларимиз шуни кўрсатадики, гелиотринни узок муддат қўллаш сурункали гепатитни келтириб чиқаради, унинг асосий кўринишлари ёғли дегенерация ва гепатоцитларнинг некрозидир. Патологик ўзгарган жигарда ядрочалар ҳам ядродан цитоплазмага кўчиб ўтади.

Диссертациянинг «**Морфометрик тадқиқот усуллари натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида «**Қуёнлар жигарининг нормал ва коррекциядан кейинги морфометрик кўрсаткичлари**», «**Соғлом каламушлар жигарининг морфометрик кўрсаткичлари ва 25% резекциядан кейин**», шунингдек «**Экспериментал токсик гепатитли каламушлар жигарининг морфометрик кўрсаткичлари**» натижалари келтирилган. Оддий шароитларда ва гепатопротекциядан сўнг **қуёнлар жигарининг параметрлари морфометрик ва статистик таҳлиллари** натижалари келтирилган. Тадқиқотнинг ишончлилиги, гепатоцитлар гипертрофияси ва икки ядроли гепатоцитлар сонининг кўпайиши жигарда регенератив жараёнларнинг кучайганлигини кўрсатади (Л.П.Романова, И.И.Малышев). Ядрочалар сонининг камайиши эҳтимол, унинг қисмларининг (ДК) чиқиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ядро майдонининг ортиши мумкин бўлган полиплоидизацияни кўрсатади ва ядрочалар майдонининг ортиши унинг қисмлари кўчишидан олдин шишишидан далолат беради. Ядрочалар донатор компоненти миграцияси назоратга нисбатан 2,3 баравар юқори, $p=0,0003$ ($1,4\pm 0,1$), бу Туглизид препарати стимуляциясининг далилидир. (7-расмга қаранг).



7-расм. Экспериментал ва назорат гуруҳ куёнлари жигарининг морфометрик параметрларининг тахлили.

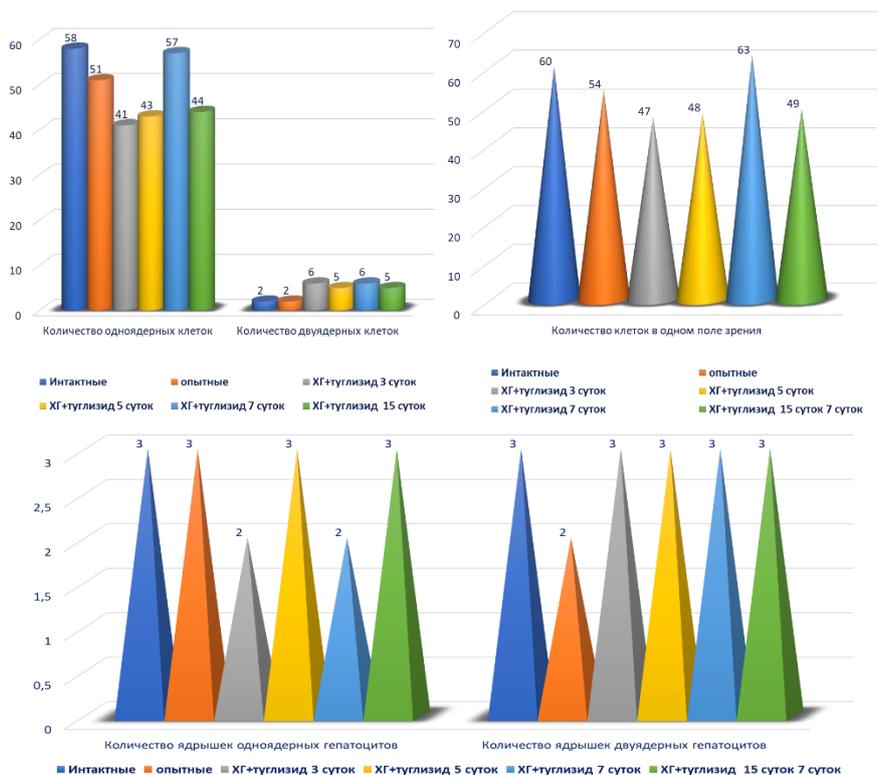
Каламушларнинг жигар паренхимасида 25% резекциядан сўнг, 3-куни, назорат билан солиштирилганда, бир ядроли ва икки ядроли гепатоцитлар сони ортгани, периферияда жойлашган гепатоцитларнинг диаметри бироз ошгани ва лобуляр, яъни бўлакчалар атрофида жойлашган гепатоцитларнинг диаметри сезиларли даражада ортгани, 0,9 марта ($16,7 \pm 0,6$) га маълум бўлди. Гепатоцитлар ядросининг диаметри назорат каламушларига ($7,3 \pm 0,3$) нисбатан ортган, ядрочалар диаметри ҳам 3-кун $p=0,019$ ($1,97 \pm 0,1$) га ошган. 5-куни мононуклеар $p<0,0000$ ($12,8 \pm 0,4$) ва икки ядроли $p<0,0000$ ($8,9 \pm 0,2$) гепатоцитлар сони олдинги кунларга нисбатан динамикада ортган, периферия гепатоцитлар диаметри ($17 \pm 0,5$) атрофида. Лобуляр гепатоцитлар $p=0,0002$ ($17,9 \pm 0,2$) сезиларли даражада ошган. 7-куни мононуклеар хужайралар сони кескин, яъни 1,8 марта $p<0,0000$ ($16,9 \pm 0,4$) ва икки ядроли хужайралар 1,8 марта $p<0,0000$ ($8,9 \pm 0,2$) га ортиб боргани маълум бўлди. Икки ядроли хужайралар ядроларининг диаметри $p=0,031$ ($5,3 \pm 0,1$) камайган, лобуляр гепатоцитлар диаметри 1,14 марта $p=0,0004$ ($18,1 \pm 0,3$), икки ядроли гепатоцитлар ядролари сони $p=0,04$ га ошган ($1,5 \pm 0,1$). 15-куни мононуклеар хужайралар сони 2,0 марта $p<0,0000$ ($18,4 \pm 0,3$) ва икки ядроли хужайралар 2,0 марта $p<0,0000$ ($9,2 \pm 0,3$) кўпайган. Икки ядроли хужайралар ядроларининг диаметри ўзгаришсиз, бўлакчалар атрофидаги гепатоцитлар диаметри 1,14 марта $p=0,012$ ($17,9 \pm 0,6$) га ортган, икки ядроли гепатоцитлар ядролари сони $p=0,044$ ($1,15$) га кўпая бошлади. (8-расмга қаранг).



8-расм. Каламуш жигарининг 25% резекцияси моделининг морфометрик параметрлари

Экспериментал токсик гепатитли каламушлар жигарининг морфометрик кўрсаткичлари ва уни коррекцияси қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: мононуклеар гепатоцитлар сони икки ядроли хужайралар кўпайиши туфайли назорат ва экспериментал гуруҳлардаги интакт ҳайвонларга нисбатан камайди. Икки ядроли хужайралар сони 3,0 бараварга кўпайди, бу жигарда регенерация жараёнларининг жадаллашганлигини кўрсатади, икки ядроли хужайраларнинг энг юқори чўққиси 3 ва 7-кунларида содир бўлди. 3 ва 7-кунларда ядрочалар сони камайди, бу айнан шу кунларда унинг элементларининг чиқиши ортиб боғанлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Гепатоцитлар майдони вақт ўтиши билан назорат ва экспериментал гуруҳлардаги интакт ҳайвонларга нисбатан ортди. Унинг энг юқори нуқтаси 5-кунга тўғри келади. Икки ядроли хужайралар майдонининг ортиши назорат ҳайвонларида, интакт ҳайвонларга нисбатан ва бошқа экспериментал гуруҳларда, айниқса 5 ва 7-кунларда кескин ошди. Бир ядроли ва икки ядроли гепатоцитлар ядроларининг майдони интакт ҳайвонларга нисбатан 2 баравар ва назорат ҳайвонларига нисбатан 1,5 баравар ошди. Уларнинг ортиш чўққиси 5-кунга тўғри келади, бу полиплоидизация туфайли бўлиши мумкин, бу ҳам регенерация белгисидир, айти вақтда репаратив регенерация. Ядрочалар майдони 3-куни ортди, эҳтимол бу унинг ўзига хос спецификаси, яъни фрагментларининг чиқишидан олдин шишиши туфайли бўлиши мумкин; қолган кунларда уларнинг майдони бироз камайди, аммо интакт ва назорат гуруҳларига нисбатан каттароқ. (9-расмга қаранг)

Шундай қилиб, назорат ва экспериментал гуруҳларда содир бўлган барча ўзгаришлар жигарда фаол регенератив жараённи кўрсатади ва фрагментларнинг чиқиши оксил биосинтезини кучайтиради.



9-расм. Экспериментал токсик гепатит моделида каламуш жигарининг морфометрик параметрлари.

ХУЛОСАЛАР

«Жигарда регенерация жараёнининг морфологик аспекти ва ядро аппарати реакциясининг хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Интакт ҳайвонларда (қуён ва каламушлар) ядроча донатор компоненти миграцияси физиологик ҳолатда ҳам содир бўлиши, коррекция мақсадида Туглизид препарати юборилганда ядроча донатор компонентининг миграцияси кўпроқ кузатилди. Экструзияга учраган донатор компонент ядродан бир оз масофада жойлашган бўлиб, шишган, хажми катталашган ва юмалоқ шаклга кирган. Интакт каламушларнинг гепатоцитлари майдони қуёнларникидан каттароқ. Ядроча донатор компоненти экструзияси интакт ҳайвонларга нисбатан 2,3 баробар кўпдир, бу эса Туглизид препарати ДК миграциясини кучайтиришини исботлайди.

2. Жигар резекциясининг морфологик ва морфометрик тадқиқотлар натижалари 5-7 кунларида, икки ядроли гепатоцитлар сонининг кескин кўпайишини кўрсатди ва гепатоцит ядрочаларининг донатор компоненти миграцияси резекциядан кейинги 7-кунга кўпроқ намоён бўлганлигини кўрсатди, ядроча фрагментларининг миграцияси оксил синтезини кучайтириш мақсадида яъни регенерация жараёнида иштирок этишини кўрсатди.

3. Экспериментал токсик гепатитда морфологик ва морфометрик тадқиқотлар натижалари 3-7 кунларда икки ядроли гепатоцитлар сонининг кескин кўпайишини кўрсатди ($p < 0,0000$), шу даврда ядрочаларнинг ДК миграцияси кескин ошганини кўрдик. Тажриба давомида гепатоцит ядроларининг майдони ($p = 0,0008$) назорат каламушларига қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада катта ($p < 0,0000$) бўлди. Жигар ҳужайрасининг ядрочаси донатор компоненти миграцияси 7-кунлари кўпроқ учради, яъни бу, тажрибанинг айнан шу кунлари жигарда фаол регенератив жараён кетаётганлигидан далолат беради.

4. Қиёсий морфологик ва морфометрик таҳлил натижасида жигар резекцияси тажрибасининг 5-7-кунлари икки ядроли гепатоцитлар сони ортганлиги, токсик гепатитда икки ядроли гепатоцитлар сонининг кўпайиши 3-7 кунларда кўпроқ кузатилганлигини кўрдик. Ядрочалар донатор компонентларининг миграцияси резекциядан кейинги 7-кунда кўпроқ кузатилди, бу жараён янги ҳосил бўлган ҳужайралар учун оксил синтезини кучайтириш мақсадида ядроча донатор компоненти миграциясининг регенератив жараёнда ўз ўрни борлигини кўрсатади.

5. Туглизид препарати токсик гепатит коррекцияси учун қўлланилганда жигар ҳужайраларининг митотик бўлиниши билан бирга, гепатоцитлар ядроларининг миграцияси ҳам стимуллашган, бундан ташқари, бу жараён айниқса 3, 5 ва 7-кунларда кўпроқ кузатилди, бу эса жигар гепатоцитининг ядрочаси донатор компоненти цитоплазмага миграцияси оксил биосинтезини кучайтириб жигар регенератив жараёнларида иштирок этишини исботлайди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИСАЕВА НИЛУФАР ЗУБИДУЛЛАЕВНА

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО
ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ И ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ЯДЕРНОГО
АППАРАТА**

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2019.4.PhD/Tib1065.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Садриддинов Асомидин Фаязович

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Миршарапов Уткур Миршарапович

доктор медицинских наук, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Международный казахско-турецкий университет
имени Ходжи Ахмеда Ясави (Республика Казахстан)**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, э-mail: info@tma.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж. Усманов

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на достижения современной гепатологии в мире, неинфекционные и инфекционные заболевания печени остаются распространенными причинами инвалидизации и смертности населения. ВОЗ разработала глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту целевыми показателями, в которой определен «...сокращение заболеваемости с 6-10 миллионов случаев до менее 1 миллиона случаев к 2030 году; сокращение смертности с 1,4 миллиона до менее 500 000 к 2030 году».¹ Печень отличается от других органов большой массой, феноменальной способностью восстановления утраченной части. Среди элементов ядерного аппарата гепатоцитов важное значение имеет очень маленькое желтое тельце – ядрышко. До сих пор основной функцией ядрышка считается синтез рибосом в клетке. Активное изучение биосинтеза белков и нуклеиновых кислот при патологических состояниях и заболеваниях представляет огромный интерес, так как именно эти процессы в первую очередь характеризуют степень и глубину функциональных нарушений, определяют уровень репаративных процессов в органах и тканях. Выход фрагментов ядрышка гепатоцитов сопровождается ускорением синтеза белка, что влияет на интенсивность регенерации, в связи с этим начат поиск средств, способствующих регенерации ткани печени. В связи с этим разработка эффективных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний печени является одной из наиболее актуальных задач современной медицины.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по улучшению оценки распространенности, факторов риска развития патологии печени и ее регенеративных свойств. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на оценку морфологии патологии печени одновременно с биосинтезом белка, т.е. различных процессов репаративной регенерации ядерного аппарата гепатоцитов печени, а также морфофункциональный анализ репаративной регенерации печени при резекции с учетом состояния ядерного аппарата, оценку морфологических и морфометрических параметров клеточно-ядерного аппарата в динамике экспериментальной модели и разработать комплекс мероприятий по профилактике и лечению нарушений этих процессов.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе, регенеративные процессы печени и реакции ядерного аппарата, предупреждение цирроза печени и других осложнений. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...».² Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в

¹ Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 на пути к ликвидации вирусного гепатита. Всемирная организация здравоохранения. <https://goo.su/yOLe>

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

том числе, направленные на изучение морфологических аспектов регенераторных процессов печени и особенностей реакции ядерного аппарата, а также разработку комплекса мероприятий по профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 года, № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» от 25 апреля 2022 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. На данном этапе данный вопрос прорабатывается впервые. Некоторые упоминания о выходе ядрышка из ядра в цитоплазму в клетках низших животных отмечены в 60-ые годы прошлого столетия. В основном это были работы авторов Кирпичников и Левинсон в 1961 году. Несколько позже появились работы, которые указывали на участие ядрышка в процессе секреции (Шубникова и Равин). Однако в связи с отсутствием наглядно демонстрирующих фактов (микрофотографий), вопрос оставался открытым. В последующих исследованиях появились работы, в которых отмечалось возможность выделения части ядрышек в цитоплазму клетки, обозначенного как «элиминация хромосомного материала». В доступной литературе аналогичных работ, посвященных миграции ядрышек или его компонентов из ядра в цитоплазму гепатоцита мы не встретили. Таким образом, данная диссертационная работа посвящена возможности миграции одного из основных компонентов ядрышка – гранулярного компонента в цитоплазму клеток является предметом настоящего исследования. Из стран ближнего зарубежья (Россия) некоторые исследователи (Шубникова, Равин) отмечали возможность участия ядрышка при выделении секрета, т.е. косвенное участие ядрышка в процессе секреции, а именно уменьшение его объема. В мировом масштабе, в некоторых работах последних лет, наряду с основной функцией ядрышка – синтеза рибосом, отмечены участие ядрышка, и в других процессах: делении, гибели (апоптозе) клеток, старении организма, стрессовых воздействиях, а также при опухолевых процессах (S.T.Mironesku и C.Dragomir).

В Узбекистане никаких исследований и научных работ, направленных на данную проблему, не проводилось. Следовательно, в доступной

литературе мы не нашли четких данных, указывающих на возможность выхода ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцитов. Таким образом, вышеизложенное требует необходимости проведения научных исследований, направленных на решение данной проблемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ №01980006703 Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках фундаментального проекта № ФДСС-2012-16 на тему «Исследование структурных механизмов возникновения бинуклеаров в клетках печени» (2012-2016 гг.).

Цель исследования – оценка морфологических и морфометрических аспектов ядерного аппарата гепатоцитов в различных регенеративных процессах печени.

Задачи исследования:

оценить морфологические особенности ядерного аппарата гепатоцитов экспериментальных животных;

провести морфофункциональный анализ репаративной регенерации печени при резекции с учетом состояние ядерного аппарата;

оценить морфологические и морфометрические показатели клеточно-ядерного аппарата у крыс в динамике экспериментальной модели токсического гепатита;

сравнительная оценка морфологических и морфометрических изменений структур печени при резекции и токсическом гепатите под влиянием препарата «Туглизид».

Объектом исследования взяты половозрелые, беспородные белые крысы (n=82) и половозрелые кролики (n=22) обеих полов.

Предметом исследования явились материалы морфологического и лабораторного исследования печени кроликов (n=22) и белых крыс (n=82).

Методы исследования. Для оценки морфологических и морфометрических аспектов ядерного аппарата гепатоцитов в различных регенеративных процессах печени использованы гистологические, гистохимические, морфометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены цитологические аспекты миграции гранулярного компонента ядрышка (ГКЯ) гепатоцитов из ядра в цитоплазму, у интактных животных – кроликов и крыс;

доказано, что резекция печени у подопытных беспородных белых крыс также стимулирует миграцию гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцита;

обосновано участие ядрышка при развитии патологических процессов в печени в экспериментальном хроническом токсическом гепатите у белых крыс;

определено, что при использовании нового отечественного противовоспалительного препарата для коррекции при токсическом гепатите, препарат стимулирует миграцию гранулярного компонента ядрышка

гепатоцитов и участвует в регенеративных процессах печени за счет усиления биосинтеза белка.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в клеточной биологии открыт новый феномен – миграция глыбчатого компонента из ядра в цитоплазму гепатоцита, данное явление обнаружено в норме (у интактных животных);

отмечено усиление этого процесса при введении лекарственного препарата, его стимуляция при частичной резекции печени, а также при моделировании патологии печени у крыс;

данное явление играет значительную роль в развитии регенераторных процессов в печени;

открытие данного явления, дает широкие перспективы для пересмотра некоторых процессов, связанных с функцией ядрышка.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, достаточным количеством экспериментальных животных, современностью применяемых методов, спецификой оценки морфологических особенностей ядерного аппарата гепатоцитов экспериментальных животных на основе взаимодополняющих морфологических, морфометрических, гистохимических и статистических методов исследования, сопоставлением с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты утверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявление существования нового явления в клеточной биологии – миграции гранулярного компонента ядрышка в цитоплазму гепатоцитов. Открытие этого процесса в печени побуждает других исследователей наблюдать это явление и в других органах, подтвердив необычные свойства ядрышек в других органах, тем самым открываются широкие перспективы в изучении регенераторных процессов.

Практическая значимость результатов исследования связана с выяснением значения этого процесса в раскрытии закономерностей биологических процессов в клетке, что это явление связано с большим количеством синтеза белка для клетки и, возможно, для организма, а также значительным усилением регенераторных процессов не только в печени, но и в других органах.

Внедрение результатов исследования.

Согласно заключению Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/171 от 7 февраля 2024 года (в Министерство здравоохранения представлено письмо Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/2562 от 27 ноября 2023 года о внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения):

первая научная новизна: опеределение цитологических аспектов миграции гранулярного компонента ядрышка (ГКЯ) гепатоцитов из ядра в цитоплазму, у интактных животных – кроликов и крыс внедрено в практику приказами по Республиканскому патологоанатомическому центру №01-1/102 от 31.10.2023 года и Республиканскому научно-практическому медицинскому центру судебной медицины №089/1 от 30.10.2023 года.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: работа носит фундаментальный характер, ее практическая значимость связана с выяснением значения этого процесса в раскрытии закономерностей биологических процессов в клетке, что является предметом дальнейших исследований. По нашим предположениям, можно отметить, что это явление связано с синтезом большого количества белка для клетки и, возможно, для организма, а также значительным усилением регенеративных процессов не только в печени, но и в других органах. *Экономическая эффективность научной новизны:* 1) проведение морфологических анализов и сравнение их показателей с нормативными морфометрическими данными при различных заболеваниях печени дают возможность минимализировать развитие патологического процесса, благодаря чему достигается снижение стоимости лечения на 50%; 2) своевременное применение гепатопротекторов, содержащих глицирризиновую кислоту или другие фосфолипиды, снижает стоимость лечения на 100000 сум на одного пациента. *Вывод:* в результате применения вышеуказанных методов исследования сокращаются различные осложнения возникающие при токсическом гепатите, что дает возможность сэкономить бюджетные средства на 100000 сум в расчете на одного больного;

вторая научная новизна: доказанность того, что резекция печени у подопытных беспородных белых крыс также стимулирует миграцию гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцита внедрено в практику приказами по Республиканскому патологоанатомическому центру №01-1/102 от 31.10.2023 года и Республиканскому научно-практическому медицинскому центру судебной медицины №089/1 от 30.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* предложенные алгоритмы, на основе результатов морфологического анализа, ведения больных, а также раннее выявление морфологических изменений поле резекции печени, дают возможность своевременно диагностировать цирроз печени и применять различные гепатопротекторы для лечения, что приводит к улучшению социального состояния населения. *Экономическая эффективность научной новизны:* изучение морфологии хронического гепатита или цирроза печени, сравнительный анализ морфологических показателей с нормативными, приводит к уменьшению осложнений и факторов приводящих к смертельному исходу. Это в свою очередь даёт возможность сэкономить 45% средств на диагностику. *Вывод:* правильное применение гепатопротекторов после резекции печени, особенно в первые 10 дней усиливает регенерацию печени в разы, что даст возможность сэкономить бюджетные средства на 60000 сум и внебюджетные средства на 30000 сум в расчете на одного больного;

третья научная новизна: обоснованность участия ядрышка при развитии патологических процессов в печени в экспериментальном хроническом гелиотриновом гепатите у белых крыс внедрено в практику приказами по Республиканскому патологоанатомическому центру №01-1/102 от 31.10.2023 года и Республиканскому научно-практическому медицинскому центру судебной медицины №089/1 от 30.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:*

своевременная диспансеризация больных хроническим гепатитом, с целью раннего выявления и предотвращения возможных осложнений, приведёт к улучшению социального состояния населения. *Экономическая эффективность научной новизны:* за счет своевременного обследования больных хроническим токсическим гепатитом, профилактики возможных осложнений и улучшения социального состояния населения, анализа и сравнения происходящих у них изменений и показателей с нормой, уменьшения дефектов, развивающихся в поколении и уменьшения факторов группы риска достигнуто снижение затрат на диагностику на 40%. *Вывод:* правильное применение гепатопротекторов, для лечения токсического гепатита, цирроза печени и других патологий печени, правильное питание, своевременный биохимический анализ крови даёт возможность сэкономить бюджетные средства на 120000 сум и внебюджетные средства на 50000 сум в расчете на одного больного;

четвертая научная новизна: определение того, что при использовании нового отечественного противовоспалительного препарата для коррекции при токсическом гепатите, препарат стимулирует миграцию гранулярного компонента ядрышка гепатоцитов и участвует в регенеративных процессах печени за счет усиления биосинтеза белка внедрено в практику приказами по Республиканскому патологоанатомическому центру №01-1/102 от 31.10.2023 года и Республиканскому научно-практическому медицинскому центру судебной медицины №089/1 от 30.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* своевременная диспансеризация больных хроническим токсическим гепатитом позволит предотвратить возможные осложнения и улучшить социальное состояние населения. *Экономическая эффективность научной новизны:* за счет своевременного обследования больных хроническим токсическим гепатитом, профилактики возможных осложнений и улучшения социального состояния населения, анализа и сравнения происходящих у них изменений и показателей с нормой, уменьшения дефектов, развивающихся в поколении и уменьшения факторов группы риска достигнуто снижение затрат на диагностику на 40%. *Вывод:* правильное применение гепатопротекторов, для лечения токсического гепатита, цирроза печени и других патологий печени, правильное питание, своевременный биохимический анализ крови даёт возможность сэкономить бюджетные средства на 120000 сум и внебюджетные средства на 50000 сум в расчете на одного больного.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 24 научные работы, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Регенераторные возможности печени»** приведен анализ отечественных, дальнего и ближнего зарубежья научных источников по изучению структуры и функции ядер, видов экспериментального моделирования печени, регенеративных способностей. К настоящему времени в литературе накопилось огромное количество работ, посвященных регенерации печени.

Во второй главе диссертации **«Методология оценки морфологических и морфометрических показателей печени в норме, при резекции, при токсическом гепатите и при его коррекции туглизидом»** описаны характеристика материала и использованные методы исследования. Для проведения научно-экспериментальных исследований на лабораторных животных получено разрешение Этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол заседания № 8 от 2 декабря 2021 года). Научные эксперименты проводились в лаборатории фармакологии и скрининга биологически активных веществ Института биоорганической химии АН РУз по двустороннему договору между ТашПМИ и Лаборатории фармакологии и скрининга БАВ Института БХАН РУз от 12 декабря 2021 года.

В качестве материала исследования были использованы лабораторные белые крысы весом 180-200 граммов, обеих полов в количестве (n=82), а также половозрелые кролики (n=22) массой 2,5-3,0 кг. Эксперимент I проведен на кроликах обоего пола массой 2,5-3,0 кг. После определенного периода животным перорально вводили препарат «Туглизид» в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 1 месяца. По окончании эксперимента животных выводили из эксперимента, готовили гистологические срезы печени, окрашивали гематоксилин-эозином и анализировали под микроскопом Leitz Biomed (Leica) (иммерсионная линза (x100)). Эксперимент II проводился на крысах. Экспериментальным материалом служила печень половозрелых крыс обоего пола, для эксперимента 30 белых крыс массой 180-200 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария со свободным доступом к корму и воде. Экспериментальные животные подвергались 25% резекции печени, а затем декапитировались под этаминаловым наркозом (40 мг/кг массы тела животного) на 3, 5, 7, 15 и 30 сутки. Эксперимент III, также проведён на крысах. Материалом исследования служила печень белых беспородных половозрелых крыс обоего пола массой 180-200 г, в количестве

24 штук. Животные подвергались моделированию гелиотринового токсического гепатита, которым в течение 2-х месяцев, 1 раз в неделю внутрибрюшинно вводили 1% раствор гелиотрина в дозе 5 мг гелиотрина на 100 г веса крысы, по схеме Х.Я.Каримова (1979). В ходе эксперимента погибло 3 животных. Исследовали печень белых крыс, в норме и при токсическом гепатите. В ходе научной работы, в ОАО «ИПСУМ ПАТОЛОГИЯ» на основании договора №38 от 3 мая 2021 года были получены и подготовлены материалы для гистологического исследования от животных опытной и контрольной групп. Подопытных взрослых крыс сначала помещали в специальный контейнер в соответствии с правилами этикета, обезболивали хлороформом и закрепляли на гильотинном оборудовании, укладывая их на спину для забора необходимого материала. Подготовленные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и проводили гистохимические реакции для выявления РНК по Браше и ДНК по Фёльгену. Готовые микропрепараты просматривали микроскопом SARL Zeiss Microscopy GmbH и фотографировали камерой Axio Lab. A1 (Германия). Морфометрические исследования проводили по методу Автандилова (1990) и обрабатывали в программе Axiovision (Россия, Дальний Восток).

Для проведения статистического анализа полученных в ходе исследования данных с целью применения методов вариационной статистики в офисной программе «Microsoft Office Excel 2013» была создана база данных, содержащая несколько показателей. Статистическая обработка фокусировалась на следующих основных критериях: среднее арифметическое (M), средняя стандартная ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (s), относительные величины (% встречаемости), критерий Стьюдента (t). Различия между группами сравнения считали достоверными при $p < 0,05$. При организации и проведении исследования мы следовали принципам доказательной медицины.

Третья глава диссертации «**Сравнительные морфологические и морфометрические показатели гепатоцитов печени в норме и при репаративной регенерации**» состоит из пяти подглав. В первой подглаве описано появление округлых телец в цитоплазме гепатоцитов при введении препарата Туглизид. Туглизид – полусинтетический препарат, полученный из корня солодки, основной частью которой является глицерризиновая кислота. Препарат синтезирован профессором Д.Н.Далимовым, сотрудником института Биоорганической химии Академии Наук РУз. Препарат Туглизид предлагается в качестве противовоспалительного средства для лечения заболеваний органов дыхания (в частности, туберкулеза). Работая совместно с сотрудниками Института биоорганической химии АН РУз, нашей задачей было не только изучить его токсичность. Препарат вводили подопытным кроликам в дозе 10 мг/кг в течение 1 месяца.

Чтобы определить, относятся ли эти структуры к элементам клеток печени, мы проанализировали все условия эксперимента, а также сравнили их со всеми другими клеточными структурами. Кроме того, мы провели гистохимический анализ для определения наличия содержания ДНК по Фёльгену или РНК по Браше. Тщательный сравнительный анализ, а также

гистохимическая окраска по Браше показали, принадлежность этих телец к ядрышкам гепатоцитов и отсутствие хромасомного материала ядер. Установлено, что они являются мигрировавшими ядрышками из ядра в цитоплазму гепатоцита. Сопоставление многочисленных случаев перемещения ядрышка из кариоплазмы в цитоплазму через ядерную оболочку, позволили установить, что они являются ядрышками гепатоцитов. Известно, что восстановление части органа обычно происходит за счет деления клеток. Следует отметить, что необходимые для этого строительные материалы синтезируются в рибосомах. Несомненно, при интенсивном синтезе белков ядрышки не только увеличиваются в объеме, но и мигрируют в цитоплазму, где значительно усиливают синтетические процессы, что способствует быстрому восстановлению утраченных частей органов. Для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования в виде определения синтеза белка при введении препарата Туглизид. Исследования динамики введения препарата подопытным крысам показали, что под действием Туглизиды увеличивается синтез белков по сравнению с контролем. При этом максимальный прирост цифровых показателей происходит на 5-10 день эксперимента. Следует отметить, что в эти периоды миграция ядрышка из ядра в цитоплазму увеличивается в несколько раз. Определение белка в сыворотке крови проводила с.н.с. Института биоорганической химии Академии Наук Республики Узбекистана Выпова Наталия Петровна (благодарит ее за предоставленные биохимические данные). Таким образом, исходя из вышеизложенных положений, в данной работе последовательно описаны механизмы миграции гранулярного компонента ядрышек из ядра в цитоплазму некоторых животных: у контрольных кроликов и крыс; при введении препарата (туглизид–кролик); после резекции печени (крысы); при введении гепатотоксического вещества (гелиотрин–крыса).

В первом подразделе «**Внутриклеточные механизмы миграции гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму при введении препарата Туглизид**» печень кроликов исследовали на 30-ые сутки после введения препарата Туглизид. Светооптически печень кроликов, как у многих других млекопитающих, представлена многочисленными дольками, границы которых отчетливо не выражены, а сами дольки состоят из печеночных пластинок и синусоидных капилляров, ориентированных к центральной вене. Стенки капилляров образованы эндотелием и звездчатыми макрофагами (клетками Купфера). Гепатоциты расположены в 2-3 ряда, имеют полигональную форму, цитоплазма их окрашена оксифильно, а в центре содержат одно или два ядра (Рис. 1-3). Площадь гепатоцитов $246,6 \pm 3,7$ мкм², площадь ядра $89,7 \pm 1,1$ мкм². Гепатоциты часто имеют одно или два ядра. Число двуядерных гепатоцитов в одном поле зрения от 6-8. Большинство гепатоцитов имеют ядра средних размеров с мелкодисперсным хроматином, образующим под ядерной оболочкой небольшие скопления фрагментов хроматина. В ядре кроме хроматина обнаруживают одно-два, изредка 3-4 ядрышка. Ядрышки обычно небольших размеров, лишь в некоторых ядрах выявляются более крупные ядрышки, и они располагаются в центре кариоплазмы (Рис. 1Б).

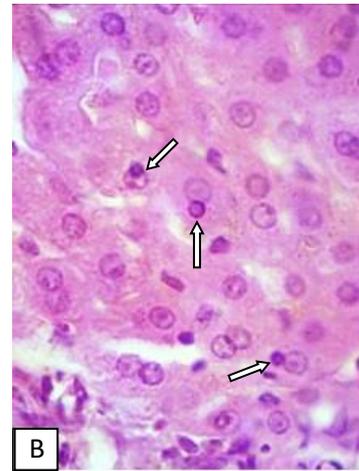
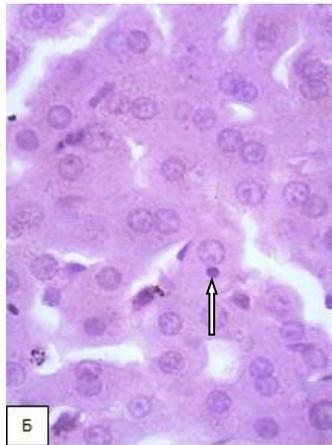
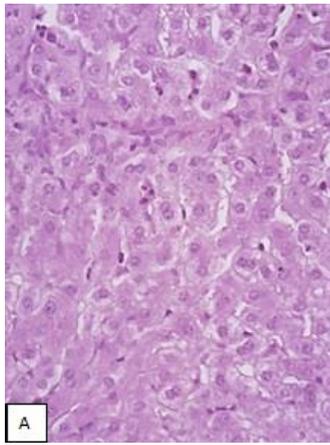


Рис. 1. Печень кролика после введения препарата Туглизид. Окраска: гематоксилин-эозин

А. Морфологическая картина печеночных пластинок, синусоидных капилляров и гепатоцитов. Ядра полигональных гепатоцитов имеют одно или два ядрышка. Ув. 10x40.

Б. Тот же случай. Появление плотного округлого тельца в цитоплазме гепатоцита. Ув. 10x10

В. Выход трех ГКЯ, объяснение в тексте. Ув. 10x10

Сопоставление всех этих явлений показывают, что они представляют собой мигрировавшие ГКЯ. Если тельце находится на некотором расстоянии от ядра и имеет четкие контуры, это связано с обволакиванием ее кариолеммой. Кроме того, размер мигрировавшего тельца несколько увеличивается, а нуклеолоплазма просветляется. Следует отметить, что миграция ГКЯ из ядра в цитоплазму подобно митозу весьма редкое явление, однако при введении препарата Туглизид миграция ГКЯ значительно встречается гораздо чаще, чем митоз. На рисунке-1В три ядрышка мигрировала одновременно, каждый на разной стадии перемещения из ядра в цитоплазму.

Под действием Туглизид, чаще всего из ядра мигрирует одно ядрышко, но в редких случаях мы обнаруживали одномоментный выход двух ядрышек из одноядерного или двуядерного гепатоцита (Рис. 2А-Б). В любом случае выделившееся ядрышко из небольшого плотного тельца превращается в округлое более крупное тело, значение которого остается неизвестно. Кроме того, при миграции ядрышек мы обращали внимание на состояние цитоплазмы, границы клеток, а также взаимоотношения с соседними клетками. Наши наблюдения показали, что границы существенно не меняются, т.е. отделение клетки от соседних гепатоцитов или разделение цитоплазмы в виде цитотомии тоже не наблюдалось. В целом исследование печени при введении препарата Туглизид показало, что печеночные пластинки хорошо сохранены, и гепатоциты имеют обычное строение, состояние синусоидов, портальных трактов, эпителия желчных протоков без

существенных изменений, признаков дистрофии или деструкции паренхиматозных элементов не выявлено. Таким образом, наши исследования показали, что новый препарат Туглизид не оказывает побочного действия на структурные элементы печени, наоборот, улучшает состояние печеночных клеток, особенно влияет на активность ядер гепатоцитов и усиливает миграцию.

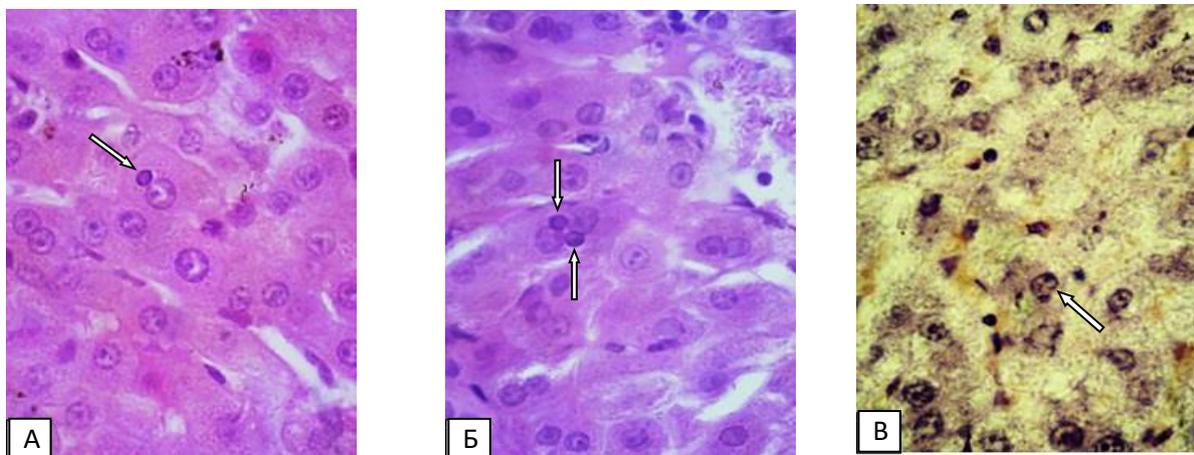


Рис. 2. Печень кролика при введении препарата Туглизид

А. Выделившееся ядрышко в цитоплазму приобретает округлую форму, менее плотную консистенцию, но несколько увеличено в объеме. Ув. 10x10

Б. Окраска гематоксилин-эозином. Периферический участок дольки. В центре рисунка двуядерный гепатоцит с двумя выделившимися ГКЯ, структура которых отличаются от структуры ядер. Ув. 10x10.

В. Окраска ДНК по Фельгену. Основное содержимое розовое. Выделение части ядерного материала не заметно. Ув.10x 10

Во второй подглаве «**Морфологические аспекты миграции ядрышка из ядра в цитоплазму у интактных белых беспородных крыс**» рассматривалось обнаруженное явление миграции гранулярных компонентов ядрышек из ядра в цитоплазму гепатоцитов у кроликов, во-первых, это оказалось неожиданным явлением, а во-вторых, является ли оно, может быть, специфичным для конкретного животного или для других животных. В связи с этим мы решили проверить возможность этого явления на здоровых интактных крысах. Для этого мы специально отбирали интактных (здоровых) крыс, забивали их, затем готовили гистологические препараты, окрашивали и анализировали под микроскопом.

Следует отметить, что морфологическая картина печени крыс такая же, как и у кроликов, однако имеются некоторые различия. Размеры цитоплазмы и ядра гепатоцитов крыс несколько больше, чем у кроликов. В структуре архитектоники печеночной дольки, печеночных пластинок, синусоидных капилляров печени крыс не отмечено принципиальных различий.

Площадь гепатоцитов составляет $173,2 \pm 3,9 \mu\text{м}^2$, а ядра $77,6 \pm 1,8 \mu\text{м}^2$. Гепатоциты содержат от одного до 3-4-х ядер. Количество двуядерных гепатоцитов составляет $2,0 \pm 0,2$ в одном поле зрения. При световой микроскопии обнаружено, что в редких случаях гранулярные компоненты ядрышек мигрируют из ядра в цитоплазму гепатоцитов. Хотелось бы отметить, что поиск мигрировавших ГК у интактных животных, как крыс, так и кроликов, является весьма трудоемким процессом из-за сложности их обнаружения. В паренхиме печени интактных кроликов и крыс около 3-5 тысяч гепатоцитов имеют один выброс ГКЯ. Гепатоциты крысы также содержат от одного до 2-3-х ядрышек. Ядрышки имеют округлую форму и часто располагаются в центре кариоплазмы. Иногда некоторые ядрышки прилегают к внутренней поверхности ядерной мембраны. При тщательном исследовании были выявлены мигрирующие ГКЯ из ядра в цитоплазму гепатоцита. Объем некоторых ядрышек крысы был настолько мал, что их было трудно выявить. В отличие от ядрышек кроликов, мигрировавших в цитоплазму, у крыс они почти не изменяются, т.е. имеют такой же объем, как внутри кариоплазмы. Тем не менее при детальном анализе и обобщении всей картины миграции ГКЯ можно составить этапы его перемещения из ядра в цитоплазму. На рисунке-3 в верхней части едва контурируется ядро гепатоцита, однако в нем ядрышко плотно прилегает к внутренней ядерной оболочке. В кариоплазме выявляются чаще 2-3, редко 3-4 округлых телец – ядрышек (Рис. 3).

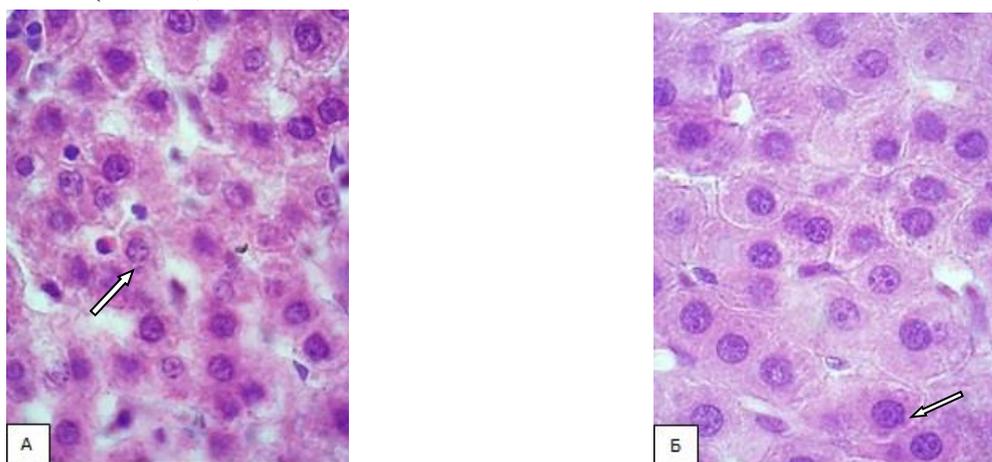


Рис. 3. Печень крысы экспериментальной группы

А. Все гепатоциты содержат крупное ядро, в которых по 2-3 ядрышка, одинаковых размеров и плотности. В верхней части рисунка слабо контурируется ядро гепатоцита, но в нем ядрышко плотно контактирует с ядерной оболочкой, однако чуть ниже рядом с ядром выделяется еле заметное ГКЯ. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 10.x10

Б. На рисунке справа посередине – одноядерный гепатоцит с тремя мелкими ядрышками в кариоплазме, ниже находится ядро с выделившимся ГКЯ вблизи его. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 10.x10

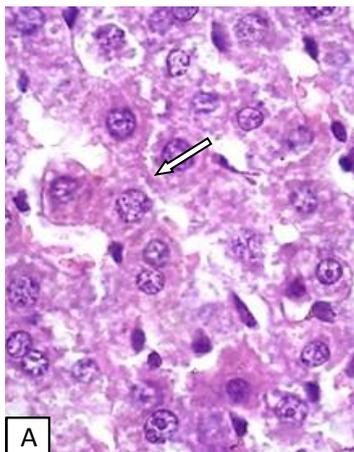
В отличие от кроликов, у крыс объем ядрышка в цитоплазме не меняется, остается таким же, как в кариоплазме. Поэтому у крыс обнаружить выход ГК представляет некоторую трудность.

Структура ядрышек зависит от активности синтеза РНК: при высоком уровне синтеза рРНК ядрышко содержит большое количество гранул, при прекращении синтеза количество гранул снижается, ядрышки превращаются в плотные фибриллярные тельца – базофильной природы. Среди элементов ядерного аппарата гепатоцитов особое место занимает ядерная оболочка, которая контактирует с эндоплазматической сетью и содержит рибосомы, а внутренняя мембрана связана с хромосомами ядра. Наружная и внутренняя мембраны, местами сливаясь, образуют поры, увеличение количества этих поровых комплексов свидетельствуют об интенсивности функциональной деятельности клетки.

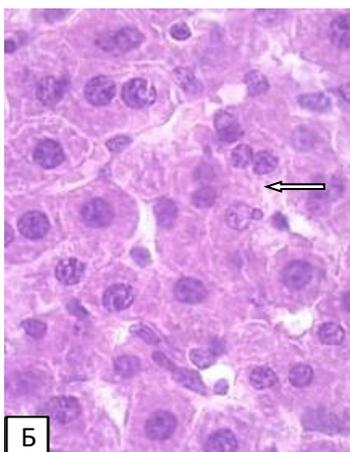
В третьей подглаве **«Морфологические аспекты миграции ядрышек из ядра в цитоплазму гепатоцита у белых беспородных крыс после частичной резекции печени»** учитывая повышенную миграцию ядрышка под влиянием внешних факторов, мы решили наблюдать данный процесс при частичной резекции печени. Частичная резекция печени выполнялась под общим этаминаловым наркозом. После вскрытия брюшной полости иссекали левую латеральную долю печени, соответствующую удалению 25% общего объема печени. Экспериментальных животных исследовали на 3, 5, 7, 15 сутки после операционного периода. Морфологический анализ состояния гепатоцитов показал, что паренхима печени построена как у контрольных крыс. Однако гепатоциты белых крыс, отличаются от гепатоцитов кроликов тем, что гепатоциты крыс имеют более крупные размеры и соответственно их ядра также крупнее. Площадь гепатоцитов составила $160,1 \pm 3,7$ мкм², а их ядер $70,1 \pm 0,2$ мкм². Гепатоциты содержат от одного до 3-4-х ядрышек. Число двуядерных гепатоцитов $4,6 \pm 0,2$ в одном поле зрения. После резекции печени увеличивается число мигрирующих ГКЯ, особенно на 5-7 дни эксперимента. Печеночные дольки не выражены, дольки состоят из печеночных пластинок и синусоидных капилляров. Печеночные пластинки и синусоидные капилляры имеют радиальное направление по отношению к центральной вене. Просветы синусоидных капилляров и центральной вены умеренно расширены, а иногда содержат форменные элементы крови.

Гепатоциты имеют полигональную форму, их цитоплазма окрашена оксифильно, ядра содержат 2-3 мелкие ядрышка, иногда одно крупное ядро. На рисунке-4 над двуядерным гепатоцитом находится одноядерный, в котором имеются два ядрышка: одно мелкое, другое более крупное, причем последнее расположено на краю кариоплазмы и частично выступает в цитоплазму. На следующем рисунке в центре расположен двуядерный гепатоцит, каждое ядро которого содержит по одному ядрышку, а над ним расположен другой гепатоцит, на котором хорошо видно, как ГКЯ выбухает в сторону цитоплазмы, очевидно, находится на стадии пенетрации ядерной оболочки (Рис. 4Б). Однако ядро содержит два ядрышка, которые отчетливо

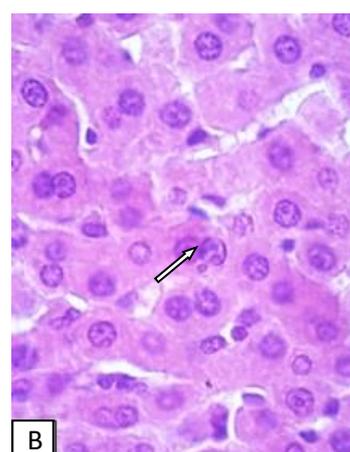
выявляются в кариоплазме, тогда как другое ядро содержит одно ядрышко, да и то еле заметное.



А



Б



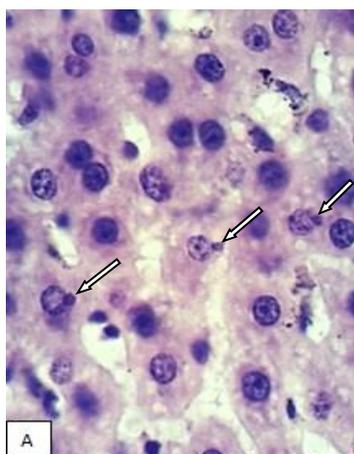
В

Рис. 4. Печень крыс на 3 и 5 сутки с частичной резекцией. Окраска гематоксилин-эозином. Цитоплазма печеночной клетки окрашена оксифильно, а крупное базофильное ядро чаще содержит одно крупное ядрышко

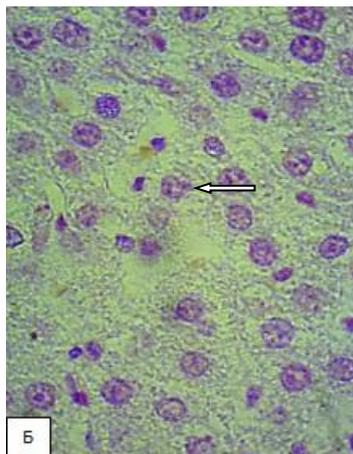
А. Одноядерный гепатоцит в центре рисунка со светлой кариоплазмой, ГКЯ частично выступает из ядра, находится на стадии пенетрации ядерной оболочки. Ув. 10x10

Б. В центре рисунка одноядерный гепатоцит со светлой кариоплазмой, от которого отделилась крупная ГКЯ вместе с ядерной оболочкой. Ув. 10x10

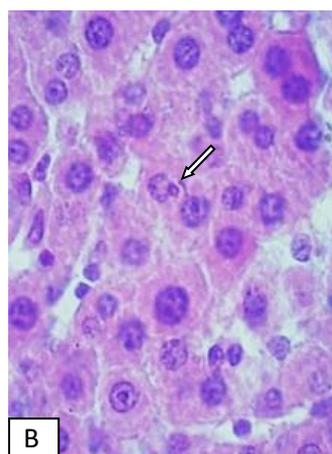
В. В двуядерном гепатоците небольшое выделившийся ГКЯ находится в цитоплазме вблизи ядер. Ув. об. x100



А



Б



В

Рис. 5. Морфология печени при резекции печени, на 7 и 10 сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10x10

А. Одновременное высвобождение трех ГКЯ в гепатоцитах на одной стадии миграции. Ув. 10x10

Б. Окрашивание ДНК по Фельгену, 7-й день эксперимента. Ув. 10x10

В. Различные стадии миграции ГКЯ (обозначены индикатором). Ув. 10x10

Однако на 7-е сутки после операции их количество резко возросло. В связи с этим на 7-е сутки эксперимента в небольшом поле зрения было обнаружено синхронное высвобождение 3-х ГКЯ, все они находились в стадии выхода из ядра в цитоплазму, но с незначительными изменениями (Рис. 5.). В предыдущих экспериментальных исследованиях, судьба мигрировавшего ГКЯ оставался неизвестной. При резекции печени на 7-е сутки эксперимента установлено, что среди многих мигрирующих ГКЯ ядра имели желтоватый цвет, что связано с их потреблением на какие-то нужды. На рисунке-5А, совершают выход сразу три ядрышка, при этом они находятся на разных стадиях выхода, хотя все они контактируют над ядерной мембраной. На другом рисунке- 5Б отмечается выход двух ГКЯ, один в контакте с ядерной мембраной, другой свободно находится в цитоплазме. Следует отметить, что после резекции печени, как их количество, так и их объем несколько меньше, чем у контрольных животных. Причем, необходимо отметить одно важное обстоятельство, ГКЯ, находящиеся внутри ядра, имеют темный вид, а выделившиеся в цитоплазму – от темно-желтого до желтого цвета. Резекция печени существенно стимулирует миграцию ГКЯ из ядра в цитоплазму, о чем свидетельствуют многочисленный их выход в небольшом поле зрения. При резекции печени ГКЯ значительно укрупняются, некоторые из них мигрируют в цитоплазму, однако меняется характер их окраски. После выхода в цитоплазму такие ГКЯ иногда приобретают желтоватую окраску, таким образом, они постепенно исчезают. Когда цитоплазма гепатоцитов показала отрицательную реакцию, выяснилось, что они представляют собой материал ядрышек, а не ДНК (Рис. 5Б).

В тоже время в некоторых случаях мы обнаруживали удивительную картину выхода ГКЯ из ядра в цитоплазму, когда выброшенное ядрышко выглядело как круглое плотное тело и имело специфический след траектории полета. На 10 и 15 сутки количество гепатоцитов, выделяемых ГКЯ, уменьшался.

Таким образом, можно заключить, что при резекции печени, наряду с митотическим делением печеночных клеток также происходит миграция ядрышек гепатоцитов, более того данный процесс стимулируется, особенно на 7 сутки после операционного периода, что может свидетельствовать о регенераторном значении миграции ядрышка в целях усиленного синтеза белка для новообразующих клеток.

В четвертой подглаве **«Морфологическая картина печени при хроническом отравлении гелиотрином»** на 60-е сутки затравки белых подопытных крыс гелиотрином в печени развивался хронический гепатит с явлениями жировой дистрофии. В целом, структурные элементы паренхимы печени, а именно печеночные пластинки и синусоидные капилляры сохранены, однако они существенно изменены. Отмечается диффузная жировая инфильтрация в виде средне- и мелкокапельной инфильтрации гепатоцитов, с некоторыми топографическими вариациями. Большинство гепатоцитов содержат от 2 до 5 мелких капель, редко одну большую жировую каплю. Большинство гепатоциты в связи жировой дистрофией имеют округлую форму, цитоплазма их окрашена оксифильна и в центре

содержит одно крупное ядро. Однако в паренхиме встречаются многочисленные участки, где гепатоциты находятся в состоянии некроза.

Очаги некроза варьируют от мелких очаговых до крупных обширных участков. Очевидно, некроз начинается с повреждения клетки патогенным фактором, а патологически измененная клетка становится мишенью для взаимодействия с лимфоцитами. Дифференцировать эти клетки при окраске гематоксилин-эозином не представляет возможности. Однако учитывая формы ядер заселенных клеток, можно предположить, что они могут быть фибробластами, макрофагами, клетки Купфера, в общем мононуклеарными клетками. Более крупные участки некроза локализовались вокруг центральной вены (Рис. 6А). Границы очага расплывчатые, центр очага замещен клетками инфильтрата, тогда как по периферии очага погибающие клетки чередуются с менее измененными клетками.

Таким образом, при гелиотринном поражении печени развивается токсический гепатит, характерными признаками которого являются жировая дистрофия и некроз паренхимы, выраженный в различной степени, от очагового до обширного, локализованного преимущественно во-второй или третьей зоны ациноса.

Небольшие очаги некроза гепатоцитов, содержащих остатки одного или двух гепатоцитов встречается по всей паренхиме печени. Как правило, погибшие клетки обнаруживаются в виде свернутых в клубок или расплывчатых структур сливающихся с паренхимой печени. В этих очагах цитоплазма некротических гепатоцитов находятся в состоянии деструкции и дезорганизации от состава печеночной пластинки.

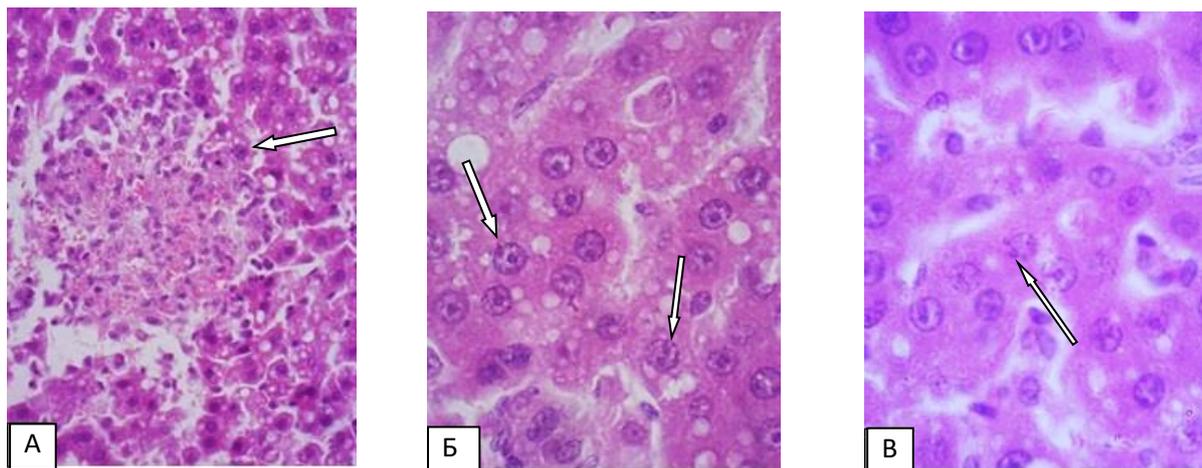


Рис. 6. Печень крысы на 60-сутки введения гелиотрина. Морфологически обнаруживается картина токсического гепатита с умеренной жировой дистрофией гепатоцитов. Различная степень выраженности некроза в паренхимы печени (А, Б).

А. Крупный очаговый некроз в центроlobулярной зоне дольки

Б. Ядра большинства гепатоцитов содержат одно ядро с крупным ядрышком, некоторые из них локализованы около ядерной мембраны

В. В одноядерном гепатоците происходит выделение двух ЯГК

Наш главный интерес представляет вопрос: какова реакция ядер на введение токсического вещества и происходит ли его миграция при такой патологии. Тщательный анализ состояния ядер и цитоплазмы гепатоцитов показал, что и в этих случаях совершается выход ГКЯ из ядра в цитоплазму гепатоцита. Наряду с некрозом, в хорошо сохранившихся гепатоцитах обнаруживаются многочисленные ядрышки, находящиеся на стадии выхода из ядра (Рис. 6В). Причем на рисунке 6В показаны несколько ГКЯ на разной стадии прохождения через ядерную оболочку или же выхода в цитоплазму.

Иногда встречались ГКЯ, свободно находящиеся в цитоплазме гепатоцита (Рис. 6В). Цитологический анализ состояния ядрышек гепатоцитов показал, что при патологических состояниях также происходит миграция ядрышка из ядра в цитоплазму клетки. При больших увеличениях микроскопа отчетливо прослеживается некроз гепатоцитов и выход ГКЯ в цитоплазму. На рисунке 6А среди многочисленных клеток некротический гепатоцит экструзирован из печеночной пластинки в просвет синусоида и находится на стадии распада. В центре рисунка выявляется свободно лежащий ГКЯ. Очевидно, что при хроническом гепатите, когда печень находится под влиянием сильного патогенного или стрессового фактора, то выход резко усиливается, однако значительно просветляется кариоплазма ядра гепатоцита.

Таким образом, как показывают наши экспериментальные исследования длительное введение гелиотрина вызывает хронический гепатит, основными проявлениями которого являются жировая дистрофия и некроз гепатоцитов. В патологически измененной печени ГКЯ также мигрируют из ядра в цитоплазму.

В пятой главе диссертации **«Результаты морфометрических методов исследования»** представлены результаты **«Морфометрических показателей печени кроликов в норме и после коррекции»**, **«Морфометрические показатели печени крыс в норме и после 25% резекции»**, а также **«Морфометрические показатели печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите»**. Результаты морфометрического и статистического анализов **показателей печени кроликов в норме и после коррекции**. Достоверность исследования, гипертрофия гепатоцитов и увеличение количества двуядерных гепатоцитов свидетельствует об усилении регенеративных процессов в печени (Л.П.Романова, И.И.Малышев). Уменьшение количества ядрышек связано с выходом его фрагментов (ГК). Увеличение площади ядра говорит о возможной полиплоидизации, а увеличение площади ядрышек указывает на набухание перед миграцией его фрагментов. (см. рис.7). Выход фрагментов ГКЯ в 2,3 раза больше по сравнению с контролем, $p=0,0003$ ($1,4 \pm 0,1$), что является доказательством стимуляции препаратом Туглизид.

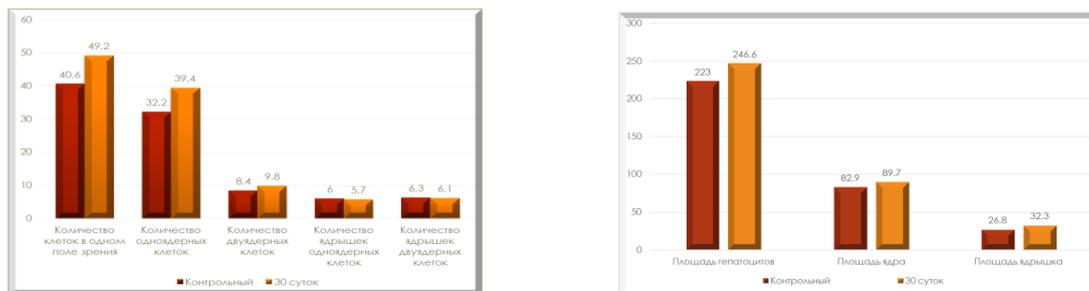


Рис.7. Данные морфометрического анализа гистологических срезов печени кроликов опытной и контрольной групп.

В паренхиме печени крыс после 25% резекции на 3-е сутки по сравнению с контролем увеличивается количество как одноядерных, так и двуядерных гепатоцитов, незначительно увеличивается диаметр гепатоцитов периферии, а также диаметр лобулярных гепатоцитов достоверно увеличился в 0,9 раза ($16,7 \pm 0,6$). Диаметр ядра увеличился по сравнению с контрольными данными ($7,3 \pm 0,3$), диаметр ядрышек также увеличился на 3-е сутки $p=0,019$ ($1,97 \pm 0,1$). На 5-е сутки в динамике увеличивается количество одноядерных $p<0,0000$ ($12,8 \pm 0,4$) и двуядерных $p<0,0000$ ($8,9 \pm 0,2$) гепатоцитов по сравнению с предыдущими днями, диаметр гепатоцитов периферии ($17 \pm 0,5$), лобулярных $P=0,0002$ ($17,9 \pm 0,2$) заметно увеличены. На 7-е сутки резко увеличено количество одноядерных 1,8 раза $p<0,0000$ ($16,9 \pm 0,4$) и двуядерных клеток 1,8 раза $p<0,0000$ ($8,9 \pm 0,2$). Диаметр ядер двуядерных клеток уменьшается $p=0,031$ ($5,3 \pm 0,1$), диаметр лобулярных гепатоцитов увеличен в 1,14 раза $p=0,0004$ ($18,1 \pm 0,3$), количество ядрышек двуядерных гепатоцитов начинает расти $p=0,044$ ($1,5 \pm 0,1$). На 15-е сутки количество одноядерных 2,0 раза $p < 0,0000$ ($18,4 \pm 0,3$) и двуядерных клеток 2,0 раза $p<0,0000$ ($9,2 \pm 0,3$). Диаметр ядер двуядерных клеток без изменений, диаметр лобулярных гепатоцитов увеличен в 1,14 раза $p=0,012$ ($17,9 \pm 0,6$), количество ядрышек двуядерных гепатоцитов начинает расти $p=0,044$ ($1,5 \pm 0,1$). (см. рис.8).



Рис.8. Морфометрические показатели печени крыс при 25% резекции

Морфометрические показатели печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите и его коррекция показали следующие изменения: количество одноядерных гепатоцитов уменьшилось за счёт увеличения двуядерных клеток по сравнению с интактными животными у контрольных и опытных групп. Количество двуядерных клеток увеличилось в 3,0 раза, что говорит об усилении регенерационных процессов в печени, пик увеличения двуядерных клеток пришелся на 3 и 7 сутки. Количество ядрышек уменьшилось на 3-й и 7-й дни, что может быть связано с экстррузией его фрагментов именно в эти дни. Диаметр гепатоцитов в динамике увеличивается по сравнению с интактными у контрольных и опытных групп. Пик его приходится на 5-е сутки. Увеличение диаметра двуядерных клеток резко возрастало у контрольных животных по сравнению с интактными и в остальных опытных группах, особенно на 5 и 7 сутки. Диаметр ядер одноядерных и двуядерных гепатоцитов увеличилось в 2 раза по сравнению с интактными животными и в 1,5 раза по сравнению с контрольными животными. Пик их увеличения приходится на 5-е сутки, что возможно связано с полиплоидизацией, которая также является признаком регенерации, в данном случае репаративной регенерации. Площадь ядрышек увеличилась на 3-е сутки, вероятно, из-за набухания перед выходом его фрагментов, в остальные сутки их площадь незначительно уменьшалась, но была больше по сравнению с интактными и контрольными группами. (см. рис.9). Таким образом, все изменения, произошедшие в контрольной и опытной группах, указывают на активный регенеративный процесс в печени, а выход фрагментов усиливает биосинтез белка.

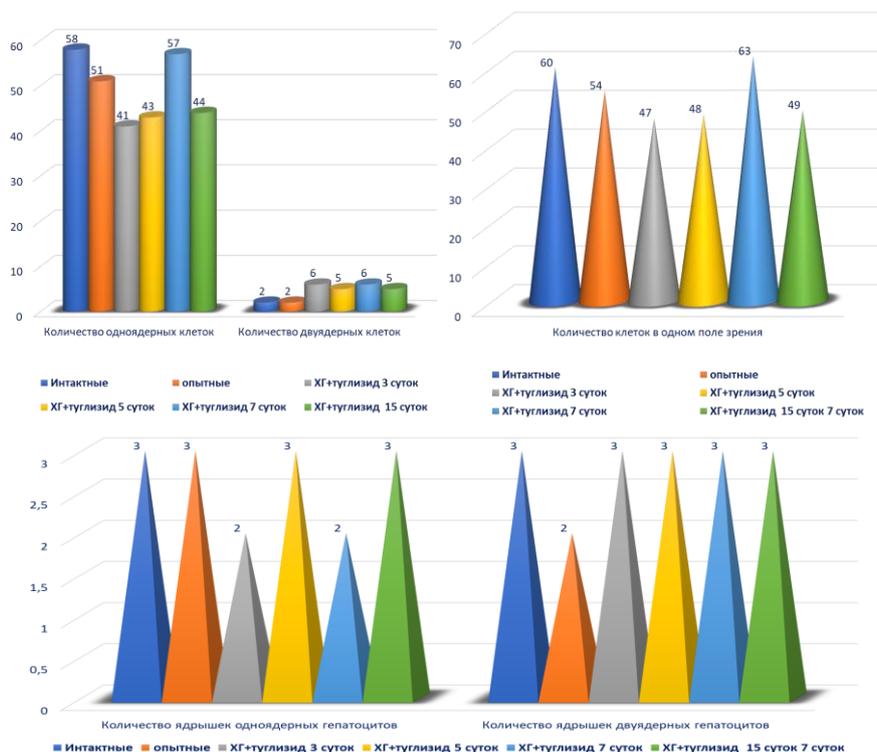


Рис.9. Морфометрические показатели печени крыс при экспериментальной модели токсического гепатита.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Морфологические аспекты регенерационного процесса в печени и особенности реакции ядерного аппарата**» сформулированы следующие выводы:

1. Доказано, что у интактных животных (кроликов и крыс) миграция ГКЯ происходит даже в физиологических условиях, причем миграция ГКЯ в большей степени наблюдается после введения препарата Туглизид с целью коррекции. Мигрировавший гранулярный компонент располагается на расстоянии от ядра, набухший, увеличенный и округлый. Площадь гепатоцитов интактных крыс больше, чем у кроликов. Экструзия ГКЯ в 2,3 раза больше, чем у интактных животных, что доказывает, что препарат Туглизид усиливает миграцию ГКЯ.

2. Результаты морфологического и морфометрического исследования резекции печени показали резкое увеличение количества двуядерных гепатоцитов на 5-7 сутки, миграция ГКЯ гепатоцитов, также усиливалась на 7-е сутки после резекции.

3. Результаты морфологического и морфометрического исследования при экспериментальном токсическом гепатите показали резкое увеличение числа двуядерных гепатоцитов на 3-7 сутки ($p < 0,0000$), в течение которых мы наблюдали резкое увеличение миграции ГКЯ в цитоплазму. В ходе эксперимента площадь ядер гепатоцитов ($p = 0,0008$) была статистически значимо больше ($p < 0,0000$), чем у контрольных крыс. Миграция ГКЯ печеночной клетки чаще наблюдалась на 7-е сутки, что свидетельствует о втором митотическом пике, именно в эти сутки в печени идет активный регенеративный процесс.

4. В результате сравнительного морфологического и морфометрического анализа количество двуядерных гепатоцитов увеличивалось на 5-7-е сутки в эксперименте с резекцией печени, а количество двуядерных гепатоцитов - на 3-7-е сутки при токсическом гепатите. Миграция ЯГК наблюдалась в большей степени на 7-й день после резекции, что позволяет предположить, что миграция ГКЯ играет роль в регенеративном процессе, усиливая синтез белка для вновь образованных клеток.

5. При экспериментальном токсическом гепатите после коррекции препаратом Туглизид наряду с митотическим делением клеток печени происходит стимуляция миграции ГКЯ, причем этот процесс особенно наблюдается на 3, 5 и 7 дни. Это означает, что мигровавшие ГКЯ в цитоплазму усиливают биосинтез белка в печени, что доказывает его участие в регенеративных процессах.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ISAYEVA NILUFAR ZUBIDULLAYEVNA

**MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE REGENERATION PROCESS IN
THE LIVER AND FEATURES OF THE REACTION OF THE NUCLEAR
APPARATUS**

14.00.02 – Morphology

ABSTRACT
of the dissertation doctor of philosophy (PhD) in medical sciences

TASHKENT – 2024

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under number No. B2019.4.PhD/Tib1065.

The dissertation was completed at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary) is available on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and educational portal «ZiyoNET» (www. ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Sadriddinov Asomiddin Fayozovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Mirsharapov Utkur Mirsharapovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Aripov Abdumalik Nigmatovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

The leading organization:

Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University (Republic of Kazakhstan)

The dissertation defense will take place «_____» _____2024 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10-educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2-educational building, «B» wing, 1st floor, 7-room. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____2024.

(mailing report №. ____ on «_____» _____2024).

G.I. Shaykhova

Chairman of the Scientific Council
for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the Scientific Council
for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.D. Usmanov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific
Council for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (PhD))

The purpose of the study is to evaluate the morphological and morphometric aspects of the nuclear apparatus of hepatocytes in various regenerative processes of the liver.

The objects of the study were mature, outbred white rats (n=82) and mature rabbits (n=22) of both sexes.

The scientific novelty of the study is as follows:

the cytological aspects of migration of the granular component of the nucleolus of hepatocytes from the nucleus into the cytoplasm were determined in intact animals - rabbits and rats;

it has been proven that liver resection in experimental outbred white rats also stimulates the migration of the granular component of the nucleolus from the nucleus into the cytoplasm of the hepatocyte;

the participation of the nucleolus in the development of pathological processes in the liver in experimental chronic heliotrine hepatitis in white rats was substantiated;

it was determined that when using a new domestic anti-inflammatory drug for the correction of toxic hepatitis, the drug stimulates the migration of the granular component of the hepatocyte nucleolus and participates in the regenerative processes of the liver by enhancing protein biosynthesis.

Implementation of the research results.

According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/171 dated February 7, 2024 (a letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/2562 dated November 27, 2023 was submitted to the Ministry of Health):

first scientific novelty: determination of the cytological aspects of migration of the granular component of the nucleolus (GNC) of hepatocytes from the nucleus to the cytoplasm in intact animals - rabbits and rats - was introduced into practice by orders of the Republican Pathological Anatomical Center No. 01-1/102 dated October 31, 2023 and the Republican Scientific and Practical Medical Center of Forensic Medicine No. 089/1 dated October 30, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* the work is fundamental in nature, its practical significance is associated with elucidating the significance of this process in revealing the patterns of biological processes in the cell, which is the subject of further research. According to our assumptions, it can be noted that this phenomenon is associated with the synthesis of a large amount of protein for the cell and, possibly, for the body, as well as a significant increase in regenerative processes not only in the liver, but also in other organs. *Economic efficiency of scientific novelty:* 1) carrying out morphological analyzes and comparing their indicators with normative morphometric data for various liver diseases make it possible to minimize the development of the pathological process, thereby reducing the cost of treatment by 50%; 2) timely use of hepatoprotectors containing glycyrrhizic acid or other phospholipids reduces the cost of treatment by 100,000 UZS per patient. *Conclusion:* as a result of the application of the above

research methods, various complications arising from toxic hepatitis are reduced, which will make it possible to save budget funds by 100,000 UZS per patient;

second scientific novelty: evidence that liver resection in experimental outbred white rats also stimulates the migration of the granular component of the nucleolus from the nucleus into the cytoplasm of the hepatocyte was introduced into practice by orders of the Republican Pathological Anatomical Center No. 01-1/102 dated October 31, 2023 and the Republican Scientific and Practical Medical Center of Forensic Medicine No. 089/1 dated October 30, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty lies in as follows:* the proposed algorithms, based on the results of morphological analysis, patient management, as well as early detection of morphological changes in the field of liver resection, make it possible to timely diagnose cirrhosis of the liver and use various hepatoprotectors for treatment, which leads to an improvement in the social condition of the population. *Economic efficiency of scientific novelty:* study of the morphology of chronic hepatitis or cirrhosis of the liver, comparative analysis of morphological indicators with normative ones, leads to a reduction in complications and factors leading to death. This in turn makes it possible to save 45% of diagnostic costs. *Conclusion:* the correct use of hepatoprotectors after liver resection, especially in the first 10 days, enhances liver regeneration significantly, which will make it possible to save budgetary funds by 60,000 UZS and extra-budgetary funds by 30,000 UZS per patient;

third scientific novelty: the validity of the participation of the nucleolus in the development of pathological processes in the liver in experimental chronic heliotrine hepatitis in white rats was introduced into practice by orders of the Republican Pathological Anatomical Center No. 01-1/102 dated October 31, 2023 and the Republican Scientific and Practical Medical Center of Forensic Medicine No. 089/1 dated October 30, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* timely medical examination of patients with chronic hepatitis, with the aim of early detection and prevention of possible complications, will lead to an improvement in the social condition of the population. *Economic efficiency of scientific novelty:* due to timely examination of patients with chronic toxic hepatitis, prevention of possible complications and improvement of the social condition of the population, analysis and comparison of changes and indicators occurring in them with the norm, reduction of defects developing in a generation and reduction of risk factors, a reduction in costs for diagnostics by 40%. *Conclusion:* the correct use of hepatoprotectors for the treatment of toxic hepatitis, liver cirrhosis and other liver pathologies, proper nutrition, timely biochemical blood tests makes it possible to save budgetary funds by 120,000 UZS and extra-budgetary funds by 50,000 UZS per patient;

fourth scientific novelty: the determination that when using a new domestic anti-inflammatory drug for the correction of toxic hepatitis, the drug stimulates the migration of the granular component of the nucleolus of hepatocytes and participates in the regenerative processes of the liver by enhancing protein biosynthesis was introduced into practice by orders of the Republican Pathological Anatomical Center No. 01-1/102 dated October 31, 2023 and the Republican

Scientific and Practical Medical Center of Forensic Medicine No. 089/1 dated October 30, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* timely medical examination of patients with chronic toxic hepatitis will prevent possible complications and improve the social condition of the population. *Economic efficiency of scientific novelty:* due to timely examination of patients with chronic toxic hepatitis, prevention of possible complications and improvement of the social condition of the population, analysis and comparison of changes and indicators occurring in them with the norm, reduction of defects developing in a generation and reduction of risk factors, a reduction in costs has been achieved diagnostics by 40%. *Conclusion:* the correct use of hepatoprotectors for the treatment of toxic hepatitis, liver cirrhosis and other liver pathologies, proper nutrition, timely biochemical blood tests makes it possible to save budgetary funds by 120,000 UZS and extra-budgetary funds by 50,000 UZS per patient.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Садриддинов А.Ф., Н.З.Исаева., Шералиев К.С. Жигар хужайраларидаги полиплоидлик ва кўп ядроликнинг ўзаро боғланишида гепатоцитнинг ахамияти // Илмий амалий журнал Ўзбекистон тиббиёт журнали. - Тошкент, 2014, № 2 – Б. 156-161 (14.00.00; № 8).

2. Sadriddinov A.F., Isaeva N.Z., Sheraliev K.S., Murotov O.U., Shertaev V.M., Teshabaeva M.X. Morphological aspects of natural death for hepatic cells // European Journal of Biomedical and Life Sciences Scientific journal. – Austria, 2015. №2 – P. 69-75 (SJIF-6,0).

3. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З. Сут эмизувчилар жигар хужайраларида ядроча миграциясининг қиёсий тахлили // Педиатрия Илмий-амалий журнал. – Тошкент, 2020. № 2. – Б. 269-274 (14.00.00; № 16).

4. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З. Этапы миграции ядрышек гепатоцитов печени некоторых видов млекопитающих // Научно-практический журнал Новый день в медицине. – Ташкент, 2020 3(31). – С. 582-585 (14.00.00; № 22).

5. Исаева Н.З. Роль миграции ядрышка в пострезекционном регенераторном процессе печени и особенности его морфометрических показателей. // Журнал биомедицины и практики. – Ташкент, 2021. Том 6. №4. – С. 37-43 (14.00.00; № 24).

6. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Абдуллаева И.Х., Особенности реакции ядерного аппарата в пострезекционном регенераторном процессе печени // Педиатрия, научно-практический журнал. – Ташкент, 2023. №1. – С. 292-297 (14.00.00; № 16).

7. Исаева Н.З. Особенности реакции ядерного аппарата при экспериментальном токсическом гепатите // Педиатрия, научно-практический журнал. – Ташкент, 2023. №1. – С. 292-297 (14.00.00; № 16).

II бўлим (II часть; II part)

8. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Далимова Д.Н., Выпова Н.Л., Зарипова Г.А. Влияние препарата Тугосин на ядерный аппарат гепатоцитов // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2013. -№2. – С.75-78.

9. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З. Гемоциркуляторное русло простой печеночной дольки при билиарной обструкции и после реканализации. // «Научная дискуссия: вопросы медицины»: материалы XII международной заочной научно-практической конференции. – Москва: Изд. «Международный центр науки и образования», – 2013. – 128. - С.101-111.

10. A.F.Sadriddinov, N.Z.Isaeva, K.S. Sheraliev, O.U.Muratov. The wonderful multifunctional nucleolus of hepatic cell // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – America. – 2015. №3. – p. 268-277.

11. Sadriddinov A.F., Isaeva N.Z. Stages Of Migration Of Nucleolus Of Hepatocytes In Some Mammalian Species // Solid State Technology Scientific journal. – America, 2020. Volume: 63, Issue: 6 Publication Year. - P. 15275-15285

12. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Муратов О.У. Новый механизм возникновения двуядерных клеток в печени // Научно-теоретический медицинский журнал «Морфология». – Санкт–Петербург, 2014, №3. - С.168.

13. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Шералиев К.С. Морфологические аспекты апоптоза гепатоцитов и их элиминации // Научно-теоретический медицинский журнал «Морфология». – Санкт–Петербург, 2014. том 145. – С.3.

14. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Мирмахаматов О.Ф., Гузачева Э.Н., Садриддинова М.А., Абдувохабова Н.А. Цитологические аспекты динамики естественной гибели печеночных клеток // XXI Российский конгресс «Гепатология сегодня» Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Россия, 2016. - С.85.

15. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Бахрамова Н.А. Реально ли миграция ядрышко из ядра в цитоплазму гепатоцита. // Научно-теоретический медицинский журнал Морфология. - Россия, Ханте-Мансийск – 2020, №2-3. - С.182.

16. Исаева Н.З. Влияние Туглизида на биосинтез белка в печени крыс // «Студентское научное общество». Материалы 48-научно-практической онлайн видеоконференции. - Ташкент, 2020. - С. 396.

17. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Садриддинова М.А., Заидова Д.Р. Микроциркуляторное русло классической печеночной долики после реканализации желчного протока // Научно-теоретический медицинский журнал Морфология. - Россия, Ханте-Мансийск. – 2020, №2-3. - С.157.

18. Исаева Н.З., Турсунов С.К. Восстановительный процесс после резекции печени // «Перспективы развития медицины» Республиканской 49 научно-практической онлайн видеоконференции Студенческого Научного Общества посвященной «Году поддержки молодежи и укрепления здоровья населения». – Ташкент, 2021. - С.474-475

19. Исаева Н.З., Дзивинская Ю.С. Роль миграции ядрышка в регенеративных процессах печени // «Перспективы развития медицины» Республиканской 49 научно-практической онлайн видеоконференции Студенческого Научного Общества посвященной «Году поддержки молодежи и укрепления здоровья населения». – Ташкент, 2021. - С.400-401.

20. Sadriddinov A.F., N.Z. Isaeva. Interconnection of polyploidy, multinuclearity and periodical rejuvenation of liver cells // Official Journal of the Anatomische Gesellschaft. Annals of Anatomy. – Beijing China, 2014. - 196. 8-10.09. S 1.

21. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З. Цитологические аспекты миграции ядрышек гепатоцитов // Материалы онлайн конференции на тему Научно-

практические исследования в Узбекистане. Тадқиқот уз –Ташкент, 2020. № 16. - С.46 .

22.Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Удивительное свойство ядрышки гепатоцитов человека и некоторых млекопитающих // XXV Международный конгресс «Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии. Копрологии». - Россия, 2020. - №1. Том 30. - С.24.

23.Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З., Каххаров З.А. Морфологические аспекты миграции ядрышка из ядра при частичной резекции печени // Республиканская научно – практическая конференция «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». – Андижан, 2021. - С.247-248.

24.Исаева Н.З., Садриддинов А.Ф. Методы оценки морфологических и морфометрических особенностей гепатоцитов печени при экспериментальном токсическом гепатите. Методические рекомендации. 17.10.2023 год, № 03/101,.-Ташкент, 18ст.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди:20.03.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 042

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**