

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮСУФОВА МУНИСА АЛИШЕР ҚИЗИ

ОНА ОРГАНИЗМИ ОРҚАЛИ БЕРИЛГАН ПЕСТИЦИДЛАРНИНГ
АВЛЮД АЁЛ БУЙРАК ТИЗИМИНИНГ ПОСТНАТАЛ
ТАРАҚҚИЁТИГА КЎРСАТАДИГАН ТАЪСИРИНИНГ
ҚОНУНИЯТЛАРИ

14.00.02 – Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Юсуфова Муниса Алишер қизи

Она организми орқали берилган пестицидларнинг авлод аёл буйрак тизимининг постнатал таракқиётига кўрсатадиган таъсирининг қонуниятлари.....

Юсуфова Муниса Алишер қизи

Закономерности влияния пестицидов, передаваемых через материнский организм, на послеродовое развитие женской почечной системы потомства

Yusufova Munisa Alisher qizi

Laws of the effect of pesticides given through the mother's organism on the postnatal development of the offspring female kidney system.....

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮСУФОВА МУНИСА АЛИШЕР ҚИЗИ

ОНА ОРГАНИЗМИ ОРҚАЛИ БЕРИЛГАН ПЕСТИЦИДЛАРНИНГ
АВЛЮД АЁЛ БУЙРАК ТИЗИМИНИНГ ПОСТНАТАЛ
ТАРАҚҚИЁТИГА КЎРСАТАДИГАН ТАЪСИРИНИНГ
ҚОНУНИЯТЛАРИ

14.00.02 – Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (Phd) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2648 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация 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.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хожаназарова Сауле Жубатировна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Расулов Ҳамидулла Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамракулова Муқаддас Аскарровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Хожа Аҳмад Яссавий номидаги Халқаро
қозоқ-турк тиббиёт 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. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Дж.Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда кўпгина мамлакатларда атроф-муҳитни муҳофаза қилиш ва унинг турли пестицидлар билан ифлосланишининг олдини олиш замонавий экология ва тиббиётнинг глобал муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳар йили пестицидлар билан захарланиш ҳолатлари уч юз саксон беш миллионга яқин ҳолатни ташкил этмоқда...»¹. Бу захарланиш ҳолатлари ҳар йили дунё бўйича икки юзмингдан ортиқ инсоннинг ўлимига сабаб бўлмоқда. Эндокрин касалликлар, тери саратони, аллергия касалликлар, неврологик касалликлар, болаларда постнатал ривожланишдаги нуқсонлар ва репродуктив фаолият бузилишлари пестицидларнинг сурункали таъсири билан боғлиқлиги ҳақида далиллар ортиб бормоқда. Ўртача АҚШ давлатида бир йилда криптоген токсик моддалар билан захарланган ва оқибатда етарли анамнестик маълумотлар билан асосланмаган, ташхислаш имкони натижасида сурункали буйрак етишмовчилигининг номаълум этиологияли ўлим кўрсаткичи барча буйрак касалликларини 3,75% ни ташкил этиб, дунёда ўртача йилига 2,69 млн инсон бевақт оламдан ўтади. Шунинг учун замонавий пестицидларнинг буйрак аъзосига таъсир механизмларини ўрганиш замонавий тиббиётнинг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда она организмига пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодда кузатиладиган салбий асоратларни олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган чора-тадбирларнинг самарадорлигига эришиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада пестицидларнинг постнатал онтогенезда буйрак аъзосининг ривожланишига салбий 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 аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, соматик касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг замонавий, юқори технологияли, ихтисослаштирилган

¹ Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумоти, 2021.

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

тизимини янада такомиллаштириш 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», 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», 2018-йил 18-декабридаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда 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. Дунёда ҳар йили пестицидлар билан захарланиш 1,37%га ошиб бормоқда, бу эса, ҳозирги пайтда озиқ овқат тақчиллиги муаммоси билан бир вақтда пестицидлар билан ишлов қилиш кўрсаткичини ошишини англатади. АҚШ олимларидан Sulik M. (2012) томонидан тайёрланган мақолада постнатал ва она қорни ичидаги даврда гербицид пестицидининг таъсирига учратилган, янги туғилган каламушлар буйрақларидаги ўзгаришларга 2,4-Д кислотанинг натрийли тузининг таъсирини ўрганган. Россия Федерацияси олимларидан Ямалова Г.Р. ва бошқалар (2021) маълумотлари бўйича, ўртача летал дозада β-циперметрин билан захарланганда оқ каламушларнинг ички органларидаги патоморфологик ўзгаришларга дипироксим, бромид натрий, пиридоксин ва диосмектитли феназепамлардан ташкил топган даволовчи композициянинг таъсирини ўрганиш бўйича тажрибалар келтириб ўтилган.

Ўзбекистонда замонавий пестицидларининг иммун, эндокрин, овқат хазм қилиш ва жинсий тизимлари органлари постнатал ривожланишига таъсири бўйича қатор олимлар (Қ.Р.Тўхтаев, 2014; А.М.Шахназаров, 2014; Н.Қ.Тухтаев, Н.Б.Зокирова, 2019; Т.А.Сағатов, 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, бироқ, Фипронил пестицидининг буйрак аъзосига таъсири ҳамда иммуногистокимёвий текширишлар ҳақида маълумотлар келтирилмаган.

Замонавий маҳаллий ва хорижий адабиёт манбааларида пестицидларнинг сурункали таъсири шароитида туғилган авлод буйрак аъзосининг 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 уссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2018-2023 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали пестицидлар фонида ривожланган хомиладорликдан туғилган авлод каламуш буйрақларининг постнатал ривожланиши ва шаклланишининг структур-функционал хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

фипронил пиразол пестициди билан сурункали захарланган она каламушлардан туғилган авлодларда буйракнинг динамикадаги морфологик хусусиятларини баҳолаш;

фипронил пиразол пестициди билан сурункали захарланган она каламушлардан туғилган авлодларда буйракнинг динамикадаги морфометрик хусусиятларини баҳолаш;

фипронил пиразол пестициди ва топинамбур қўлланилган она каламушлардан туғилган авлод каламуш буйрақларининг динамикадаги морфологик ўзгаришларини баҳолаш;

фипронил пиразол пестициди ва топинамбур қўлланилган она каламушлардан туғилган авлод каламуш буйрақларининг динамикадаги морфометрик ўзгаришларини баҳолаш;

фипронил пиразол пестициди билан захарланган ва топинамбур қўлланилган она каламушлардан туғилган авлод каламуш буйрақларининг иммуногистокимёвий жихатларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 160-200 грамм бўлган, илгари туғмаган, зотдор бўлмаган 66 та урғочи оқ каламушлар ва улардан туғилган жами 296 та (89 та назорат гуруҳи, 97 та 1-тажриба гуруҳи (фипронил), 110 та 2-тажриба гуруҳи(фипронил+топинамбур)) каламуш болалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сурункали пестицидлар фонида туғилган авлод каламушлари буйрак тўқимасининг постнатал онотогенезидаги морфологияси, морфометрияси ва иммуногистокимёвий хусусиятларига хос тузилишларини таҳлил қилишга қаратилган материаллар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда пестицидлар таъсирида туғилган авлод каламушларининг буйрак тўқималарини текшириш учун морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фипронил пестицид таъсирида туғилган авлодлар буйраklarининг постнатал онтогенезида буйракнинг асосий морфофункционал бирлиги бўлган нефронларнинг барча структур-функционал тузилмаларининг морфологик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан постнатал онтогенез динамикасида 21-30-кунгача ривожланиш ва шаклланиш жараёнларининг орқада қолишига олиб келиши исботланган;

фипронил пестицидининг салбий таъсири шароитида туғилган авлод буйраklarининг пўстлоқ қавати нефронлари аксарият қон томирлар коптокчаларининг морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 2,4 баробар ҳажман кичиклиги, проксимал ва дистал каналчалар эпителий хужайраларининг морфологик етуклик кўрсаткичлари эса назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,69 мартага орқада қолиши аниқланган;

фипронил пестициди таъсирида топинамбур биологик фаол кўшимчасини олган урғочи каламушлардан туғилган авлод буйраklarининг структур-функционал тузилмаларидаги постнатал ўсиши, ривожланиши ва шаклланишининг постнатал жараёнларига топинамбурнинг ижобий таъсири исботланган;

фипронил пестициди таъсирида топинамбурни қабул қилган урғочи каламушлардан туғилган авлодларда буйрак пўстлоқ қаватидаги нефронлар қон томирлар коптокчаларининг морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан постнатал онтогенезнинг 7-14-кунларида 1,12 мартага кичиклашганлиги, проксимал ва дистал найчалар эпителий хужайраларининг морфологик етуклик кўрсаткичлари 1,05 мартага камайганлиги аниқланган;

фипронил пестициди билан сурункали захарланган авлоднинг буйраklarида PAX-2 специфик оксил маркери 21-30-кунларида паст позитив экспрессияланган бўлса, топинамбур таъсирида авлоднинг буйраklarида PAX-2 маркерининг юқори позитив экспрессияси ва коптокчаларнинг морфологик етуклиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тажриба шароитида она каламушларни Фипронил пестициди билан сурункали захарлаш орқали хомила ичи ривожланиш онтогенезида буйраklarнинг морфологик жихатдан ривожланишдан орқада қолиши исботланган;

хомиладорлик вақтида пестицидлар билан ишлаш натижасида, пестицидларни она танасида тўпланиши ва хомиланинг буйрак аъзосини морфологик ривожланишдан орқада қолишини инобатга олган ҳолда, хомиладорлик вақтида хомилани скрининг текширувларини мунтазам равишда амалга ошириш учун асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарли миқдорда танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, морфометрик, иммуногистохимёвий ва статистик тадқиқот усуллар асосида Фипронил пеститсиди таъсири шароитида

туғилган авлодда буйрак тўқимасининг постнатал ривожланиши ва шаклланишининг структур хусусиятларини аниқлашнинг ўзига хослиги, натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, пестицидлардан бири бўлган Фипронилни ҳомиладорлик пайтида она каламушларга берилиши, туғилган авлод буйракларини морфологик жихатдан пўстлоқ ва мағиз қаватининг структур-функционал бирликларини ривожланишдан орқада қолиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти Фипронил пестицидининг сурункали таъсири шароитида авлоднинг илк постнатал даврда буйрак тўқимасининг шаклланиши жараёнида аниқланган бузилишларнинг структур-функционал механизмлари болаларда буйрак этишмовлигини бартараф этишга йўналтирилган патогенетик профилактика ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Сурункали пестицидлар фонида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод каламуш буйракларининг постнатал ривожланиши ва шаклланишининг структур-функционал хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: фипронил пестицид таъсирида туғилган авлодлар буйракларининг постнатал онтогенезида буйракнинг асосий морфофункционал бирлиги бўлган нефронларнинг барча структур-функционал тузилмаларининг морфологик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан постнатал онтогенез динамикасида 21-30-кунгача ривожланиш ва шаклланиш жараёнларининг орқада қолишига олиб келиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 март 03/278-сон билан тасдиқланган «Пестицидлар таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод буйракларнинг постнатал ривожланиши онтогенезини морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика патологик анатомия маркази бўйича 28.03.2024 йилдаги 16/и-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 26.03.2024 йилдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/76-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод буйракларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни эрта ташхислаш болаларда буйрак касалликларини олдини олиш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш учун асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали пестицидларнинг сурункали таъсири натижасида авлод буйрагида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда буйрак

патологияларини ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни иқтисод қилиш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: фипронил пестицидининг салбий таъсири шароитида туғилган авлод буйракларининг пўстлоқ қавати нефронлари аксарият қон томирлар коптокчаларининг морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 2,4 баробар ҳажман кичиклиги, проксимал ва дистал каналчалар эпителий ҳужайраларининг морфологик етуклик кўрсаткичлари эса назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,69 мартага орқада қолиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 март 03/278-сон билан тасдиқланган «Пестицидлар таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод буйракларнинг постнатал ривожланиши онтогенезини морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика патологик анатомия маркази бўйича 28.03.2024 йилдаги 16/и-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 26.03.2024 йилдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/76-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод буйракларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни эрта ташхислаш болаларда буйрак касалликларини олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали пестицидларнинг сурункали таъсири натижасида авлод буйрагида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда буйрак патологияларини ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни иқтисод қилиш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: фипронил пестициди таъсирида топинамбур биологик фаол қўшимчасини олган урғочи каламушлардан туғилган авлод буйракларининг структур-функционал тузилмаларидаги постнатал ўсиши, ривожланиши ва шаклланишининг постнатал жараёнларига топинамбурнинг ижобий таъсири исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 март 03/278-сон билан тасдиқланган «Пестицидлар таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод буйракларнинг постнатал ривожланиши онтогенезини морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика патологик анатомия маркази бўйича 28.03.2024 йилдаги 16/и-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 26.03.2024 йилдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/76-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод буйракларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни эрта ташхислаш болаларда буйрак касалликларини олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб

чиқиш учун асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали пестицидларнинг сурункали таъсири натижасида авлод буйрагида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда буйрак патологияларини ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни иқтисод қилиш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: фипронил пестициди таъсирида топинамбурни қабул қилган урғочи каламушлардан туғилган авлодларда буйрак пўстлоқ қаватидаги нефронлар қон томирлар коптокчаларининг морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан постнатал онтогенезнинг 7-14-кунларида 1,12 мартага кичиклашганлиги, проксимал ва дистал найчалар эпителий хужайраларининг морфологик етуклик кўрсаткичлари 1,05 мартага камайганлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 март 03/278-сон билан тасдиқланган «Пестицидлар таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод буйракларнинг постнатал ривожланиши онтогенезини морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика патологик анатомия маркази бўйича 28.03.2024 йилдаги 16/и-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 26.03.2024 йилдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/76-сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлиги: фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод буйракларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни эрта ташхислаш болаларда буйрак касалликларини олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали пестицидларнинг сурункали таъсири натижасида авлод буйрагида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда буйрак патологияларини ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни иқтисод қилиш имконини беради;

бешинчи илмий янгилик: фипронил пестициди билан сурункали заҳарланган авлоднинг буйракларида РАХ-2 специфик оксил маркери 21-30-кунларида паст позитив экспрессияланган бўлса, топинамбур таъсирида авлоднинг буйракларида РАХ-2 маркерининг юқори позитив экспрессияси ва коптокчаларнинг морфологик етуклиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 март 03/278-сон билан тасдиқланган «Пестицидлар таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод буйракларнинг постнатал ривожланиши онтогенезини морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика патологик анатомия маркази бўйича 28.03.2024 йилдаги 16/и-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 26.03.2024 йилдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий

техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/76-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод буйракларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни эрта ташхислаш болаларда буйрак касалликларини олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* она организми орқали пестицидларнинг сурункали таъсири натижасида авлод буйрагида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш ва эрта аниқлаш болаларда буйрак патологияларини ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни иқтисод қилиш имконини беради.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 7 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 1 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Пестицидлар билан сурункали захарланган оналардан туғилган авлодларда динамикада буйракларнинг морфологик ўзига хосликлари**» деб номланган биринчи бобида мавзуга тегишли хорижий ва маҳаллий илмий манбалар таҳлили келтирилган. Мазкур муаммонинг ўз ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган. Ҳозирги кунда пестицидлар билан сурункали захарланган оналардан дунёга келган авлодларда кузатилаётган ўзгаришлар, уларнинг таснифи ва янги текшириш усуллари қўлланиши натижаларига асосланган асосий муаммолар ёритилган ҳамда етарлича маълумотлар тизимлаштирилмаганлиги ҳамда ўрганилмаганлиги таъкидланган.

Диссертациянинг «Пестицидлар таъсирида ривожланган хомидорликдан туғилган авлод буйраklarининг постнатал онтогенезини морфологик ўзгаришларини баҳолашни материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган материал ва услублар келтирилган. Тажрибалар вазни 160-200 г бўлган, жинсий етилган, илгари туғмаган, зотдор бўлмаган 66 та оқ урғочи каламушлар ва улардан туғилган жами 296 та (назорат гуруҳи – 89 та, Фипронил гуруҳи – 97 та, Фипронил+Топинамбур гуруҳи – 110 та) каламуш болаларида ўтказилди. Урғочи каламушлар оддий лаборатория рационини шароитида сақланди. Соматик ва юқумли касалликлар истисно этилгандан сўнг барча урғочи каламушлар уч гуруҳга ажратилди.

Биринчи гуруҳдаги каламушларга (назорат гуруҳи - 18) тенг миқдорда стерилланган физиологик эритма юборилди ва кузатув остига олинди.

Каламушларнинг иккинчи гуруҳига (Фипронил (1-тажриба) гуруҳи, 24 та) физиологик эритмада аралаштирилган фипронилни 0,97 мг/кг дозада ҳар куни зонддан фойдаланган ҳолда оғиз орқали юборилди, бу препарат ЛД50ининг 1/100 қисмига мос келади.

Каламушларнинг учинчи гуруҳига (Фипронил+Топинамбур (2-тажриба) гуруҳи, 24 та) оч қоринга физиологик эритмада аралаштирилган фипронилни 0,97 мг/кг дозада зонддан фойдаланган ҳолда оғиз орқали юборилди. Кейин каламушлар озиқлантирилгандан 2 соат ўтиб Топинамбур препаратини 250 мг/кг дозада зонддан фойдаланган ҳолда оғиз орқали юборилди.

Буйрак тўқимасининг постнатал ривожланиши ҳар учала гуруҳдан олинган авлодларда туғилганидан кейинги 3, 7, 14, 21, 30 ва 60 кунликларда ўрганилди. Барча тажриба ҳайвонларини сақлаш ва жонсизлантириш Ўзбекистон Республикаси этика қўмитаси рухсатномасига мувофиқ белгиланган талабларга қатъий амал қилган ҳолда бажарилди.

Тадқиқотларда морфологик, морфометрик, иммуногистохимёвий ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

Назорат ва тажриба гуруҳларидаги каламуш болалари туғилгандан кейинги 3, 7, 14, 21, 30 ва 60 кунликларда эрталаб, оч қоринга, енгил эфир наркози остида жонсизлантирилди. Морфологик текширувлар учун буйрак тўқимаси ажратиб олинди ва 10% ли нейтрал формалин эритмасида 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 компютер дастуридан фойдаланилди.

Статистик услублар: маълумотлар Lenovo-COREi3 шахсий компютерида Microsoft Office Excel-2020 дастурий пакети ёрдамида статистик қайта ишланди.

Диссертациянинг « **Фипронил пестициди таъсирида буйракнинг морфологик, морфометрик ўзгаришлари ва бу ўзгаришларни топинамбур ёрдамида коррекция қилиш** » деб номланган учинчи бобида илк постнатал ривожланиш динамикасида назорат ва тажриба гуруҳи каламуш болалари буйрак тўқимасининг морфологик ва морфометрик хусусиятлари очиб берилган.

Назорат гуруҳидаги каламушлар буйраги юзаси силлик, ловиясимон кўринишда, қизил-жигар рангда бўлиб, юзасининг бўлакчали кўриниши суст шаклланган. Юзаси зич фиброз капсула билан қопланган. Кесимда буйрак тўқимаси пўстлоқ ва мағиз қаватларидан иборат. Микроскопик текширилганда пўстлоқ қавати бир хил қалинликдаги бириктирувчи тўқимали капсуладан иборат.

1-тажриба гуруҳидаги яъни Фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган 3 кунлик авлод буйракларнинг функционал бирлигини маркази бўлган коптокчаларнинг ривожланиш муддатидан орқада қолганлигини ва пўстлоқ қаватида ҳали эмбрионал ҳужайраларнинг сақланиб турганлигини кўрсатади.

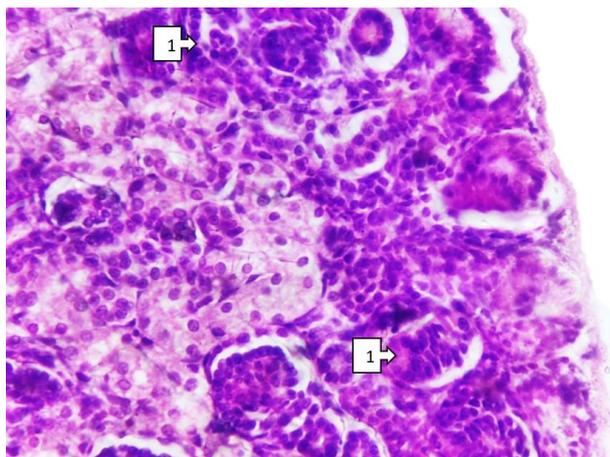
Пўстлоқ қават соҳасидаги коптокчаларнинг ҳар хил шаклда бўлиши ва эпителий ҳужайраларининг чўзинчоқ ноксимон шаклда бўлиши, ҳали таккомил топиш даврида бўлганлиги, Шумлянский Боумен капсуласи базал мембранасининг сийрак толали қалинлашган кўриниши ҳали эмбрионал даврга хос тузилишни эслатади. Пўстлоқ қават томчи кўринишидаги буйрак коптокчаларининг субкапсуляр соҳаларда ҳали тўлиқ шаклланмаганлиги ва улардан бошланган проксимал каналчаларнинг эпителийлари баланд, цитоплазмаси тўқ базофил бўялганлиги аниқланади. Улардан тарқалган проксимал ва дистал найчаларнинг охири аниқланмасдан охири жуда майдалашган ҳали тўлиқ шаклланмаганлиги аниқланди.

Айнан субкапсуляр жойлашган нефроген тўқима таркибидаги ҳали тўлиқ шаклланмаган коптокчаларнинг эпителий ҳужайралари йирик полигонал, ядролари йирик, ядро цитоплазматик индекси етилган эпителийларга нисбатан катта, цитоплазмаси тўқ базофил бўялганлиги ҳали дифференциалланиш жараёни давом этаётганлигини кўрсатувчи морфологик субстратлардан бири ҳисобланади (Н.А. Леонов 2007). Коптокчаларнинг париетал варағида жойлашган эпителийларнинг шакли баланд ярим цилиндрик шаклда бўлиб, цитоплазмаси тўқ базофил, йирик юмалоқ ядролардан ташкил топганлиги аниқланади (1-расмга қаранг).

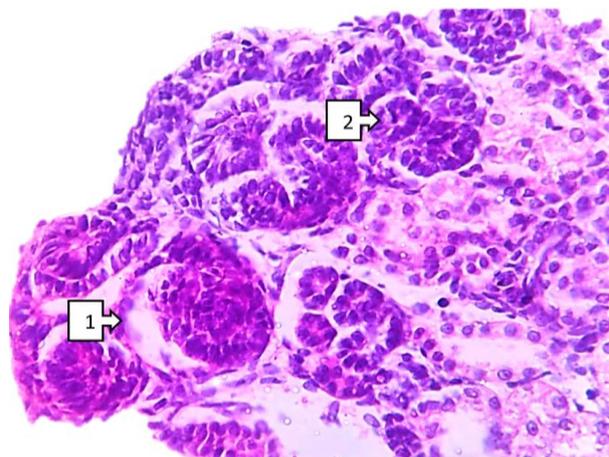
7 кунликда, пестицидлар фонида туғилган авлод буйракларининг морфологик жиҳатлари худди 3 кунликдаги манзара кўринишида сақланганлиги аниқланди. Асосий тамойилларидан бири, пўстлоқ қаватдаги коптокчаларнинг шаклан сақланиб турганлиги, эмбрионал даврдаги коптокчалар кўринишида бўлиши, коптокчаларни таркибий қисми бўлган париетал ва висцерал эпителий ҳужайралари ясси эмас, балки цилиндрик бўлиб, аксарияти, ярим коптокча кўринишида аниқланади. Шумлянский Боумен капсуласини бўшлиғи тўлиқ шаклланмаган ва гиперхужайралари кўринишда. Коптокча бўшлиғи ажойиб тўр томирлари юзасидаги подоцитлар

майда ва ядролари тўқ бўялган бўлиб, аксарият ҳали шаклланмаган кўринишда.

Проксимал каналча бўшлиқлари жуда тор ва бирламчи сийдик излари аниқланмади. Шу билан бирга, проксимал найча эпителийлари ҳали оч бўялган цитоплазмали кўринишда бўлиб, аксарият коптокчалардан кейинги қаторда аниқланади. Генли қовузлоғи ясси эпителийларида кескин ўзгаришлар аниқланмади. Пўстлоқ ва мағиз қаватлари оралиғида ёйсимон артерия ва вена тармоқлари кам қонли кўринишда бўлиб, текстураси ноаниқ (2-расмга қаранг).



1-расм. Фипронил пестициди билан сурункали заҳарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 3-кундаги буйракларининг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қаватида коптокчалари шаклланмаган, Шумлянский Боумен капсуласи париетал ва висцерал эпителийлари баланд цитоплазмали кўринишда (1), “ажойиб тўр” капилярлари ҳали шаклланмаган. Г.-Е. 20x10.

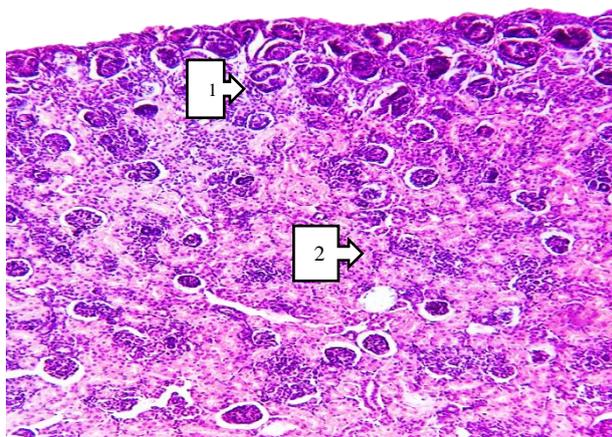


2-расм. Фипронил пестициди билан сурункали заҳарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 7-кундаги буйракларининг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қаватидаги Шумлянский Боумен капсуласи шакли нотўғри кўринишда (1), коптокчалар аксарияти ҳали эмбрионал хужайралардан ташкил топган. (2). Г.-Е. 40x10.

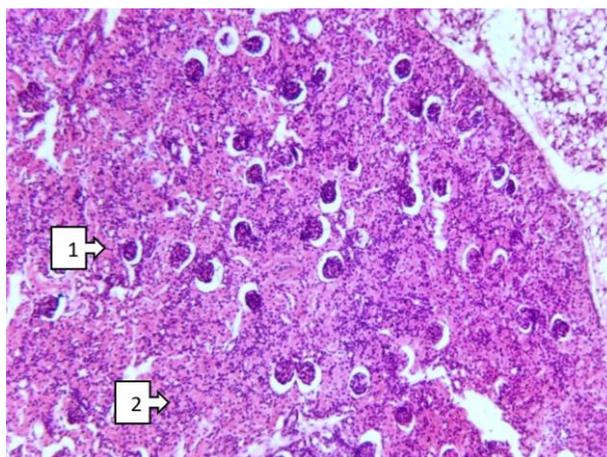
14 кунликда, буйракларнинг микроскопик жихатдан пўстлоқ ва мағиз қаватлари чегаралари аниқ, пўстлоқ қаватидаги коптокчаларнинг шаклан найсимон ва ноксимон кўриниши айнан субкапсуляр соҳаларда аниқланади. (5- ва 6-расмларга қаранг). 14 кунликда фипронил таъсирида ривожланган буйракнинг морфофункционал майдонларини микроскопик жихатларидан яна бири, бу умумий кўриш майдонида коптокчаларнинг мағиз қаватига қараб ўсиб миграцияланганлиги бўлиб, асосан, тўлиқ шаклланган коптокчаларгина пўстлоқ қаватини мағиз қавати чегарасигача бўлган соҳаларда жойлашганлиги аниқланади. 100 марта катталиштирилган ўлчамда, буйраларнинг пўстлоқ қавати 3/1 қисмидаги коптокчаларнинг аксарияти ҳали шаклланиш даврида, 3/1 қисми ҳали шаклланмаган бўлиб, субкапсуляр соҳаларда қаторли кўринишда жойлашганлиги аниқланди (3-расмга қаранг).

21 кунлик даврида фипронил пестициди таъсири шароитида туғилган авлод каламушлари буйракларнинг капсуласи ҳар хил қалинликда бўлиб, қон

томирларида нотекис тўлақонлик манзараси, субкапсуляр соҳалардаги найчаларнинг цитоплазмасида тўқ эозинофил киритмаларнинг кўпайганлиги, метаболизм жараёнида моддалар алмашинувини секинлашганлигини кўрсатади. Аксарият, коптокчаларнинг шакли овалсимон кўринишда бўлиб, коптокчаларнинг бир бирига яқин жойлашганлиги, проксимал найчаларнинг цитоплазмасида гипереозинифил таначаларнинг кўпайганлиги аниқланди. Коптокчалар бўшлиқлари ҳар хил даражада кенгайган, ажойиб тўр тузилмаларида гиперхром бўялган ядроли ҳужайраларнинг кўплиги, капиллярлар тўрида нотекис тўлақонлик манзараси аниқланди (4-расмга қаранг).



3-расм. Фипронил пестициди билан сурункали захарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 14-кундаги буйракларининг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қавати субвисцерал жойлашган коптокчаларнинг шакли овалсимон кўринишда (1) бўлиб, кўриш майдонидаги коптокчаларнинг 3/2 қисми ҳали шаклланиш даврида (2). G.-E. 10x10.

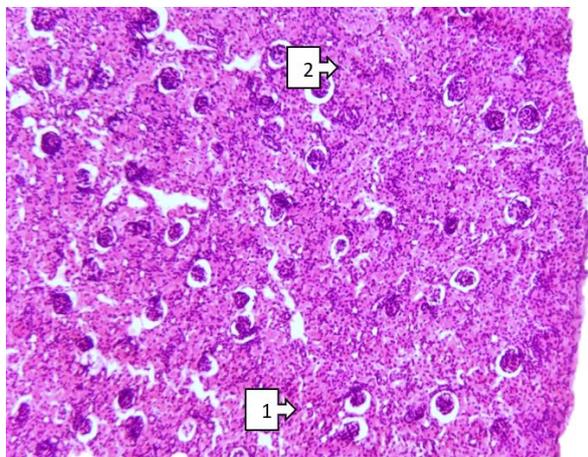


4-расм. Фипронил пестициди билан сурункали захарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 21-кундаги буйракларининг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қаватидаги коптокчалар аксарияти энди мағиз қават периметри бўйлаб тарқалаётганлиги (1), морфофункционал фаол тузилмаларининг оралиқлари нисбатан кенгайган бўлиб, проксимал найчалар оралиғидаги масофалари узоклашган (2). G.-E. 10x10.

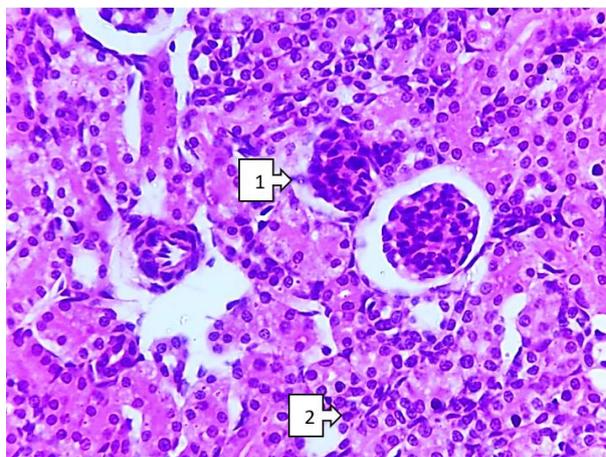
30 кунликда буйракларда морфологик шаклланишнинг белгилари мавжуд бўлсада: коптокчаларнинг мағиз қават бўйлаб тарқоқ жойлашиши, 200x кўриш майдонидаги коптокчаларнинг аксарияти юмалоқ шаклда бўлишига қарамасдан, умумий коптокчаларнинг 3/1 қисмида ҳажман кичик ва шакли овалсимон ва узунчоқлиги сақланган (5-расмга қаранг). 40x катталиқда проксимал ва дистал найчаларнинг кичик ҳажмли кўриниши сақланган, бу эса, фипронил таъсирида ривожланган ҳомиладорликдан туғилган авлод каламушлари буйракларининг постнатал ривожланиш онтогенези жараёни тўлиқ амалга ошмаганлиги, ҳалигача эмбрионал ҳужайраларнинг коптокчалар ва найчаларда сақланиб қолганлиги, найчаларнинг бўшлиқлари тўлиқ очилмаганлиги билан характерланади.

60-кунида буйраklarнинг юзаси силлиқ, бўлакчали кўриниши камайган. Морфологик жиҳатдан капсуласи деярли бир хил қалинликда, субкапсуляр жойлашган найчаларнинг траекторияси бир хил кўринишда, вертикал текисликда гиперхужайрали кўриниши сақланган.

Пўстлоқ қавати коптокчалари нисбатан шаклланиб, периметрга қараб силжиган. Шаклланган коптокчалар диаметри катта, проксимал найчалар бўшлиғи кенгайган, бўшлиғида гомоген оксил тузилмалари бўлган бирламчи сийдик излари аниқланади. Пўстлоқ ва мағиз қавати оралиғидаги ёйсимон артерия тармоқлари ўртача тўлаликда. Аксарият, мағиз қавати найчалари ёйсимон кўринишда бўлиб, ора-ора шаклланмаган коптокчалардан тарқалган дистал найчаларнинг хужайралари жуда майда ва умумий фонда кўп хужайрали кўриниши касб этган. (6-расмга қаранг). Перитубуляр қон томирларнинг кескин тўлақонлиги аниқланмайди. Буйраklarнинг коса ва жомралари юзаси эпителийларида кескин ўзгаришлар аниқланмайди.



5-расм. Фипронил пестициди билан сурункали захарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 30-кунидаги буйраklarнинг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қаватидаги коптокчалар ҳар хил масофада жойлашган (1), коптокча-ларнинг 3/1 қисми ҳали шаклланмаган (2), проксимал найчалар траекторияси нотекис кўринишда. G.-E. 10x10.



6-расм. Фипронил пестициди билан сурункали захарланган оналардан туғилган каламуш болалари постнатал ҳаётининг 60-кунидаги буйраklarнинг морфологик ҳолати. Пўстлоқ қаватида ҳали шаклланмаган коптокчалар аниқланади (1), проксимал найчаларнинг гиперхужайрали кўриниши аксарият шаклланмаган коптокчалар атрофида аниқланади (2). G.-E. 40x10.

Фипронил пестициди билан захарланган ва озиклантирилгандан 2 соатдан сўнг топинамбур кукини берилган она каламушлардан туғилган авлодларни 3, 7, 14, 21, 30 ва 60 кунлик даврида декапитация қилинди ва буйраklarидан тайёрланган микронамуналар ўрганилди.

Олинган натижалар бўйича, морфологик жиҳатдан қуйидаги ўзгаришлар аниқланди:

3-кунлик авлод каламушлари буйраklари макроскопик жиҳатдан бўлакчали кўринишда, юзаси силлиқ, кесимида пўстлоқ ва мағиз қаватлари чегаралари аниқ. Кескин тўлақонлик белгилари аниқланмади. Микроскопик жиҳатдан ўрганилганда, буйраklarнинг фиброз капсуласи бир хил одатдаги

қалинликда, томирлари ўртача тўлаликда эканлиги аниқланди. Буйрақларнинг пўстлоқ қавати аксарият кўриш майдони 4/3 қисмини проксимал ва дистал найчалар ташкил этганлиги аниқланди. Коптокчаларда эмбрионал хужайраларнинг умумий фонда, аниқланиши жуда кам сонли бўлиб, 200 кўриш майдонида, ўртача коптокчалар паритетал хужайраларининг 5/1 қисмини ташкил этади. Пўстлоқ остида субкапсуляр коптокчаларнинг кичик ҳажмдаги, томчи кўринишида, Шумлянский Боумен капсуласида базофил цитоплазмали баланд хужайрали эпителийлардан тузилганлиги ва ажойиб тўрда ҳали тўлиқ шаклланмаган мезангиал хужайралар юмалоқ ядроли, эозинофил ядроли хужайралардан иборатлиги аниқланди.

7 кунлик авлод каламушлари буйрақларида макроскопик жиҳатдан бўлакчали кўриниши сақланган, юзаси силлиқ, кесимида пўстлоқ ва мағиз қаватлари чегаралари аниқ. Микроскопик жиҳатдан, буйрақларнинг фиброз капсуласи одатдаги қалинликда, томирларида ўртача тўлақонлик аниқланди.

Буйрақларнинг субкапсуляр соҳасида кам сонли субкапсуляр коптокчалар аниқланди, коптокчаларнинг аксарияти юмалоқ шаклда бўлиб, шаклланганлик белгиси сифатида қабул қилинади (эслатиб ўтамиз, назорат гуруҳида ҳам худди шу кўринишдаги морфологик белгилар шу муддат бўйича намоён бўлганлиги изоҳланади). Аксарият коптокчаларнинг юқори қисми Шумлянский Боумен бўшлиғида яримойсион бўшлиқ бўлиб, бу каби морфологик белгилар буйрақларда морфофункционал жиҳатдан фильтрация жараёни кечаётганлигини тасдиқлайди. Пўстлоқ соҳасида аксарият проксимал найчаларнинг коптокчалардан фильтрацияланган бирламчи сийдик изларининг бир хил гомоген оқсилга бой тузилмаларини излари яққол сақланганлиги аниқланади. Бу эса, гомоген тўрсимон тузилмалар кўринишида бирламчи сийдикни назорат гуруҳидаги ўзгаришлар билан таққослаганда жуда яқинлигини кўрсатади.

14 кунлик авлод каламушлари буйрақларида макроскопик жиҳатдан юзаси силлиқ, кесимида пўстлоқ ва мағиз қаватлари чегаралари аниқ. Микроскопик текширишда, буйрақларнинг фиброз капсуласи одатдаги қалинликда, томирларида ўртача тўлақонлик аниқланди. Буйрақлар тўқимасининг субкапсуляр соҳасида горизонтал жойлашган зич жойлашган юмалоқ шаклдаги коптокчаларнинг нисбатан пўстлоқ қаватнинг ўрта медиана бўйлаб кўплаб жойлашган коптокчалар аниқланди.

Буйрақларнинг пўстлоқ қавати 4/2 қисмини проксимал ва дистал найчалар ташкил этса, 4/2 қисмини коптокчалар ташкил этганлиги аниқланди. Аксарият коптокчалар Боумен бўшлиқлари кенгайган ва бу морфофункционал жиҳатдан, фильтрация жараёни фаоллашганлигини кўрсатади.

Демак, 14 кунлик даврида, буйрақларда морфологик жиҳатдан етилганлик белгилари бўлган, коптокчаларнинг юмалоқ шаклда бўлиши, пўстлоқ қаватининг барча соҳаларида коптокчаларнинг аниқланиши, коптокчалар таркибидаги ажойиб тўр капиллярларининг шаклланганлиги, капилляр тармоқларининг раво ва текис бўлиши, коптокчалар юқори

соҳасида яримойсимон бўшлиқларнинг бўлиши, морфофункционал жиҳатдан фильтрация жараёни кечаётганлигини тасдиқлайди.

30 кунлик Топинамбур ва Фипронил пестициди билан озиклантирилган авлод каламушлари буйракларининг субкапсуляр соҳасида кам сонли асосан, пўстлоқ қавати бўйлаб тарқоқ жойлашган шакли тўлиқ морфологик жиҳатдан етилган юмалоқ шаклдаги коптокчалардан иборат. Коптокчалар шаклан бир хил катталиқда, кўп хужайрали кўринишда, базал мембранаси бир хил қалинлиқда, парабазал жойлашган хужайралар ясси кўринишда, чегаралари аниқлиги билан характерланади. Проксимал ва дистал найчаларнинг ҳажми ва шакли, хужайравий таркиби ва морфологик кўринишидан, назорат гуруҳи каламушлари буйраги билан бир хил кўринишда бўлиб, барча найчаларнинг бўшлиғи очилган. Коптокчалар ажойиб тўри капиллярлари, яққол тасвирланган мезангиал хужайралар йирик кўринишда, подоцитлар ажойиб юзасини қоплаганлиги, йирик ядроли базофил бўялганлиги билан жиҳатланади. Ажойиб тўр тармоқлари оралиғида мезангиал хужайраларнинг асосан марказда жойлашганлиги, Шумлянский Боумен бўшлиғи бир хил кенглиқда, проксимал найчаларнинг бошланғич қисмлари бўшлиқлари бир хил кенглиқдалиги аниқланди. Коптокчаларнинг париетал ва висцерал варақ эпителийлари морфологик жиҳатдан етилган, ядро цитоплазматик индекси назорат гуруҳи билан бир хил кўринишда, коптокчалар периметри бўйлаб траекторияси бир хил текис бўлиб, базал қават чегаралари аниқ тасвирланган.

60 кунлик даврида Топинамбур ва Фипронил билан озиклантирилган авлод каламушлари буйракларининг субкапсуляр соҳасида коптокчалар кам сонли аниқланиб, аксарияти пўстлоқ қаватнинг ўрта соҳасида тарқоқ жойлашган. Пўстлоқ қавати бўйлаб жойлашган коптокчалар шакли тўлиқ морфологик жиҳатдан шаклланган, юмалоқ кўринишда. Коптокчалар аксарияти бир хил катталиқда, чегаралари аниқлиги билан характерланади.

Проксимал ва дистал найчалари морфологик жиҳатдан назорат гуруҳи каламушлари буйраги билан бир хил кўринишда бўлиб, барча найчаларнинг бўшлиғи очилган. Коптокчалар ажойиб тўри капиллярлари, яққол тасвирланган мезангиал хужайралар йирик кўринишда, подоцитлар ажойиб юзасини қоплаганлиги, йирик ядроли базофил бўялганлиги билан жиҳатланади. Ажойиб тўр тармоқлари оралиғида мезангиал хужайраларнинг асосан марказда жойлашганлиги, Шумлянский Боумен бўшлиғи бир хил кенглиқда, проксимал найчаларнинг бошланғич қисмлари бўшлиқлари бир хил кенглиқдалиги аниқланади. Коптокчаларнинг париетал ва висцерал эпителийлари назорат гуруҳи билан бир хил кўринишда, коптокчалар периметри бўйлаб аниқ текстурали базал қават чегаралари аниқ тасвирланган.

Пестцидлар билан сурункали захарланишдан туғилган каламуш авлодлари буйрак тўқимаси ва қон томирларни морфометрик текширув учун тайёрланган микронамуналар (n=114та) олинди. Морфометрик текширишда асосан гематоксилин ва эозин билан бўялган буйрак тўқимаси ва қон томирларининг ўзига хос морфологик жиҳатлари (томир девори анатомик қаватлари кесимида) морфометрия жараёнида ўлчанди. Олинган

маълумотлар таҳлилини ифодалаш учун 200x катталиқда NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN) да сканер қилинди.

Буйракларнинг постнатал онтогенезида аксарият тўқиманинг гистометриясида онтогенезнинг маълум бир даврлар давомидаги динамик ўзгаришлари бўйича қилинган морфометрик текшириш таҳлиллари бўйича буйраклар пўстлок қисми ва мағиз қаватлари морфофункционал соҳаларининг ҳажман кичрайиши, коптокчаларнинг постнатал онтогенезнинг 3,7,14,21 кунликларда кескин ривожланишдан орқада қолиши, назорат гуруҳига нисбатан 30 кунликда ҳам ҳали эмбрионал даврдаги тўлиқ шаклланмаган коптокчаларнинг бўлиши аниқланди. Коптокчалар диаметрининг кескин кичик кўринишда сақланиши, проксимал ва дистал каналчаларнинг майда хужайрали кўринишда бўлиши, дистал каналчалар бўшлиғини 3/1 қисмида очилишнинг аниқланмаганлиги, мағиз қавати буйрак жомларига яқин соҳаларда каналчалар бўшлиғининг жуда тор кўринишда бўлиши аниқланди.

Буйракларни морфометрик текширишлар орқали олинган катталиқларни таққослаш орқали, пестицидлар фонида заҳарланган авлод буйракларининг постнатал онтогенезида буйрак тўқимасининг морфофункционал соҳаларида ривожланишдан орқада қолганлиги аниқланади. Жумладан, коптокчаларнинг назорат гуруҳига нисбатан 1,87 баробарга кам бўлиши, хужайравий таркиби бўйича эмбрионал даврдаги майда табақалашмаган эпителийларнинг кўплиги ҳисобига аниқланади. Дистал ва проксимал найчаларнинг диаметри назорат гуруҳига нисбатан давтлабки 7-14 кунлигида катталашиб, кейин диаметрларининг стабил кичрайиши аниқланади. 7 кунлик каламушларнинг назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиши ва коптокчаларнинг сони жиҳатидан 211 тани ташкил этиши, коптокчаларнинг диаметри эса 2,4 баробар орқада қолганлиги аниқланди.

14 кунлик каламушларнинг назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиши ва коптокчаларнинг сон жиҳатидан 400 ± 21 тани ташкил этиши, коптокчалар диаметрининг эса 2,73 баробар орқада қолганлиги аниқланади.

Айнан 21 кунлик каламушларнинг назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиши ва коптокчаларнинг сони жиҳатидан 363 ± 17 тани ташкил этиши, коптокчалар диаметрининг ўртача 1,87 баробар ривожланишдан орқада қолганлиги аниқланди. Бу ўзгаришлар 30 кунлик каламушнинг назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиши ва коптокчаларнинг сони жиҳатидан 286 ± 12 тани ташкил этиши, коптокчалар диаметрининг эса 1,5 баробар ривожланишдан орқада қолганлиги аниқланди. 60 кунлик каламушнинг назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиши ва коптокчаларнинг сони жиҳатидан 76 ± 11 тани ташкил этиши, коптокчалар диаметрининг эса 1,29 баробар ривожланишдан орқада қолганлиги постнатал онтогенезда каламуш буйракларининг вақт мобайнида рақамларнинг стабил ўзгариши ва ривожланиш кўрсаткичининг бора-бора

фаркли жихатларининг камайиши билан намоён бўлиши кузатилади. (1-жадвалга қаранг).

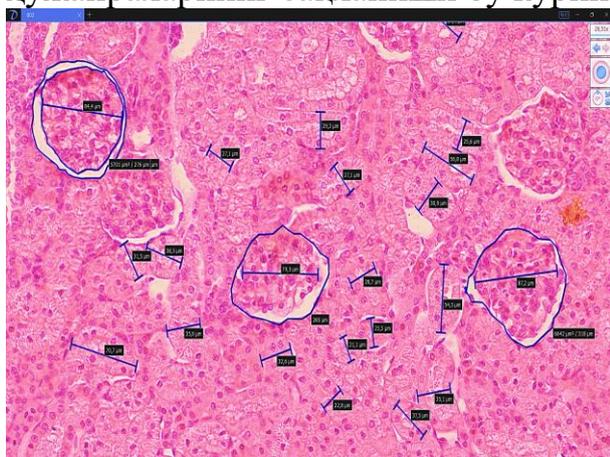
1-жадвал

Фипронил таъсирида ривожланган она каламушлардан туғилган авлод буйраklarининг постнатал онтогенези назорат ва тажриба гуруҳи буйраklarининг таркибий тузилмалари морфометрик кўрсаткичлари

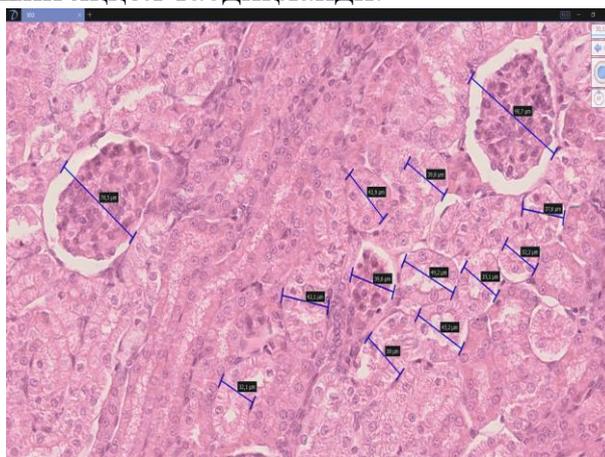
Муддати (кунлик)	Коптокчалар диаметри мкм			Коптокчалар сони 1 мм ²			Проксимал найчалар диаметри мкм			Дистал найчалар диаметри мкм		
	Назорат гуруҳи n=74	Тажриба №1 гуруҳи n=81	Тажриба №2 гуруҳи n=92	Назорат гуруҳи n=74	Тажриба №1 гуруҳи n=81	Тажриба №2 гуруҳи n=92	Назорат гуруҳи n=74	Тажриба №1 гуруҳи n=81	Тажриба №2 гуруҳи n=92	Назорат гуруҳи n=74	Тажриба №1 гуруҳи n=81	Тажриба №2 гуруҳи n=92
7	28,23 ±1,12	11,76 ±1,05	20,12 ±1,06	396±24	211±13	353±11	11,23 ±1,16	16,66±1,33	13,36 ±1,11	9,35±1,11	12,14 ±1,65	10,22 ±1,13
14	44,16 ±1,05	16,15 ±1,22	31,35 ±1,07	438±16	400±21	411±13	16,06 ±2,21	22,16±1,31	18,21 ±2,39	13,31 ±1,01	15,09 ±1,04	14,16 ±1,04
21	53,24 ±2,01	28,34 ±1,56	37,81 ±1,68	311±12	363±17	323±11	18,36 ±3,21	20,12±1,35	19,01 ±1,01	14,22 ±1,11	16,04 ±1,08	15,02 ±1,43
30	69,28 ±2,12	46,12 ±1,28	49,21 ±1,89	182±23	286±12	201±9	23,16 ±1,29	18,36±1,21	21,01 ±1,09	16,01 ±1,01	18,14 ±1,65	17,08 ±1,04
60	119,1 ±1,16	92,22 ±1,55	99,49 ±1,13	34±3	76±11	43±11	28,12 ±1,65	23,16±1,32	26,11 ±1,02	18,25 ±1,08	22,04 ±2,01	20,21 ±1,33

Изох: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли, P<0,05).

Морфометрик жихатдан буйраklarнинг динамикадаги ривожланиш тенденцияси бўйича асосий морфометрик субстрати бу коптокчаларнинг диаметрини 7-14 кунлик бир бирига деярли ўхшаш ва ҳажман ўлчамларининг яқин бўлиши, проксимал найчаларда урчқсион кўринишдаги эмбрионал ҳужайраларнинг сақланиши бу кўринишни яққол тасдиқлайди.



7-расм. 7 кунлик тажриба гуруҳи каламуш буйрак тўқимаси. Буйрак тўқимаси коптокчалар ва найчалари. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) да сканер қилинди. Бўёқ Г.Э.



8-расм. 21 кунлик тажриба гуруҳи каламуш буйраги. Буйрак тўқимаси коптокчалар ва найчалари. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) да сканер қилинди. Бўёқ Г.Э. Ўлчами

Ўлчами 10x20.

10x20.

Диссертациянинг «Тажриба шароитида Фипронил пестициди билан захарланган ва топинамбур билан озиклантирилган она каламушлардан туғилган авлод буйракларининг постнатал морфогенезида иммуногистокимёвий текшириш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида Фипронил пестициди таъсири шароитида сурункали захарланган она каламушлардан дунёга келган авлод буйракларининг динамикадаги иммуногистокимёвий маркерларга нисбатан экспрессияланишини текшириш учун, PAX 2, Ki67, VcL2, бўйича маълумотлар ўрганилди ва олинган натижалар таҳлил қилинди.

Тадиқотимизни, 7,14,21 кунликларида Ki67 маркерининг пролифератив индекси ўртача $8,97 \pm 1,12\%$ ни ташкил этиб, бу кўрсаткич буйракларнинг постнатал онтогенезида жуда паст кўрсаткич ҳисобланади. Назорат гуруҳида буйракларнинг постнатал онтогенезида Ki67 маркерининг пролифератив индекси $24,11 \pm 4,11\%$ гачам ташкил этиб, асосан 7-14 кунликларда энг юқори кўрсаткич билан намоён бўлади.

Айни ишимизда, пестицидлар таъсирида, буйрак тўқимасининг барча хужайраларида ривожланишдан орқада қолиши, морфологик жиҳатдан буйракларнинг функционал бирликлари бўлган нефрон таначалари: коптокчаларнинг кичик ҳажмда бўлиши, проксимал ва дистал найчалар бўшлиғининг ҳали тўлиқ очилмаганлиги ва гиперцеллюляр кўринишда бўлиши эмбрионал хужайра кўринишида сақланиб турганлигини англатади.

Тажрибамизни 21-30 кунликларида Ki67 маркерининг паст позитив экспрессиясини сақланиб туриши, динамикада, 1-1,5% га ўзгариш борлиги аниқланди. Бу эса, буйракларнинг пестицидлар таъсирида, митоз бўлиниш жараёнини интерфаза фазасида нисбатан узоқ ушланиши, буйракларни назорат гуруҳига нисбатан, 2-3 баробар орқада қолиши билан намоён бўлганлиги аниқланди.

60-кунида, буйракларнинг постнатал онтогенезида, тўқимада, Ki67 маркерининг паст позитив экспрессия билан намоён бўлганлиги, буйракларнинг функционал бирлиги нефрон таначаси таркибий қисмларидаги эпителий хужайраларини кўпайиш жараёни орқада қолаётганлигини ва хужайралар ядросида кариоплазманинг оч бўялиши, ядрочаларини эса тўқ бўялиши, хужайраларда митоз жараёни суст кечаётганлигини тасдиқлайди.

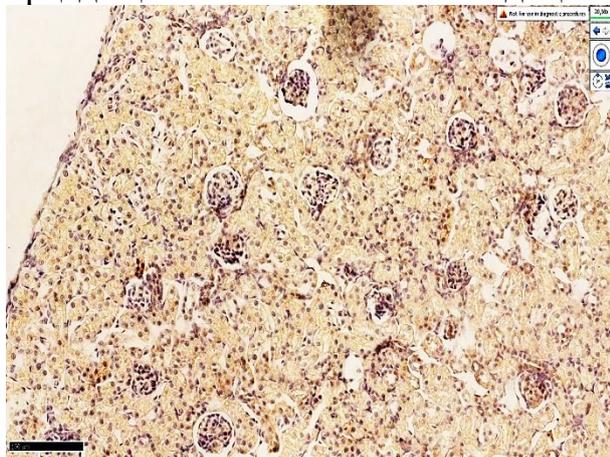
Демак, Ki 67 маркерининг тадиқотимизда, олинган натижалар бўйича таҳлилида, 7,14,21,30 кунлик даврда буйрак тўқимасида Ki67 маркерининг позитив экспрессияси паст даражада сақланиб турганлиги ва пролифератив индекснинг ўртача $9,02 \pm 0,74\%$ ни ташкил этганлиги аниқланди. 60 кунлигида эса, Ki67 маркерининг пролифератив индекснинг $10,78 \pm 4,56\%$ ни ташкил этганлиги аниқланди. Бу эса, буйракларнинг постнатал онтогенезида ривожланиш жараёни секин кечаётганлигини тасдиқлайди.

VcL-2 маркерининг дастлабки 7,14,21 кунликларида юқори позитив экспрессияланганлиги, пестицидлар фониди туғилган авлод буйракларининг постнатал онтогенезида, морфологик ривожланишдан орқада қолганлиги,

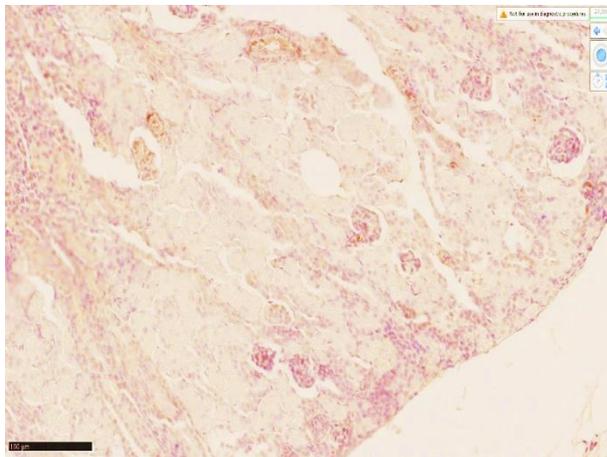
функционал султ бўлган хужайраларда дастурланган ўлимнинг стимулланиши билан характерланганлиги аниқланди.

Тадқиқотимизнинг 30-кунда, каламушлар буйрагида тўпланган фипронил пестицидларининг концентрациясини пасайиши, хужайранинг цитотоксик таъсирга учраши оқибатида, пролиферациянинг қайта тикланганлиги ва хужайраларнинг дастурланган ўлим жараёни камайганлиги аниқланди. 60-кунда эса, деярли жуда паст позитив экспрессияланган хужайраларнинг бўлиши, морфологик чалалик белгиларининг камайиши: коптокчаларнинг юмалоқ шаклда бўлиши, проксимал ва дистал найчаларнинг бўшлиқлари тўлиқ очилганлиги билан изоҳланади.

РАХ 2 маркерининг ҳам экспрессияланиш кўрсаткичи худди Кi 67 маркерига монанд равишда 7,14,21 кунликларда негатив экспрессия, 30 ва 60 кунликларида паст, ўрта позитив экспрессияланганлиги билан намоён бўлиб, буйракларнинг постнатал онтогенез даври назорат гуруҳидан 2 баробарга орқада қолиб кетганлигини тасдиқлайди.



9-расм. 1-тажриба гуруҳи 30 кунлик авлод каламушлари буйрак тўқимасида VcL-2 маркерининг юқори даражали позитив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Кат.Х40.

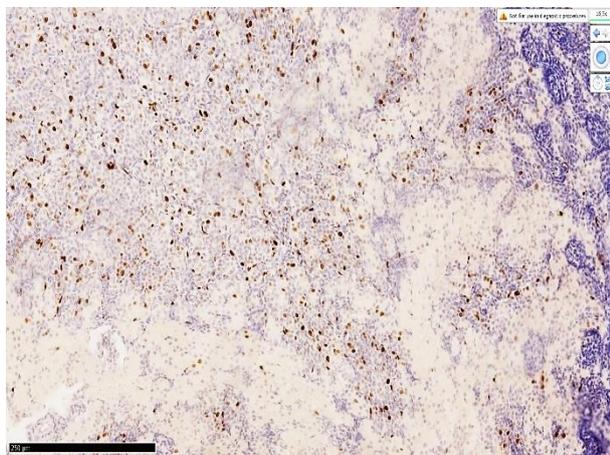


10-расм. 1-тажриба гуруҳи 30 кунлик авлод каламушлари буйрак тўқимасида РАХ 2 маркерининг ўрта даражали позитив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.

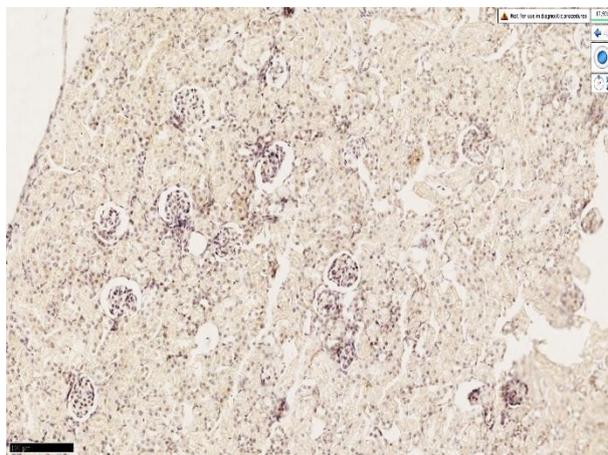
Фипронил пестициди билан захарланган ва топинамбур кукунини овқат рационига қўшиб берилган она каламушлардан дунёга келган авлод каламушлар буйракларидаги иммуногистокимёвий текширишлари ўрганилди. Маълум бўлишича, топинамбурнинг таркибидаги “полисахарид инулин, фруктоза, ва баъзи бир витаминлар” таъсирида, фипронилнинг токсик таъсири кескин камайиши натижасида, авлод каламушлари буйракларининг постнатал онтогенезида назорат гуруҳига нисбатан ривожланишдан орқада қолиш кўрсаткичларининг жуда султ кўринишда юзага келганлиги аниқланди.

Кi67 маркерининг позитив реакциялари 7 кунлик каламуш болалари буйракларининг пўстлоқ ва мағиз соҳалари эпителий хужайраларида аниқланди. Хужайра ядроларининг гиперхром бўялиши, Кi67 маркерининг ядрочалар ва ядрони бир хил интенсивликда бўялиши, митоз бўлинишни G 2 фазасида турганлигини тасдиқлаб назорат гуруҳи билан деярли жуда яқин

кўринишда бўлганлигини тасдиқлади. 14-кунликда эса Ki67 маркерининг позитив реакцияси 7 кунликка нисбатан юқори бўлиб, экспрессияланган хужайраларнинг ядролари гиперхром кўринишда, хужайралар морфологик жиҳатдан етилган юмалоқ шаклдаги коптокчаларда, проксимал ва дистал найчаларанинг бўшлиқлари тўлиқ очилган соҳаларида бир хил кўринишда аниқланди. Бу эса, топинамбур билан боқилган она каламушларга берилган фипронилнинг ноҳўя таъсири кескин камайганлигини кўрсатади. 14 кунлик даврида Ki67 маркерининг мусбат реакциясининг пролифератив индекс кўрсаткичи $12,85 \pm 2,86\%$ ни ташкил этиб, назорат гуруҳига яқин кўрсаткичлар билан намоён бўлди. 21 кунлик даврида ҳам Ki67 маркерининг позитив экспрессияси асосан, буйрак тўқимасини коптокчалар эпителийси, проксимал ва дистал найчалар эпителийси, қон томирлар деворидаги эндотелий, перицитларда ҳам аниқланади. Бу эса, буйракларнинг постнатал онтогенезини синхрон бир хил кўринишда ривожланаётганлигини англатади. 30 кунлик даврида ҳам юқоридаги жараёнларга монанд равишда, Ki67 маркерининг паст позитив экспрессияси асосан, буйрак тўқимаси пўстлоқ ва мағиз қавати жойлашган барча назорат гуруҳига нисбатан суст даражада, эпителийлар ядроларининг тўқ жигар рангда мусбат реакция берганлиги аниқланади. Натижада, фипронил пестициди ва топинамбур кукуни билан бир вақтда қўлланилиши, пестициднинг цитотоксик таъсири кескин паст даражада таъсир этганлигини тасдиқлайди.



11-расм. 2-тажриба (Фипронил+Топинамбур) гуруҳи 7 кунлик авлод каламушлари буйрак тўқимасида Ki67 маркерининг паст позитив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



12-расм. 2-тажриба (Фипронил+Топинамбур) гуруҳи 7 кунлик авлод каламушлари буйрак тўқимасида VcL-2 маркерининг негатив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.

VcL маркерининг дастлабки 7,14 кунлик даври негатив экспрессияланганлиги, 21,30,60 кунликда жуда паст позитив экспрессияланганлиги, морфологик етилиш даврида, физиологик регенерацияга учраган фокусдаги соҳалардагина мусбат реакциялар аниқланиб, топинамбур таъсирида, апоптоз жараёни секинлашганлигини тасдиқлади.

РАХ2 маркерининг юқори позитив экспрессияси асосан 14 кунликдан бошланиб, 7 кунлик даврида паст мусбат реакция берганлиги аниқланди.

ПАХ2 маркерининг энг юқори мусбат реакцияси асосан 14 кунликдан кейин 21 кунликда аниқланиб, 30 ва 60 кунликларда стабил кўринишда турганлиги аниқланди. Бу эса, ўз навбатида, буйракларнинг постнатал онтогенези турғун кўринишда динамикада таккомил топаётганлигини тасдиқлади.

ХУЛОСАЛАР

«Она организми орқали берилган пестицидларнинг авлод аёл буйрак тизимининг постнатал тараққиётига кўрсатадиган таъсирининг қонуниятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Фипронил билан сурункали захарланган она каламушлардан дунёга келган авлод буйракларининг постнатал онтогенезида 14,21,30 кунлик буйракларнинг динамикада, ривожланишдан орқада қолиши, пўстлоқ қаватда ҳали эмбрионал коптокчаларнинг сақланиб турганлиги аниқланди. Бу эса, пестицидлар таъсирида, буйракларнинг сурункали токсик зарарланиши, митоз ва дифференциалланиш кўрсаткичларини тўхтатиб турганлигини англатади;

2. Тажриба шароитида фипронил пестициди билан сурункали захарланган она каламушлардан туғилган авлод каламуш буйракларининг морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан бир неча баробарга кичик эканлиги, пестицид таъсирида буйрак аъзосининг ривожланишдан орқада қолганлигини англатади;

3. Фипронил пестициди таъсири шароитида топинамбур кукуни билан озиқлантирилган она каламушлардан дунёга келган авлод буйракларининг проксимал ва дистал найчалар эпителийлари кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги шу муддатдаги кўрсаткичлар билан жуда яқин кўринишида бўлиши, ядро цитоплазматик индексининг деярли бир хил бўлиши, топинамбурнинг даво самарадорлиги ижобий таъсир қилганлигини тасдиқлайди;

4. Фипронил пестициди билан захарланган ва топинамбур кукуни билан озиқлантирилган она каламушдан туғилган авлод буйракларининг коптокчалар диаметри, 1 мм^2 майдондаги коптокчалар сони, проксимал ва дистал найчалар диаметрининг кўрсаткичлари назорат гуруҳи она каламушдан туғилган авлод буйракларининг кўрсаткичларига яқинлиги аниқланди;

5. Фипронил пестицидининг сурункали таъсири шароитида туғилган авлодларда буйрак аъзоси хужайраларининг пролифератив фаоллигини пасайиши ва апоптоз жараёнинг кучайиши кузатилди. Фипронил пестициди таъсири шароитида топинамбурни қабул қилган урғочи каламушлардан туғилган авлодларда буйрак аъзоси хужайраларининг пролифератив фаоллигини ўрта позитив експрессияланиши, апоптоз жараёнинг сусайиши ва ПАХ2 маркерига нисбатан мусбат реакцияси коптокчаларнинг морфологик таккомил топаётганлигини англатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30. 12.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

ЮСУФОВА МУНИСА АЛИШЕРОВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЛИЯНИЯ ПЕСТИЦИДОВ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ
ЧЕРЕЗ МАТЕРИНСКИЙ ОРГАНИЗМ, НА ПОСЛЕРОДОВОЕ
РАЗВИТИЕ ЖЕНСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА**

14.00.02 – Морфология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2019.2. PhD/ Tib831.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Хожаназарова Сауле Жубатировна кандидат медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Расулов Хамидулла Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор Хамракулова Мукадас Аскарровна доктор медицинских наук, профессор
Ведущее учреждение:	Международный казахско-туркский медицинский университет имени Хожа Ахмад Яссавий (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, 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, 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 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 г.)

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,

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во многих странах мира, в том числе и в нашей Республике, охрана окружающей среды и предотвращение ее загрязнения различными пестицидами остается одной из глобальных проблем современной экологии и медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ежегодно регистрируется около трехсот восьмидесяти пяти миллионов случаев отравления пестицидами...»¹. В связи с этим одной из важных проблем биологии человека является риск повреждения сосудистого русла, внесосудистых тканей, клеточных рецепторов и других систем организма токсическими веществами и их метаболитами.

До сих пор применение пестицидов, являющихся постоянным составом средств, применяемых для первичной натуральной обработки пищевых продуктов в США и странах Европы, проявляется, как следствие, возникновением скрытых развивающихся соматических заболеваний в организме матери и ребенка. В среднем за год в США при отравлении криптогенными токсическими веществами и, как следствие, не обоснованная достаточными анамнестическими данными, смертность от хронической почечной недостаточности неизвестной этиологии вследствие возможности диагностики составляет 3,75% всех заболеваний почек, в среднем в мире преждевременно умирают 2,69 миллиона человек в год. Поэтому изучение механизмов действия современных пестицидов на почки является одной из важных задач современной медицины.

В мире проводится ряд целенаправленных научных исследований для достижения эффективности мер, направленных на улучшение профилактики негативных осложнений, наблюдаемых у потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери. В связи с этим особое научное значение приобретают научные исследования, направленные на разработку комплекса мероприятий для определения механизма негативного воздействия пестицидов на развитие почек в постнатальном онтогенезе, предотвращения вредного воздействия пестицидов на постнатальное развитие потомства и снижение их осложнений.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику, лечение и профилактику осложнений соматических заболеваний. В связи с этим, согласно семи приоритетным направлениям стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, с целью повышению на новый уровень степень оказания медицинской помощи населению определены такие задачи как «...улучшение качества квалифицированной медицинской помощи населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования по дальнейшему совершенствованию современной, высокотехнологичной, специализированной системы оказания

медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № УП-4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Отравления пестицидами в мире ежегодно увеличиваются на 1,37%, что, в сочетании с проблемой нехватки продовольствия в настоящее время, означает увеличение числа обращений с пестицидами. В статье, подготовленной американскими учеными Sulik M. (2012), изучено влияние натриевой соли 2,4-Д кислоты на изменения в почках новорожденных крысят, подвергшихся воздействию гербицидов-пестицидов в постнатальном и внутриутробном периоде. От учёных РФ Ямалова Г.Р. и др. (2021) были процитированы эксперименты по изучению влияния терапевтической композиции, состоящей из дипироксима, бромида натрия, пиридоксина и диосмектита-феназепам, на патоморфологические изменения во внутренних органах белых крыс при отравлении средней летальной дозой β -циперметрина.

В Узбекистане рядом ученых (К.Р. Тухтаев, 2014; А.М. Шахназаров, 2014; Н.К.Тухтаев, Н.Б. Зокирова, 2019; Т.А. Сагатов, 2019) проводятся исследования по изучению влияния современных пестицидов на постнатальное развитие органов иммунной, эндокринной, пищеварительной и половой систем. С другой стороны, исследования П.И. Ташходжаева (1993), Т.И. Искандарова (1990, 2002), Г.Т. Искандаровой (1998) и М.А. Хамрокуловой (2016) посвящены токсикологическим и биохимическим изменениям, наблюдаемых при остром и хроническом отравлении пиретроидными пестицидами, однако не предоставлено сведений об иммуногистохимических исследованиях, а также о воздействии пестицида фипронил на почки.

Неопределенность, противоречия и недостаточная изученность информации, направленной на комплексную оценку морфофункциональных особенностей развития почки потомства в раннем постнатальном периоде, рожденного в условиях хронического воздействия пестицидов, в

современных отечественных и зарубежных источниках литературы, предполагает высокий уровень актуальности исследований в данном направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование в соответствии с планом научной работы Ташкентской медицинской академии № 005.01.1500216 «Специфика функциональных, метаболических и структурных изменений показателей жизнедеятельности человека и экспериментальных животных под влиянием различных патологических факторов и пути их коррекции и новые возможности экспертной оценки» (2018-2022 гг.).

Цель исследования. Определение структурно-функционального развития в постнатальном онтогенезе почек потомства крыс, рожденных от развитой беременности на фоне хронического воздействия пестицидов.

Задачи исследования:

оценка морфологической характеристики в динамике почек потомств, рожденных от крыс-матерей, хронически отравленных пестицидом фипронил-пиразол;

оценка морфометрических характеристик в динамике почек потомств, рожденных от крыс-матерей, хронически отравленных пестицидом фипронил-пиразол;

оценка морфологических изменений в динамике почек крыс потомств, рожденных от матерей-крыс, обработанных пестицидом фипронил-пиразол и топинамбуром;

оценка морфометрических изменений в динамике почек крыс потомств, рожденных от матерей-крыс, обработанных пестицидом фипронил-пиразол и топинамбуром;

оценка иммуногистохимических особенностей почек крыс потомств, рожденных от матерей-крыс не получавших лечение и обработанных пестицидом фипронил-пиразол и топинамбуром.

В качестве объекта исследования были взяты 66 ранее не рожавших, беспородных белых крыс-самок массой 160-200 грамм и всего рожденных от них 296 крыс (89 - контрольная группа, 97 – первая экспериментальная группа (фипронил), 110 – вторая экспериментальная группа (фипронил + топинамбур)).

В качестве предмета исследования были получены материалы, направленные на анализ структур, характерных для морфологии, морфометрии и иммуногистохимических свойств почечной ткани в постнатальном онтогенезе крыс, родившихся на фоне хронического воздействия пестицидов.

Методы исследования. В исследовании тканей почек крыс поколений, рожденных под воздействием пестицидов использованы морфологические, морфометрические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что в постнатальном онтогенезе почек потомств, рожденных под воздействием фипронил пестицида, морфологические показатели всех структурно-функциональных структур нефронов, являющихся основной морфофункциональной единицей почек, приводят к отставанию процессов развития и формирования до 21-30-го дня в динамике постнатального онтогенеза по сравнению с контрольной группой;

установлено, что морфометрические параметры сосудистых клубочков нефронов коркового слоя почек потомств, рожденных в условиях неблагоприятного воздействия пестицида фипронила, имеют в 2,4 раза меньшие размеры по сравнению с контрольной группой, в то время как показатели морфологической зрелости эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев отстают в 1,69 раза по сравнению с контрольной группой;

доказано положительное влияние топинамбура на постнатальные процессы роста, развития и формирования в структурно-функциональных структурах почек потомств, рожденных от самок крыс, получавших биологически активную добавку топинамбура под воздействием фипронил пестицида;

морфометрические параметры сосудистых клубочков нефронов в корковом слое почки у потомств, рожденных от самок крыс, получавших топинамбур под действием пестицида фипронила, уменьшились в 1,12 раза по сравнению с контрольной группой на 7-14 сутки постнатального онтогенеза, а морфологические показатели зрелости эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев снизились в 1,05 раза;

в почках потомств, хронически отравленных пестицидом фипронилом, специфический белок-маркер РАХ-2 экспрессировался низкоположительно на 21-30-е сутки, тогда как в почках потомств с топинамбуром была обнаружена высокая положительная экспрессия маркера РАХ-2 и морфологическая зрелость клубочков.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в экспериментальных условиях при хроническом отравлении крыс-матерей пестицидом Фипронил доказано отставание почек с морфологической точки зрения в онтогенезе внутриутробного развития;

в результате работы с пестицидами во время беременности, учитывая накопление пестицидов в организме матери и отставание морфологического развития почек плода, это является основанием для регулярных скрининговых обследований плода во время беременности.

Достоверность результатов исследования основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической корректности проведенных исследований, достаточном подборе количества экспериментальных животных, современности используемых методов, на основе морфологических, морфометрических, иммуногистохимических и статистических методов исследования, взаимодополняющих друг друга, специфичности определения структурных особенностей постнатального

развития и формирования почечной ткани у потомства, рожденного в условиях действия пестицида Фипронил это обосновано тем, что результаты сравниваются с международными и отечественными опытами, заключение и полученные результаты подтверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований объясняется тем, что Фипронил, один из пестицидов, вводят крысам-матерям во время беременности, в результате чего почки родившегося потомства, с морфологической точки зрения, отстают в развитии структурно-функциональных единиц коркового и мозгового слоя.

Практическая значимость результатов исследования объясняется разработкой патогенетических методов профилактики и лечения, направленных на устранение почечной недостаточности у детей, структурно-функциональных механизмов нарушений, выявленных в процессе формирования почечной ткани в первый постнатальный период потомства, рожденного в условиях хронического воздействия пестицида Фипронил.

Внедрение результатов исследований.

На основании научных результатов, полученных по определению структурно-функциональных особенностей постнатального развития и формирования почек крыс, рожденных от беременности, развившегося на фоне хронического воздействия пестицидов:

первая научная новизна: доказательства о том, что морфологические показатели всех структурно-функциональных структур нефронов, являющихся основной морфофункциональной единицей почки, в постнатальном онтогенезе потомства, рожденного под воздействием пестицида фипронила, приводят к отставанию процессов развития и формирования в динамике постнатального онтогенеза до 21-30 дней по сравнению с контрольной группой, были отражены в содержании методической рекомендации «Оценка морфологических и морфометрических показателей постнатального онтогенеза развития почек потомства от беременности, развившейся под воздействием пестицидов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 25 марта 2024 года №03/278. Данное предложение было внедрено в практику приказами № 16/и от 28.03.2024 г. по Республиканскому центру патологической анатомии и № 30 от 26.03.2024 г. по Бюро патологической анатомии Бухарской области (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 06/76 от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика морфологических изменений, происходящих в почках потомства, рожденного в условиях воздействия пестицида фипронил, обеспечивает основу для разработки эффективных методов профилактики и лечения заболеваний почек у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление морфологических изменений, которые происходят в почках потомства, родившегося в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери,

позволяет экономить средства, затрачиваемые на диагностику и лечение патологий почек у детей;

вторая научная новизна: определения о том, что большинство сосудистых клубочков нефронов коры почек потомства, рожденного в условиях негативного воздействия пестицида фипронил, по морфометрическим показателям в 2,4 раза меньше, чем в контрольной группе, а показатели морфологической зрелости эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев в 1,69 раза отстают от показателей контрольной группы, были отражены в содержании методической рекомендации «Оценка морфологических и морфометрических показателей постнатального онтогенеза развития почек потомства от беременности, развившейся под воздействием пестицидов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 25 марта 2024 года №03/278. Данное предложение было внедрено в практику приказами № 16/и от 28.03.2024 г. по Республиканскому центру патологической анатомии и № 30 от 26.03.2024 г. по Бюро патологической анатомии Бухарской области (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 06/76 от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика морфологических изменений, происходящих в почках потомства, рожденного в условиях воздействия пестицида фипронил, обеспечивает основу для разработки эффективных методов профилактики и лечения заболеваний почек у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление морфологических изменений, которые происходят в почках потомства, родившегося в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери, позволяет экономить средства, затрачиваемые на диагностику и лечение патологий почек у детей;

третья научная новизна: доказательства о положительном влиянии топинамбура на постнатальные процессы роста, развития и формирования в структурно-функциональных структурах почек потомства, рожденного от самок крыс, получавших биологически активную добавку топинамбур под воздействием пестицида фипронил, были отражены в содержании методической рекомендации «Оценка морфологических и морфометрических показателей постнатального онтогенеза развития почек потомства от беременности, развившейся под воздействием пестицидов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 25 марта 2024 года №03/278. Данное предложение было внедрено в практику приказами № 16/и от 28.03.2024 г. по Республиканскому центру патологической анатомии и № 30 от 26.03.2024 г. по Бюро патологической анатомии Бухарской области (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 06/76 от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика морфологических изменений, происходящих в почках потомства, рожденного в условиях воздействия пестицида фипронил, обеспечивает основу для разработки эффективных методов профилактики и лечения заболеваний почек у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление морфологических

изменений, которые происходят в почках потомства, родившегося в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери, позволяет экономить средства, затрачиваемые на диагностику и лечение патологий почек у детей;

четвертая научная новизна: определения о том, что морфометрические параметры сосудистых клубочков нефронов в корковом слое почек у потомства, рожденного от самок крыс, получавших топинамбур под воздействием пестицида фипронила, снизились в 1,12 раза на 7-14-е сутки постнатального онтогенеза по сравнению с контрольной группой, морфологическая зрелость эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев снизились в 1,05 раза, были отражены в содержании методической рекомендации «Оценка морфологических и морфометрических показателей постнатального онтогенеза развития почек потомства от беременности, развившейся под воздействием пестицидов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 25 марта 2024 года №03/278. Данное предложение было внедрено в практику приказами № 16/и от 28.03.2024 г. по Республиканскому центру патологической анатомии и № 30 от 26.03.2024 г. по Бюро патологической анатомии Бухарской области (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 06/76 от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика морфологических изменений, происходящих в почках потомства, рожденного в условиях воздействия пестицида фипронил, обеспечивает основу для разработки эффективных методов профилактики и лечения заболеваний почек у детей. *Экономическая эффективность:* прогнозирование и раннее выявление морфологических изменений, которые происходят в почках потомства, родившегося в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери, позволяет экономить средства, затрачиваемые на диагностику и лечение патологий почек у детей;

пятая научная новизна: определения о том, что специфический белок-маркер РАХ-2 в почках потомства, хронически отравленного пестицидом фипронилом, экспрессировался в низкоположительной форме на 21-30-е сутки, тогда как под действием топинамбура в почках потомства выявлялась высокая положительная экспрессия маркера РАХ-2 и морфологическая зрелость клубочков, были отражены в содержании методической рекомендации «Оценка морфологических и морфометрических показателей постнатального онтогенеза развития почек потомства от беременности, развившейся под воздействием пестицидов», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 25 марта 2024 года №03/278. Данное предложение было внедрено в практику приказами № 16/и от 28.03.2024 г. по Республиканскому центру патологической анатомии и № 30 от 26.03.2024 г. по Бюро патологической анатомии Бухарской области (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 06/76 от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика морфологических изменений,

происходящих в почках потомства, рожденного в условиях воздействия пестицида фипронил, обеспечивает основу для разработки эффективных методов профилактики и лечения заболеваний почек у детей. *Экономическая эффективность*: прогнозирование и раннее выявление морфологических изменений, которые происходят в почках потомства, родившегося в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери, позволяет экономить средства, затрачиваемые на диагностику и лечение патологий почек у детей;

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 7 научные работы, из них 3 статьи опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 2 в республиканских и 1 место в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

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

В первой главе диссертации **«Морфологическая характеристика почек в динамике у потомств, рожденных от матерей, хронически отравленных пестицидами»**, представлен анализ зарубежных и отечественных научных источников, связанных с данной темой. Определены аспекты данной проблемы, требующие решения. Освещены основные проблемы, лежащие в основе наблюдаемых в настоящее время изменений у потомств, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицидами, результаты их классификации и применения новых методов исследования, а также отмечена недостаточная систематизация и изучение данных.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы оценки морфологических изменений постнатального онтогенеза почек потомств от беременности развитой под воздействием пестицидов»**, представлены материалы и методы, использованные в исследовании. Эксперименты проведены на 66 половозрелых, нерожавших, беспородных белых крысах-самках массой 160-200 г и всего рожденных от них 296 крыс (контрольная группа - 89, группа Фипронила - 97, группа Фипронил + топинамбур - 110). Самок крыс содержали в стандартных лабораторных условиях. После исключения соматических и инфекционных заболеваний все самки крыс были разделены на три группы.

Крысам первой группы (контрольная группа - 18) вводили равное количество стерильного физиологического раствора и брали под наблюдение.

Крысам второй группы (группа Фипронил (первая экспериментальная группа) - 24) ежедневно вводили перорально с помощью зонда фипронил, смешанный с физиологическим раствором, в дозе 0,97 мг/кг, что соответствует 1/100 LD50 препарата.

Третьей группе крыс (группа фипронил+топинамбур (вторая экспериментальная группа) - 24) вводили перорально натошак с использованием зонда в дозе 0,97 мг/кг фипронила, смешанного с физиологическим раствором. Затем крысам вводили препарат топинамбура в дозе 250 мг/кг перорально с помощью зонда через 2 часа после кормления.

Постнатальное развитие ткани почек изучали у потомков всех трех групп на 3, 7, 14, 21, 30 и 60 сутки после рождения. Содержание и усыпление всех экспериментальных животных осуществлялось в соответствии с требованиями, установленными разрешением Комитета по этике Республики Узбекистан.

В исследовании использованы морфологический, морфометрический, иммуногистохимический и статистический методы анализа.

Крысы опытной и контрольной групп подвергались эвтаназии утром, натощак, под легким эфирным наркозом на 3, 7, 14, 21, 30 и 60-е сутки после рождения. Для морфологических исследований ткань почек извлекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем дегидратировали в спиртах с повышенной концентрацией и заливали в парафин. После депарафинизации срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали морфологическими и морфометрическими методами.

Для проведения морфометрических исследований использовали морфометрическое компьютерное программное обеспечение NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image).

Статистические методы: данные статистически обрабатывали с использованием пакета программ Microsoft Office Excel-2020 на персональном компьютере Lenovo-COREi3.

В третьей главе диссертации **«Морфологические, морфометрические изменения почки под воздействием пестицида фипронила и коррекция этих изменений с помощью топинамбура»**, раскрываются морфологические и морфометрические характеристики почечной ткани крыс контрольной и опытной групп в динамике раннего постнатального периода.

Поверхность почек у крыс контрольной группы гладкая, бобовидная, красновато-коричневая, а дольчатая поверхность слабо сформирована. Поверхность покрыта плотной фиброзной капсулой. На разрезе ткань почки состоит из коркового и мозгового слоев. При микроскопическом исследовании слой коры состоит из соединительнотканной капсулы одинаковой толщины.

На 3-й день эксперимента видно, что клубочки, являющиеся центром функциональной единицы почек, отстают от периода развития, и эмбриональные клетки еще сохраняются в корковом слое.

Наличие различной формы клубочков в области коркового слоя и продолговато-грушевидной формы эпителиальных клеток, присутствующих еще в период развития, редкий фиброзно-утолщенный вид базальной мембраны капсулы Шумлянско-Боумена напоминает структуру, характерную для эмбрионального периода. Установлено, что в корковом слое почечные клубочки в виде капель в субкапсулярных областях сформированы еще неполностью и эпителий начинающих от них проксимальных канальцев высокий, цитоплазма имеет темное базофильное окрашивание. Установлено, что отходящие от них концы проксимальных и дистальных канальцев сформированы не полностью и концы очень мелкие.

Эпителиальные клетки еще не полностью сформировавшихся клубочков в субкапсулярной нефрогенной ткани являются крупными полигональными, с крупными ядрами, ядерно-цитоплазматический индекс больше по сравнению с созревшими эпителиальными клетками, а то, что цитоплазма окрашена темным базофильным рассматривается как один из морфологических субстратов, свидетельствующий о продолжающемся процессе дифференцировки (Н.А. Леонов, 2007). Эпителии, расположенные в

париетальном листке клубочков, имеют высокую полуцилиндрическую форму, определяется, что цитоплазма состоит из темных базофильных крупных округлых ядер (см. рис. 1).

Установлено, морфологические аспекты почек потомств, рожденных на фоне пестицидов на 7-день сохраняются так же, как и в 3-дневном сроке. Одним из основных принципов является то, что клубочки в корковом слое сохраняют форму, приобретая форму клубочков в эмбриональном периоде, причем клетки париетального и висцерального эпителия, составляющие клубочки, не плоские, а цилиндрические, в большинстве своем, определяемые в виде полушариев. Одним из основных принципов является то, что шарики в корковом слое сохраняются по форме, в эмбриональном периоде они имеют форму шариков, париетальные и висцеральные эпителиальные клетки, входящие в состав шариков, не плоские, а цилиндрические, причем большинство из них определяются в форме полушара. Полость капсулы Шумлянско-Боумена сформирована не полностью и в виде гиперклеток. Подоциты на поверхности сосудов чудесной сети полости клубочков - мелкие и ядра окрашены в темный цвет, большинство из которых еще не сформированы.

Полости проксимальных канальцев очень узкие, следов первичной мочи не обнаружено. Однако эпителий проксимальных канальцев все еще виден со светлоокрашенной цитоплазмой и идентифицируется в ряду после клубочков. Резких изменений в плоском эпителии петли Генли не выявлено. Между корковыми и мозговыми слоями сети дугообразных артерий и вен малокровны и имеют нечеткую текстуру (см. рис.2).

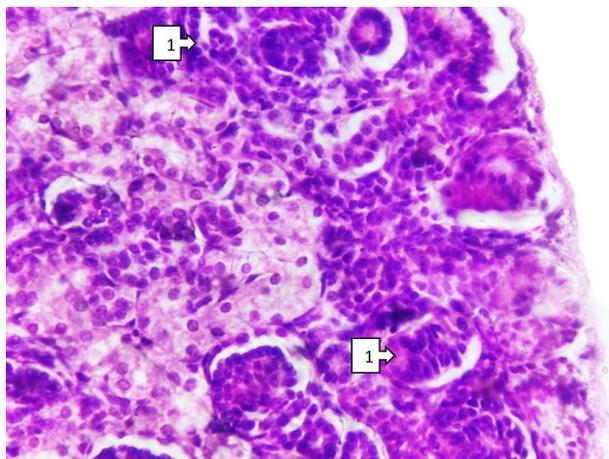


Рисунок 1. Морфологическое состояние почек на 3-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. В корковом слое клубочки не сформированы, париетальный и висцеральный эпителий капсулы Шумлянско-Боумена в виде высокой цитоплазмы (1), капилляры «чудесной сети» еще не сформированы. Г.-Э. 20x10.

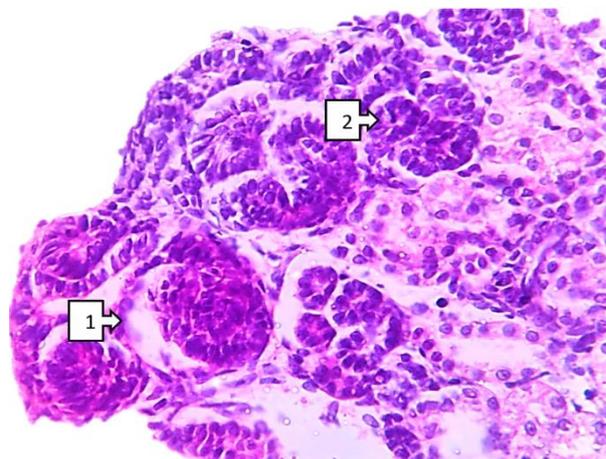


Рисунок 2. Морфологическое состояние почек на 7-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. Капсула Шумлянско-Боумена в корковом слое имеет неправильную форму (1), большая часть клубочков состоит из эмбриональных клеток. (2). Г.-Э. 40x10.

На 14-е сутки микроскопически корковый и мозговой слой почек имеет четкие границы, трубчатые и грушевидные клубочки коркового слоя видны именно в субкапсулярных областях. (См. рисунки 5 и 6). Еще одним из микроскопических аспектов морфофункциональных полей почек, развивающихся под действием фипронила в 14-дневном возрасте, является то, что в общем поле зрения клубочки растут и мигрируют к мозговому слою, и в основном только полностью сформированные клубочки обнаруживаются в областях на границе коркового и мозгового слоев. Установлено, что при 100-кратном увеличении клубочки 3/1 коркового слоя почек еще находятся в стадии формирования, 3/1-еще не сформирована и расположена рядами в субкапсулярных областях (см. рис.3).

У потомков крыс, рожденных в условиях воздействия фипронилового пестицида в 21-дневный период, почечная капсула имеет разную толщину, что свидетельствует о неравномерном полнокровии кровеносных сосудов, повышенном содержании темных эозинофильных включений в цитоплазме канальцев в субкапсулярных областях, замедлении обмена веществ в процессе метаболизма. Большинство клубочков имеют овальную форму, клубочки расположены близко друг к другу, в цитоплазме проксимальных канальцев увеличены гиперэозинофильные тельца. Полость клубочков расширены в разной степени, выявлено обилие клеток с гиперхромно окрашенными ядрами в чудесных сетчатых структурах, определяется картина о неравномерном полнокровии капиллярной сети (см. рис. 4).

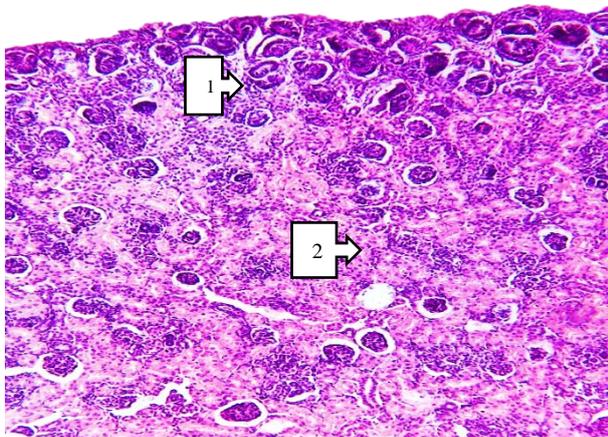


Рисунок 3. Морфологическое состояние почек на 14-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. Клубочки с субвисцеральными корковыми слоями имеют овальную форму (1), 3/2 часть клубочков в поле зрения видны в период формирования (2). Г.-Э. 10x10.

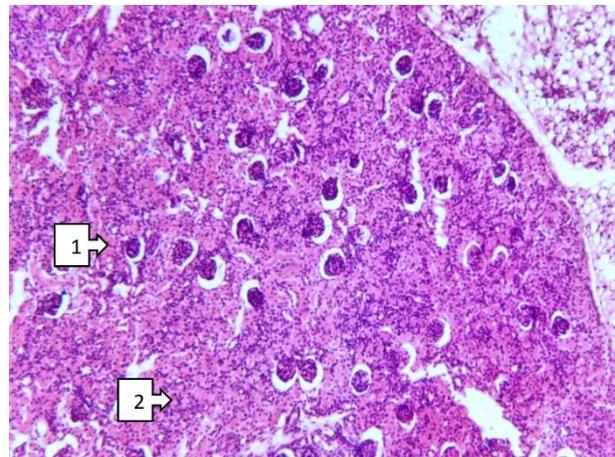


Рисунок 4. Морфологическое состояние почек на 21-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. Большинство клубочков в корковом слое теперь распространяется по периметру мозгового вещества (1), интервалы морфофункционально активных структур относительно расширены, а расстояния между проксимальными канальцами увеличены (2). Г.-Э. 10x10.

Хотя на 30-е сутки в почках наблюдаются признаки морфологического образования: разрозненное расположение клубочков по мозговому слою, несмотря на то, что большинство клубочков в поле зрения 200х имеют округлую форму, 3/1 от общего числа клубочков мелкие, сохранены овальная и вытянутая формы (см. рис. 5). При 40-кратном увеличении сохранился малый объем проксимальных и дистальных канальцев, характеризующийся тем, что процесс постнатального онтогенеза развития почек крыс потомств, рожденных от развившейся беременности под воздействием фипронила, не был полностью сформирован, эмбриональные клетки все еще сохранялись в клубочках и канальцах, полости канальцев не были полностью открыты.

Почки крыс 60-дневного потомства имеют гладкую поверхность и уменьшается дольчатый вид. Морфологически капсула имеет почти одинаковую толщину, траектория субкапсулярно расположенных канальцев одинакова, в вертикальной плоскости сохраняется гиперклеточный вид.

Клубочки коркового слоя относительно сформировались и сдвинулись по периметру. Сформировавшиеся шарики имеют большой диаметр, полость проксимальных канальцев расширена, в полости выявляются следы первичной мочи с гомогенными белковыми структурами. Ветви дугообразной артерии между корковым и мозговым слоем умеренно полнокровные. Большинство канальцев мозгового слоя имеют дугообразную форму, а клетки дистальных канальцев, распространенные из очень мелких редких несформированных клубочков и на общем фоне имеют многоклеточный вид. (см. рисунок 6). Резкое кровенаполнение перитубулярных сосудов не выявлено. Резких изменений эпителия поверхности чашечек и лоханок почек нет.

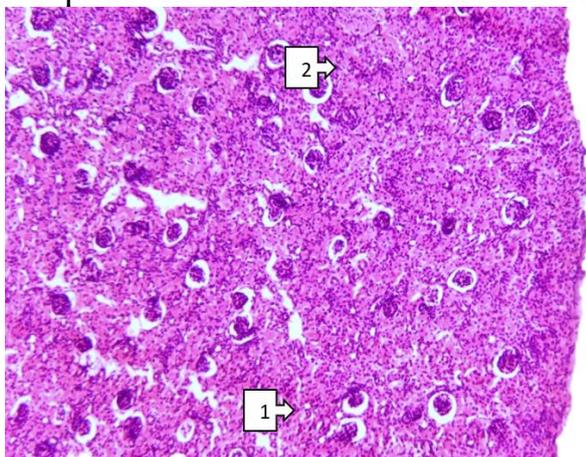


Рисунок 5. Морфологическое состояние почек на 30-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. Клубочки коркового слоя расположены на разных расстояниях (1), 3/1 шариков еще не сформированы (2), траектория проксимальных канальцев неравномерна. Г.-Э. 10x10.

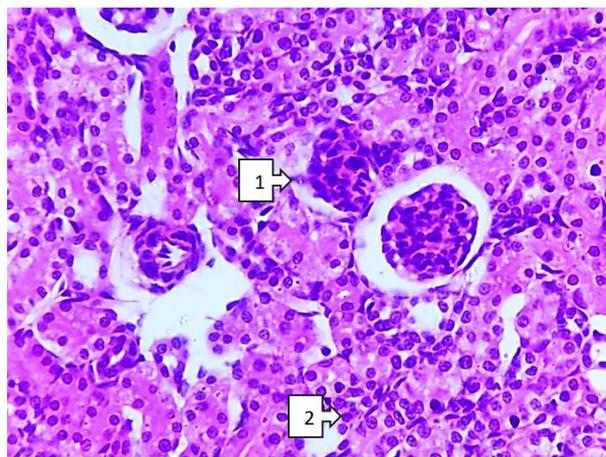


Рисунок 6. Морфологическое состояние почек на 60-й день постнатального периода крыс, рожденных от матерей с хроническим отравлением пестицида фипронила. В корковом слое выявляются несформированные клубочки (1), вокруг большинства несформированных клубочков обнаруживаются гиперклеточные проявления проксимальных канальцев (2). Г.-Э. 40x10.

Потомства, рожденных от крыс-матерей, отравленных пестицидом Фипронил и одновременно получавших порошок топинамбура, декапитировали в сроки 7, 14, 21, 30, 60 дней и исследовали микрообразцы, приготовленные из их почек.

По полученным результатам определялись следующие морфологические изменения:

Макроскопически почки 3-дневных крыс дольчатые, поверхность гладкая, границы коркового и мозгового слоев на поперечном разрезе четкие. Признаков резкого полнокровия не выявлено. При микроскопическом исследовании установлено, что фиброзная капсула почки имеет одинаковую толщину, сосуды умеренно наполнены. Установлено, что проксимальные и дистальные каналцы составляют $\frac{4}{3}$ поля зрения коркового слоя почек. Эмбриональные клетки в клубочках на общем фоне можно обнаружить в очень небольшом количестве, в среднем $\frac{5}{1}$ часть занимают париетальные клетки клубочков в поле зрения $200\times$. Под корковым слоем располагаются мелкие каплевидные субкапсулярные клубочки капсулы Шумлянско-Боумана, состоящие из высококлеточных эпителий с базофильной цитоплазмой и неполностью сформированных мезангиальных клеток из округлых и эозинофильных ядер чудесной сети.

В почках крыс 7-дневных крыс макроскопически сохраняется дольковый вид, гладкая поверхность, четкие границы коркового и мозгового слоя на поперечном срезе. Микроскопически фиброзная капсула почки имеет обычную толщину, в ее сосудах обнаружена средняя кровенаполненность.

В субкапсулярной области почек выявляют небольшое количество субкапсулярных клубочков, большая часть клубочков округлой формы и принимается за признак сформированности (напомним, что морфологические признаки такого же вида были и в контрольной группе в этот период). Верхняя часть большинства клубочков представляет собой полукруглое пространство в полости Шумлянско-Боумана, и подобные морфологические признаки подтверждают, что с морфофункциональной точки зрения в почках протекает процесс фильтрации. В корковой области отчетливо сохраняются следы гомогенных богатых белком структур первичной мочи, отфильтрованной из клубочков проксимальных каналцев. Это показывает, что изменения первичной мочи в виде гомогенных сетчатых структур очень близки к изменениям в контрольной группе.

В почках крыс на 14-сутки макроскопически поверхность гладкая, границы коркового и мозгового вещества на поперечном срезе четкие. При микроскопическом исследовании выявлена одинаковая толщина фиброзной капсулы почки, средняя кровенаполненность сосудов. В субкапсулярной области почечной ткани выявлены горизонтально, плотно, расположенные клубочки округлой формы относительно множество клубочков, расположенных по средней медиане коркового слоя.

Установлено, что кора почек на 4/2 части состоит из проксимальных и дистальных канальцев, а на 4/2 - из клубков. У большинства клубочков имеются расширенные Боуменовы пространства, что с морфофункциональной точки зрения свидетельствует об активации процесса фильтрации.

Так, на 14-дневном периоде в почках наблюдались признаки морфологической зрелости, округлая форма клубочков, обнаружены клубочки во всех областях коры, формирование в клубочках чудесной сети капилляров, сглаженность и плавность капиллярных сетей, наличие полукруглых пространств в верхней области клубочков, с морфофункциональной точки зрения подтверждают, что происходит процесс фильтрации.

Субкапсулярная область почек крыс, получавших на протяжении 30 дней топинамбур и фипронил, состоит из морфологически зрелых, небольшого количества, круглых клубочков, разбросанных в основном по всему корковому слою. Клубочки характеризуются формой одинакового размера, многоклеточным видом, базальная мембрана одинаковой толщины, парабазальные клетки плоские, границы их четкие. Размер и форма проксимальных и дистальных канальцев, клеточный состав и морфологический вид были такими же, как у почек крыс контрольной группы, все канальцы были открыты. Клубочки отличаются чудесными сетчатыми капиллярами, четко очерченными крупными мезангиальными клетками, подоцитами, покрывающими поверхность чудесной сети крупноядерным базофильным окрашиванием. Установлено, что мезангиальные клетки преимущественно располагаются в центре между чудесными сетями, полость капсулы Шумлянско-Боумена имеет одинаковую ширину, полости начальных отделов проксимальных канальцев имеют одинаковую ширину. Морфологически четко выражены зрелые эпителии париетального и висцерального листков клубочков, ядерно-цитоплазматический индекс такой же, как у контрольной группы, траектория по периметру клубочков такой же плоский, четко очерчена граница базального слоя.

Субкапсулярная область почек крыс, получавших на протяжении 60 дней топинамбур и фипронил, состоит из небольшого количества клубочков, причем большая их часть была разбросана в средней зоне коркового слоя. Форма шариков, расположенных в корковом слое, морфологически полностью сформированная, на вид округлая. Большинство клубочков одинакового размера и характеризуются четкими границами.

Проксимальные и дистальные канальцы морфологически были похожи на почки контрольных крыс, полости всех канальцев были открыты. Клубочки отличаются чудесными сетчатыми капиллярами, четко очерченными крупными мезангиальными клетками, подоцитами, покрывающими поверхность чудесной сети крупноядерным базофильным окрашиванием. Установлено, что мезангиальные клетки преимущественно располагаются в центре между чудесными сетями, полость капсулы

Шумлянского Боумена имеет одинаковую ширину, полости начальных отделов проксимальных канальцев имеют одинаковую ширину. Париетальные и висцеральные эпителии клубочков выглядят так же, как и в контрольной группе, с четко очерченными границами базального слоя с четкой текстурой по периметру клубочков.

Были взяты микрообразцы ($n=114$), подготовленные для морфометрического исследования ткани почек и кровеносных сосудов потомств, рожденных от хронического отравления пестицидами. При морфометрическом исследовании в процессе морфометрии измеряли особенности морфологии почечной ткани и сосудов, окрашенных гематоксилином и эозином (на срезе анатомических слоев сосудистой стенки). Полученные данные сканировали на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) при 200-кратном увеличении для представления анализа.

В постнатальном онтогенезе почек, по данным морфометрического анализа динамических изменений в определенные периоды онтогенеза, в гистометрии тканей морфофункциональные области коркового и мозгового слоя почек уменьшены в размерах, резкое отставание в развитии клубочков на 3, 7, 14, 21-е сутки постнатального онтогенеза, по сравнению с контрольной группой на 30-е сутки также обнаружены неполностью сформированных клубочков в эмбриональном периоде. Установлено, что диаметр клубочков резко уменьшен, проксимальные и дистальные канальцы имеют мелкоклеточный вид, полость дистальных канальцев в 3/1 части не определяется, полость канальцев очень узкое в участках мозгового слоя вблизи почечных лоханок.

Путем сравнения размеров, полученных при морфометрическом исследовании почек, установлено, что почки потомств, отравленных на фоне пестицидов, отстают в развитии морфофункциональных областей почечной ткани в постнатальном онтогенезе. В частности, количество клубочков в 1,87 раза меньше по сравнению с контрольной группой, что связано с большим количеством мелких недифференцированных эпителиев по клеточному составу в эмбриональном периоде. Диаметр дистальных и проксимальных канальцев увеличивался по сравнению с контрольной группой на 7-14-й день, а затем определялось стабильное уменьшение их диаметра. По сравнению с контрольной группой у 7-дневных крыс выявлена задержка в развитии, количество клубочков составляет 211, а диаметр клубочков отстает в 2,4 раза.

По сравнению с контрольной группой у 14-дневных крыс выявлено отставание в развитии, количество клубочков составило 400 ± 21 , диаметр клубочков отставал в 2,73 раза.

Установлено, что 21-дневные крысы отставали в развитии по сравнению с контрольной группой, количество клубочков составляло 363 ± 17 , а диаметр клубочков отставал от развития в 1,87 раза. Эти изменения показали, что у 30-дневной крысы наблюдалась задержка роста по сравнению с контрольной группой, количество клубочков составляло 286 ± 12 , а диаметр клубочков отставал от развития в 1,5 раза. По сравнению с контрольной группой у 60-

дневных крыс наблюдалось недоразвитие, количество клубочков составляло 76 ± 11 , диаметр клубочков отставал от развития в 1,29 раза, в постнатальном онтогенезе наблюдается стабильное изменение чисел по истечению времени и постепенным уменьшением различий в показателях развития. (см. Табл. 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели составных структур почек контрольной и экспериментальной группы в постнатальном онтогенезе почек потомств, рожденных от матерей крыс, развивающихся под действием фипронила

Период	Диаметр клубочков мкм.			Количество клубочков 1 мм ³ .			Диаметр проксимальных канальцев мкм.			Диаметр дистальных канальцев мкм.		
	Контр. группа n=74	Эксперимент. группа №1 n=81	Эксперимент. группа №2 n=92	Контр. группа n=74	Эксперимент. группа №1 n=81	Эксперимент. группа №2 n=92	Контр. группа n=74	Эксперимент. группа №1 n=81	Эксперимент. группа №2 n=92	Контр. группа n=74	Эксперимент. группа №1 n=81	Эксперимент. группа №2 n=92
7	28,23 ±1,12	11,76 ±1,05	20,12 ±1,06	396 ±24	211 ±13	353 ±11	11,23 ±1,16	16,66 ±1,33	13,36 ±1,11	9,35 ±1,11	12,14 ±1,65	10,22 ±1,13
14	44,16 ±1,05	16,15 ±1,22	31,35 ±1,07	438 ±16	400 ±21	411 ±3	16,06 ±2,21	22,16 ±1,31	18,21 ±2,39	13,31 ±1,01	15,09 ±1,04	14,16 ±1,04
21	53,24 ±2,01	28,34 ±1,56	37,81 ±1,68	311 ±12	363 ±17	323 ±1	18,36 ±3,21	20,12 ±1,35	19,01 ±1,01	14,22 ±1,11	16,04 ±1,08	15,02 ±1,43
30	69,28 ±2,12	46,12 ±1,28	49,21 ±1,89	182 ±23	286 ±12	201 ±9	23,16 ±1,29	18,36 ±1,21	21,01 ±1,09	16,01 ±1,01	18,14 ±1,65	17,08 ±1,04
60	119,1 ±2,16	92,22 ±1,55	99,49 ±1,13	34 ±3	76 ±1	43 ±11	28,12 ±1,65	23,16 ±1,32	26,11 ±1,02	18,25 ±1,08	22,04 ±2,01	20,21 ±1,33

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы, (P<0,05)

С морфометрической точки зрения основным морфометрическим субстратом динамической тенденции развития почек является то, что диаметр клубочков на 7-14 день практически аналогичен друг другу, а размеры близки, сохранение в проксимальных канальцах эмбриональных клеток, что наглядно подтверждает это явление.

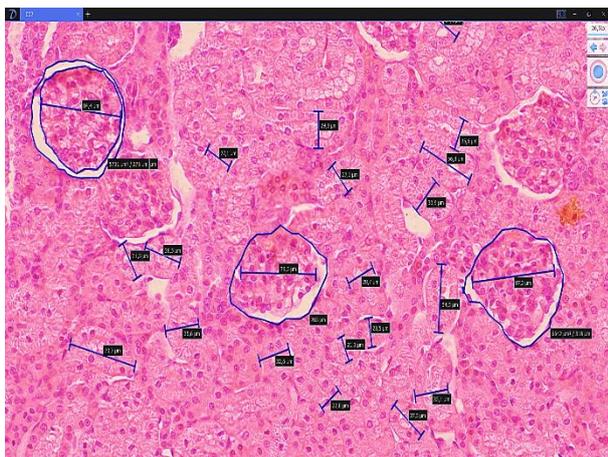


Рисунок 7. Ткань почек крыс 7-дневной экспериментальной группы. Клубочки и каналцы почечной ткани. Сканировано на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска G.E. Размер 10x20.

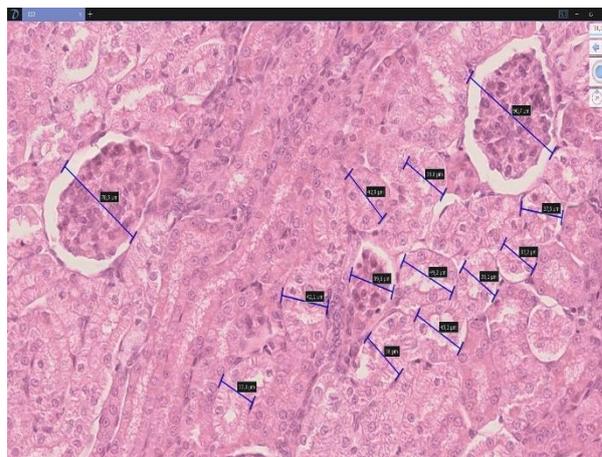


Рисунок 8. Ткань почек крыс 21-дневной экспериментальной группы. Клубочки и каналцы почечной ткани. Сканировано на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска G.E. Размер 10x20.

В четвертой главе диссертации под названием «**Результаты иммуногистохимического исследования постнатального морфогенеза почек потомств, рожденных от крыс-матерей, отравленных пестицидом Фипронил и скармливаемых топинамбуром в экспериментальных условиях**», для проверки экспрессии почек потомств, рожденных от крыс-матерей, хронически отравленных в условиях воздействия пестицида фипронила, относительно иммуногистохимических маркеров в динамике, были изучены данные по RAX 2, Ki67, bcl2, и проанализированы полученные результаты..

В нашем исследовании пролиферативный индекс маркера Ki67 на 7, 14, 21-е сутки составлял в среднем $8,97 \pm 1,12\%$, и этот показатель считается очень низким показателем в постнатальном онтогенезе почек. В контрольной группе пролиферативный индекс маркера Ki67 в постнатальном онтогенезе почек составляет до $24,11 \pm 4,11\%$, причем с наибольшим показателем он проявляется преимущественно на 7-14 сутки.

В нашей работе под воздействием пестицидов задерживаются в развитии все клетки почечной ткани, морфологически тела нефронов, являющиеся функциональными единицами почек: малые размеры клубочков, полости проксимальных и дистальных канальцев раскрыты не полностью, а их гиперклеточный вид означает, что они сохранились в виде эмбриональных клеток.

В течение 21-30 дней нашего эксперимента установлено, что низкая положительная экспрессия маркера Ki67 сохраняется, наблюдается изменение динамики на 1-1,5%. Установлено, что почки под воздействием пестицидов на длительное время задерживали процесс митотического деления в интерфазной фазе, по сравнению с контрольной группой почки отставали в 2-3 раза.

На 60-е сутки в постнатальном онтогенезе почек низкая положительная экспрессия маркера Ki67 в ткани подтверждает отставание процесса пролиферации эпителиальных клеток в компонентах тела нефрона функциональной единицы почек, и светлое окрашивание кариоплазмы в ядрах клеток, а темное окрашивание ядер свидетельствует о том, что процесс митоза в клетках протекает медленно.

Так, при анализе маркера Ki67 в нашем исследовании установлено, что положительная экспрессия маркера Ki67 в ткани почки в период 7, 14, 21, 30 дней сохранялась на низком уровне, а средний пролиферативный индекс составлял $9,02 \pm 0,74\%$. На 60-е сутки установлено, что маркер Ki67 составляет $10,78 \pm 4,56\%$ от пролиферативного индекса. Это подтверждает медленный процесс развития почек в постнатальном онтогенезе.

Установлено, что в постнатальном онтогенезе почек потомств, рожденных на фоне пестицидов, маркер VcL-2 высокоположительно экспрессировался в первые 7, 14, 21 дней, отставал от морфологического развития и характеризуется стимуляцией запрограммированной гибели функционально вялых клеток.

На 30-й день нашего исследования установлено, что концентрация пестицидов фипронила, накапливающихся в почках крыс, снижается, в результате подвержению клеток цитотоксическому воздействию, восстанавливается пролиферация и снижается процесс запрограммированной гибели клеток. На 60-е сутки это объясняется наличием практически очень мало положительно экспрессирующихся клеток, редукцией морфологической симптоматики: клубочки округляются, полости проксимальных и дистальных трубок полностью открываются.

Тот же показатель экспрессии маркера PAX 2 проявляется отрицательной экспрессией на 7, 14, 21 сутки, низкой и средней положительной экспрессией на 30 и 60 дни, аналогично маркеру Ki 67, что подтверждает, что период постнатального онтогенеза почек в 2 раза отстает от контрольной группы.

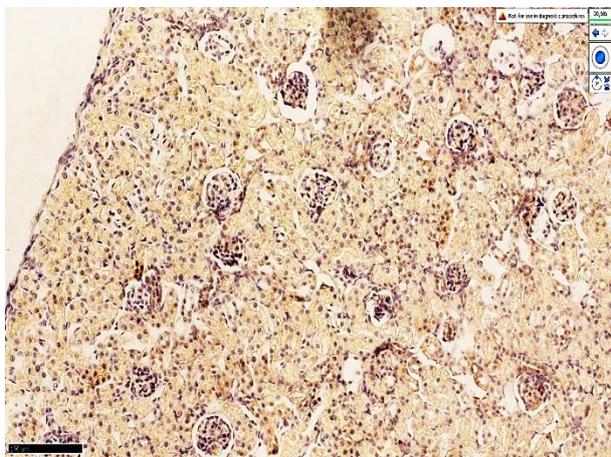


Рисунок 9. Экспериментальная группа 1. Высокий уровень положительной экспрессии маркера VcL-2 в почечной ткани 30-дневного потомства крыс.

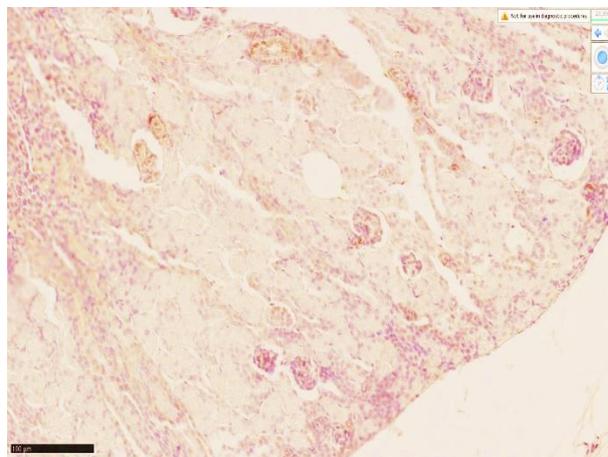


Рисунок 10. Экспериментальная группа 1. Умеренная положительная экспрессия маркера PAX 2 в почечной ткани 30-дневного потомства крыс.

Окрашивание: ДАБ хромогенная. Ув.4x10. Окрашивание: ДАБ хромогенная Ув.4x10.

Изучены иммуногистохимические исследования почек потомков крыс, рожденных от крыс-матерей, получавших порошок топинамбура с пестицидом фипронилом. Как оказалось, под влиянием «полисахарида инулина, фруктозы и некоторых витаминов», содержащихся в топинамбуре, в результате резкого снижения токсического действия фипронила было обнаружено, что показатели отставания в развитии были очень слабыми в постнатальном онтогенезе почек у потомства крыс по сравнению с контрольной группой.

Положительные реакции маркера Ki67 выявлены в эпителиальных клетках коркового и мозгового слоя 7-дневных крыс. Гиперхромное окрашивание ядер клеток, окрашивание ядрышек и ядер одинаковой интенсивности маркером Ki67 подтверждали, что митотическое деление находилось в фазе G2 и было практически очень похоже на контрольную группу. На 14-е сутки положительная реакция маркера Ki67 была выше, чем на 7-е сутки, ядра экспрессированных клеток оказались гиперхромными, морфологически клетки представляли собой зрелые, круглые клубочки, полости проксимальных и дистальных канальцев были одинаково расширены. Это показывает, что побочные эффекты фипронила, назначаемого самкам, получающим топинамбур, значительно уменьшаются. В 14-дневный период пролиферативный индекс положительной реакции маркера Ki67 составил $12,85 \pm 2,86\%$, что было аналогично контрольной группе. В 21-дневный период положительная экспрессия маркера Ki67 преимущественно выявляется в эпителии почечной ткани клубочков, эпителии проксимальных и дистальных канальцев, эндотелии стенки кровеносных сосудов и перидитах. Это означает, что постнатальный онтогенез почек развивается синхронно. В 30-дневный период, аналогично вышеуказанным процессам, определяется низкая положительная экспрессия маркера Ki67, преимущественно в корковом и мозговом слое ткани почки, а ядра эпителия имеют темно-коричневую положительную реакцию по сравнению с контрольной группой. В результате одновременное применение пестицида фипронила и порошка топинамбура подтверждает значительное снижение цитотоксического действия пестицида.

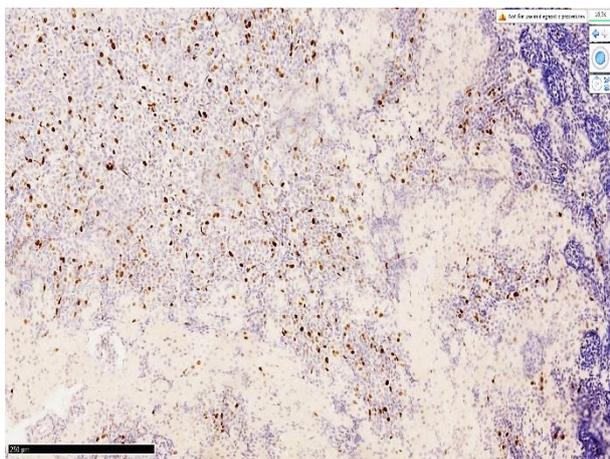


Рисунок 11. Экспериментальная группа 2 (Фипронил+топинамбур). Низкая положительная экспрессия маркера Ki67 в почечной ткани 7-дневного потомства крыс. Окрашивание: ДАБ хромогенная Ув.4x10.

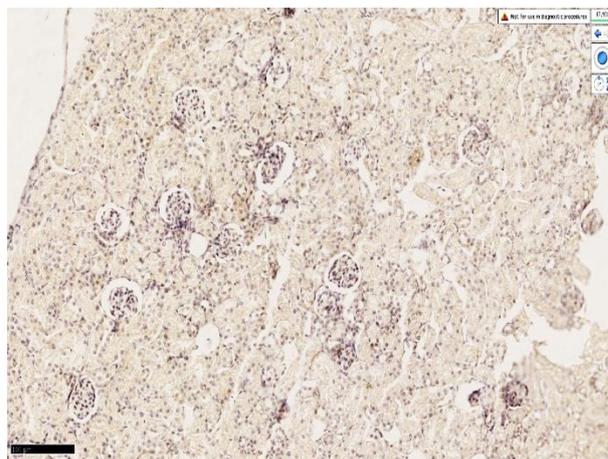


Рисунок 12. Экспериментальная группа 2 (Фипронил+топинамбур). Отрицательная экспрессия маркера VcL-2 в почечной ткани 7-дневного потомства крыс. Окрашивание: ДАБ хромогенная Ув.4x10.

В первый 7, 14-дневный период маркер VcL экспрессировался отрицательно, его положительная экспрессия была очень низкой на 21, 30, 60-е сутки подтверждает что, положительные реакции выявлялись только в очаговых областях, подвергающихся физиологической регенерации в период морфологического созревания, и что под воздействием топинамбура процесс апоптоза замедлился.

Было обнаружено, что высокая положительная экспрессия маркера PAX2 в основном начиналась на 14-й день и дает низкоположительную реакцию на 7-й день. Установлено, что наибольшая положительная реакция маркера PAX2 выявлялась преимущественно на 21 день через 14 дней и оставалась стабильной на 30 и 60 дни. Это, в свою очередь, подтвердило, что постнатальный онтогенез почек динамично улучшается.

ВЫВОДЫ

В результате исследования диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Закономерности влияния пестицидов женской почечной системы, передаваемых через материнский организм на постнатальное развитие потомства»** были сделаны следующие выводы:

1. В постнатальном онтогенезе почек потомств, хронически отравленных фипронилом на фоне пестицидов, выявлено отставание в динамике развития 14, 21, 30-дней, в коре еще сохранились эмбриональные клубочки. Это означает, что под влиянием пестицидов при хроническом токсическом поражении почек приостанавливаются показатели митоза и дифференцировки.

2. В условиях эксперимента морфометрические показатели почек потомства крыс, рожденных от крыс-матерей, хронически отравленных пестицидом фипронилом, в несколько раз меньше, чем у контрольной группы, что означает задержку развития почечного органа под действием пестицида;

3. Под влиянием пестицида фипронила показатели эпителия проксимальных и дистальных канальцев потомства, рожденного от крыс-матерей, получавших порошок топинамбура, были очень близки к показателям контрольной группы того же периода, а ядерно-цитоплазматический индекс был практически одинаковым, что подтверждало положительное влияние топинамбура на лечение;

4. Установлено, что показатели диаметра клубочков почек, количество клубочков на площади 1 мм², диаметр проксимальных и дистальных канальцев у потомств, рожденных от крыс-матерей, отравленных пестицидом фипронил и получавших порошок топинамбура, были близки к показателям контрольной группы.

5. У потомств, рожденных в условиях хронического воздействия пестицида фипронила, наблюдалось снижение пролиферативной активности клеток почек и усиление процесса апоптоза. Было обнаружено, что средняя положительная экспрессия пролиферативной активности почек, замедление процесса апоптоза и высокая положительная реакция на маркер PAX2 являются морфологическими улучшениями клубочков у потомств, рожденных от самок крыс, получавших топинамбур под воздействием пестицида фипронила

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YUSUFOVA MUNISA ALISHEROVNA

**LAWS OF THE EFFECT OF PESTICIDES GIVEN THROUGH THE
MOTHER'S ORGANISM ON THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF
THE OFFSPRING FEMALE KIDNEY SYSTEM**

14.00.02-Morphology

ABSTRACT

of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

TASHKENT – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.PhD/Tib2648.

The dissertation was completed at Tashkent Medical Academy.

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

Scientific leader: **Khozhanazarova Saule Zhubatirovna**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Rasulov Hamidulla Abdullaevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Hamrakulova Muqaddas Askarovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Ahmed Yassawi University**
(Republic of Kazakhstan)

The dissertation will be defended on «___» _____ 2025 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, st. Farabi 2. Tashkent Medical Academy, 10-educational building, 1 st floor. Tel./fax: (+99878) 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, st. Farabi, 2. Tashkent Medical Academy, main educational building, 8 st floor. Tel./fax: (+99878) 150-78-14.

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2025.

(mailing report _____ «___» _____ 2025).

G.I. Shaykhova
Chairman of the Scientific Council for the
Awarding of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the Scientific Council for
the Awarding of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Associate Professor

R.Dj. Uamanov
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 determination of the structural and functional development of the kidneys in the postnatal ontogenesis of the kidneys of the offspring of rats born from chronic exposure to pesticides.

The object of the study was 66 mongrel white female rats weighing 160-200 grams and a total of 296 rats born from them were taken (89 - control group, 97 - Fipronil group, 110 - Fipronil + Jerusalem artichoke group).

The scientific novelty of the research is as follows:

in the postnatal ontogenesis of the kidneys of descendants born under the action of the pesticide fipronil, it has been proven that all structural and functional structures of nephrons, which are the main morphological unit of the kidney, lead to a delay in development and formation. processes in the dynamics of postnatal ontogenesis up to 21-30 days compared with the indicators of the control group;

morphometric parameters of nephrons of the renal cortex of offspring born under the adverse effects of fipronil pesticides were 2.4 times less than in the control group, and the morphological maturity of epithelial cells of the proximal and distal tubules were lower than those of the control group. The developmental delay from the animals of the control group was revealed by 1.69 times;

a positive effect on the postnatal processes of growth, development and formation of structural and functional structures of the kidneys of female rats born from female rats adjusted with a biologically active additive jerusalem artichoke under the influence of the pesticide fipronil has been proven;

compared with the control group, the offspring born from female rats treated with Jerusalem artichoke, on the 7th-14th day of postnatal ontogenesis, the morphometric parameters of the vascular balls of the nephrons of the cortical layer of the kidneys were reduced by 1.12 times, and the morphological characteristics of the epithelial cells of the proximal and distal tubules decreased by 1.05 times;

from an immunohistochemical point of view, the low positive expression of the renal specific marker protein PAX-2 on the 21st-30th day of postnatal ontogenesis indicates that the structural structures of the kidneys have not yet been morphologically formed. The high positive expression of the RAX-2 marker in the kidneys of the descendants of animals of the experimental group who received a biological correction with jerusalem artichoke on the 21st-30th day of postnatal ontogenesis confirmed the relative morphology of the structural structures of their kidneys.

Implementation of research results.

According to the conclusion of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated March 25, 2024 No. 278 (letter of the Tashkent Medical Academy dated June 12, 2023 No. 09-04591 on the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions was submitted to the Ministry of Health)

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF THE PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Hojanazarova S., Yusufova M., Yusufov N. Morphology of Postnatal Ontogenesis of Kidney of Rats Born on a Background of Pesticides Corrected with Topinambur // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(7): P.1914-1918. (14.00.00; №2)

2. Хожаназарова С.Ж., Юсуфова М.А. Пестицидлар фонида туғилган авлод каламуш буйраги постнатал онтогенезининг морфометрик ўзгаришлари // Гуманитар ва табиий фанлар журнали. – Ташкент. 2024 №8 (03). 282-289 бетлар (ОАКнинг №338/5 3.06.2023).

3. Хожаназарова С.Ж., Юсуфова М.А. Пестицидлар фонида туғилган авлод каламуш буйрагининг постнатал онтогенезининг морфологик ўзгаришлари // «Yosh olimlar tibbiyot jurnali». 2024. № 9 (03). 138-143-бетлар (ОАКнинг №338/5 3.06.2023).

II бўлим (II часть; part II)

4. Хожаназарова С.Ж., Юсуфова М.А. Pestitsidlar fonida tug‘ilgan avlod buyraklarining morfologik tavsifi // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding. (34/2) 2023 – P. 27-28.

5. Hojanazarova S., Yusufova M., Omonov F. Pestitsidlar ta’siriga uchragan urg‘ochi kalamushlardan tug‘ilgan avlod buyragidagi tarkibiy o‘zgarishlar // The use of high innovative technologies in preventive medicine. April 30. Andijon-2024 P.22-23.

6. Hojanazarova S., Po‘latov X.X., Yusufova M. Pestitsidlar ta’sirida tug‘ilgan avlod buyrak va tuxumdonlaridagi immunogistokimyoviy tadqiqotlar // “Zamonaviy tibbiy biologik fanlarning dolzarb muammolari va yechimlari” Termiz-2024 P.131.

7. ХОРИЖИЙ КОНФЕРЕНЦИЯ ??????????????

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

Босишга рухсат этилди: 2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3,25 Адади 100. Буюртма № 128
“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.