

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

УТЕПОВА НИГОРА БУРХОНОВНА

**ПЕСТИЦИДЛАР ТАЪСИРИ ШАРОИТИДА ТУҒИЛГАН АВЛОД
ЛИМФА ТУГУНЛАРИНИНГ ПОСТНАТАЛ РИВОЖЛАНИШИ**

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)

Утепова Нигора Бурхоновна

Пестицидлар таъсири шароитида туғилган авлод
лимфа тугунларининг постнатал ривожланиши 3

Утепова Нигора Бурхановна

Постнатальное становление лимфатических
узлов потомства в условиях воздействия пестицидов..... 21

Uteпова Nigora Burkhanovna

Postnatal formation of offspring lymph nodes under
pesticides exposure..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 46

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

УТЕПОВА НИГОРА БУРХОНОВНА

ПЕСТИЦИДЛАР ТАЪСИРИ ШАРОИТИДА ТУҒИЛГАН АВЛОД
ЛИМФА ТУГУНЛАРИНИНГ ПОСТНАТАЛ РИВОЖЛАНИШИ

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 хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В202.2.PhD/Tib2640 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Азизова Феруза Хусановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Орипов Фирдавс Суръатович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Хамракулова Мукаддасхон Аскарловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Хожи Ахмад Яссавий номидаги халқаро қозоқ-турк университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги 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 мажлислар зали. Тел./Факс: (+99878) 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 ш., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./Факс: (+99878) 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 илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж. Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда атроф-муҳитни ифлослантйрувчи моддаларнинг асосий қисм пестицидлар бўлиб, улардан фойдаланмасдан қишлоқ хўжалигини янада ривожлантириш мумкин эмас. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ҳар йили қарийб уч миллион пестицидлар билан заҳарланиш ҳолатлари кузатилади...». Бу ҳар йили дунё бўйлаб 220000 кишининг ўлимига сабаб бўлади. Саратон, аллергия, неврологик касалликлар ва репродуктив фаолият бузилишларининг пестицидлар таъсири билан боғлиқлиги ҳақида далиллар ортиб бормоқда. Республикамизда ҳозирги вақтда 250 дан ортиқ янги авлод пестицидлари қўлланилмоқда. Ушбу пестицидларнинг паст заҳарлилигига қарамай, уларнинг қишлоқ хўжалигида кенг қўлланилиши натижасида оз миқдорда бўлсада сув, ҳаво ва озиқ-овқат маҳсулотларининг ифлосланиш хавфи ошади. Бу аҳолига кичик дозали пестицидларнинг узоқ муддатли таъсир қилиш хавфини яратади. Заҳарли моддалар билан ифлосланган экологик муҳитнинг организмга сурункали таъсири деярли барча органлар ва тизимларда ўзгаришларга олиб келади. Жигар, асаб, иммун ва эндокрин тизимлар экотоксик омиллар, жумладан пестицидлар таъсирига энг сезгир ҳисобланади. Пестицидларнинг иммунтоксиклиги кўпинча турли оғир инфекциялар ва хавфли ўсмаларнинг ривожланишига олиб келувчи иммунтанқислик билан намоён бўлади. Шунинг учун замонавий пестицидларнинг иммун ва эндокрин тизимларига таъсир механизмларини ўрганиш замонавий тиббиётнинг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда она организмга пестицидлар сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда кузатиладиган салбий асоратларнинг олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган чора-тадбирларнинг самарадорлигига эришиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, пестицидларнинг биологик таъсир механизми хусусиятларини асослаш, уларнинг иммунтоксиклик таъсир механизмини аниқлаш, авлоднинг постнатал ривожланишида пестицидларнинг зарарли таъсирини олдини олиш ва уларнинг асоратларини камайтириш бўйича чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, пестицидларнинг заҳарли таъсири натижасида юзага келадиган асоратларни олдини олиш ва эрта аниқлашга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини ислоҳ

қилиш», «...репродуктив ёшдаги ва ҳомиладор аёллар, болалар учун юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, замонавий пестицидлар таъсирида заҳарланишлар, ушбу шароитда юзага келган ҳомиладорлик ва туғилгандан кейинги ҳавф омилларини аниқлаш, пестицидларнинг она организми орқали авлод иммун тизимига кўрсатадиган таъсир механизмларини очиб бериш ҳамда шу орқали салбий асоратларни олдини олиш, эрта ташхислаш ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси Яқин (Яглова Н.В., Яглов В.В., 2012) ва узоқ (Pine M.D. et al., 2008; Mnif W. et al., 2011; Gore A.C. et al., 2015) хорижий олимларнинг пестицидларни салбий таъсирлари билан боғлиқ глобал муаммони ҳал қилишга бағишланган кўплаб илмий-тадқиқот ишлари мавжуд. Ушбу ишларда қатор пиретроид пестицидларнинг репродуктив тизимнинг гормонал бошқарилишини издан чиқарувчи антиандроген таъсирга эга эканлиги, қатор касалликлар, жумладан, семизлик, атеросклероз, гипертония, ишемик касалликлар, хавфли ўсмаларнинг ривожланишида пестицидларнинг пренатал ва илк постнатал даврдаги таъсирининг муҳим аҳамияти ҳақида далиллар келтирилган. Юзага келадиган салбий оқибатлар, авваламбор, пестицидларнинг эндокрин-бузувчи ва иммунтоксик таъсири билан боғлиқлиги кўрсатиб ўтилган. Кенг тарқалган замонавий пестицидларнинг иммун тизими аъзоларига таъсирини ўрганиш ҳомила ва илк постнатал даврда пестицидларнинг таъсири сабабли юзага келадиган қатор касалликлар

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

патогенези ҳақида янги маълумотлар олиш имконини беради. Афсуски, шубҳасиз илмий-амалий аҳамиятга эга бўлган ушбу муаммо ханузгача ўз ечимини топгани йўқ.

Ўзбекистонда замонавий пестицидларнинг иммунотоксик ва эндокрин-бузувчи таъсири бўйича қатор олимлар (Қ.Р.Тўхтаев, 2012, 2014; Н.Қ.Тухтаев, Н.Б.Зокирова, 2019) томонидан тадқиқотлар олиб борилмоқда. П.И.Ташходжаев (1993), Т.И.Искандаров (1990, 2002), Г.Т.Искандарова (1998) ва М.А.Ҳамроқулова (2016) тадқиқотлари эса пиретроид пестицидлар билан ўткир ва сурункали захарланганда кузатиладиган токсикологик ва биокимёвий ўзгаришларга бағишланган. Шунини алоҳида таъкидлаш лозимки, замонавий пестицидларнинг иммун ва эндокрин тизимларига таъсир механизмларини ўрганиш бўйича тадқиқотларнинг аксарият қисми балоғатга етган организмда ўтказилган. Шу билан бирга, айнан ҳомила ва илк постнатал даврлар бўлажак авлодда пестицидлар таъсирида узоқ муддатли оғир асоратлар ривожланиш эҳтимоли жуда юқори бўлган энг хавфли даврлардан ҳисобланади.

Замонавий маҳаллий ва хорижий адабиёт манбааларида пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод иммун аъзоларининг илк постнатал даврда ривожланишининг морфофункционал ўзига хос хусусиятларини комплекс баҳолашга қаратилган маълумотларнинг ноаниқлиги, бир-бирига зидлиги ва етарли даражада ўрганилмаганлиги ушбу йўналишдаги тадқиқотларнинг долзарблиги юқори даражада эканлигини тақозо этади.

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

Тадқиқотнинг мақсади она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда илк постнатал даврда мезентериал лимфа тугунлари (МЛТ)нинг структур-функционал хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

фипронилнинг сурункали таъсири шароитида урғочи каламушларнинг фертиллиқ хусусиятлари ва улардан туғилган авлоднинг физиологик етуқлик кўрсаткичларини баҳолаш;

она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда илк постнатал онтогенез даврида МЛТнинг морфологик хусусиятларини аниқлаш;

она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда илк постнатал онтогенез даврида МЛТнинг морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш;

иммуногистохимический метод исследования она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод МЛТ хужайраларининг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тана вазни 160-180 грамм бўлган, жинсий етилган, илгари туғмаган, оқ зотдор бўлмаган 60 та урғочи каламушлар ва улардан туғилган 473 та каламуш болалари олинган.

Тадқиқотнинг предметини фипронилнинг она организми орқали таъсири шароитида туғилган авлоднинг илк постнатал ривожланиш давридаги физиологик кўрсаткичлари ва МЛТнинг структур-функционал хусусиятларини комплекс баҳолаш материаллари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда МЛТнинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини комплекс баҳолаш учун ёруғлик микроскопияси, морфометрия, иммуногистохимический ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

кичик дозада сурункали юборилган фипронилнинг урғочи каламушларни фертилик хусусиятларини пасайтириши ва улардан туғилган авлоднинг илк постнатал даврда физиологик ривожланишига салбий таъсир кўрсатиши исботланган;

урғочи каламушларга ҳомиладорлик ва лактация даврларида фипронилнинг сурункали таъсири авлод мезентериал лимфа тугунларининг структур-функционал зоналарини илк постнатал ривожланиши ва шаклланиши суръатларини сезиларли даражада пасайтириши исботланган;

урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири натижасида авлод мезентериал лимфа тугунлари хужайраларининг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасида юзага келадиган номутаносиблик аъзонинг тимусга тобе зоналарини гипотрофияси ва гипоплазиясига олиб келиши аниқланган;

она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида авлоднинг мезентерал лимфа тугунларида иммункомпетент хужайраларнинг пролифератив фаоллигининг пасайиши ва апоптоз даражасининг ошиши илк постнатал даврда ривожланадиган иккиламчи иммунтанқислигининг морфологик асоси эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

она организми орқали фипронилнинг иммунтоксик таъсири шароитида МЛТнинг постнатал морфогенезини бузилиши янги туғилган чақалоқ ва гўдакларда иккиламчи иммунтанқислигининг асосий сабаби бўлиши мумкин;

она организми орқали фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод МЛТнинг постнатал ўсиши ва шаклланиши жараёнларини бузилишининг структур-функционал механизмларини аниқланиши эҳтимолий асоратларнинг олдини олиш ва патогенетик даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш учун асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган ёруғлик микроскопияси, морфометрия, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда МЛТнинг постнатал ривожланишини структур хусусиятларини комплекс баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кам дозадаги фипронилнинг ҳомиладорлик ва илк постнатал даврларда авлоднинг МЛТни шаклланишига салбий таъсирининг структур-функционал механизмлари очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фипронилнинг сурункали таъсири шароитида авлод МЛТининг шаклланиши жараёнида аниқланган бузилишларнинг структур-функционал механизмлари болаларда иккиламчи иммунтанқислигини бартараф этишга йўналтирилган патогенетик профилактика ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда илк постнатал даврда МЛТнинг структур-функционал хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: кичик дозада сурункали юборилган фипронилнинг урғочи каламушларни фертилик хусусиятларини пасайтириши ва улардан туғилган авлоднинг илк постнатал даврда физиологик ривожланишига салбий таъсир кўрсатиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 16 июнда 05-23/43-т-сон билан тасдиқланган «Пиретроид пестицидларининг пренатал таъсирининг мезентериал лимфа тугунларининг постнатал ривожланишига токсик таъсирини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент давлат стоматология институти «Стоматология ва юз-жағ жарроҳлиги» маркази қошидаги «Морфология илмий-тадқиқот лабораторияси» бўйича 17.06.2023 йилдаги 221/АФ-сон ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти тиббий ва биологик кимё, тиббий биология, умумий генетика кафедраси қошидаги илмий-тадқиқот лабораторияси бўйича 19.06.2023 йилдаги 261-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/56-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронилнинг мезентерал лимфа тугунларини постнатал ривожланишига салбий таъсирининг морфологик механизмларини очиб

берувчи мазкур тадқиқот натижалари болаларда ривожланиши мумкин иккиламчи иммун танқислигининг олдини олиш ва тузатишнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали фипронил пестицидининг сурункали таъсири натижасида авлодда ривожланадиган иммун бузилишларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда иммунтанқислик ҳолатини ташҳислаш ва даволаш харажатларини тежаш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: урғочи каламушларга ҳомиладорлик ва лактация даврларида фипронилнинг сурункали таъсири авлод мезентериал лимфа тугунларининг структур-функционал зоналарини илк постнатал ривожланиши ва шаклланиши суръатларини сезиларли даражада пасайтириши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 16 июнда 05-23/43-т-сон билан тасдиқланган «Пиретроид пестицидларининг пренатал таъсирининг мезентериал лимфа тугунларининг постнатал ривожланишига токсик таъсирини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент давлат стоматология институти «Стоматология ва юз-жағ жарроҳлиги» маркази қошидаги «Морфология илмий-тадқиқот лабораторияси» бўйича 17.06.2023 йилдаги 221/АФ-сон ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти тиббий ва биологик кимё, тиббий биология, умумий генетика кафедраси қошидаги илмий-тадқиқот лабораторияси бўйича 19.06.2023 йилдаги 261-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/56-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронилнинг мезентерал лимфа тугунларини постнатал ривожланишига салбий таъсирининг морфологик механизмларини очиб берувчи мазкур тадқиқот натижалари болаларда ривожланиши мумкин иккиламчи иммун танқислигининг олдини олиш ва тузатишнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали фипронил пестицидининг сурункали таъсири натижасида авлодда ривожланадиган иммун бузилишларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда иммунтанқислик ҳолатини ташҳислаш ва даволаш харажатларини тежаш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири натижасида мезентериал лимфа тугунлари хужайраларининг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасида юзага келадиган номутаносиблик аъзонинг тимусга тобе зоналарини гипотрофиясига олиб келиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 16 июнда 05-23/43-т-сон билан тасдиқланган «Пиретроид пестицидларининг пренатал таъсирининг мезентериал лимфа тугунларининг постнатал ривожланишига токсик таъсирини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент давлат стоматология институти

«Стоматология ва юз-жағ жарроҳлиги» маркази қошидаги «Морфология илмий-тадқиқот лабораторияси» бўйича 17.06.2023 йилдаги 221/АФ-сон ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти тиббий ва биологик кимё, тиббий биология, умумий генетика кафедраси қошидаги илмий-тадқиқот лабораторияси бўйича 19.06.2023 йилдаги 261-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/56-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронилнинг мезентерал лимфа тугунларини постнатал ривожланишига салбий таъсирининг морфологик механизмларини очиб берувчи мазкур тадқиқот натижалари болаларда ривожланиши мумкин иккиламчи иммун танқислигининг олдини олиш ва тузатишнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали фипронил пестицидининг сурункали таъсири натижасида авлодда ривожланадиган иммун бузилишларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда иммунтанқислик ҳолатини ташҳислаш ва даволаш харажатларини тежаш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: она организмига фипронилнинг сурункали таъсири шароитида авлоднинг мезентерал лимфа тугунларида иммункомпетент ҳужайраларнинг пролифератив фаоллигининг пасайиши ва апоптоз даражасининг ошиши илк постнатал даврда ривожланадиган иккиламчи иммунтанқислигининг морфологик асоси эканлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 16 июнда 05-23/43-т-сон билан тасдиқланган «Пиретроид пестицидларининг пренатал таъсирининг мезентериал лимфа тугунларининг постнатал ривожланишига токсик таъсирини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент давлат стоматология институти «Стоматология ва юз-жағ жарроҳлиги» маркази қошидаги «Морфология илмий-тадқиқот лабораторияси» бўйича 17.06.2023 йилдаги 221/АФ-сон ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти тиббий ва биологик кимё, тиббий биология, умумий генетика кафедраси қошидаги илмий-тадқиқот лабораторияси бўйича 19.06.2023 йилдаги 261-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/56-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронилнинг мезентерал лимфа тугунларини постнатал ривожланишига салбий таъсирининг морфологик механизмларини очиб берувчи мазкур тадқиқот натижалари болаларда ривожланиши мумкин иккиламчи иммун танқислигининг олдини олиш ва тузатишнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали фипронил пестицидининг сурункали таъсири натижасида авлодда ривожланадиган иммун бузилишларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда иммунтанқислик ҳолатини ташҳислаш ва даволаш харажатларини тежаш имконини беради.

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 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида иммун тизими аъзоларининг постнатал ривожланиши ва морфофункционал хусусиятлари ҳақидаги замонавий тасавурлар**» деб номланган биринчи бобида лимфа тугунларининг постнатал ривожланиши ва структур-функционал хусусиятлари ҳақида замонавий тасавурлар, атроф-муҳитни ифлослантирувчиларнинг организмга иммунтоксик таъсир этишига доир жаҳон адабиётида келтирилган маълумотларнинг таҳлили бўйича натижалар келтирилган. Таҳлил якунида замонавий пестицидларнинг «иммунтоксик» таъсири механизмлари ва асоратларини ўрганишга доир тадқиқотларнинг аксарияти жинсий этилган ҳайвонлар ёки катта ёшдаги одамларда ўтказилганлиги кўрсатилган. Шу билан бирга, реал ҳаётда кўпинча организм, шу жумладан ҳомиладор аёллар ва ёш болалар организми айнан кичик дозалардаги пестицидлар ва уларнинг метаболитлари таъсирига дуч келади. Шу билан бирга, ҳомиладорлик ва илк постнатал даврлар пестицидлар таъсирининг оғир асоратлари ривожланиши учун ҳаётнинг энг хавфли босқичлари ҳисобланади. Ҳозиргача замонавий пестицидларнинг она организми орқали ҳомила ва чақалоққа кўрсатадиган иммунтоксик таъсири етарлича тўлиқ аниқланмаганлиги ва ушбу муаммонинг ечимини топиш борасидаги илмий-тадқиқотларни давом эттириш зарурияти асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Фипронилнинг иммунтоксик таъсирини ўрганиш методологияси**» деб номланган иккинчи бобида тажриба материали ва ўтказилган тадқиқотлар ҳақидаги маълумотлар, шунингдек асосий

микроскопик, морфометрик, ультрамикроскопик, иммуногистохимёвий ва статистик тадқиқот усуллари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Тажрибалар вазни 160-180 г бўлган, жинсий етилган, илгари туғмаган, зотдор бўлмаган 60 та оқ урғочи каламушлар ва улардан туғилган жами 473 та (назорат гуруҳи – 285 та, тажриба гуруҳи – 188 та) каламуш болаларида ўтказилди. Урғочи каламушлар оддий лаборатория рациони шароитида сақланди. Соматик ва юқумли касалликлар истисно этилгандан сўнг барча урғочи каламушлар икки гуруҳга ажратилди.

Биринчи гуруҳдаги каламушларга (тажриба гуруҳи, 30 та) зонддан фойдаланиб, физиологик эритмада аралаштирилган фипронил (ФПН) 0,97 мг/кг дозада ҳар куни оғиз орқали юборилди, бу препарат ЛД₅₀нинг 1/100 қисмига мос келади. Фипронил (ФПН) 2,5%ли суспензия концентрати (тижорат номи «Трипгуард»), «Astrachem-Tashkent» кўшма корхонасидан олинди. Препаратнинг таъсир қилувчи (фаол) моддаси – фипронил бўлиб, у фенилпиразоллар гуруҳига тегишли. Ўзбекистон Республикасининг «Атроф-муҳитда ва озиқ-овқат маҳсулотларида пестицидларнинг гигиеник нормалари» 0009-21-сон СанҚваНга мувофиқ ўткир меъда ичи токсиклиги кўрсаткичлари бўйича 3-ҳавф гуруҳига киради.

Каламушларнинг иккинчи гуруҳи (назорат гуруҳи, 30 та) га тенг миқдорда стерилланган физиологик эритма юборилди ва ҳар иккала каламушлар гуруҳи кузатув остига олинди. ФПН тажриба якунига қадар юборилди, яъни тажриба гуруҳи каламушларида уруғланиш, ҳомиладорлик ва лактация даврлари ФПНнинг сурункали таъсири шароитида ўтди. Тажрибанинг 31 кунига келиб, ҳар иккала гуруҳдаги урғочи каламушлар уруғлантириш учун соғлом эркак каламушлар билан кўшилди. Ҳомиладорликнинг бошланиши урғочи каламушларнинг қин суртмаларида сперматозоидларнинг аниқланишига қараб назорат қилинди. Ҳомиладорлик бошланганидан кейин урғочи каламушлар эркак каламушлардан ажратилди ва кейинги тадқиқотлар учун алоҳида қафасларга жойлаштирилди. Қайд этиш лозимки, урғочи каламушларнинг 3 таси пестицидларнинг сурункали таъсири билан боғлиқ бўлмаган сабабларга кўра тажрибадан чиқарилди.

Фипронилнинг урғочи каламушларнинг фертилик хусусиятларига таъсири, илк постнатал онтогенез даврида каламуш болаларининг физиологик ривожланиши (қулоқ супрасининг ажралиши, жун билан қопланиши, кўзининг очилиши, курак тишларининг чиқиши, уруғдонларнинг мойкка тушиши, тана вазнининг ўсиш динамикаси) баҳоланди.

МЛТнинг постнатал ривожланиши ҳар иккала гуруҳдан олинган авлодда туғилганидан кейинги 3, 7, 14, 21 ва 30 кунларда ўрганилди. Барча тажриба ҳайвонларини сақлаш ва жонсизлантириш Ўзбекистон Республикаси этика кўмитаси рухсатномасига мувофиқ белгиланган талабларга қатъий амал қилган ҳолда бажарилди.

Тадқиқотларда ёруғлик микроскопияси, морфометрия, иммуногистохимё ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

Тажриба ва назорат гуруҳларидаги каламуш болалари туғилгандан кейинги 3, 7, 14, 21 ва 30 кунларда эрталаб, оч қоринга, енгил эфир наркози остида жонсизлантирилди. Морфологик текширувлар учун МЛТ ажратиб олинди ва 10% ли нейтрал формалин эритмаси ёки Буэн суюқлигида фиксация қилинди, сўнгра концентрацияси ошиб борувчи спиртларда сувсизлантирилиб, парафинга қуйилди. Депарафинлангандан сўнг гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялган кесмалар морфологик ва морфометрик усуллар ёрдамида ўрганилди.

Морфометрик текширувларни ўтказиш учун NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) морфометрик компьютер дастуридан фойдаланилди.

Гематоксилин-эозин билан бўялган қалинлиги 5-7 мкм бўлган парафинли кесмаларда МЛТнинг умумий майдони ва турли структур-функционал зоналари (капсуласи, пўстлоқ ва мағиз моддалари, паракортикал зонаси, синуслари, мағиз тасмалари)нинг абсолют (мкм²) ва нисбий (%) майдонлари аниқланди. Бундан ташқари, МЛТнинг дарвозасидан ўтган кесмаларда лимфоид фолликулаларнинг сони ҳамда уларнинг абсолют ва нисбий майдонлари ҳисобланди.

МЛТда ҳужайраларнинг пролиферация даражаси ва апоптоз миқдорини баҳолаш учун иммуногистокимёвий усулдан фойдаланилди. Пролиферацияланувчи ҳужайраларнинг маркер субстратлари Ki-67 га нисбатан моноклонал қуён антитаналари, апоптоз ҳолати эса Bcl-2га нисбатан моноклонал қуён антитаналари ёрдамида аниқланди. МЛТнинг парафинли кесмаларида пролиферацияланувчи ва апоптоз ҳужайралар Ventana ХТ автоматик иммуногистостейнерида аниқланди. Кесмалар гематоксилин билан бўялди. Ҳужайралардаги маркерларга нисбатан реакция маҳсулотлари тўқ жигаррангли тузилмалар кўринишида аниқланди. Эксперессия даражаси МЛТ иммункомпетент ҳужайраларидаги тегишли тузилмаларнинг бўялиш интенсивлиги асосида баҳоланди. Бунда, кучсиз экспрессия – «+», ўртача экспрессия - «++», кучли экспрессия - «+++», реакциянинг йўқлиги «-» белгилари билан ифодаланди.

Пролиферация индекси ва антиапоптотик индекс ёруғлик микроскопида 400 марта катталаштирилганда 10 та кўриш майдонида МЛТ структур-функционал зоналаридаги 100 та ҳужайрага нисбатан мос равишда Ki-67 ва Bcl-2-позитив ҳужайралар сонини санаш йўли билан аниқланди ва кўрсаткичлар фоизларда ифодаланди.

Барча рақамли маълумотларга вариацион статистик усулида ишлов берилди. Ҳисоб-китоб ва статистик таҳлил Windows дастурий статистик пакетидан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Барча кўрсаткичлар ўрта±стандарт оғиш (SD) сифатида тақдим этилди. Назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги статистик фарқ Стьюдент тестидан фойдаланган ҳолда таққосланди ва фарқлар $P < 0,05$ да ишончли деб топилди.

Диссертациянинг «Кичик дозали фипронилнинг сурункали таъсирини урғочи каламушлар фертиллигига ва авлоднинг илк

постнатал даврда жисмоний ривожланишига таъсири» деб номланган учинчи бобида урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири натижасида уларнинг фертиллик қобилияти ҳамда туғилган авлоднинг жисмоний ривожланиш кўрсаткичларини ўзгаришига оид маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотимизда урғочи каламушларга фипронилнинг кичик дозада сурункали юборилиши, уларнинг фертиллик қобилиятига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди. Ўтказилган қин суртмалари таҳлили шуни кўрсатдики, эстрал циклнинг ўртача давомийлиги назорат гуруҳи каламушларида ўртача 4,6 кунни ташкил этган бўлса, ушбу кўрсаткич тажриба каламушларининг 66% да – 6,1 кун, 22% да – 7,5 кун, 12% да – 11,6 кунга тенг бўлди. Бу тажриба гуруҳидаги деярли барча урғочи каламушларда жинсий циклнинг бузилишидан далолат беради.

Тажриба гуруҳи каламушларига 30 сутка давомида кичик дозали фипронил таъсир этирилгандан сўнг, тажрибанинг 31-кунинда улар соғлом эркак каламушлар билан қўшилди ва ҳомиладорликни юзага келиши кузатилди. Кузатиш натижаларига кўра, 1 та (3,3%) каламушда бутун тажриба давомида ҳомиладорлик ривожланмади, 60% урғочиларда ҳомиладорликни юзага келиши назорат гуруҳига нисбатан ўртача 3-7 кунга, ҳомиладорлик муддати 23-26 кунга чўзилди. Тажриба гуруҳидаги каламушлардан жами 188 та каламуш болалари туғилди.

Назорат гуруҳидаги каламушларни кузатиш натижалари қуйидагилардан иборат бўлди: соғлом эркак каламушлар билан қўшилгандан кейин уларнинг барчасида 1-5 кун ичида ҳомиладорлик юзага келди ва у ўртача 21-23 сутка давом этди. Ушбу каламушлардан туғилган каламуш болалари сони жами 285 тани ташкил этди. Тадқиқотимиз натижалари тажриба гуруҳида бир туғишдаги каламуш болалари сонининг камайганлигини кўрсатди. Агар, назорат гуруҳида битта урғочи каламушдан туғилган каламуш болалари сони ўртача – 9,2 тани ташкил этган бўлса, тажриба гуруҳида эса ушбу кўрсаткич ўртача – 6,7 тага тенг бўлиб, 27,2%га камайди.

Туғилгандан кейинги 14 сутка давомида кузатилган постнатал ўлим ҳолати назорат гуруҳида 2,5% (7 та), тажриба гуруҳида эса 6,3% (12 та)ни ташкил этди. Туғилган каламуш болаларини жинс бўйича таҳлили тажриба гуруҳида эркак каламушлар улушининг бирмунча камайганлигини кўрсатди, назорат ва тажриба гуруҳларида туғилган урғочи ва эркак каламуш болаларининг улуши мос равишда 53,2:46,8 ва 59,6:40,4 ни ташкил қилди. Илк постнатал онтогенез даврида каламуш болаларининг жисмоний ривожланишини қулоқ супрасининг ажралиши, тананинг жун билан қопланиши, курак тишларининг чиқиши, кўзларининг очилиши, уруғдонларнинг мойка тушиши каби кўрсаткичлар асосида баҳоланди.

Постнатал ривожланиш динамикасида каламуш болаларининг жисмоний ривожланиш жараёнларини кузатиш натижасида тажриба гуруҳи каламушларида қулоқ супрасининг ажралиши, курак тишларининг чиқиши,

кўзларининг очилиши, уруғдонларнинг мойка тушиши каби кўрсаткичларни деярли физиологик меъёрларга мос эканлиги ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилмаганлиги аниқланди, шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан тажриба гуруҳи ҳайвонларида тананинг жун билан қопланишини – 1,1 кунга кечикканлиги қайд этилди, лекин постнатал ривожланишнинг 21-кунига келиб, назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болалари танасининг жун билан қопланиши деярли бири-биридан фарқ қилмади.

Маълумки, илк постнатал онтогенез даврида тана вазнининг ўсиш динамикасини пасайиши жисмоний ноетуклик белгиларидан бири ҳисобланади. Тадқиқотда тажриба гуруҳи ҳайвонларида постнатал ривожланиш даврида тана вазнининг ошиш динамикаси назорат гуруҳи каламуш болалари кўрсаткичларига нисбатан орқада қолиши қайд этилди: туғилгандан сўнг дастлабки 2 ҳафта (1-14 кунлар) давомида назорат гуруҳи каламуш болалари тана вазнининг кунлик ўсиши $1,06 \pm 0,053$ г.ни ташкил этган бўлса, тажриба гуруҳи урғочи каламушларидан туғилган авлодда ушбу кўрсаткич – $0,5 \pm 0,025$ г. га тенг бўлди; туғилгандан кейинги 15-30 кунларда кунлик тана вазнини ўсиши назорат ва тажриба гуруҳларида мос равишда – $1,4 \pm 0,07$ г. ва $1,1 \pm 0,05$ г. ташкил этди. Шундай қилиб, постнатал ривожланиш даврида каламушларнинг тана оғирлигини кунлик ўсиш кўрсаткичи соғлом урғочи каламушлардан олинган авлодларга нисбатан тажриба ўтказилган гуруҳда сезиларли даражада камайганлиги кузатилди.

Шунингдек, каламуш болаларининг кранио-каудал ўлчамларини ўзгариш динамикаси ўрганилди ва фипронилнинг сурункали таъсирида бўлган урғочи каламушлардан туғилган авлодда тананинг кранио-каудал ўлчамларини назорат гуруҳи ҳайвонларининг ушбу кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилиши аниқланди.

Шундай қилиб, урғочи каламушларга кичик дозадаги пестицидларнинг сурункали таъсири уларнинг фертилик қобилиятини пасайтиради, туғилган авлоднинг илк постнатал даврда жисмоний ривожланишига салбий таъсир кўрсатади. Бу туғилгандан кейин 2 ҳафта давомида назорат гуруҳига нисбатан нобуд бўлган каламуш болалари сонининг ортиши, илк постнатал ривожланишнинг барча даврларида каламуш болаларининг тана вазнини йиғиш суръатларини пасайиши ва кранио-каудал ўлчамларини кичиклиги, жисмоний етуклик белгиларининг шаклланиш жараёнларини бирмунча кечикиши билан ифодаланади.

Диссертациянинг «Урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда мезентериал лимфа тугунларининг постнатал морфогенези» деб номланган тўртинчи бобида илк постнатал ривожланиш динамикасида назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болалари мезентериал лимфа тугунларининг морфологик ва морфометрик хусусиятлари очиқ берилган.

Морфологик тадқиқотлар 3 кунлик назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болаларининг МЛТ тузилиши жиҳатидан деярли фарқ қилмаслигини кўрсатди. Ҳар иккала гуруҳда МЛТ ташқи томондан юпқа бириктирувчи

тўқимали капсула билан ўралган бўлиб, паренхимаси диффуз лимфоид тўқимадан иборат, структур-функционал зоналари ҳали шаклланмаган.

Морфометрик тадқиқотлар натижасида тажриба гуруҳи ҳайвонларида МЛТнинг диффуз лимфоид тўқимаси майдонининг камайганлиги, қирғоқ синуси юзасининг бирмунча катталашганлиги аниқланди, лекин ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилмади.

7-кунлик тажриба гуруҳи каламуш болаларида МЛТ паренхимасида назорат гуруҳидаги сингари пўстлоқ ва мағиз моддаларнинг дифференциаллашганлиги аниқланди. Бироқ, назорат гуруҳи каламушларида МЛТнинг пўстлоқ моддаси чеккаларида тўқ базофил бўялган лимфоид ҳужайраларнинг зичлашган соҳалари аниқланган бўлса, тажриба гуруҳида МЛТнинг пўстлоқ моддаси ҳужайралари бир текис тақсимланган диффуз лимфоид тўқимадан ташкил топганлиги кузатилди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам мағиз моддаси шаклланаётган мағиз тасмалар ва синуслардан иборат. Мағиз тасмаларининг ретикуляр ҳужайралар ва ретикуляр толалар ҳосил қилган стромасида асосан лимфоид қатордаги ҳужайралар, макрофаглар, айрим дифференциаллашаётган плазматик ҳужайралар жойлашган. Мағиз синусларининг девори ретикулоэндотелиал ҳужайралар билан қопланган бўлиб, уларнинг юзасида лимфоцитопоз жараянига тегишли ҳужайралар аниқланди.

Морфометрик тадқиқотлар ушбу муддатда МЛТнинг ўртача умумий майдонини назорат гуруҳи каламуш болаларининг ушбу кўрсаткичларига нисбатан 10,4%га камайганлигини кўрсатди. Бунда назорат гуруҳига нисбатан пўстлоқ модда ва мағиз тасмалар абсолют майдони кўрсаткичларининг мос равишда 1,2 ва 1,1 марта камайганлиги, аксинча мағиз синуслари майдонининг 1,1 марта катталашганлиги қайд этилди, капсула майдони улуши деярли ўзгаришсиз қолди.

14 кунлик тажриба ҳайвонлари МЛТ овал ёки ловиясимон шаклга эга бўлиб, тузилиши жиҳатидан шу ёшдаги назорат гуруҳи МЛТнинг тузилишига ўхшаш. Ташқи томондан бирктирувчи тўқимали капсула билан ўралган, асоси ретикуляр ҳужайралар ва ретикуляр толалар ҳосил қилган ретикуляр тўқимадан иборат, паренхимаси пўстлоқ ва мағиз моддалари ҳамда паракортикал зонадан ташкил топган. Пўстлоқ модданинг чекка қисмида лимфоид ҳужайраларнинг зич тўпламларидан иборат тўқ базофил бўялган тузилмалар аниқланди, булар шаклланаётган лимфоид фолликулалардир. Шунини қайд этиб ўтиш керакки, ушбу муддатда назорат гуруҳи ҳайвонлари МЛТ пўстлоғида лимфоид фолликулалар шаклланиб бўлган эди.

Морфометрик тадқиқот натижалари 14 кунлик тажриба гуруҳи каламуш болалари МЛТ умумий майдонининг назорат гуруҳи ҳайвонларини ушбу кўрсаткичларига нисбатан 10%, пўстлоқ моддаси улушини 11%, мағиз моддаси улушини 5,3% ишончсиз камайганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, тугуннинг паракортикал зонаси майдонининг улуши назорат гуруҳиникига нисбатан 1,5 баробар ишончли камайганлиги кузатилди (1-жадвал).

14-кунлик каламуш болалари МЛТ структур-функционал зоналарининг абсолют ва нисбий майдонлари кўрсаткичлари ((M±m)×10³ мкм², %)

Гуруҳ		Пўстлоқ модда		Мағиз модда		Паракортикал зона	Капсула
		Фолликул	Пўстлоқ плато	Мағиз тасма	Мағиз синус		
Назорат	абс.	10,5±0,53	47,0±2,35	40,6±2,03	30,8±1,54	15,9±0,80	5,0±0,29
	%	7,0%	31,4%	27,1%	20,6%	10,6%	3,3%
Тажриба	абс.	51,3±2,56		36,2±1,81	31,4±1,57	10,3±0,51	6,2±0,31
	%	37,8%		26,7%	23,3%	7,6%	4,6%
P		>0,05		>0,05	>0,05	<0,001	<0,05

Изоҳ: фарқлар 14 кунлик назорат гуруҳи каламуш болалари кўрсаткичларига нисбатан ишончли, P<0,05.

21 кунлик тажриба гуруҳи МЛТ пўстлоқ моддасининг периферик қисмида юмалоқ ёки овал шаклга эга лимфоид фолликулалар аниқланди. Ушбу фолликулалар тўқ базофил бўялган бўлиб, уларда микромуҳит ҳужайраларидан ташқари майда ва ўрта лимфоцитлар, макрофагларнинг бир текис жойлашганлигини кўриш мумкин. Тузилиши жиҳатидан булар герминатив марказга эга бўлмаган бирламчи фолликулалардир. Тажриба каламушларида назорат гуруҳи ҳайвонларидан фарқли равишда ушбу муддатда МЛТ пўстлоғида герминатив марказли иккиламчи фолликулалар аниқланмади.

Морфометрик тадқиқотлар 21 кунлик тажриба гуруҳи каламуш болаларида МЛТнинг ўртача умумий майдони 1,38 мм² ни ташкил этиб, назорат гуруҳининг аналогик кўрсаткичига нисбатан 1,2 марта камайганлигини, фолликулалар майдонини 1,2 марта, мағиз тасмалари ўлчамларини 1,1 марта, паракортикал зона ва пўстлоқ платоси майдонларини мос равишда 1,5 ва 1,4 марта ишончли камайганлигини, аксинча мағиз синуслари ва капсула майдонлари улушининг назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз ошганлигини кўрсатди.

МЛТнинг Т- ва В-га тобе зоналари нисбати – 32,8:38,6 ни ташкил этди (назорат гуруҳида – 39,8:37,4), бу тажриба гуруҳида Т-га тобе зона майдонининг назорат гуруҳига нисбатан камайганлигидан далолат беради.

30 кунлик тажриба гуруҳи МЛТнинг морфологияси назорат гуруҳиникидан деярли фарқ қилмади, МЛТда шу ёшдаги назорат гуруҳи каламушлари учун хос бўлган барча структур-функционал зоналарнинг тўлиқ шаклланганлиги аниқланди.

Морфометрик тадқиқотлар МЛТнинг ўртача умумий майдони кўрсаткичларини назорат гуруҳи ҳайвонларининг аналогик кўрсаткичларига нисбатан 1,1 марта камайганлигини кўрсатди. Тугуннинг

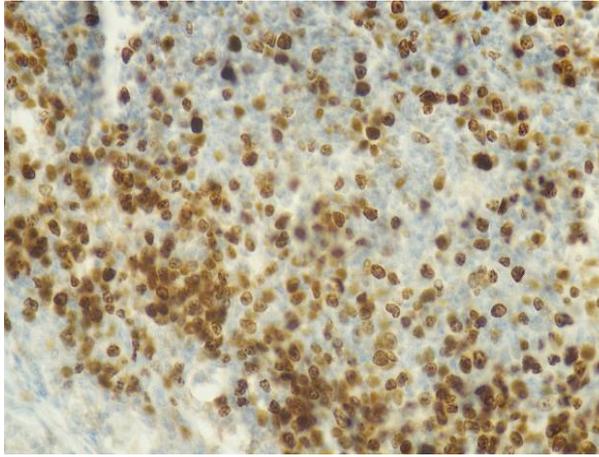
фолликулалар ва мағиз тасмалари нисбий майдонлари кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилмади, лекин Т-га тобе зоналар бўлмиш пўстлоқ платоси ва паракортикал зоналар майдонининг абсолют ва нисбий кўрсаткичларини таққослов гуруҳига нисбатан бирмунча камлиги сақланиб қолди.

Шундай қилиб, урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири авлод МЛТда лимфоид фолликулаларнинг ҳосил бўлишини секинлашиши ва тугуннинг, айниқса, Т-га тобе зоналарини гипотрофияси ва гипоплазияси билан ифодаланувчи структур-функционал зоналарининг шаклланиш суръатларини пасайишига ва морфологик ўзгаришларига олиб келди.

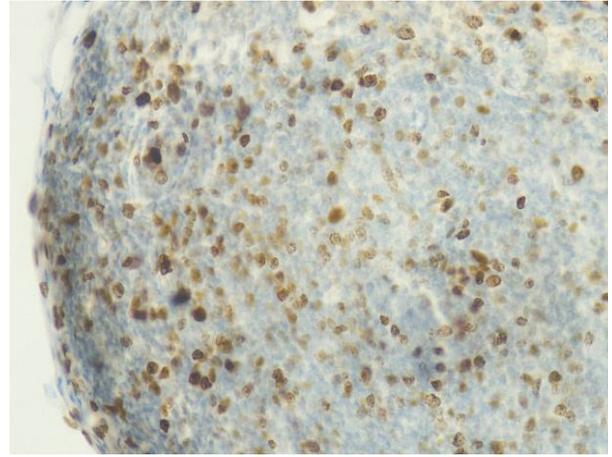
Диссертациянинг «**Урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда мезентериал лимфа тугунларининг иммуногистокимёвий хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида илк постнатал ривожланиш динамикасида назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болалари мезентериал лимфа тугунларининг турли структур-функционал зоналарида жойлашган лимфоид ҳужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптоз жараёнларини ўзига хос хусусиятлари келтирилган.

Юқорида урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири натижасида авлод МЛТнинг структур-функционал зоналарини ривожланиш суръатларини пасайиши, аъзода Т-га тобе зоналарнинг гипотрофияси ва гипоплазиясини ривожланиши кўрсатиб ўтилган эди. Шу ўринда, ушбу бузилишлар механизмида нима ётади, бунда ҳужайралар пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасидаги мувозанат сақланиб қоладими? – деган савол туғилади. Ҳужайраларнинг оптимал сони ва уларнинг турли популяцияларини маълум бир нисбати пролиферация, дифференцировка, миграция ва деструкция жараёнлари орасидаги мувозанат туфайли таъминланади. Бунда ҳужайраларнинг пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари ўртасидаги мувозанат муҳим аҳамиятга эга. Тажриба гуруҳи каламуш болаларида МЛТнинг морфогенези жараёнидаги бузилишлар, унинг Т-га тобе зоналарини гипоплазияси механизмларини чуқурроқ тушуниш учун иммуногистокимёвий текширувлар асосида аъзонинг барча структур-функционал зоналарида ҳужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптози ҳолатини ўргандик. Лимфоид ҳужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражаси мос равишда Ki-67 ва Vcl-2 маркерлари ёрдамида баҳоланди.

Ўрганиш натижалари фипронил нинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод МЛТ лимфоид ҳужайраларида ядроларнинг кучсиз бўялиши кўринишида Ki-67 маркерининг экспрессияланиш даражасини назорат гуруҳига нисбатан бирмунча пасайганлигини кўрсатди (1- ва 2-расмлар).



**1-расм. 21 кунлик назорат гуруҳи
МЛТнинг пўстлоқ моддаси.
Пролиферацияланувчи
хужайраларнинг Ki-67 га нисбатан
иммуногистокимёвий реакцияси: Ki-67
маркерининг кучли экспрессияси.
Кат.: 40x10**



**2-расм. 21 кунлик тажриба гуруҳи
МЛТнинг пўстлоқ моддаси.
Пролиферацияланувчи
хужайраларнинг Ki-67 га нисбатан
иммуногистокимёвий реакцияси: Ki-67
маркерининг кучсиз экспрессияси.
Кат.: 40x10**

Ҳар иккала гуруҳда МЛТ хужайраларининг пролифератив фаоллиги орасидаги фарқлар нишонланган хужайралар сони саналганда аниқ кўринди.

3 кунлик ҳайвонларда МЛТлари паренхимасида структур-функционал зоналарнинг шаклланмаганлиги сабабли, Ki-67 билан нишонланган хужайралар сони диффуз лимфоид тўқимада саналди ва қуйидаги натижалар олинди: тажриба гуруҳи МЛТ майдон бирлигидаги хужайраларнинг жойлашиш зичлиги - $1869 \pm 90,4$ (назоратда - $1941 \pm 87,6$), улар орасида Ki-67 билан нишонланган хужайралар сони $72,8 \pm 3,9$ ни ташкил этиб, пролиферация индекси - 3,9%га тенг бўлди ва у назорат гуруҳининг аналогик кўрсаткичларидан 1,3 марта камайди.

7 кунлик тажриба гуруҳи каламуш болаларида пўстлоқ моддаси ва мағиз тасмаларида хужайралар зичлиги ва Ki-67 билан нишонланган хужайралар сони камайганлиги аниқланди, ушбу зоналарда пролиферация индекси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 2 ва 1,8 марта пасайди. Нишонланган хужайралар лимфобласт, пролимфоцит, плазмобласт ва монобластлардан иборат бўлди.

Туғилгандан кейин 2 ҳафта ўтгач МЛТда турли структур-функционал зоналарни шаклланиши билан хужайраларнинг зичлиги ва пролиферация индекси зоналар бўйича алоҳида аниқланди.

Тадқиқотлар тажриба гуруҳи ҳайвонларида постнатал ривожланишнинг 14, 21 ва 30 кунларида МЛТнинг барча структур-функционал зоналарида хужайраларнинг жойлашиш зичлиги, Ki-67 экспрессияланган хужайралар сони ва пролиферация индекси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли камайганлигини кўрсатди. Хужайраларнинг пролифератив фаоллигини пасайиши постнатал ривожланишнинг 14-куни сезиларли намоён бўлди. Тажрибанинг ушбу муддатида тажриба гуруҳи каламушлари МЛТда

пролиферация индекси аъзонинг Т-га тобе зоналарида ишончли камайди ва ушбу кўрсаткич пўстлоқ платосида – 7,0% (назоратда 11,3%), паракортикал зонада 6,5% (назоратда 12,2%) ташкил этиб, ушбу муддатдаги назорат кўрсаткичларидан 35 – 45% камайди. В-га тобе зоналар (лимфоид фолликула, мағиз тасма)да пролиферация индекси пасайиш тенденциясига эга бўлди, лекин ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқланмади. Ушбу қонуният туғилгандан 21 кун ўтгандан кейин ҳам сақланиб қолди. Кичик дозали фипронил сурункали таъсир этган урғочи каламушлардан туғилган 30 кунлик тажриба гуруҳи ҳайвонлари МЛТнинг Т-га тобе зоналарида пролиферация индексининг паст кўрсаткичлари сақланиб қолди, аъзонинг қолган структур-функционал зоналарида ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳиникидан сезиларли фарқ қилмади.

Буларнинг барчаси, урғочи каламушларга пестицидларнинг ҳомиладорлик ва илк постнатал даврлардаги сурункали таъсири авлод МЛТда хужайралар пролиферациясининг сезиларли пасайтиришини кўрсатади.

Худди шундай, пестицидлар сурункали таъсир этган урғочи каламушлардан туғилган авлод МЛТда лимфоид хужайраларнинг ВcL-2 га нисбатан позитив реакциясини камайганлиги қайд этилди. Бунда айрим майда ва ўрта лимфоцитларда ВcL-2 нинг кучсиз экспрессияси «+» аниқланди.

Натижаларни миқдорий ҳисоблаш пестицид сурункали таъсир этган она каламушлардан туғилган авлод МЛТнинг барча структур-функционал зоналарида илк постнатал ривожланишнинг барча даврларида ВcL-2-позитив хужайралар экспрессиясининг назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан камайганлигини кўрсатди. Антиапоптотик ВcL-2 нинг энг паст кўрсаткичлари постнатал ривожланишнинг 14-21 суткаларида асосан аъзонинг Т-га тобе зоналарида кузатилди.

Шундай қилиб, она каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири улардан туғилган авлод МЛТнинг структур-функционал шаклланишига салбий таъсир кўрсатди. Иммуногистокимёвий текширувларда аъзонинг барча структур-функционал зоналари, айниқса, Т-га тобе зоналарида Кi-67 ва ВcL-2 билан нишонланган хужайралар сонининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли камайганлиги аниқланди. Фипронилнинг сурункали таъсири шароитида бўлган тажриба гуруҳи ҳайвонлари МЛТда Кi-67 маркери билан экспрессияланган лимфоид хужайралар сонининг камайиши уларда хужайраларнинг пролифератив фаоллигини пасайганлигидан, антиапоптотик ВcL-2 экспрессиясининг камайиши эса апоптоз жараёнининг кучайганлигидан далолат беради. Маълумки, хужайраларнинг пролиферацияси ва ўлими орасидаги мувозанат организмнинг ҳаёт фаолиятидаги асосий жараён ҳисобланади. Тажриба гуруҳи ҳайвонларида МЛТнинг илк постнатал морфогенезини бузилиши улардаги лимфоид хужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши оқибатидир.

ХУЛОСАЛАР

«Пестицидлар таъсири шароитида туғилган авлод лимфа тугунларининг постнатал ривожланиши» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Она организмига ҳомиладорлик ва лактация давларида фипронилнинг сурункали таъсири уларнинг фертилик қобилиятини пасайтиради ва туғилган авлоднинг илк постнатал даврда жисмоний ривожланишига салбий таъсир кўрсатади, бу туғилгандан сўнг дастлабки икки ҳафта давомида нобуд бўлган каламуш болалари сонининг ортиши, динамикада тана вазнини йиғишнинг секинлашиши, кранио-каудал ўлчамларининг кичрайиши ва физиологик етуклик белгиларининг шаклланиш жараёнларини кечикиши билан ифодаланади.

2. Она организмига ҳомиладорлик ва лактация давларида кичик дозали фипронилнинг сурункали таъсири авлодда МЛТнинг структур-функционал зоналарини илк постнатал ривожланиши ва шаклланиши суръатларини сезиларли даражада пасайтиради, аъзонинг Т-га тобе зоналарини гипотрофияси ва гипоплазиясига олиб келади.

3. Урғочи каламушларга фипронилнинг сурункали таъсири авлод МЛТда ҳужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасида номутаносибликнинг юзага келишини таъминлайди, бу ишончли даражада ҳужайралар ўлимининг ошиши ва бир вақтнинг ўзида пролиферация индекси кўрсаткичларининг пасайиши билан ифодаланади;

4. Она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида авлод мезентериал лимфа тугунларида лимфоид ҳужайраларнинг пролифератив фаоллигини пасайиши ва апоптоз жараёнининг кучайиши аъзода структур-функционал зоналарнинг шаклланиш суръатини сусайиши механизмларидан бири бўлиб, илк постнатал даврда ривожланадиган иккиламчи иммунтанқислигининг морфологик асоси ҳисобланади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

УТЕПОВА НИГОРА БУРХОНОВНА

**ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
ПОТОМСТВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ**

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 № B2022.2.PhD/Tib2640.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Азизова Феруза Хусановна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Орипов Фирдавс Суръатович доктор медицинских наук, доцент Хамракулова Мукадасхон Аскарровна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-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. В мире основную часть загрязнителей окружающей среды составляют пестициды, без их использования невозможно дальнейшее развитие сельского хозяйства. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ежегодно наблюдается почти три миллиона случаев отравления пестицидами...». Ежегодно от него умирает 220 000 человек по всему миру. Появляется все больше данных о том, что рак, аллергии, неврологические расстройства и репродуктивные расстройства связаны с воздействием пестицидов. В настоящее время в нашей республике применяется более 250 пестицидов нового поколения. Несмотря на низкую токсичность этих пестицидов, их широкое применение в сельском хозяйстве повышает риск загрязнения воды, воздуха и пищевых продуктов даже в небольших количествах. Это создает риск длительного воздействия малых доз пестицидов на население. Хроническое воздействие на организм окружающей среды, загрязненной токсическими веществами, вызывает изменения практически во всех органах и системах. Наиболее чувствительны к действию экотоксических факторов, в том числе пестицидов, печень, нервная, иммунная и эндокринная системы. Иммунотоксичность пестицидов часто проявляется иммунодефицитом, что приводит к развитию различных тяжелых инфекций и злокачественных опухолей. Поэтому изучение механизмов воздействия современных пестицидов на иммунную и эндокринную системы является одной из важных задач современной медицины.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по достижению эффективности мер, направленных на улучшение профилактики негативных осложнений, наблюдаемых у потомства в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери. В связи с этим особое научное и практическое значение приобретают научные исследования, направленные на обоснование особенностей механизма биологического действия пестицидов, определение механизма их иммунотоксичности, разработку комплекса мер по предупреждению вредного воздействия пестицидов на постнатальное развитие потомства и снижению их осложнений.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие системы здравоохранения, адаптацию медицинской сферы к требованиям мировых стандартов, включая профилактику и раннее выявление осложнений, возникающих вследствие токсического действия пестицидов. 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 практичности и качества оказываемых медицинских и социально-медицинских услуг населению, реформирование сферы здравоохранения с целью формирования здорового образа жизни среди населения...», «...совершенствование системы высокотехнологичной медицинской помощи детям и женщинам

репродуктивного возраста и беременным женщинам...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе, по отравлениям современными пестицидами, выявления факторов риска беременности и родов в данной ситуации, выявления механизмов воздействия пестицидов на иммунную систему потомства через организм матери и тем самым разработке методов предотвращения негативных осложнений, раннюю диагностику и эффективное лечение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы» от 28 января 2022 года, № ПФ-5590 от «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года, №ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» от 25 апреля 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной 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. Имеется множество научно-исследовательских работ ученых ближнего (Яглова Н.В., Яглов В.В., 2012) и дальнего (Pine MD et al., 2008; Mnif W. et al., 2011; Gore AC et al., 2015) зарубежья, посвященных решению глобальной проблемы, связанной с негативным воздействием пестицидов. В этих работах приводятся доказательства того, что ряд пиретроидных пестицидов обладают антиандрогенным действием, влияющим на гормональный контроль репродуктивной системы, а также значение воздействия пестицидов в пренатальном и раннем постнатальном периоде в развитии ряда заболеваний, в том числе ожирения, атеросклероза, гипертонии, ишемических заболеваний и злокачественных опухолей. Показано, что негативные последствия связаны, прежде всего, с эндокринразрушающим и иммунотоксическим действием пестицидов. Изучение влияния распространенных современных пестицидов на органы иммунной системы позволяет получить новую информацию о патогенезе ряда заболеваний, вызванных их действием во внутриутробном и в раннем постнатальном периоде развития. К сожалению, эта проблема, имеющая несомненную научную и практическую значимость, до сих пор не решена.

В Узбекистане ряд ученых (Тухтаев К.Р., 2012, 2014; Тухтаев Н.К., Зокирова Н.Б., 2019) проводят исследования по изучению

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

иммунотоксического и эндокринразрушающего действий современных пестицидов. Исследования П.И.Ташходжаева (1993), Т.И.Искандарова (1990, 2002), Г.Т.Искандаровой (1998) и М.А.Хамрокуловой (2016) показывают токсикологические и биохимические эффекты, наблюдаемые при остром и хроническом отравлении пиретроидными пестицидами. Следует отметить, что большинство исследований, посвященных выяснению механизмов действия современных пестицидов на иммунную и эндокринную системы проведено на взрослых организмах. При этом именно плодный и ранний постнатальный периоды считаются наиболее опасными периодами, в которых очень высока возможность развития отдаленных тяжелых осложнений вследствие воздействия пестицидов у будущего поколения.

В современных отечественных и зарубежных источниках литературы отмечается неопределенность, противоречивость и недостаточная изученность информации, направленной на комплексную оценку морфофункциональных особенностей развития органов иммуногенеза в ранний постнатальный период развития у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов, что и определяет высокую актуальность исследований в этом направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №005.01.1500216 в рамках темы «Функционально-метаболические и структурные характеристики показателей жизнедеятельности организма в постнатальном развитии органов иммунной и пищеварительной системы при различных экспериментальных патологиях» (2018-2022 гг.).

Цель исследования – определить структурно-функциональные особенности мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) в первом постнатальном периоде у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери.

Задачи исследования:

оценка характеристик фертильности самок крыс и показателей физиологической зрелости потомства, рожденного от них в условиях хронического воздействия фипронила;

определить морфологические особенности МЛУ в период раннего постнатального онтогенеза у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери;

оценка морфометрических показателей МЛУ в период раннего постнатального онтогенеза у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери;

оценка пролиферативной активности и уровня апоптоза клеток МЛУ родившегося поколения в условиях хронического воздействия фипронила в организме матери иммуногистохимическим методом.

Объектом исследования взяты 60 белых беспородистых, половозрелых, ранее нерожавших крыс-самок массой тела 160-180г и рожденные от них 473 крысят.

Предмет исследования составили материалы комплексной оценки физиологических показателей потомства в раннем постнатальном периоде

развития и структурно-функциональных особенностей МЛУ под воздействием фипронила через организм матери.

Методы исследования. В исследовании для комплексной оценки структурных особенностей постнатального развития МЛУ у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери использованы световая микроскопия, морфометрические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что хроническое введение фипронила в малых дозах снижает фертильные способности самок крыс и оказывает негативное влияние на физиологическое развитие рожденного от них потомства в раннем периоде постнатального развития;

доказано, что хроническое воздействие фипронила в период беременности и лактации у самок крыс существенно снижает темпы раннего постнатального развития и формирования структурно-функциональных зон мезентериальных лимфатических узлов потомства;

установлено, что в результате хронического воздействия фипронила на самок крыс развивающийся дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток в мезентериальных лимфатических узлах потомства приводит к гипотрофии и гипоплазии тимусзависимых зон органа;

доказано, что в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери снижение пролиферативной активности и повышение уровня апоптоза иммунокомпетентных клеток в мезентериальных лимфатических узлах потомства являются морфологической основой вторичного иммунодефицита, развивающегося в ранний постнатальный период жизни.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в условиях иммунотоксического действия фипронила через организм матери нарушение постнатального морфогенеза МЛУ может быть основной причиной вторичного иммунодефицита у новорожденных и детей раннего возраста;

определение структурно-функциональных механизмов постнатальных нарушений роста и формирования МЛУ потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила через организм матери, является основой профилактики возможных осложнений и разработки эффективных методов патогенетического лечения.

Достоверность результатов исследований подтверждена применением в работе теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, современностью использованных методов, спецификой комплексной оценки структурных особенностей постнатального развития МЛУ у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери на основе взаимодополняющих методов световой микроскопии, морфометрических, иммуногистохимических и статистических методов исследований, сопоставлением результатов с зарубежным и отечественным опытом, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в раскрытии

структурно-функциональных механизмов негативного влияния малых доз фипронила во внутриутробном и раннем постнатальном периодах развития на формирование МЛУ потомства.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что на основе выявленных нарушений структурно-функциональных механизмов постнатального роста и становления МЛУ потомства в условиях хронического воздействия фипронила разработаны патогенетические способы предупреждения и лечения вторичных иммунодефицитов у детей.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению структурно-функциональных особенностей МЛУ в первом постнатальном периоде у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери:

первая научная новизна: предложения по доказанию того, что хроническое введение фипронила в малых дозах снижает фертильные способности самок крыс и оказывает негативное влияние на физиологическое развитие рожденного от них потомства в раннем периоде постнатального развития включено в содержание методической рекомендации «Оценка токсического воздействия внутриутробного воздействия пиретроидных пестицидов на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии № 05-23/43 от 16 июня 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по «Лаборатории морфологических исследований» Центра «Стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Ташкентского государственного стоматологического института № 221/АФ от 17.06.2023 года, а также по научно-исследовательской лаборатории при кафедре медицинской и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики Ташкентского педиатрического медицинского института №261 от 19.06.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №03/56 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* результаты настоящего исследования, выявляющие морфологические механизмы негативного влияния фипронила на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов, создают теоретическую основу для разработки эффективных методов профилактики и коррекции вторичной иммунной недостаточности, которая может развиваться у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление иммунных нарушений, развивающихся у потомства в результате хронического воздействия пестицида фипронила через организм матери, позволяет сэкономить затраты на диагностику и лечение иммунодефицита у детей;

вторая научная новизна: предложения по доказанию того, что хроническое воздействие фипронила в период беременности и лактации у самок крыс существенно снижает темпы раннего постнатального развития и формирования структурно-функциональных зон мезентериальных лимфатических узлов потомства включено в содержание методической рекомендации «Оценка токсического воздействия внутриутробного воздействия пиретроидных пестицидов на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии № 05-23/43 от 16 июня 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по

«Лаборатории морфологических исследований» Центра «Стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Ташкентского государственного стоматологического института № 221/АФ от 17.06.2023 года, а также по научно-исследовательской лаборатории при кафедре медицинской и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики Ташкентского педиатрического медицинского института №261 от 19.06.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №03/56 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* результаты настоящего исследования, выявляющие морфологические механизмы негативного влияния фипронила на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов, создают теоретическую основу для разработки эффективных методов профилактики и коррекции возможной вторичной иммунной недостаточности у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление иммунных нарушений, развивающихся у потомства в результате хронического воздействия пестицида фипронила через организм матери, позволяет сэкономить затраты на диагностику и лечение иммунодефицита у детей;

третья научная новизна: предложения по установлению того, что в результате хронического воздействия фипронила на самок крыс развивающийся дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток в мезентериальных лимфатических узлах потомства приводит к гипотрофии и гипоплазии тимусзависимых зон органа включено в содержание методической рекомендации «Оценка токсического воздействия внутриутробного воздействия пиретроидных пестицидов на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии № 05-23/43 от 16 июня 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по «Лаборатории морфологических исследований» Центра «Стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Ташкентского государственного стоматологического института № 221/АФ от 17.06.2023 года, а также по научно-исследовательской лаборатории при кафедре медицинской и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики Ташкентского педиатрического медицинского института №261 от 19.06.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №03/56 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* результаты настоящего исследования, выявляющие морфологические механизмы негативного влияния фипронила на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов, создают теоретическую основу для разработки эффективных методов профилактики и коррекции возможной вторичной иммунной недостаточности у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление иммунных нарушений, развивающихся у потомства в результате хронического воздействия пестицида фипронила через организм матери, позволяет проводить диагностику и лечение иммунодефицита у детей;

четвертая научная новизна: предположения по доказанию того, что в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери снижение пролиферативной активности и повышение уровня апоптоза иммунокомпетентных клеток в мезентериальных лимфатических узлах потомства являются морфологической основой вторичного иммунодефицита, развивающегося в ранний постнатальный период жизни включено в

содержание методической рекомендации «Оценка токсического воздействия внутриутробного воздействия пиретроидных пестицидов на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии № 05-23/43 от 16 июня 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по «Лаборатории морфологических исследований» Центра «Стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Ташкентского государственного стоматологического института № 221/АФ от 17.06.2023 года, а также по научно-исследовательской лаборатории при кафедре медицинской и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики Ташкентского педиатрического медицинского института №261 от 19.06.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №03/56 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* результаты настоящего исследования, выявляющие морфологические механизмы негативного влияния фипронила на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов, создают теоретическую основу для разработки эффективных методов профилактики и коррекции возможной вторичной иммунной недостаточности у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление иммунных нарушений, развивающихся у потомства в результате хронического воздействия пестицида фипронила через организм матери, позволяет сэкономить затраты на диагностику и лечение иммунодефицита у детей.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 14 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 2 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость темы диссертации, описываются цель и задачи, объект и предмет исследования, представлена его совместимость с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, представлены опубликованные работы и сведения о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о постнатальном развитии и морфофункциональных особенностях иммунной системы в условиях хронического воздействия пестицидов»** приведены современные представления о постнатальном развитии и структурно-функциональных особенностях лимфатических узлов, результаты анализа данных мировой литературы об иммунотоксическом действии на

организм загрязнителей окружающей среды. В результате анализа было показано, что большинство исследований механизмов и осложнений «иммунотоксического» действия современных пестицидов проведено на половозрелых или взрослых животных. В то же время в реальной жизни организм, в том числе беременных женщин и детей раннего возраста, часто подвергается воздействию малых доз пестицидов и их метаболитов. В то же время беременность и ранний послеродовой период являются наиболее опасными периодами жизни для развития тяжелых осложнений воздействия пестицидов. До настоящего времени не до конца установлено иммунотоксическое действие современных пестицидов на плод и ребенка через организм матери, и оправдана необходимость продолжения научных исследований по поиску решения этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методика изучения иммунотоксического действия фипронила»** приведены сведения об экспериментальном материале и проведенных исследованиях, а также сведения об основных микроскопических, морфометрических, иммуногистохимических и статистических методах исследования.

Эксперименты проведены на 60 половозрелых, небеременных, нерожавших белых крысах-самках массой 160-180 г и рожденных от них всего 473 (контрольная группа - 285, опытная группа - 188) крысят. Самок крыс содержали в условиях стандартного лабораторного рациона. После исключения соматических и инфекционных заболеваний все самки крыс были разделены на две группы .

Крысам первой группы (опытная группа, 30 особей) ежедневно перорально вводили фипронил (ФПН), смешанный с физиологическим раствором, в дозе 0,97 мг/кг, что соответствует 1/100 ЛД₅₀ препарата. Суспензионный концентрат фипронила (ФПН) 2,5% (торговое название Tripguard) получен от СП «Астрахим-Ташкент». Действующее вещество препарата – фипронил, относящийся к группе фенилпиразолов. Согласно СанПиН 0009-21 «Гигиеническим нормам содержания пестицидов в окружающей среде и пищевых продуктах» Республики Узбекистан он относится к 3-й группе опасности по показателям острой желудочно-кишечной токсичности.

Второй группе крыс (контрольная группа, 30 особей) вводили равное количество стерильного физиологического раствора и наблюдали за обеими группами крыс. ФПН вводили до конца эксперимента, то есть у крыс опытной группы периоды оплодотворения, беременности и лактации проходили в условиях хронического воздействия ФПН. К 31 дню эксперимента самок крыс обеих групп спаривали со здоровыми крысами-самцами для осеменения. Наступление беременности контролировали по обнаружению сперматозоидов в вагинальных мазках самок крыс. После наступления беременности самок крыс отделяли от самцов и помещали в отдельные клетки для дальнейших исследований. Следует отметить, что 3 самки крыс были исключены из эксперимента по причинам, не связанным с хроническим воздействием пестицидов.

Оценивалось влияние фипронила на репродуктивные свойства самок крыс, физиологическое развитие крысят в период раннего постнатального онтогенеза (отделение ушной раковины, покрытие шерстью, открытие глаз,

появление резцовых зубов, опущение яичек в мошонку, динамика прироста массы тела).

Постнатальное развитие МЛУ изучали у потомков обеих групп на 3, 7, 14, 21 и 30 сутки после рождения. Содержание и усыпление всех экспериментальных животных осуществлялось в соответствии с требованиями, установленными разрешением Комитета по этике Республики Узбекистан.

В исследовании использовались методы световой микроскопии, морфометрии, иммуногистохимии и статистического анализа.

Крысы опытной и контрольной групп подвергались эвтаназии утром, натощак, под легким эфирным наркозом на 3, 7, 14, 21 и 30 сутки после рождения. Для морфологического исследования МЛУ препарировали и фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина или жидкости Буэна, затем обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. После депарафинизации срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали морфологическими и морфометрическими методами.

Для проведения морфометрических исследований использовалась морфометрическая компьютерная программа NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image).

Абсолютную (мкм²) и относительную (%) площади общей площади МЛТ и различных структурно-функциональных зон (капсулы, коркового и мозгового вещества, паракортикальной зоны, синусов, мозговые тяжи) определяли в парафиновых срезах толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилин-эозином. Кроме того, подсчитывали количество лимфоидных фолликулов, их абсолютную и относительную площади в срезах, прошедших через ворота МЛУ.

Иммуногистохимический метод использовали для оценки степени пролиферации и апоптоза клеток МЛУ. Маркерные субстраты пролиферирующих клеток относительно Ki-67 определяли с использованием моноклональных кроличьих антител, а статус апоптоза относительно Bcl-2 определяли с использованием моноклональных кроличьих антител. Пролиферирующие и апоптотические клетки в парафиновых срезах МЛУ выявляли с помощью автоматического иммуногистостейнера Ventana XT. Срезы окрашивали гематоксилином. Продукты реакции с маркерами в клетках обнаруживались в виде темно-коричневых структур. Уровень экспрессии оценивали по интенсивности окрашивания соответствующих структур в иммунокомпетентных клетках МЛУ. При этом реакции представлены знаками: слабая выраженность - «+», средняя выраженность - «++», сильная выраженность - «+++», отсутствие реакции - «-».

Индекс пролиферации и антиапоптотический индекс определяли путем подсчета количества Ki-67 и Bcl-2-позитивных клеток соответственно на 100 клеток в структурно-функциональных зонах МЛУ в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении под световым микроскопом и значения выражались в процентах.

Все числовые данные были обработаны с использованием вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводили с использованием статистического пакета программного обеспечения Windows. Все значения

были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическую разницу между контрольной и экспериментальной группами сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Влияние хронических низких доз фипронила на фертильность самок крыс и физическое развитие потомства в раннем постнатальном периоде»** представлены данные об изменении показателей фертильности самок крыс и физического развития рожденного потомства в результате хронического воздействия фипронила.

В нашем исследовании было обнаружено, что хроническое введение малых доз фипронила самкам крыс отрицательно влияет на их фертильность. Анализ вагинальных мазков показал, что средняя продолжительность эстрального цикла у крыс контрольной группы составила 4,6 дня, тогда как у 66% подопытных крыс этот показатель составил - 6,1 дня, у 22% - 7,5 дня, у 12% - 11,6 дней. Это свидетельствует о нарушении полового цикла практически у всех самок крыс опытной группы.

После того как крысы опытной группы подвергались воздействию малых доз фипронила в течение 30 дней, на 31-й день эксперимента их спаривали со здоровыми крысами-самцами и наблюдали беременность. По результатам наблюдения у 1 (3,3%) крысы за весь эксперимент беременность не развилась, наступление беременности у 60% самок составило в среднем 3-7 дней по сравнению с контрольной группой, а срок беременности удлинён на 23-26 дней. Всего от крыс экспериментальной группы родилось 188 крысят.

Результаты наблюдения за крысами контрольной группы были следующими: после спаривания со здоровыми крысами-самцами у всех наступала беременность в течение 1-5 дней, продолжавшаяся в среднем 21-23 дня. Общее количество крысят, родившихся от этих крыс, составило - 285. Результаты нашего эксперимента показали снижение количества новорожденных крысят в помёте у опытной группы. Если в контрольной группе среднее количество детёнышей, рожденных от одной самки, составило 9,2, то в опытной группе этот показатель был равен 6,7, что снизилось на 27,2%.

Постнатальная смертность, наблюдаемая в течение 14 дней после рождения, составила в контрольной группе 2,5% (7 случаев), в экспериментальной группе - 6,3% (12 случаев). Анализ родившихся крысят по полу показал незначительное снижение доли самцов крыс в опытной группе, тогда как соотношение самок и самцов крыс, родившихся в контрольной и опытной группах, составило 53,2:46,8 и 59,6:40,4 соответственно. В период раннего постнатального онтогенеза физическое развитие крысят оценивали по таким показателям, как отлипание ушных раковин, покрытие тела шерстью, прорезывание резцов, открытие глаз и опущение яичек в мошонку.

В результате наблюдения за процессами физического развития опытной группы крысят в динамике постнатального онтогенеза установлено, что такие показатели, как отлипание ушной раковины, прорезывание резцов, открытие глаз, опущение яичек в мошонку практически соответствовало физиологическим нормам и достоверно не отличалось от показателей контрольной группы, тогда как покрытие тела первичной шерстью

задерживалось на 1,1 суток, но к 21 дню постнатального развития покрытие тела шерстью крыс контрольной и опытной групп не отличалось друг от друга.

Известно, что снижение динамики прироста массы животного в период раннего постнатального периода является одним из признаков физиологической незрелости. В ходе исследования было отмечено, что динамика прироста массы тела в постнатальном периоде развития животных опытной группы отставала от показателей крыс контрольной группы: так если в течение первых 2 недель (1-14 дней) после рождения у крыс контрольной группы ежедневный прирост массы тела составила $1,06 \pm 0,053$ г, то у потомства, рожденного от самок крыс опытной группы этот показатель был равен - $0,5 \pm 0,025$ г; ежедневный прирост массы тела через 15-30 дней после рождения в контрольной и опытной группах составил соответственно - $1,4 \pm 0,07$ г и $1,1 \pm 0,05$ г.

Таким образом, в период раннего постнатального развития наблюдалось значительное снижение суточного прироста массы тела крысят в опытной группе по сравнению с потомством, полученным от здоровых самок крыс.

Также была изучена динамика изменения кранио-каудальных размеров тела крысят и установлено, что эти показатели у крысят, рожденных от самок, хронически подвергавшихся воздействию фипронила достоверно отличались от животных контрольной группы.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что хроническое воздействие малых доз фипронила на самок крыс снижает их фертильность, отрицательно влияет на физическое развитие потомства в раннем постнатальном периоде. Это выражается увеличением количества крысят, погибших в течение 2 недель после рождения, замедлением прироста массы тела, меньшими значениями длины тела во все сроки раннего постнатального развития, некоторой задержкой формирования признаков физиологической зрелости у крыс опытной группы.

В четвертой главе диссертации **«Постнатальный морфогенез мезентериальных лимфатических узлов у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила на самок крыс»** представлены морфологические и морфометрические характеристики МЛУ крысят контрольной и опытной групп в динамике раннего постнатального развития. Морфологические исследования показали, что структура МЛУ 3-суточных крысят контрольной и опытной групп существенно не различалась. В обеих группах МЛУ снаружи окружены тонкой соединительнотканной капсулой, паренхима состоит из диффузной лимфоидной ткани, структурно-функциональные зоны еще не определяются. В результате морфометрических исследований установлено, что площадь диффузной лимфоидной ткани МЛУ у животных опытной группы была меньше, а площадь краевого синуса - несколько больше, однако эти показатели достоверно не отличались от аналогичных показателей контроля.

У 7-суточных крысят опытной группы, как и в контрольной в паренхиме МЛУ дифференцировались корковое и мозговое вещества. Однако, если у крыс контрольной группы по периферии коркового вещества МЛУ были выявлены окрашенные сильно базофильно участки плотного расположения лимфоидных клеток, то в опытной группе корковое вещество МЛУ было представлено диффузной лимфоидной тканью с равномерным

распределением лимфоидных клеток. В обеих группах мозговое вещество представлено из формирующихся мозговых тяжей и синусов. В строме мозговых синусов, состоящих из сети ретикулярных клеток и ретикулярных волокон, расположены в основном клетки лимфоидного ряда, макрофаги, отдельные дифференцирующиеся плазматические клетки. Стенку мозговых синусов образуют ретикулоэндотелиальные клетки, в их просвете обнаруживаются клетки лимфоцитопоза.

Морфометрически, у опытной группы крыс, в этот срок исследования выявлено снижение общей площади МЛУ на 10,4% по сравнению с контролем. При этом, отмечено снижение абсолютной площади коркового и мозгового веществ в 1,2 и 1,1 раза соответственно, наоборот увеличение площади мозговых синусов в 1,1 раза, а площадь капсулы практически не изменился.

На 14 сутки после рождения МЛУ опытных животных имеет овальную или бобовидную форму, а ее структура аналогична структуре МЛУ контрольной группы того же возраста. Снаружи окружены соединительнотканной капсулой, строма состоит из ретикулярной ткани, образованной ретикулярными клетками и ретикулярными волокнами, паренхима представлена корковым и мозговым веществами и паракортикальной зоной. На периферии коркового вещества выявлялись темно базофильные образования, состоящие из плотных скоплений лимфоидных клеток, это – формирующиеся лимфоидные фолликулы. Следует отметить, что в этот срок исследования в корковом веществе МЛУ лимфоидные фолликулы были уже сформированы.

Результаты морфометрических исследований показали, что у 14 суточных опытных крыс общая площадь МЛУ снижалась на 10%, доля коркового и мозгового веществ на 11% и 5,3% соответственно, но это уменьшение было недостоверным. Вместе с тем, наблюдалось достоверное снижение в 1,5 раза площади паракортикальной зоны узла (таблица 1).

Таблица 1

Показатели абсолютных и относительных площадей структурно-функциональных зон МЛУ 14-дневных крысят ((M ± m) × 10³ мкм², %)

Группа	Корковое вещество		Мозговое вещество		Паракортикальная зона	Капсула	
	Фолликул	Корковое плато	Мозговой тяж	Мозговой синус			
Контрольная	абс.	10,5±0,53	47,0±2,35	40,6±2,03	30,8±1,54	15,9±0,80	5,0±0,29
	%	7,0%	31,4%	27,1%	20,6%	10,6%	3,3%
Опытная	абс.	51,3±2,56		36,2±1,81	31,4±1,57	10,3±0,51	6,2±0,31
	%	37,8%		26,7%	23,3%	7,6%	4,6%
P		>0,05		>0,05	>0,05	<0,001	<0,05

Примечание: различия достоверны по сравнению с показателями 14 суточных контрольных крыс, P<0,05.

На 21 сутки после рождения в периферической части коры МЛУ обнаруживались лимфоидные фолликулы округлой или овальной формы. Фолликулы окрашены темно базофильно и содержали кроме клеток микроокружения малые и средние лимфоциты, макрофаги, распределенные равномерно по всей фолликуле. По строению это – первичные фолликулы без герминативного центра. У опытных животных в этот срок исследования в отличие от контрольных крысят в МЛУ вторичные фолликулы отсутствовали.

По данным морфометрических исследований у 21 суточных крысят опытной группы общая площадь МЛУ составляла 1,38 мм², что в 1,2 раза снижалась от аналогичных показателей контроля, также отмечалось недостоверное снижение площадей фолликулов в 1,2, мозговых тяжей в 1,1 раза и достоверное снижение площадей паракортикальной зоны и коркового плато в 1,5 и 1,4 раза соответственно, наоборот отмечалось недостоверное увеличение площадей мозговых синусов и капсулы.

В опытной группе крысят соотношение Т- и В-зависимых зон МЛУ составил 32,8:38,6 (в контрольной группе - 39,8:37,4), что свидетельствует об уменьшении доли Т-зависимой зоны по сравнению с показателями контроля.

На 30 сутки после рождения морфология МЛУ у опытной группы крысят практически не отличалась от таковой группы сравнения, выявлено, что в МЛУ все структурно-функциональные зоны, характерные для крыс контрольной группы того же возраста, полностью сформированы.

Морфометрические исследования показали, что показатели общей площади МЛУ были в 1,1 раза меньше, чем у животных контрольной группы. Показатели относительных площадей фолликулов и мозговых тяжей узла достоверно не отличались от показателей контрольной группы, вместе с тем, абсолютные и относительные площади коркового плато и паракортикальной зоны, являющихся Т-зависимыми зонами, остались несколько ниже по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, хроническое воздействие малых доз фипронила на самок крыс вызывало снижение темпов формирования структурно-функциональных зон и морфологические изменения в МЛУ потомства, которые выражались гипотрофией и гипоплазией, особенно, Т-зависимых зон органа, запаздыванием формированием лимфоидных фолликулов.

В пятой главе диссертации **«Иммуногистохимическая характеристика мезентериальных лимфатических узлов потомства, рожденного в условиях хронического воздействия фипронила на самок крыс»** приведены особенности пролиферативной активности и апоптоза лимфоидных клеток, расположенных в разных структурно-функциональных зонах МЛУ контрольной и опытной групп крысят в динамике раннего постнатального развития.

Выше было указано, что в результате хронического воздействия фипронила на самок крыс нарушаются темпы становления структурно-функциональных зон, развивается гипотрофия и гипоплазия Т-зависимых зон МЛУ их потомства. Возникает вопрос – что лежит в механизме этих

нарушений, сохраняется ли при этом равновесие между процессами пролиферации и апоптоза?

Оптимальное количество клеток и определенное соотношение их различных популяций обеспечивается балансом между процессами пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза. При этом важен баланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток.

Для более углубленного понимания механизмов нарушений морфогенеза МЛУ, гипотрофии и гипоплазии Т-зависимых зон органа с помощью иммуногистохимического метода мы изучали состояние пролиферативной активности и апоптоза клеток во всех структурно-функциональных зонах органа. Пролиферативную активность и состояние апоптоза лимфоидных клеток оценивали с помощью маркеров Ki-67 и Bcl-2 соответственно.

Результаты исследования показали, некоторое снижение экспрессии маркера Ki-67 в ядрах лимфоидных клеток МЛУ потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов (Рис. 1 и 2).

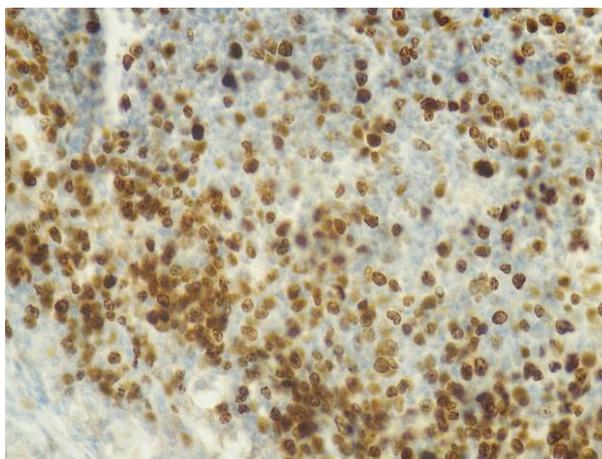


Рис.1. Кортик МЛУ 21 суточной контрольной крысы. Иммуногистохимическая реакция пролиферирующих клеток на Ki-67: сильная экспрессия маркера Ki-67. Ув.: 40x10

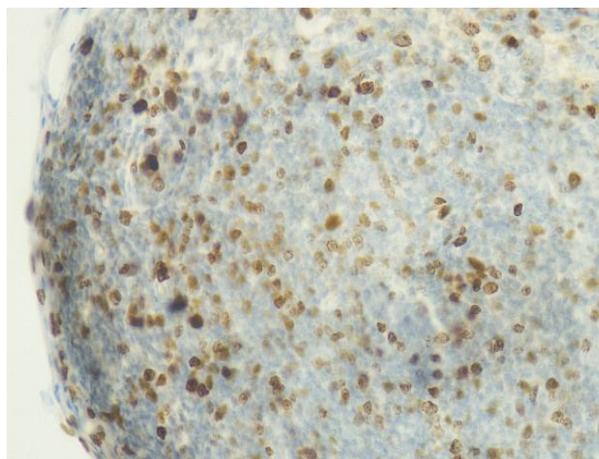


Рис. 2. Кортик МЛУ 21 суточной опытной крысы. Иммуногистохимическая реакция пролиферирующих клеток на Ki-67: слабая экспрессия маркера Ki-67. Ув.: 40x10

Различия в пролиферативной активности клеток МЛУ в обеих группах сравнения четко выявлялись при подсчете количества Ki-67 меченых клеток.

Поскольку у 3 суточных крысят в паренхиме МЛУ структурно-функциональные зоны ещё не сформированы, подсчет количества Ki-67 меченых клеток производили в диффузной лимфоидной ткани и получили следующие результаты: при плотности клеток $1869 \pm 90,4$ (при контроле - $1941 \pm 87,6$) на единицу площади МЛУ, мечеными из них оказались - $72,8 \pm 3,9$. При этом, индекс пролиферации составил 3,9%, т.е. был в 1,3 раза меньше, чем аналогичные показатели контроля.

Через 7 суток после рождения у опытной группы крыс отмечалось уменьшение плотности и числа Ki-67 меченых клеток как в корковом веществе, так и в мозговых тяжах, в этих зонах индекс пролиферации соответственно в 2 и 1,8 раза был меньше, чем показатели контроля. Мечеными оказались лимфобласты, пролимфоциты, плазмобласты и монобласты.

Через 2 недели после рождения с формированием различных структурно-функциональных зон в МЛУ плотность клеток и индекс пролиферации подсчитывали по структурно-функциональным зонам отдельно.

Исследования показали, что у животных опытной группы на 14, 21 и 30-е сутки постнатального развития плотность клеток во всех структурно-функциональных зонах МЛУ, количество клеток, экспрессирующих Ki-67 и индекс пролиферации были достоверно снижены по сравнению с показателями контрольной группы. Наиболее выраженное снижение пролиферативной активности клеток наблюдалось на 14 сутки постнатальной жизни. В этот период эксперимента индекс пролиферации в МЛУ крыс опытной группы достоверно снижался в Т-зависимых зонах органа и этот показатель составил в корковом плато - 7,0% (в контроле 11,3%), в паракортикальной зоне - 6,5% (12,2% в контроле), в этих зонах индекс пролиферации на 35 – 45% был ниже показателей контроля. В В-зависимых зонах органа индекс пролиферации имел тенденцию к недостоверному снижению. Эта закономерность сохранялась и через 21 день эксперимента.

Через 30 дней опытов у крысят, рожденных в условиях хронического воздействия малых доз фипронила в Т-зависимых зонах МЛУ низкие показатели индекса пролиферации сохранились, а в остальных структурно-функциональных зонах существенно не отличались от показателей контроля.

Все это показывает, что хроническое воздействие фипронила на организм самок во время беременности и лактации значительно снижает пролиферацию клеток МЛУ потомства.

Аналогичным образом, установлено снижение позитивной реакции лимфоидных клеток МЛУ на антиапоптотический маркер Bcl-2 у крысят, рожденных в условиях хронического воздействия фипронила на организм матери. При этом, в отдельных малых и средних лимфоцитах выявлено слабая экспрессия «+» маркера Bcl-2.

Количественный подсчет Bcl-2-экспрессированных клеток показал, что у крысят, рожденных в условиях хронического воздействия пестицида в МЛУ во всех периодах постнатального развития отмечалось снижение числа Bcl-2-меченых клеток по сравнению с аналогичными показателями контроля. Наиболее низкие показатели антиапоптотического маркера Bcl-2 выявлены на 14-21 сутки постнатального развития, в основном, в Т-зависимых зонах органа.

Таким образом, хроническое воздействие фипронила на самок крыс отрицательно сказалось на структурно-функциональном формировании МЛУ рожденного от них потомства. При иммуногистохимическом исследовании

установлено достоверное снижение по сравнению с контролем числа Ki-67 и VcL-2 меченых клеток во всех структурных компонентах, особенно в Т-зависимых зонах органа. Снижение числа Ki-67 меченых лимфоидных клеток МЛУ у крысят опытной группы свидетельствует о снижении их пролиферативной активности, а уменьшение экспрессии антиапоптотического маркера VcL-2 – об усилении процесса апоптоза. Известно, что баланс между пролиферацией и гибелью клеток является основным процессом в жизнедеятельности организма. Нарушение раннего постнатального морфогенеза МЛУ у животных опытной группы является следствием дисбаланса между процессами пролиферации и апоптоза лимфоидных клеток.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему **«Постнатальное становление лимфатических узлов потомства в условиях воздействия пестицидов»** сформулированы следующие выводы:

1. Хроническое воздействие малых доз фипронила на организм матери в период беременности и лактации снижает их фертильность и оказывает негативное влияние на физическое развитие их потомства в ранний период постнатальной жизни, выражающееся в увеличении числа крысят, погибших в первые две недели после рождения, замедлении прироста массы тела, уменьшении кранио-каудальных размеров и задержке формирования признаков физиологической зрелости.

2. Хроническое воздействие малых доз фипронила на организм матери в период беременности и лактации существенно снижает темпы постнатального развития и формирования структурно-функциональных зон МЛУ у потомства, приводит к гипотрофии и гипоплазии клеток Т-зависимых зон органа.

3. Хроническое воздействие фипронила на самок крыс обуславливает возникновение дисбаланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток МЛУ потомства, что выражается достоверным увеличением гибели клеток и одновременным снижением индекса их пролиферации.

4. Снижение пролиферативной активности и усиление апоптоза лимфоидных клеток в МЛУ потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов является одной из механизмов замедления темпов формирования структурно-функциональных зон органа и морфологической основой развития вторичных иммунодефицитов в раннем постнатальном периоде жизни.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

UTEPOVA NIGORA BURKHANOVNA

**POSTNATAL FORMATION OF OFFSPRING LYMPH NODES UNDER
PESTICIDES EXPOSURE**

14.00.02 – Morfology

ABSTRACT

of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences

TASHKENT - 2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.PhD/Tib2640.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page at the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific leader:	Azizova Feruza Khusanovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Official opponents:	Oripov Firdavs Suratovich Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Hamrakulova Muqaddashon Askarovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Ahmed Yassawi University (Republic of Kazakhstan)

The defense of the dissertation will take place «_____» _____ 2024 at _____ hours at a 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: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed 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, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024
(mailing protocol register No. _____ on «_____» _____ 2024)

G.I. Shaykhova
Chairman of the Scientific Council for the Award 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 the PhD dissertation)

The purpose of the study is to determine the structural and functional characteristics of mesenteric lymph nodes (MLN) in the first postnatal period in offspring born under conditions of chronic exposure to pesticides on the mother's body.

The object of the study was 60 female rats weighing 160-180 g, separated by sex, who had not previously given birth, and 473 rat pups born from them.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been proven that chronic administration of fipronil in small doses reduces the fertile characteristics of female rats and has a negative effect on the physiological development of offspring born from them in the first postnatal period;

it has been proven that chronic exposure to fipronil during pregnancy and lactation in female rats significantly reduces the rate of early postnatal development and the formation of structural and functional zones of the mesenteric lymph nodes of the offspring;

it was found that as a result of chronic exposure to fipronil in female rats, an imbalance in the proliferation and apoptosis of cells in the mesenteric lymph nodes leads to hypotrophy and hypoplasia of the thymus-dependent zones of the organ;

it has been proven that under conditions of chronic exposure to fipronil on the mother's body, a decrease in the proliferative activity of immunocompetent cells in the mesenteric lymph nodes and an increase in the level of apoptosis are the morphological basis of secondary immunodeficiency that develops in the early postpartum period.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to determine the structural and functional characteristics of MLN in the first postnatal period in offspring born under conditions of chronic exposure to pesticides on the mother's body:

first scientific novelty: proposals to prove that chronic administration of fipronil in small doses reduces the fertile characteristics of female rats and has a negative effect on the physiological development of offspring born from them in the first postnatal period is included in the content of the methodological recommendation «Assessment of the toxic effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides on the postnatal development of mesenteric lymph nodes», approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-23/43 dated June 16, 2023. This proposal was put into practice by orders for the «Laboratory of Morphological Research» of the Center for «Dentistry and Maxillofacial Surgery» of the Tashkent State Dental Institute No. 221/AF dated June 17, 2023, as well as for the research laboratory at the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical biology, general genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 261 dated June 19, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/56 dated July 15, 2024). *Social effectiveness:* the results of this study, revealing the morphological mechanisms of the negative effect of fipronil on the postnatal development of mesenteric lymph nodes, create a theoretical basis for the development of effective methods for the prevention and correction of secondary

immune deficiency that can develop in children. *Economic effectiveness*: prediction and early detection of immune disorders that develop in offspring as a result of chronic exposure to the pesticide fipronil through the mother's body allows saving costs for the diagnosis and treatment of immunodeficiency in children;

second scientific novelty: proposals to prove that chronic exposure to fipronil during pregnancy and lactation in female rats significantly reduces the rate of early postnatal development and the formation of structural and functional zones of the mesenteric lymph nodes of the offspring is included in the content of the methodological recommendation «Assessment of the toxic effects of intrauterine exposure to pyrethroid pesticides on the postnatal development of mesenteric lymph nodes», approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-23/43 dated June 16, 2023 . This proposal was put into practice by orders for the «Laboratory of Morphological Research» of the Center for «Dentistry and Maxillofacial Surgery» of the Tashkent State Dental Institute No. 221/AF dated June 17, 2023, as well as for the research laboratory at the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical biology, general genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 261 dated June 19, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/56 dated July 15, 2024). *Social effectiveness*: the results of this study, revealing the morphological mechanisms of the negative effect of fipronil on the postnatal development of mesenteric lymph nodes, create a theoretical basis for the development of effective methods for the prevention and correction of secondary immune deficiency that can develop in children. children. *Economic effectiveness*: prediction and early detection of immune disorders that develop in offspring as a result of chronic exposure to the pesticide fipronil through the mother's body allows saving costs for the diagnosis and treatment of immunodeficiency in children;

third scientific novelty: proposals to establish that as a result of chronic exposure to fipronil in female rats, an imbalance of proliferation and apoptosis of cells of the mesenteric lymph nodes leads to hypotrophy and hypoplasia of the thymus-dependent zones of the organ is included in the content of the methodological recommendation «Assessment of the toxic effects of intrauterine exposure to pyrethroid pesticides on postnatal development of mesenteric lymph nodes», approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-23/43 dated June 16, 2023 . This proposal was put into practice by orders for the «Laboratory of Morphological Research» of the Center for «Dentistry and Maxillofacial Surgery» of the Tashkent State Dental Institute No. 221/AF dated June 17, 2023, as well as for the research laboratory at the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical biology, general genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 261 dated June 19, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/56 dated July 15, 2024). *Social effectiveness*: the results of this study, revealing the morphological mechanisms of the negative effect of fipronil on the postnatal development of mesenteric lymph nodes, create a theoretical basis for the development of effective methods for the prevention and correction of secondary immune deficiency that can develop in children. children.

Economic effectiveness: prediction and early detection of immune disorders developing in offspring as a result of chronic exposure to the pesticide fipronil through the mother's body allows for the diagnosis and treatment of immunodeficiency in children;

fourth scientific novelty: assumptions to prove that under conditions of chronic exposure to fipronil on the mother's body, a decrease in the proliferative activity of immunocompetent cells in the mesenteric lymph nodes and an increase in the level of apoptosis are the morphological basis of secondary immunodeficiency developing in the early postpartum period included in the content of the methodological recommendation «Assessment of the toxic effects of intrauterine exposure to pyrethroid pesticides on the postnatal development of mesenteric lymph nodes», approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 05-23/43 dated June 16, 2023 . This proposal was put into practice by orders for the «Laboratory of Morphological Research» of the Center for «Dentistry and Maxillofacial Surgery» of the Tashkent State Dental Institute No. 221/AF dated June 17, 2023, as well as for the research laboratory at the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical biology, general genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 261 dated June 19, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/56 dated July 15, 2024). *Social effectiveness:* the results of this study, revealing the morphological mechanisms of the negative effect of fipronil on the postnatal development of mesenteric lymph nodes, create a theoretical basis for the development of effective methods for the prevention and correction of secondary immune deficiency that can develop in children. children.

Economic effective: predicting and early detection of immune disorders that develop in offspring as a result of chronic exposure to the pesticide fipronil through the mother's body allows saving costs for the diagnosis and treatment of immunodeficiency in children.

Structure and scope of the dissertation . The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and applications. The volume of the dissertation was 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Азизова Ф.Х., Утепова Н.Б. Она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод мезентериал лимфа тугунларининг постнатал ривожланишини морфологик ва морфометрик хусусиятлари // Медицинский журнал молодых ученых – 2024. – 11(09)2024. – С. 116-121 (14.00.00; №22).

2. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Ишанжанова С.Х., Умарова З.Х., Утепова Н.Б. Морфологическая характеристика Т-зависимых зон органов иммунной системы при хронических интоксикациях // Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Том 6, №3. – С. 6-17 (14.00.00; №24).

3. F.Kh. Azizova, N.B. Uteпова. Formation of Mesenterial Lymph Nodes in the Dynamics of Early Postnatal Ontogenesis under Chronic Exposure to Pesticides Through the Mother's Body // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – Vol. 13. No. 10. – P. 1403-1405 (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

4. Утепова Н.Б., Умарова З.Х., Азизова Ф.Х., Собирова Д.Р., Назарова М.М. Постнатальный морфогенез лимфатических узлов потомства самок крыс, подвергшихся хронической интоксикации фипронилом // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2021. – Спецвыпуск. – С. 67-69.

5. Утепова Н.Б., Умарова З.Х., Азизова Ф.Х., Миртолипова М.А., Собирова Д.Р. Постнатальный морфогенез периферических органов иммунной системы потомства самок крыс, подвергшихся хронической интоксикации пестицидами // Новый день в медицине. – 2021. – 5(37)2021. – С. 274-277.

6. Azizova F.Kh., Uteпова N.B. Она organizmiga pestitsidlarning surunkali ta'siri sharoitida tug'ilgan avlod mezenterial limfa tugunlarining postnatal rivojlanishini morfofunktsional xususiyatlari // Журнал биомедицины и практики. – 2023. – Том 8, №5. – В. 109-113.

7. Uteпова N.B., Azizova F.X., Shermuhamedov T.T. Immunogistochemical characteristics of mesenterial lymph nodes in offspring of rats born under chronic exposure to pesticides // World Bulletin of Public Health (WBPH). – Germany. – 2024. – Vol. 35, June 2024. – P. 16-20.

8. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х. Становление мезентериальных лимфатических узлов в динамике раннего постнатального онтогенеза при хроническом воздействии пестицидами через организм матери // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2024. – №2. – С. 123-125.

9. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х., Умарова З.Х. Влияние внутриутробного и раннего постнатального воздействия пестицидов на рост и становление

мезентериальных лимфатических узлов: Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Народная медицина: история, достижения, перспективы». – Тошкент, 2021. 95-97 б.

10. Умарова З.Х., Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х., Аббасова М.Қ., Назарова М.М. Пестицидларнинг она организмига сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда периферик иммун аъзоларининг постнатал ривожланиши: «Эпидемия шароитида замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолари» Республика онлайн илмий-амалий конференция материаллари. – Термиз, 2021. 507-508 б.

11. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х., Умарова З.Х., Собирова Д.Р., Махмудова Ш.А. Динамика морфометрических показателей мезентериальных лимфатических узлов потомства, полученного в условиях воздействия фипронила через организм матери: E-Global Congress. – Dubai, 2023. 84-89 б.

12. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х., Умарова З.Х., Собирова Д.Р., Миртолипова М.А. Особенности раннего постнатального развития мезентериальных лимфатических узлов потомства в условиях внутриутробного воздействия фипронилом: International Conference on Developments in Education. – Toronto, 2023. 25-28 б.

13. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х., Умарова З.Х., Собирова Д.Р. Структурно-функциональные особенности мезентериальных лимфатических узлов потомства, полученного в условиях воздействия пестицидов на организм матери: Сборник тезисов и статей Республиканской научно-исследовательской конференции «Школа морфологов академика К.А.Зуфарова». – Тошкент, 2023. 10-11 б.

14. Утепова Н.Б., Азизова Ф.Х. Оценка токсического эффекта внутриутробного воздействия пиретроидных пестицидов на постнатальное развитие мезентериальных лимфатических узлов // Методическая рекомендация. – Тошкент, 2023. 20 бет.

Автореферат «Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени» журналы таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 26.09.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 194

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

