

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИШАНДЖАНОВА СУРАЙЁ ХАБИБУЛЛАЕВНА

ПЕЙЕР ПИЛАКЧАЛАРИНИНГ ИХТИСОСЛАШУВИГА
ОНАЛАРДАГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗНИНГ ТАЪСИРИ

14.00.02 – Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ишанджанова Сурайё Хабибуллаевна

Пейер пилакчаларининг ихтисослашувига оналардаги
экспериментал гипотиреознинг таъсири..... 3

Ишанджанова Сурайё Хабибуллаевна

Влияние экспериментального гипотиреоза у матери
на развитие и дифференцировку пейеровых бляшек..... 25

Ishandjanova Surayo Khabibullaevna

Influence of maternal experimental hypothyroidism on
the development and differentiation of Peyer's patches..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 52

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИШАНДЖАНОВА СУРАЙЁ ХАБИБУЛЛАЕВНА

ПЕЙЕР ПИЛАКЧАЛАРИНИНГ ИХТИСОСЛАШУВИГА
ОНАЛАРДАГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗНИНГ ТАЪСИРИ

14.00.02 – Морфология

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib830 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

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

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

Рахматова Муқаддас Халтаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот: **Тошкент давлат стоматология институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Дж. Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда қалқонсимон безнинг дисфункциялари орасида сўнгги йилларда тадқиқотчиларнинг эътиборини жалб қиладиган «оналар гипотиреози» (гестацион гипотиреоз ёки ҳомиладорлик гипотиреози) алоҳида ўрин тутаяди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, қалқонсимон без патологияси аёлларда ҳомиладорлик даврида ва ҳомилада гомеостатик механизмларнинг шаклланишида юқори хавф омилidir. Ҳомиладор аёлларда гипотиреоз муаммосининг турли мутахассисликлар шифокорлари амалиётида долзарблиги шубҳасиздир, чунки инсон танасидаги деярли ҳар бир ҳужайранинг нормал ривожланиши ва ишлаши учун зарур бўлган қалқонсимон без гормонлари етишмовчилиги билан барча аъзо ва тизимларда жиддий ўзгаришлар юзага келади. Ҳомиладор аёлларда гипотиреозидизм, турли манбааларга кўра, барча ҳомиладор аёлларнинг 2-2,5% да кузатилади ва у субклиник ёки манифест шаклларда ўзини намоён қилиши мумкин. Қалқонсимон без репродуктив функцияни нормал сақлаш учун катта аҳамиятга эга: гипотиреоз аёлларда бепуштлиққа олиб келиши мумкин; ҳомиладор аёлларда гипо- ва гипертиреоз ҳолатлари наслга зарарли таъсир кўрсатади, бу ўз навбатида қалқонсимон безнинг структур ва функционал дисорганизациясига, дискоординацияга олиб келади. Шунинг учун ҳомиладорлик гипотиреози муаммоси замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда оналардаги гипотиреоз шароитида туғилган авлодларда кузатилаётган салбий оқибатларнинг олдини олиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, оналардаги гипотиреозни авлод иммун тизимининг постнатал ривожланишига таъсирининг механизмларини очиқ бериш, онада қалқонсимон без етишмовчилиги шароитида туғилган авлодда ривожланиши мумкин бўлган иммун бузилишларининг олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, қалқонсимон без дисфункциялари натижасида юзага келадиган оқибатларнинг олдини олиш ва барвақт аниқлаш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария ёрдами тизимида аҳолига малакали хизматлар кўрсатиш сифатини хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар

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

ва болаларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг замонавий, юқори технологияли, ихтисослаштирилган 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 «2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Иммуни ва эндокрин тизимлар ўртасидаги яқин алоқалар қатор илмий-тадқиқот ишларида кўрсатилган (М.Абдурахмонов, 2002; Л.И.Бобро ва бошқ., 2002; М.В.Робинсон ва бошқ., 2013; К.Vander Weerd ва бошқ., 2014; К.Wu ва бошқ., 2017). Аниқланишича, эндокрин аъзоларнинг турли хил бузилишлари организмдаги маълум иммун ўзгаришлар билан бирга кечади ва, ўз навбатида, қатор иммун бузилишлар организмнинг эндокрин функцияларини ўзгаришларига олиб келади (Ю.А.Гриневиц ва бошқ., 2002). Шу муносабат билан қалқонсимон без ва иммун тизими ўртасидаги муносабатлар алоҳида эътиборга лойиқдир. Экспериментал тадқиқотлар шуни кўрсатадики, қалқонсимон безнинг Т4 ва Т3 гормонлари, шунингдек, тиреотроп гормони макрофаглар, дендритик хужайралар ҳамда Т- ва В- лимфоцитларининг субпопуляцияларини ўз ичига олган иммункомпетент хужайраларни ривожланишига таъсир кўрсатади (С.Perrota ва бошқ., 2014; М.У.Вилал ва бошқ., 2017; Е.Л.Жара ва бошқ., 2017). Клиник кузатишлар натижасида қалқонсимон без касалликлари организмда турли хил иммун бузилишларга сабаб бўлиши аниқланган. Уларнинг табиати ва даражаси кўп ҳолларда қалқонсимон без гормонларининг миқдорига боғлиқ (О.И.Кузменок ва бошқ., 2000; И.А.Левченко, В.В.Фадеев, 2002; А.Brinkaneetal., 2004; А.Pyziketetal, 2015; Vandana ва бошқ., 2018). Гипо- ва гипертиреоид ҳолатларининг иммун тизимига таъсирини ўрганишга бағишланган яқин ва узоқ хорижий олимларнинг кўплаб тадқиқот ишлари мавжуд. Экспериментал гипотиреоидизмнинг ҳомиладор каламушлар ҳамда улардан туғилган наслнинг баъзи иммунологик ва гематологик

параметрларига салбий таъсирини кўрсатадиган тадқиқотлар мавжуд (R.Nakamura ва бошқ., 2007). Муаллифларнинг таъкидлашича, метимазол ва пропилтиоуратцил воситалари ёрдамида чақирилган гипотиреозидизм тана вазни, шунингдек тимус ва талоқ вазнининг камайишига олиб келган. Т- ва В-лимфоцитларнинг субпопуляцияларида номуносивлик кузатилган: фаол бўлмаган Т-лимфоцитлар сонининг нисбатан кўпайиши билан В-лимфоцитлар сонининг камайиши қайд этилган. Шу билан бирга, қалқонсимон без гормонлари етишмовчилигининг иммуногенез жараёнига таъсири табиати ва механизми ноаниқ ҳамда қарама-қарши бўлиб қолмоқда, бу, айниқса, гипотиреоз шароитида авлод иммун аъзоларининг эмбрионал ва постэмбрионал ривожланишига таалуқли. Оналар гипотиреозининг авлод иммун аъзоларини пре- ва постнатал ривожланиши ва шаклланишига таъсири етарли даражада ўрганилмаган. Мавжуд маълумотлар бир-бирига зиддир (Flood D.E. ва бошқ., 2013; G.E.Krassas, 2010).

Ўзбекистонда қалқонсимон без дисфункциясининг турли аъзоларга, хусусан, асаб, юрак-қон томир, иммун, аёл ва эркак жинсий тизимларига таъсири бўйича қатор клиник ва экспериментал тадқиқотлар олиб борилмоқда (М.А.Тиллабоев, 2004; А.А.Юнусов, 2014; К.Р.Тўхтаев, 2019; М.Т.Юлдашева, 2018; Г.И.Мадаминова, 2023). Шу билан бирга, гипотиреозли оналардан туғилган авлодда иммун аъзоларининг постнатал ривожланиши ва шаклланиши, уларнинг структур ва функционал механизмлари деярли ноаниқ бўлиб қолмоқда.

Ҳомиладор аёлларда гипотиреоз муаммосининг ўта долзарблиги, унинг авлод иммун тизимига салбий оқибатлари бўйича маълумотларнинг етарли эмаслиги ва бир-бирига зидлиги, ушбу йўналишдаги кейинги тадқиқотларнинг юқори даражада долзарблигини тақозо этади.

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

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлодда ингичка ичак шиллиқ пардаси Пейер пиллакчаларининг постнатал ривожланиши ва шаклланишининг структур хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг жисмоний ривожланиши ва қалқонсимон без функцияларини баҳолаш;

соғлом каламушлардан туғилган авлоднинг ривожланиш динамикасида ингичка ичак шиллиқ пардаси ва Пейер пиллакчаларининг морфологик ва морфометрик хусусиятларини баҳолаш;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг ривожланиш динамикасида Пейер пилакчаларининг морфологик ва морфометрик хусусиятларини баҳолаш;

тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлод Пейер пилакчалари ҳужайраларининг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражасини иммуногистокимёвий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 160-180 г оғирликдаги 50 та жинсий етук, илгари туғмаган, оқ, зотсиз урғочи каламушлар, шунингдек, улардан туғилган 344 та (209 та – назорат гуруҳи, 135 та – тажриба гуруҳи) каламуш болалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида экспериментал гипотиреоз чақирилган оналардан олинган авлоднинг эрта постнатал ривожланиш динамикасида жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари, қалқонсимон безнинг функционал ҳолати, Пейер пилакчаларининг структур ва функционал хусусиятларини комплекс баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлоднинг жисмоний ривожланиши, тиреоид статуси ва Пейер пилакчаларини структур хусусиятларини комплекс баҳолаш учун ёруғлик микроскопияси, морфометрия, иммуногистокимёвий, иммуннофермент ва вариацион статистика усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

постнатал онтогенезнинг эрта даврида оналар гипотиреозининг авлоднинг жисмоний ривожланиши ва тиреоид статусининг шаклланишига салбий таъсири исботланган;

ингичка ичак шиллик пардаси ва Пейер пилакчаларининг постнатал шаклланишининг структур қонуниятлари аниқланиб, ушбу жараёнларни овқатланиш характери билан бевосита боғлиқлиги асосланган;

ҳомиладорлик ва лактация даврларида гестацион гипотиреоз шароитида туғилган авлод Пейер пилакчаларининг постнатал онтогенез даврида структур ва функционал зоналарининг ривожланиш ва шаклланиш жараёнларини сезиларли даражада пасайиши исботланган;

гестацион гипотиреоз шароитида туғилган авлоднинг Пейер пилакчаларида лимфоид ҳужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасида номутаносибликнинг ривожланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

организмнинг тўлақонли жисмоний ривожланиши ҳамда Пейер пилакчаларининг шаклланишида қалқонсимон без гормонларининг муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

оналар гипотиреозининг авлод Пейер пилакчаларини ривожланиши ва шаклланишига салбий таъсирининг морфологик механизмларини очиқ берилиши ҳомиладорлик ва лактация даврларида гипотиреоз ҳолати кузатилган оналардан туғилган болаларда иммун тизимининг бузилишларини олдини олиш ва фармакологик тўғирлашнинг янги, самарали усулларини ишлаб чиқиш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, экспериментал ҳайвонларнинг етарли миқдорда танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллар асосида тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган авлодда ингичка ичак шиллиқ пардаси Пейер пиллакчаларининг 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 тажрибада гипотиреоз чақирилиган урғочи каламушлардан туғилган авлодда Пейер пиллакчаларининг ривожланиши ва шаклланишининг бузилиши бўйича аниқланган қонуният иккиламчи иммун танқислиги патогенези ҳақидаги тасаввурларни кенгайтириш ва чуқурлаштиришга ёрдам бериши ҳамда патологик шароитларда тиреоид-иммун тизимлараро муносабатларини тушунишга маълум бир даражада ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти оналардаги гипотиреоидизм шароитида туғилган авлодда Пейер пиллакчаларининг кейинги ўсиши ва шаклланишининг бузилишида аниқланган структур-функционал механизмлар ривожланиши мумкин бўлган салбий оқибатлар, шу жумладан, иммун танқислигининг олдини олиш ва даволашнинг патогенетик усулларини тайинлаш учун илмий асос бўлиши, ҳомиладор аёллар ва гўдакларда қалқонсимон без фаолиятининг доимий мониторингини олиб бориш, ҳомиладор аёллар ва янги туғилган чақалоқларда гипотиреоз ҳолатларини эрта аниқлашга қаратилган патогенетик профилактика ва даволаш чоратадбирларини ишлаб чиқиш имкониятини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгашининг 2024 йил 15 февралдаги 02/072-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясининг 2023 йил 16 июндаги 09-04757-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: постнатал онтогенезнинг эрта даврида оналар гипотиреозининг авлоднинг жисмоний ривожланиши ва тиреоид статусининг шаклланишига салбий таъсири исботлангани Ё.Х.Тўракулов номидаги республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 27.06.2023 йилдаги 149-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 18.07.2023 йилдаги 29-1/U-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* гипотиреозли оналардан туғилган болаларнинг жисмоний орқада қолишини ўз вақтида аниқлаш, эрта ташхислаш, профилактика

ва зарур терапевтик чора-тадбирларни ўз вақтида амалга оширишда муҳим рол ўйнайди, бунинг натижасида юзага келиши мумкин бўлган асоратлар сони камаяди. Даволаш натижаларини яхшилаш учун назарий асос бўлиб хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* жорий қилинган тадқиқот натижалари ҳомиладор оналардаги гипотиреоз туфайли ҳомилада кузатиладиган иммун танқисликни олдиндан кўра билиш, даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* ҳомиладор аёллардаги гипотиреозидизмни эрта аниқлаш, улардан туғилган болаларнинг иккиламчи иммун танқислигининг самарали профилактика қилиш беморларнинг даволаниш маблағларини иқтисод қилиш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: ингичка ичак шиллик пардаси ва Пейер пиллакчаларининг постнатал шаклланишининг структур қонуниятлари аниқланиб, ушбу жараёнларни овқатланиш характери билан бевосита боғлиқлиги асослангани Ё.Х.Тўрақулов номидаги республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 27.06.2023 йилдаги 149-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 18.07.2023 йилдаги 29-1/У-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг сифатини ошириш учун гипотиреоз ҳолатидаги оналардан туғилган авлодлар ингичка ичагининг Пейер пиллакчаларида кузатиладиган морфологик ўзгаришлари моделини яратилган. Олинган натижалар, юзага келувчи иккиламчи иммун танқисликни даволаш ва олдини олишга қаратилган илмий ишланма бўлиб хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқот натижалари асосида ингичка ичак шиллик пардасидаги морфологик ўзгаришлар ҳомилада юзага келиши мумкин бўлган иммун танқисликни эрта аниқлаш орқали даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* ингичка ичакнинг иммун тизими янги туғилганлик даврида тўлиқ шаклланмаган бўлиб, уларнинг шаклланиши бевосита овқатланиши она сутидан, аралаш овқатланиш тартибига ўтиши билан чамбарчас боғлиқлиги даволаниш харажатларини камайтириш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: ҳомиладорлик ва лактация давларида гестацион гипотиреоз шароитида туғилган авлоднинг Пейер пиллакчаларининг постнатал онтогенез даврида структур ва функционал зоналарининг ривожланиш ва шаклланиш жараёнларини сезиларли даражада пасайиши исботлангани Ё.Х.Тўрақулов номидаги республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 27.06.2023 йилдаги 149-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 18.07.2023 йилдаги 29-1/У-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* гипотиреозли оналардан туғилган авлоднинг ингичка ичак шиллик пардасидаги Пейер пиллакчаларининг структур-функционал зоналарининг ўрганилиши натижасида кузатиладиган асоратларни эрта прогнозлаш ва даволаш чора тадбирларини тўғри олиб бориш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* гипотиреоз ҳолатидаги оналардан туғилган болаларда олинган натижалар асосида эрта ташхислаш

даволаш муддатини қисқартириши, ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* оналардаги гипотиреоз ҳомиладорлик ва лактация даврларида наслнинг Пейер пилакчаларининг структур-функционал зоналарини пайдо бўлиш жараёнини сезиларли даражада бузди. Ушбу бузилишлар гипотиреоз билан оғриган оналардан туғилган авлодда келиб чиқиши мумкин бўлган иккиламчи иммун танқислигининг морфологик субстрати бўлиш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: гестацион гипотиреоз шароитида туғилган авлоднинг Пейер пилакчаларида лимфоид хужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасида номутаносибликнинг ривожланиши исботлангани Ё.Х.Тўрақулов номидаги республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 27.06.2023 йилдаги 149-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 18.07.2023 йилдаги 29-1/U-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* гипотиреозли оналардан туғилган авлоднинг ингичка ичак деворидаги Пейер пилакчаларини Ki-67 ва Vcl-2 маркерларига иммуногистохимёвий текширув, лимфоцитларнинг миқдорини ўзгариши натижасида иммун танқисликни прогнозлаш ва даволаш чора тадбирларини самарали олиб бориш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган тавсиялар иммун танқисликни ташхислаш, профилактика ва зарур терапевтик чора-тадбирларни ўз вақтида амалга оширишда муҳим рол ўйнайди, бунинг натижасида юзага келиши мумкин бўлган асоратлар сони камаяди. Даволаш натижаларини яхшилаш учун назарий асос бўлиб ҳизмат қилиши билан изоҳланади. *Хулоса:* Пейер пилакчаларининг постнатал ривожланишидаги бузилишлар механизми иммунокомпетент хужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасидаги мувозанатни бузилиши пролиферациянинг сусайиши ва апоптознинг жадаллашувиغا асосланган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мазусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объект ва предмети тавсифланган, ушбу тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Қалқонсимон без ва иммун химоя аъзоларининг ўзаро боғлиқликларининг замонавий тасаввурлари**» деб номланган биринчи бобида мавзуга тегишли хорижий ва маҳаллий илмий манбаалар таҳлили келтирилган, нормал ва патологик шароитларда Пейер пиллакчаларининг структур-функционал хусусиятлари бўйича адабиёт манбаалари муҳокама қилинган. Гипотиреозли оналардан туғилган авлод ингичка ичак деворидаги Пейер пиллакчаларининг ривожланиши ва шаклланиши ҳали етарлича ўрганилмаганлиги, ушбу муаммоларни ҳал қилиш мақсадида кейинги тадқиқотларни давом эттирилиши лозимлиги исботланган.

Диссертациянинг «**Урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреознинг авлод постнатал ривожланишига таъсирини ўрганиш методологияси**» деб номланган иккинчи боби тадқиқот материаллари ва тажрибани кўйиш усуллари қамраб олган, шунингдек қўлланилган микроскопик, морфометрик, иммуногистокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари ҳақида маълумот берилган.

Тажрибалар оқ, зотсиз, жинсий етук ҳамда илгари ҳомиладор бўлмаган, 160-180 г оғирликдаги урғочи каламушларда, шунингдек, улардан туғилган каламуш болаларида ўтказилди. Барча ҳайвонлар бир хил рацион билан стандарт виварий шароитида сақланди. Соматик ва юқумли касалликларни истисно қилгандан сўнг, барча урғочи каламушлар икки гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ урғочи (экспериментал) каламушларга 21 кун давомида ҳар куни 100 г вазнга 0,5 мг дозада антитиреоид препарат мерказолил берилди ва уларда экспериментал гипотиреоидизм чақирилди. 2-гуруҳ (назорат) урғочи каламушларга физиологик эритманинг тенг ҳажми юборилди. Иккала гуруҳнинг ҳайвонлари кузатув остида бўлди. Таъкидлаш керакки, мерказолил бериш бошлангандан 2 ҳафта ўтгач, 1-гуруҳдаги каламушларнинг кўпчилигида ҳаракат фаоллиги ва иштаҳасининг бироз пасайганлиги, уйқучанлик ҳамда жун қопламаларининг бир мунча хиралашганлиги кузатилди. Қалқонсимон безнинг функционал ҳолатини аниқлаш учун тажрибанинг 15 ва 22-кунларида ҳар бир гуруҳдан 8 тадан урғочи каламушларнинг қон зардобидида қалқонсимон безнинг эркин тироксин (Т4) ва гипофизнинг тиреотроп гормони (ТТГ) концентрацияси аниқланди. Эркин Т4 концентрациясининг доимий пасайиши аниқлангандан сўнг, иккала гуруҳдаги урғочи каламушлар соғлом эркак каламушлар билан кўшилди ва уларда ҳомиладорликнинг ривожланиши кузатилди. Ҳомиладорликнинг

бошланиши урғочи каламушларнинг қин суртмаларида сперматозоидлар аниқланишига қараб назорат қилинди. Ҳомиладорлик юзага келганидан сўнг урғочи каламушлар эркак каламушлардан ажратилди, кейинги тадқиқотлар учун алоҳида қафасларга жойлаштирилди. Ҳомиладорлик ва лактация даврларида урғочи каламушларга мерказолил препаратининг 100 г тана вазнига 0,25 мг миқдорида ушлаб турувчи дозасини юбориш давом эттирилди, яъни тажриба гуруҳи каламушларида уруғланиш, ҳомиладорлик ва лактация даврлари мерказолил билан чақирилган гипотиреоз шароитида ўтди. Деярли барча урғочи каламушларда ҳомиладорлик ва туғиш даврлари асоратларсиз кечди.

Каламуш болалари туғилгандан сўнг бир ой давомида оналари билан бир қафасда сақланди. Каламуш болалари туғилгандан бошлаб 14 кунгача кўкрак сути билан озиқланди, ривожланишнинг 14-20 кунлари - аралаш овқатланишга ва 21 кундан бошлаб - оддий лаборатория рационига ўтди.

Туғилгандан 1, 7, 14 ва 30-кунларда каламуш болаларининг вазни тортилиб, тана узунлиги ўлчанди. Тана вазни ва узунлигини ўлчаш универсал стол тарози ва ўлчов лентаси ёрдамида амалга оширилди. Туғилгандан кейинги илк онтогенез динамикасида, каламуш болаларининг физиологик ривожланиши (қулоқ супрасининг ажралиши, кўзнинг очилиши, тананинг бирламчи ва иккиламчи жунлар билан қопланиши, курак тишларининг чиқиши, уруғдонларни мойка тушиши) визуал баҳоланди ҳамда, қалқонсимон без ва гипофиз гормонларининг концентрацияси текширилди.

Ҳар иккала гуруҳдан олинган авлод постнатал ривожланишнинг 3, 7, 14, 21 ва 30 кунлари енгил эфир наркози остида жонсизлантирилди. Тадқиқот муддатлари лаборатор каламушларни ёш бўйича даврийлаштириш асосида танланди [Западнюк В.И., 1971].

Тадқиқот материали бўлиб, кўрсатилган муддатларда олинган каламушларнинг оч ва ёнбош ичаклари шиллиқ пардаси ва Пейер пиллакчалари хизмат қилди.

Тажрибада жами 50 та оқ каламушлар (назорат – 25, тажриба – 25) дан фойдаланилди, шулардан 2 тасида ҳомиладорлик кузатилмаганлиги сабабли улар тажрибадан чиқарилди. Назорат ва тажриба гуруҳи урғочи каламушларидан туғилган каламуш болаларининг умумий сони 344 та (209 – назорат гуруҳи, 135 – тажриба гуруҳи) ни ташкил этди, шулардан 7 кун ичида назорат гуруҳидан 5 та, тажриба гуруҳидан 11 та каламуш болалари нобуд бўлди. Қолган каламуш болаларининг барчасидан морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ва биокимёвий текширувлар мақсадида фойдаланилди.

Барча тажрибалар, ҳайвонларни сақлаш ва жонсизлантириш Ўзбекистон Республикаси этика Қўмитасининг рухсатномасига мувофиқ қатъий талабларга амал қилинган ҳолда бажарилди. Тажрибани ўтказиш тартиби 1-жадвалда кўрсатилган.

Тажриба ўтказиш схемаси

| Эксперимент ўтказиш босқичлари | Муддати | Каламушлар сони |
|--|---|-----------------|
| Тажриба гуруҳидаги урғочи каламушларга мерказолил препаратини 0,5 мг дозада 100 г тана вазнига қараб, интакт гуруҳга шу миқдорда физиологик эритма юбориш | 21 кун давомида | 25 (25)* |
| Иккала гуруҳ урғочи каламушларида эркин Т ₄ ва ТТГ гормонлари концентрациясини аниқлаш | Тажрибанинг 15-ва 22-куни | 8 (8) |
| Урғочи каламушларни соғлом эркак каламушлар билан қўшиш | Тажрибанинг 22-куни | 25 (25) |
| Урғочи каламушларларга: тажриба гуруҳида –100 г тана вазнига нисбатан 0,25 мг дозада мерказолил препаратини; назорат гуруҳида – тенг миқдорда физиологик эритма беришни давом эттириш; | ҳомиладорлик ва лактация даврида | 23 (25) |
| Каламуш болаларининг физиологик ривожланиши ва зоометрик кўрсаткичларини аниқлаш | туғилгандан 1-30-кунларида | 135 (209) |
| Каламуш болаларида ТТГ ва эркин Т ₄ концентрациясини аниқлаш | туғилганининг 7, 14, 21 ва 30-кунлари | 32 (32) |
| Каламуш болаларининг Пейер пиллакчаларини морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий ўрганиш | Туғилгандан кейинги 3, 7, 14, 21 ва 30-кунларда | 40 (40) |

Изоҳ: * – қавс ичида тажриба гуруҳидаги каламушлар сони келтирилган

Тадқиқотларда ёруғлик микроскопияси, морфометрия, иммуногистокимё, иммунофермент ва статистика усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг тегишли муддатларида каламушларнинг ингичка ичаги ажратилиб олинди, илиқ физиологик эритма билан ювилди, вазни тортилиб, узунлиги ўлчанди, ингичка ичакдаги ПП сони саналди. Сўнгра, ингичка ичак нейтрал формалин ёки Буэн аралашмасининг 10%ли эритмасида фиксациялангандан сўнг, бўлакчалар концентрацияси ошиб борувчи спиртлардан ўтказилди ва парафинга қуйилди. Парафинсизлантирилган сўнг, қалинлиги 5-7 мкм бўлган кесмалар олиниб, гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялди.

Морфометрик тадқиқотларни амалга ошириш учун, NanoZoomer морфометрик компьютер дастуридан (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer) дан фойдаланди. Пейер пиллакчаларининг умумий майдони, гумбаз қисми, фолликулалараро зонасининг майдони, герминатив марказга эга ва герминатив марказ тутмаган лимфоид фолликулаларнинг сони ва майдони, Т- ва В-га боғлиқ зоналари нисбати аниқланди.

Имуногистокимёвий текширувлардан Пейер пиллакчаларининг турли структур ва функционал зоналарида хужайраларнинг пролифератив фаоллиги ва апоптоз даражасини баҳолаш учун фойдаланилди.

Бўлинаётган хужайраларнинг маркер субстратларини аниқлаш учун моноклонал куён антитаналари - Ki-67, апоптотик хужайралар учун антиапоптотик моноклонал куён антитаналари - Bcl-2 (ThermoScientific, AQSh) дан фойдаланилди. Пролиферацияланувчи ва апоптозга учраган хужайралар Пейер пиллакчаларининг парафинли кесмаларида UltraVision (Thermo Scientific, AQSh) комплекси ёрдамида аниқланди. Кесмалар метилен кўк ёки нейтрал қизил билан бўялгандан сўнг, хужайралардаги реакция маҳсулоти жигаранг тусдаги тўпланмалар ҳолида кўринди.

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

Иммунофермент текширувлар учун 7, 14, 21 ва 30-кунлик каламуш болаларидан олинган қон зардобиди «HUMAN» (Германия) компаниясининг маҳсус тўпламлари ва «SINGL» спектрофотометри (Германия)дан фойдаланган ҳолда эркин тироксин ва ТТГ контцентрацияси аниқланди.

Барча рақамли маълумотлар вариацион статистик усули ёрдамида қайта ишланди. Ҳисоб-китоблар ва статистик таҳлиллар Windows учун статистик пакет ёрдамида амалга оширилди. Барча маълумотлар ўртача ± стандарт оғиш (SD) сифатида тақдим етилди. Назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг статистик аҳамияти Стюдент тести ёрдамида таққосланди; $P < 0,05$ қийматлари аҳамиятли деб топилди.

Диссертациянинг «**Эрта постнатал онтогенез динамикасида онадаги гипотиреозидизм ҳолатининг авлод жисмоний ривожланишига таъсири**» деб номланган учинчи бобида урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреознинг улардан туғилган авлодни жисмоний ривожланиши ва тиреозид статусига таъсири ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Авлоднинг постнатал ривожланиши туғилгандан кейин бир ой давомида тирик ва ўлик туғилган каламушлар сони, зоометрик кўрсаткичлар динамикаси (тана вазни ва тана узунлиги), умумий жисмоний ривожланиши (қулоқ супрасининг ажралиш вақти, бирламчи ва иккиламчи жун билан қопланиши, курак тишларнинг чиқиши, кўзнинг очилиши, уруғдонларнинг мойка тушиши) кўрсаткичлари асосида баҳоланди. Шунингдек, бир урғочи каламушнинг бир туғишдаги болалари сони, туғилган эркак ва урғочи каламуш болаларининг нисбати ва уларнинг 7 кунгача яшовчанлиги аниқланди.

Тадқиқотлар гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан туғилган каламуш болалари сонининг камайганлигини кўрсатди, агар назорат гуруҳида битта урғочи каламушдан туғилган каламуш болалари сони ўртача – $8,7 \pm 0,6$ тани ташкил этган бўлса, гипотиреоз чақирилган тажриба гуруҳида эса ушбу кўрсаткич $28,7\%$ га камайди ва уларнинг сони ўртача $6,2 \pm 0,4$ га тенг бўлди, эҳтимол бу урғочи каламушларда етилган ва овуляцияга учраган фолликулалар сонининг камайиши билан боғлиқ.

Туғилган каламуш болалари жинс бўйича таҳлил қилинганда, тажриба гуруҳида эркак каламушларнинг улушини бирмунча камайиши қайд этилди. Назорат ва тажриба гуруҳларида туғилган урғочи ва эркак каламуш болаларининг нисбати мос равишда 54,1:45,9 ва 58,5:41,5 ни ташкил этди.

Назорат гуруҳида 25 та урғочи каламушлардан жами 209 та, тажриба гуруҳида 23 та урғочи каламушлардан 135 та каламуш болалари туғилди. Каламуш болаларининг эрта постнатал ўлими назорат гуруҳида 2,4% ва тажриба гуруҳида 8,1% ни ташкил этди, иккала гуруҳда ҳам каламуш болаларининг ўлими туғилгандан кейинги дастлабки 7 кун ичида қайд этилди.

Илк постнатал даврда каламуш болаларини жисмоний ривожланишини кузатиш, назорат гуруҳи каламуш болаларида қулоқ супрасининг очилиши - 2-3 кун, бирламчи жун билан қопланиши - 5 кун, иккиламчи жун билан қопланиши – 9-10 кун, курак тишларининг чиқиши - 8 кун, кўзларининг очилиши - 13-14 кун, уруғдоннинг мойларга тушиши - 26-27 кунларда амалга ошири кузатилди, тажриба гуруҳида эса уруғдонларнинг мойка тушиши, кўзларининг очилиши, курак тишларининг чиқиши, тананинг иккиламчи жун билан қопланиши назорат гуруҳига нисбатан 3,7, 1,9, 1,2, 1,0 кунга кечикди (1 ва 2-расмлар, 2-жадвал).



1-расм. 14 кунлик назорат гуруҳи каламуш болалари



2-расм. 14 кунлик тажриба гуруҳи каламуш болалари

2-жадвал

Экспериментал гипотиреоз чақирилган оналардан туғилган авлоднинг жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари

| № | Кўрсаткичлари | Назорат гуруҳи | Тажриба гуруҳи |
|---|---|----------------|----------------|
| 1 | Қулоқ супрасининг очилиши, кун | 2,4±0,04 | 3,1±0,21 |
| 2 | Тананинг бирламчи жун билан қопланиши, кун | 5,0±0,03 | 5,7±0,06 |
| 3 | Тананинг иккиламчи жун билан қопланиши, кун | 9,3±0,05 | 10,3±0,08* |
| 4 | Курак тишларининг чиқиши, кун | 8,1±0,05 | 9,3±0,05 |
| 5 | Кўзларининг очилиши, кун | 13,8±0,08 | 15,7±0,12* |

| | | | |
|---|--------------------------------|-----------|------------|
| 6 | Уруғдонларни мойка тушиши, кун | 26,5±0,05 | 30,2±0,06* |
|---|--------------------------------|-----------|------------|

Изоҳ: *- фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли, $P < 0,05$

Зоометрик кўрсаткичларини эътиборга олиб (тана вазни ва узунлигини ортиши) физиологик етуклик даражаси ҳисобланди, ҳаётининг 1, 14, 21 кунларида каламуш болаларининг тана вазни, узунлиги ўсиш динамикасини назорат ва тажриба гуруҳларида ўрганилди.

Каламуш болаларида тана вазнини кунлик ўсиши динамикасини ўрганиш натижасида қуйидагилар аниқланди: туғилгандан сўнг дастлабки 7 кунгача назорат гуруҳи каламушларида тана вазнининг кунлик ўсиши $0,8 \pm 0,04$ г ни ташкил этган бўлса, гипотиреозли оналардан туғилган авлодда ушбу кўрсаткич – $0,6 \pm 0,03$ г га тенг бўлди; 7-14 кунларда ушбу кўрсаткич назорат гуруҳида ҳам, тажриба гуруҳида ҳам 1 ҳафтагача бўлган муддат кўрсаткичига нисбатан ишончли ошиб, мос равишда $1,4 \pm 0,08$ ва $1,1 \pm 0,06$ г ни ташкил қилди ва тана вазнининг кунлик ўсиши тажриба гуруҳида назоратга нисбатан бирмунча камайганлиги аниқланди. Тажрибанинг 15-30 кунлари давомида назорат ва тажриба гуруҳларида ушбу кўрсаткич мос равишда $1,5 \pm 0,08$ г ва $1,2 \pm 0,07$ г ни ташкил этди ва аввалги муддат кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилмади.

Тажриба гуруҳидаги каламуш болалари тана узунлигининг танқислиги бир кунлик каламуш болаларида 10,2% ни ташкил этган бўлса, постнатал онтогенезнинг 14- ва 30-кунларида ушбу кўрсаткич назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 11% ва 12,8% га ошди.

Шундай қилиб, урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган тажрибавий гипотиреоз авлоднинг жисмоний ривожланишига салбий таъсир кўрсатди, бу туғилгандан сўнг дастлабки бир ҳафта давомида назорат гуруҳига нисбатан нобуд бўлган каламуш болалари сонининг ортиши, динамикада тана вазнини йиғишнинг секинлашиши, тана узунлигининг танқислиги, физиологик етуклик белгилари (қулоқ супрасининг ажралиши, тананинг бирламчи жун билан қопланиши, курак тишларнинг чиқиши, кўзларнинг очилиши, уруғдонларни мойка тушиши)нинг шаклланиш жараёнларини кечикиши билан ифодаланади.

Урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган гипотиреоз ҳолати улардан туғилган авлод қалқонсимон беши фаолиятида сезиларли ўзгаришларга олиб келди, бу тадқиқотнинг барча муддатларида тажриба гуруҳидаги каламушлар авлодининг қон зардобидagi эркин тироксин концентрациясини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайиши билан ифодаланди. Назорат ва тажриба гуруҳларида Т4 гормони миқдоридagi энг катта фарқ туғилганидан кейинги 14- ва 21-кунларда кузатилди. Қалқонсимон без гормонлари миқдорининг камайиши ТТГ концентрациясининг ишончли ошиши билан бирга кечди.

Диссертациянинг «Соғлом оналардан туғилган авлодда ингичка ичак шиллик пардаси ва пейер пиллакчаларини ривожланиши ва шаклланишининг структур-функционал хусусиятлари» деб номланган

тўртинчи бобида соғлом оналардан туғилган авлодда илк постнатал онтогенез даврида ингичка ичак шиллик пардаси ва пейер пилакчаларининг шаклланишини структур ва функционал хусусиятлари баён этилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, 3 кунлик каламуш болаларида ингичка ичакнинг узунлиги ўртача $29,8 \pm 1,5$ см ни ташкил этди, гистологик жиҳатдан унинг деворида шиллик, шиллик ости, мушак ва сероз пардалар ажралиб турди. Ушбу муддатда, ингичка ичакнинг шиллик пардаси бутун узунлиги бўйлаб эпителий қатлами, хусусий пластинка ва деярли ажратиб бўлмайдиган мушак пластинкадан иборат бўлиб, ворсинка ва крипталар етарлича ривожланмаган. Ворсинкаларнинг эпителий қатламида якка лимфоцитларни учратиш мумкин. Шиллик парданинг хусусий пластинкаси юпқа ретикуляр тўқимадан иборат бўлиб, унда лимфоид ҳужайралар ($28,5 \pm 1,6\%$), бластлар ($18,3 \pm 1,0\%$), фибробластлар ва фиброцитлар ($20,8 \pm 0,9\%$) ва ретикуляр ҳужайралар ($14,4 \pm 0,6\%$) жойлашган.

7 кунлик каламуш болаларида ингичка ичакнинг узунлиги олдинги муддатга нисбатан 1,26 мартага ошди ва ўртача 36,8 см ни ташкил этди. Ворсинка ва крипталарнинг фаол ривожланиши ва ўсиши билан бир вақтда хусусий пластинкада жойлашган ҳужайраларнинг зичлиги ошди. Шиллик пардада лимфоцитлар улуши – 10% га, плазматик ҳужайралар – 0,5 дан 2,2% гача, тўқима базофиллари – 1,6 дан 2,8% гача, эозинофиллар – 2,4 дан 3,8% гача ошди, бласт ҳужайраларнинг улуши 18,3 дан 5,1% гача камайди, маҳаллий ҳосил бўлган ёки капиллярлардан миграцияланган ҳужайраларда ихтисослашиш белгилари аниқланди.

Постнатал ривожланишнинг 14 кунига келиб, каламуш болалари ингичка ичагининг ўртача узунлиги 7 кунликка нисбатан 1,4 мартага, ворсинкаларнинг баландлиги ва крипталарнинг чуқурлиги мос равишда 1,2 ва 1,7 бароборга ошди. Олдинги муддат билан солиштирганда кичик эпителийлараро лимфоцитлар (ЭАЛ) сонининг ўн икки бармоқли ичак ворсинкалари эпителийсида – 25%, оч ичакда – 32% ва ёнбош ичакда – 30% ошганлиги аниқланди. Сийрак толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимадан иборат хусусий пластинка майдон бирлигида ҳужайралар зичлиги $1046 \pm 32,0$ гача ошди. Цитограммада плазматик ҳужайралар улуши 2,5 баравар, эозинофилларнинг - 90%га, тўқима базофилларининг 64% га ошганлиги қайд этилди. ЭАЛ ва плазматик ҳужайраларнинг кўпайиши, эҳтимол, ушбу муддатга келиб каламуш болаларини аралаш овқатланишга ўтиши ҳамда ингичка ичак химуси ва эндоэкологиясининг ўзгаришлари билан боғлиқ.

Туғилгандан сўнг 3 ҳафта ўтгач, ингичка ичак крипта-ворсинка тизимининг деярли тўлиқ шаклланиши кузатилди. Тадқиқотнинг олдинги муддатига нисбатан ингичка ичак узунлигининг – 1,3, ворсинкалар баландлигининг – 1,1, крипталар чуқурлигининг – 1,5, шиллик парда қалинлигининг – 1,3 марта ошганлиги аниқланди. ЭАЛ миқдорининг ўн икки бармоқли ичак ворсинкаларида - 6,9%, оч ичакда - 8,6% ва ёнбош ичакда - 11,1% кўпайганлиги кузатилди. Хусусий пластинкада жойлашган ҳужайралар нисбати етук сутэмизувчилар кўрсаткичларига яқинлашди: бласт ҳужайралар деярли учрамади, ҳужайраларнинг тахминан учдан бир қисмини кичик

лимфоцитлар ташкил қилди, якка-якка ёки гуруҳлар ҳосил қилиб жойлашган плазматик ҳужайралар улуши ўртача 12% гача кўпайди.

Постнатал ривожланишнинг 30 кунига келиб, ингичка ичакнинг узунлиги, ворсинкаларнинг баландлиги ва крипталарнинг чуқурлиги мос равишда 1,3, 1,0 ва 1,4 марта ошиб, 80,5 см, 274 мкм ва 89,0 мкм ни ташкил этди. Ворсинка ва крипталарнинг яқуний шаклланиши билан бир вақтда ЭАЛлар сонининг барқарорлашиши аниқланди. Худди шундай, шиллик парда хусусий пластинкасида жойлашган ҳужайраларнинг сифат ва миқдорий таркибини шаклланганлиги қайд этилди.

Олинган тадқиқотларимиз натижаларига кўра, ППнинг илк постнатал ривожланиш жараёни мураккаб ва кўп босқичли бўлиб, унда шартли равишда 3 та даврни ажратиш мумкин. Ушбу даврларнинг ҳар бири ўзига хос аниқ структур, морфометрик ва цитологик хусусиятлари билан тавсифланади:

I давр (туғилгандан кейинги 3 кунгача), ПП паренхимаси диффуз лимфоид тўқимадан иборат, структур ва функционал зоналари ихтисослашмаган. Лимфоид тўқимаси таркибидаги ҳужайраларнинг асосий қисмини лимфобластлар ва пролимфоцитлар ташкил қилади;

II давр (туғилгандан кейинги 7-14 кун), ППда ҳужайраларнинг интенсив кўпайиши ва миграцияси содир бўлади, бу аъзо ўлчамларининг катталаниши ва уларда ҳужайралар зичлигининг ошишига олиб келади, лимфоид ҳужайралар ихтисослашиб, кичик ва ўрта лимфоцитлар улуши олдинги даврга нисбатан ишончли ошади, аъзонинг структур-функционал зоналари шакллана бошлайди;

III давр (туғилгандан кейин 21-30 кун), ППнинг барча структур ва функционал зоналари тўлиқ шаклланади, уларнинг ҳужайра таркиби етук ҳайвонлар даражасида барқарорлашади.

Шундай қилиб, ПП нинг постнатал шаклланиш жараёни ингичка ичакнинг бошқа ихтисослашган тузилмаларининг шаклланиши билан параллел равишда содир бўлади ва бу бевосита овқатланиш характери билан чамбарчас боғлиқ. Аралаш овқатланишга ўтиш (туғилгандан кейин 14 кун ўтгач) ва бу билан боғлиқ ҳолда организмга кўп миқдорда озиқ-овқат антигенларини тушиши ППда иммункомпетент ҳужайраларнинг пролиферацияси, ихтисослашиши ва миграция суръатларининг жадал ўсишини таъминлайди. Ушбу ўзгаришлар вақт кўрсаткичлари бўйича ингичка ичакнинг шиллик пардасида кузатилган силжишларга мос келади, бу эса яна бир бор постнатал ривожланиш шароитида ингичка ичакдаги ихтисослашган ва иммун тузилмаларнинг структур ва функционал бирлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи каламушлардан олинган авлод Пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятларининг ривожланиши ва шаклланиши» деб номланган бешинчи бобида тажрибада гипотиреоз чақирилиган урғочи каламушлардан туғилган авлодда ППнинг ўсиши ва ривожланишини морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий тадқиқотлар натижалари баён этилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, урғочи каламушларда ҳомиладорликкача чақирилган гипотиреоз ҳолати улардан олинган авлодда илк постнатал ривожланиш даврида ингичка ичакнинг структур ва функционал шаклланишини сезиларли даражада секинлашувига олиб келди. Бу ингичка ичакда крипта-ворсинка тизимининг шаклланиш суръатларини сезиларли даражада пасайиши билан ифодаланиб, умуман олганда ушбу гуруҳ хайвонларида ингичка ичакнинг функционал етилиш жараёнларини орқада қолганлигидан далолат беради.

Оналардаги тажрибавий гипотиреоз авлодда ингичка ичакнинг махсус тузилмалари билан бир қаторда ПП нинг ҳам ривожланишини сезиларли даражада секинлаштирди.

Тажриба гуруҳининг 3 кунлик каламуш болаларида бутун ингичка ичак бўйлаб ПП сони ўртача $2,3 \pm 0,1$, ўртача ўлчами $1,3 \pm 0,08 \times 1,9 \pm 0,1$ мм ташкил этди. 7 кунлик тажриба каламушларида ППнинг ўртача сони назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли камайди ва $3,6 \pm 0,18$ ни ташкил этди (назорат гуруҳида - $7,8 \pm 0,4$). Шунга ўхшаш ППнинг ҳосил бўлишини кечикиши тажрибанинг 14-кунида ҳам сақланиб қолди (назоратдаги $10,9 \pm 0,6$ га қарши $6,3 \pm 0,35$). 21-кундан бошлаб, тажриба ва назорат гуруҳи каламушларида ППлари сон жиҳатдан бир-биридан ишончли фарқланмади. Постнатал ривожланишнинг 21 кунигача тажриба гуруҳи каламуш болаларида ППнинг ўлчамлари ҳам назорат гуруҳи каламушларига нисбатан ишончли кичик эканлиги қайд этилди. Тажрибанинг 21-30 кунига келибгина, ППнинг ўлчамлари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилмади.

Ёруғлик микроскопи остида 3 кунлик тажриба гуруҳи каламушларида ПП паренхимаси назорат гуруҳидаги сингари диффуз лимфоид тўқимадан иборат бўлиб, унда структур-функционал зоналар ажратилмайди. Цитограммада бласт ҳужайралари, кичик ва ўрта лимфоцитларнинг улуши мос равишда ўртача 33,3%, 25,7% ва 10,2%ни ташкил этди (назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда 23,3%, 16,7% ва 7,2%).

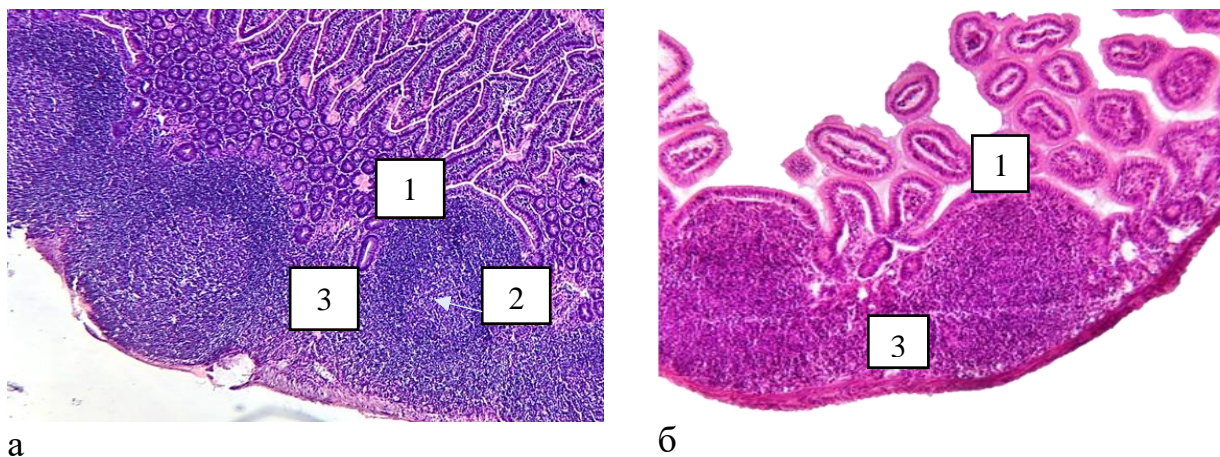
Постнатал ривожланишнинг 7-куни тажриба каламушлари ПП паренхимаси лимфоид ҳужайраларнинг ноаниқ чегарали тўпламидан иборат диффуз лимфоид тўқимадан ташкил топган. ППнинг гумбаз зонаси бир қаватли призматик жиякли эпителий билан қопланган бўлиб, эпителий ҳужайралари орасида эпителийлараро лимфоцитлар кўринади. Цитограммада назорат гуруҳига нисбатан кичик лимфоцитлар улушининг ўртача 27%, ўрта лимфоцитлар улушининг 22% ва лимфобластлар улушининг 24,5% камайганлигини аниқланди. Лимфоид ҳужайраларнинг диффуз тўпламларини гоҳ маркази, гоҳ чекка қисмида жойлашган плазматик ҳужайралар ва макрофаглар оз миқдорда учради.

14 кунлик каламуш болаларида ингичка ичак девори лимфоид тўқимаси ичак юзасига гумбаз ҳолда бўртиб чиққан ППдан иборат. ПП жойлашган соҳада ворсинка ва крипталар мавжуд эмас. Шиллик парданинг ушбу соҳаси эпителийси ЭАЛ билан инфилтрацияланган. Шуни таъкидлаш керакки, ушбу муддатда тегишли структур-функционал зоналар мавжуд бўлмаган ҳолда

ППда илк бор лимфоид хужайралар тўплами орасида айрим лимфоид фолликулалар аниқланди. Пейер пилакчаларида уларнинг сони ўртача $3,8 \pm 0,18$ тани ташкил қилди (назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич - $7,5 \pm 0,37$). Лимфоид фолликулаларнинг пайдо бўлиши билан олдинги муддат кўрсаткичларига нисбатан бласт хужайраларининг улуши камайиб, майда лимфоцитлар (ихтисослашувчи) нинг улуши ошди, лекин ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли кам бўлди.

Туғилгандан сўнг 3 ҳафта ўтгач, сўнг ёруғлик микроскопи остида ППда гумбаз, фолликуляр ва фолликулаларо зоналар фарқланди. Гумбаз зонаси ташқи тамондан кўп сонли лимфоцитлар билан инфильтрланган бир қаватли призматик эпителий билан қопланган. Фолликуляр зонаси юмалоқ ёки овал шаклдаги лимфоид фолликулалардан иборат, улар бир-биридан фолликулаларо зона билан ажратилган. Ҳар бир лимфоид фолликуланинг периферик қисми хусусий пластинка ёки шиллиқ ости парданинг сийрак толали бириктирувчи тўқимасига кескин чегарасиз давом этган. Лимфоид фолликуллар сони назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 25% камайган.

Таъкидлаш лозимки, агар назорат гуруҳи каламушлари ППда барча структур-функционал зоналар (гумбаз, фолликулалар ва фолликулаларо зона)нинг шаклланиши, герминатив марказсиз ва герминатив марказга эга бўлган лимфоид фолликулаларнинг ҳосил бўлиши постнатал ривожланишнинг 21-кунида амалга ошган бўлса, ушбу муддатда тажриба гуруҳи каламушлари ППлари лимфоид фолликулаларида герминатив марказ аниқланмади (3-расм). Тажриба гуруҳида герминатив марказга эга лимфоид фолликулаларнинг шаклланиши постнатал ҳаётнинг 30-кунига келиб кузатилди.



3-расм. 21 кунлик каламуш болалари ПП: а - назорат гуруҳи; б - тажриба гуруҳи. 1 - лимфоид фолликул, 2 - герминатив марказ, 3 - фолликулаларо зона. Бўёк: гематоксилин ва эозин, кат.: 4x10

Морфометрик текширувлар тажриба гуруҳидаги каламушларда ППлари структур-функционал зоналарининг шаклланиш суръатларини сезиларли пасайиши ва уларнинг майдонини кичрайишини исботлади (3-жадвал).

**Тажрибавий гипотиреоз чақирилган оналардан туғилган авлод
Плларининг структур-функционал зоналарини абсолют ва нисбий
майдони**

| Туғилган кунлари | | Лимфоид фолликулалар | | | | Фолликулалар аро зона | | Гумбаз | |
|------------------|---|----------------------|------|----------------|------|-----------------------|------|----------------|------|
| | | ГМ сиз | | ГМ ли | | абс. | % | абс. | % |
| | | абс. | % | абс. | % | | | | |
| 14 | К | 79,2 \pm 3,9 | 60,1 | 0 | 0 | 38,4 \pm 1,8 | 29,1 | 14,2 \pm 0,7 | 10,8 |
| | О | 68,1 \pm 3,4* | 55,4 | 0 | 0 | 22,3 \pm 1,2* | 18,2 | 32,4 \pm 1,6 | 26,4 |
| 21 | К | 48,2 \pm 2,6 | 32,8 | 36,2 \pm 1,9 | 24,6 | 45,3 \pm 2,2 | 30,8 | 17,3 \pm 0,8 | 11,8 |
| | О | 73,3 \pm 4,0* | 53,2 | 0* | 0 | 35,2 \pm 1,9* | 25,5 | 29,4 \pm 1,5 | 21,3 |
| 30 | К | 64,1 \pm 3,2 | 32,2 | 49,3 \pm 2,4 | 24,8 | 63,1 \pm 3,02 | 31,7 | 22,5 \pm 1,1 | 11,3 |
| | О | 47,2 \pm 2,4* | 30,6 | 32,4 \pm 1,6 | 21,0 | 45,3 \pm 2,3* | 29,4 | 29,2 \pm 1,4 | 19,0 |

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

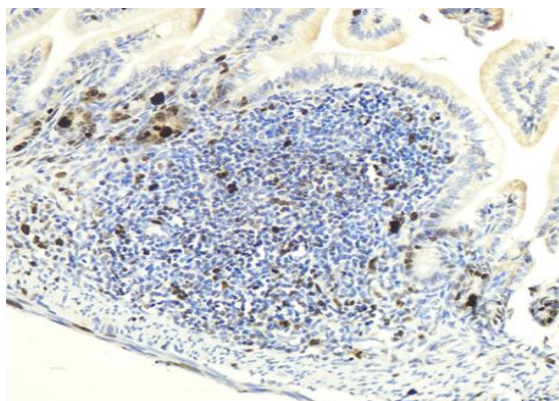
3-жадвалдан кўришиб турибдики, 14 кунлик тажриба гуруҳи каламушларида назорат гуруҳига нисбатан ППлари лимфоид фолликулалари (В-га тобе зона) майдони 1,2 марта, фолликулалараро (Т-га тобе) зонаси майдони 1,7 марта, 21 кунлик каламуш болаларида эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда 1,1 ва 1,3 марта ишончли камайди. 30 кунлик тажриба каламушларида лимфоид фолликулалар ва фолликулалараро зона майдонининг назорат каламушлари кўрсаткичларига нисбатан камайиш тенденцияси сақлаб қолинди. Қайд этиш лозимки, таққослов гуруҳларидаги энг ишончли фарқ ППларининг Т-га тобе фолликулалараро зонасида қайд этилди. Цитограмма натижалари ҳам тажриба гуруҳи каламушлари ППларининг структур-функционал зоналарида хужайралар зичлигининг назорат гуруҳига нисбатан камайганлигини кўрсатди. Шунингдек, лимфоцитлар, макрофаглар ва плазматик хужайралар сонининг соғлом онадан туғилган каламуш болалариникига қараганда камайганлиги аниқланди. Хужайралар зичлигининг пасайиши, асосан, майда лимфоцитлар сонининг ишончли камайиши ҳисобига кузатилди ва бу аъзонинг Т-га тобе бўлган фолликулалараро зонасида яққол намоён бўлди.

Апоптоз ёки дастурлаштирилган хужайра ўлими организм учун хужайра пролиферациясини назорат қилиш ва тўқималар гомеостазини сақлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган механизмдир (Goldar S. et. al., 2015; Lin H.Y. et. al., 2015). Физиологик шароитда хужайра пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари ўртасида маълум бир мувозанат мавжуд. Ўсиб бораётган организмда пролиферация даражаси апоптоздан устун туради. Шунинг ҳисобига постнатал даврда аъзо ва тўқималарнинг физиологик ўсиши ва шаклланиши таъминланади.

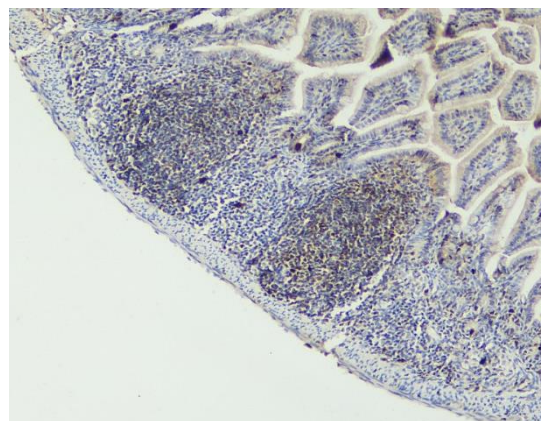
Юқорида таъкидланганидек, урғочи каламушларда тажриба йўли билан чақирилган гипотиреоз ППнинг ривожланиши ва шаклланиши жараёнларини

бузилишига олиб келди. Унда савол туғилади: бу бузилишлар механизмида нима ётади, пролиферация ва апоптоз жараёнлари ўртасидаги мувозанат сақланадими? Ушбу саволларга жавоб топиш мақсадида пролиферация ва апоптоз маркерларига нисбатан сезгирлиги юқори бўлган моноклонал антитаналарни қўллаган ҳолда иммуногистокимёвий текширув усулидан фойдаланилди. ППларининг турли структур-функционал зоналаридаги лимфоид ҳужайраларнинг пролифератив фаоллиги Ki-67 маркери, апоптоз даражасини антиапоптотик Bcl-2 маркери ёрдамида баҳоланди.

Натижаларни миқдорий ҳисоблаш тадқиқотнинг барча даврларида тажрибавий гипотиреоз чақирилган урғочи қаламушлардан туғилган авлод ППда лимфоид ҳужайраларнинг пролиферация индексини пасайиш тенденциясига эга бўлганлигини, шунингдек, антиапоптотик Bcl-2 маркерига нисбатан экспрессияланган лимфоид ҳужайралар сонининг ҳам камайганлигини кўрсатди. Ki-67 ва Bcl-2 мусбат ҳужайралар сонининг сезиларли даражада камайиши туғилгандан кейинги 7-14 кунларда, асосан ППнинг Т-га тобе фолликулалараро зонасида кузатилди (4,5-расмлар).



4-расм. 14-кунлик назорат гуруҳи қаламуш боласи ППда пролиферацияланувчи ҳужайраларнинг Ki-67 га нисбатан иммуногистокимёвий реакцияси. Кат.: 4x10.



5-расм. 14-кунлик тажриба гуруҳи қаламуш боласи ППда пролиферацияланувчи ҳужайраларнинг Ki-67 га нисбатан иммуногистокимёвий реакцияси. Кат.: 4x10

Шундай қилиб, урғочи қаламушларда ҳомиладорликкача чақирилган гипотиреоз, улардан туғилган авлодда ингичка ичак шиллиқ пардаси ва ППларининг ривожланиши ва шаклланиши суръатларини сезиларли даражада пасайишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

«Пейер пиллакчаларининг ихтисослашувида оналардаги экспериментал гипотиреознинг таъсири» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси

бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ҳомиладорликдан олдин урғочи каламушларда чақирилган тажрибавий гипотиреоз уларнинг авлодларини илк постнатал онтогенез даврида жисмоний ривожланишдан орқада қолиши ва қалқонсимон без фаолиятининг бузилишига олиб келади.

2. Ингичка ичак ППлари янги туғилган даврда шаклланмаган бўлиб, уларнинг постнатал шаклланиши бевосита овқатланиш характери билан боғлиқ. Она сути билан озиқлантирилган даврда ПП ни ривожланиши нисбатан секин кечади. Аралаш овқатланиш рационига ўтиш иммункомпетент хужайраларнинг кўпайиши, ихтисослашуви ва миграцияси жараёнларини рағбатлантирувчи омил ҳисобланади. ППнинг постнатал ривожланиши вақт кўрсаткичлари бўйича крипта-ворсинка тизими ва умуман ингичка ичакнинг структур-функционал шаклланиши жараёнлари билан бевосита боғлиқ.

3. Ондаги ҳомиладорлик ва лактация даврларида давом этган гипотиреоз ҳолати авлодда ингичка ичак ППларининг постнатал ўсиши ва ривожланиши жараёнларини сезиларли даражада бузади. Ушбу бузилишлар гипотиреоз билан оғриган оналардан туғилган авлодда ривожланиш эҳтимоли мавжуд иккиламчи иммунтанқисликнинг морфологик асоси бўлиши мумкин.

4. ППларининг постнатал ривожланишидаги бузилишлар механизми асосида иммункомпетент хужайраларининг пролиферацияси ва апоптози жараёнлари ўртасидаги мувозанатни бузилиши ётади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИШАНДЖАНОВА СУРАЙЁ ХАБИБУЛЛАЕВНА

**ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА У МАТЕРИ
НА РАЗВИТИЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК**

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2019.2.PhD/Tib830.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

| | |
|-------------------------------|---|
| Научный руководитель: | Азизова Феруза Хусановна доктор медицинских наук, доцент |
| Официальные оппоненты: | Орипов Фирдавс Суръатович доктор медицинских наук, доцент Рахматова Мукаддас Холтаевна доктор медицинских наук, доцент |
| Ведущее учреждение: | Ташкентский государственный стоматологический институт |

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,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди дисфункций щитовидной железы особое место занимает так называемый «материнский гипотиреоз» (гипотиреоз беременных или гестационный гипотиреоз), который за последние годы привлекает все большее внимание исследователей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), патология щитовидной железы является фактором высокого риска формирования гомеостатических механизмов у женщин во время беременности и у плода. Актуальность проблемы гипотиреоза у беременных в практике врачей различных специальностей неоспорима, поскольку при недостатке гормонов щитовидной железы, необходимых для нормального развития и функционирования практически каждой клетки человеческого организма, происходят серьезные изменения во всех органах и системах. Гипотиреоз у беременных, по разным данным, наблюдается у 2-2,5% всех беременных и может проявляться в субклинической или манифестной формах. Щитовидная железа имеет большое значение для поддержания нормальной репродуктивной функции: при гипотиреозе часто развивается бесплодие; гипо- и гипертиреоз у беременных оказывает вредное влияние на потомство, что приводит к структурной и функциональной дезорганизации и дискоординации системы щитовидной железы. Поэтому проблема гипотиреоза беременных является одной из актуальных проблем современной медицины.

В мире проводится ряд целевых научных исследований по предотвращению негативных последствий, наблюдаемых у потомства, рожденного в условиях гипотиреоза у матерей. В связи с этим особое научное и практическое значение приобретают исследования, направленные на выявление структурных механизмов влияния гипотиреоза у матерей на постнатальное развитие иммунной системы потомства, разработку и совершенствование методов профилактики возможных иммунных нарушений у потомства, рожденного с недостаточностью щитовидной железы у матери.

В нашей стране осуществляются определенные мероприятия, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе, профилактику и раннее выявление последствий, развивающихся в результате дисфункций щитовидной железы. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач целесообразно провести

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии действий по дальнейшему развитию нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

исследования по дальнейшему совершенствованию современной, высокотехнологичной, специализированной системы медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям.

Данное 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 совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» от 25 апреля 2022 года, № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Тесная взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами показана в ряде работ (Абдурахманов М., 2002; Бобро Л.И. и др., 2002; Робинсон М.В. и др., 2013; K.Vander Weerd et. al., 2014; Wu K. et. al., 2017). Установлено, что различные поражения эндокринных органов сопровождаются определенными иммунными сдвигами в организме, и, в свою очередь, те или иные иммунные расстройства приводят к нарушениям эндокринных функций организма (Гриневич Ю.А. и др., 2002). В этом плане взаимосвязь щитовидной железы и иммунной системы заслуживает особого внимания. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что гормоны щитовидной железы Т4 и Т3, а также тиреотропный гормон оказывают модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, включая макрофаги, дендритные клетки и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов (Perrota C. et. al., 2014; Bilal M.Y. et. al., 2017; Jara E.L. et. al., 2017). Клинические наблюдения свидетельствуют, что при заболеваниях щитовидной железы в организме больных развиваются различные иммунные нарушения, характер и степень выраженности которых во многом зависит от уровня тиреоидных гормонов (Кузменок О.И. и др., 2000; Левченко И.А., Фадеев В.В., 2002; Brinkane A. et. al., 2004; Pyzik A. et. al., 2015; Vandana et. al., 2018). Существует множество научно-исследовательских работ ученых из ближнего и дальнего зарубежья, посвященных изучению влияния гипо- и гипертиреоидных состояний на иммунную систему. Имеются работы, указывающие на неблагоприятный эффект экспериментального гипотиреоза у беременных крыс-самок, на некоторые иммунологические и гематологические показатели потомства (Nakamura R. et. al., 2007). Авторы отмечают, что

гипотиреоз, вызванный метимазолом и пропилтиоурацилом, вызывал уменьшение массы тела, а также массы тимуса и селезенки. Наблюдалась диспропорция в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов: отмечено снижение числа В-клеток при относительном увеличении количества неактивных Т-лимфоцитов. В то же время характер и механизм влияния дефицита тиреоидных гормонов на процесс иммуногенеза остаются неясными и противоречивыми, особенно это касается гипотиреоидного состояния организма в эмбриональный период и период раннего постнатального развития, когда происходит окончательное формирование органов иммуногенеза. Влияние материнского гипотиреоза на процессы пре- и постнатального развития и функционирования иммунной системы потомства изучено крайне недостаточно, а имеющиеся данные носят разноречивый характер (Flood D.E. et. al., 2013; Krassas G.E., 2010).

В Узбекистане проводятся ряд клинических и экспериментальных исследований, посвященных влиянию дисфункций щитовидной железы на различные органы, в частности на нервную, сердечно-сосудистую, иммунную, женскую и мужскую репродуктивную системы (Тиллабаев М.А., 2004; Юнусов А.А., 2014; Тухтаев К.Р., 2019; Юлдашева М.Т., 2018; Мадаминава Г.И., 2023). Вместе с тем, структурно-функциональные механизмы постнатального роста и развития органов иммуногенеза потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом остаются практически не выясненными.

Чрезвычайная злободневность проблемы гипотиреоза беременных, неопределенность и недостаточная изученность его отрицательных последствий на иммунную систему потомства обуславливают высокую степень актуальности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

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

Цель исследования – определение структурных особенностей постнатального развития и становления пейеровых бляшек слизистой оболочки тонкой кишки потомства, рожденного в условиях экспериментального гипотиреоза у самок.

Задачи исследования:

оценка физического развития и функции щитовидной железы потомства самок крыс с экспериментальным гипотиреозом;

оценка морфологических и морфометрических особенностей слизистой оболочки тонкой кишки и пейеровых бляшек в динамике развития потомства, рожденного от здоровых крыс;

оценка морфологических и морфометрических особенностей пейеровых бляшек в динамике развития потомства, рожденного от самок крыс с экспериментальным гипотиреозом;

иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и уровня апоптоза пейеровских клеток потомства крыс-самок с экспериментальным гипотиреозом.

Объектом исследования были взяты 50 половозрелых белых крыс-самок массой 160-180 г, ранее не рожавших, а также 344 (209 – контрольная группа, 135 – опытная группа) крысят.

Предметом исследования были взяты материалы комплексной оценки показателей физического развития, состояния щитовидной железы, структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек от матерей с экспериментальным гипотиреозом.

Методы исследования. Для комплексной оценки физического развития, тиреоидного статуса и структурных особенностей ПБ потомства, полученного в условиях гипотиреозидизма у матери использованы методы световой микроскопии, морфометрии, иммуногистохимии, иммуноферментного анализа и вариационной статистики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано негативное влияние материнского гипотиреоза на физическое развитие и формирование тиреоидного статуса потомства в раннем периоде постнатального онтогенеза;

определены структурные закономерности постнатального формирования слизистой оболочки тонкой кишки и пейеровых бляшек, а также обоснована непосредственная связь этих процессов с характером питания;

доказано, что в период беременности и лактации в постнатальном онтогенезе значительно снижаются процессы развития и становления структурно-функциональных зон пейеровых бляшек потомства, рожденного в условиях гестационного гипотиреоза;

доказано развитие дисбаланса между процессами пролиферации и апоптоза лимфоидных клеток в пейеровых бляшках потомства, рожденного в условиях гестационного гипотиреоза.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

доказано важное значение гормонов щитовидной железы для полноценного физического развития организма, а также формирования ПБ;

выявление морфологических механизмов негативного влияния материнского гипотиреоза на развитие и становление пейеровых бляшек у потомства послужит разработке новых эффективных методов профилактики и фармакологической коррекции нарушений иммунной системы у детей, рожденных от матерей с гипотиреозом в период беременности и лактации.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в работе теоретических подходов и методов, методологической

правильностью проведенных исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, современностью использованных методов, спецификой определения структурных особенностей постнатального развития и становления пейеровых бляшек слизистой оболочки тонкой кишки потомства, рожденного в условиях экспериментального гипотиреоза у самок на основе взаимодополняющих морфологических, морфометрических, иммуногистохимических, иммуноферментных и статистических методов исследований, сопоставлением результатов с зарубежным и отечественным опытом, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявленные закономерности нарушения развития и становления ПБ потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом способствуют расширению и углублению представлений о патогенезе вторичных иммунодефицитов и вносят определенный вклад в понимание межсистемных тиреоидно-иммунных взаимоотношений в условиях патологии.

что объясняется возможностью разработки мер патогенетической профилактики и лечения, направленных на раннее выявление гипотиреоза у беременных и новорожденных.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что выявленные структурно-функциональные механизмы нарушения постнатального роста и становления ПБ у потомства в условиях гипотиреоза у матери являются научным обоснованием для назначения тех или иных патогенетических способов предупреждения и лечения возможных негативных последствий, в том числе иммунодефицитов, что обуславливает необходимость проведения постоянного мониторинга состояния щитовидной железы беременных и детей раннего возраста, разработку патогенетических способов профилактики и лечения, направленных на раннее выявление гипотиреозов у беременных женщин и новорожденных с последующей их фармакологической коррекцией.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Координационно-экспертного совета Ташкентской медицинской академии №02/072 от 15 февраля 2024 года (о внедрении научных результатов в другие учреждения здравоохранения в Министерство здравоохранения направлено письмо Ташкентской медицинской академии № 09/04757 от 16 июня 2023 года):

первая научная новизна: доказание негативного влияния материнского гипотиреоза на физическое развитие и формирование тиреоидного статуса потомства в раннем периоде постнатального онтогенеза внедрено в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова № 149 от 27.06.2023 года, а также Республиканского патологоанатомического центра № 29-1/и от 18.07.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* своевременное выявление физической

отсталости у детей, рожденных с гипотиреозом, играет важную роль в ранней диагностике, профилактике и своевременном проведении необходимых лечебных мероприятий, в результате чего снижается количество возможных осложнений. Оно служит теоретической основой для улучшения результатов лечения. *Экономическая эффективность научной новизны:* результаты представленных исследований позволяют проводить раннюю диагностику иммунодефицита у потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом, что даёт возможность сэкономить средства на лечение. *Вывод:* раннее выявление гипотиреоза у беременных, эффективная профилактика вторичной иммунной недостаточности у рожденных от них детей позволяет сэкономить затраты на лечение больных;

вторая научная новизна: определение структурных закономерностей постнатального формирования слизистой оболочки тонкой кишки и пейеровых бляшек, а также обоснование непосредственной связи этих процессов с характером питания внедрено в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова № 149 от 27.06.2023 года, а также Республиканского патологоанатомического центра № 29-1/и от 18.07.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* с целью повышения качества медицинской помощи детям создана модель морфологических изменений, наблюдаемых в пейеровых бляшках тонкой кишки потомства, рожденных от матерей с гипотиреозом. Полученные результаты служат научной разработкой, направленной на лечение и профилактики возникающей вторичной иммунной недостаточности. *Экономическая эффективность научной новизны:* результаты исследований морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки позволяют сэкономить средства на лечение за счет раннего выявления возможного иммунодефицита у плода. *Вывод:* иммунная система тонкой кишки в период новорожденности формируется не полностью, а тот факт, что ее формирование тесно связано с переходом с материнского молока на смешанное питание, позволяет снизить затраты на лечение;

третья научная новизна: доказание того, что в период беременности и лактации в постнатальном онтогенезе значительно снижаются процессы развития и становления структурно-функциональных зон пейеровых бляшек потомства, рожденного в условиях гестационного гипотиреоза внедрено в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова № 149 от 27.06.2023 года, а также Республиканского патологоанатомического центра № 29-1/и от 18.07.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* результаты изучения структурно-функциональных зон пейеровых бляшек слизистой оболочки тонкой кишки потомства, рожденных от матерей с гипотиреозом позволяют осуществлять раннее прогнозирование и лечение наблюдаемых осложнений, а также дают возможность правильно выбрать лечебные и профилактические мероприятия. *Экономическая эффективность научной*

новизны: результаты исследований детей, рожденных от матерей с гипотиреозом, позволяют проводить раннюю диагностику, сократить сроки и сэкономить средства на лечение. *Вывод:* гипотиреоз у матерей существенно нарушает процесс формирования структурно-функциональных зон пейеровых бляшек потомства в период беременности и лактации. Эти нарушения позволяют быть морфологическим субстратом вторичного иммунодефицита, который может возникнуть у потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом;

четвертая научная новизна: доказание развития дисбаланса между процессами пролиферации и апоптоза лимфоидных клеток в пейеровых бляшках потомства, рожденного в условиях гестационного гипотиреоза внедрена в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова № 149 от 27.06.2023 года, а также Республиканского патологоанатомического центра № 29-1/и от 18.07.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* иммуногистохимическое исследование маркерами Ki-67 и Vcl-2 пейеровых бляшек стенки тонкой кишки потомства, рожденных от матерей с гипотиреозом, выявил изменение количества лимфоцитов, что позволяет эффективно прогнозировать иммунодефицит и эффективно осуществлять лечебные мероприятия. *Экономическая эффективность научной новизны:* рекомендации, разработанные на основе результатов исследований, играют важную роль в диагностике иммунодефицита, профилактике и своевременном проведении необходимых лечебных мероприятий, в результате чего снизится количество возможных осложнений. Это объясняется тем, что оно служит теоретической основой улучшения результатов лечения. *Вывод:* механизм нарушений постнатального развития пейеровых бляшек основан на дисбалансе процессов пролиферации и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 15 научных работ, из них 5 журнальных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 2 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пять глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о взаимосвязи щитовидной железы и органов иммунной защиты»** представлен анализ зарубежных и отечественных научных источников по теме, рассмотрены литературные источники, посвященные структурным и функциональным особенностям пейеровых бляшек в норме и при патологии. Доказано, что механизмы влияния материнского гипотиреоза на развитие и становление пейеровых бляшек потомства до настоящего времени недостаточно выяснены и обоснована необходимость проведения дальнейших исследований для решения этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методология изучения влияния экспериментально индуцированного гипотиреоза самок крыс на постнатальное развитие потомства»** освещены сведения о экспериментальном материале и постановке опытов, также об использованных микроскопических, морфометрических, иммуногистохимических, иммуноферментных и статистических методах исследования.

Опыты проводились на белых беспородных половозрелых нерожавших крысах-самках массой 160-180 г, а также рожденных от них крысятах. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с одинаковым пищевым рационом. После исключения соматических и инфекционных заболеваний все самки крыс были разделены на две группы: самкам 1-ой группы (опытная) ежедневно в течение 21 дня вводили антитиреоидный препарат мерказолил в дозе 0,5 мг на 100 г массы и вызывали экспериментальный гипотиреоз. 2-я группа самок (контрольная) получала равный объем физиологического раствора. Животные обеих групп находились под наблюдением. Следует отметить, что через 2 недели после введения мерказолила у большинства крыс 1-й группы отмечалось некоторое снижение двигательной активности и аппетита, сонливость, потускнение шерсти. С целью определения функционального состояния щитовидной железы на 15-е и 22-е сутки эксперимента у 8 самок из каждой группы в сыворотке крови определяли концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄).

После установления стойкого снижения концентрации свободного Т₄ самок обеих групп спаривали со здоровыми крысами-самцами и наблюдали за развитием беременности. Начало беременности было подтверждено обнаружением сперматозоидов в вагинальном мазке. После беременности

самок крыс были отделяли от самцов и помещали в отдельные клетки для дальнейших исследований. В периоды беременности и кормления детенышей самкам продолжали вводить поддерживающую дозу препарата из расчета 0,25 мг на 100 г массы. Таким образом, у крыс опытной группы периоды оплодотворения, беременности и лактации проходили в условиях индуцированного мерказолилом гипотиреоза. Беременность и роды фактически у всех животных протекали без осложнений.

После рождения пометы крысят в течение одного месяца находились вместе с крысами-матерями. Новорожденные крысята до 14-х суток кормились грудным молоком, далее получали смешанное питание и с 21-х суток переводились на обычный лабораторный рацион.

В 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки с момента рождения крысят взвешивали, измеряли длину тела. Измерения массы тела и длины проводились с помощью универсальных настольных весов, размерной ленты. В динамике раннего постнатального онтогенеза визуально оценивали физиологическое развитие крысят (отлипание ушной раковины, открытие глаз, покрытие первичной и вторичной шерстью, прорезывание резцов, опускание яичек в мошонку) и изучали концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов.

Потомство от всех групп животных было умерщвлено на 3, 7, 14, 21 и 30 дни после рождения под легкой анестезией эфиром. Сроки исследования выбраны нами на основании возрастной периодизации лабораторных животных [Западнюк В.И., 1971].

Материалом исследования в указанные сроки жизни животных служили слизистая оболочка и ПБ тощей и подвздошной кишки.

Общее число использованных самок составило 50 крыс (контрольные – 25, опытные – 25), из них лишь 2 были исключены из эксперимента поскольку у них не наступила беременность. Общее число потомства, полученного от опытных и контрольных групп, составило 344 крыс (209 – контрольная группа, 135 – опытная группа), в течение 7 суток 5 крысят из контрольной и 11 крысят из опытной группы погибли. Все они были использованы для морфологических, морфометрических, иммуногистохимических и биохимических исследований.

Все опыты, содержание и забой животных проводились в строгом соответствии с одобрением Комитета по этике Республики Узбекистан.

Схема проведения эксперимента приведена в таблице 1.

Таблица 1

Схема проведения экспериментов

| Этапы проведения экспериментов | Сроки | Количество крыс |
|---|-------------------------------|-----------------|
| Введение крысам-самкам опытной группы мерказолила в дозе 0,5 мг на 100 г массы, контрольной группы – равный объем физиологического раствора | в течение 21-х суток | 25 (25)* |
| Определение у самок обеих групп концентрации гормонов – ТТГ и свободного Т ₄ | на 15-е и 22-е сутки введения | 8 (8) |
| Спаривание самок со здоровыми самцами | на 22-сутки | 25 (25) |

| | | |
|--|--|-----------|
| Продолжение введения самкам: опытной группы – поддерживающей дозы мерказолила из расчета 0,25 мг на 100 г массы; контрольной группы – равный объем физиологического раствора | в периоды беременности и лактации | 23 (25) |
| Оценка физиологического развития, зоометрических показателей крысят | 1-30-е сутки после рождения | 135 (209) |
| Определение концентрации гормонов у крысят – ТТГ, свободного Т ₄ | 7-е, 14-е, 21-е, 30-е сутки после рождения | 32 (32) |
| Морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое изучение пейеровых бляшек крысят | на 3,7,14,21 и 30-сутки после рождения | 40 (40) |

Примечание: * – в скобках указано количество контрольных крыс

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

После выведения животных из эксперимента в соответствии со сроками наблюдения выделяли тонкую кишку, промывали теплым физиологическим раствором, взвешивали, измеряли ее длину, подсчитывали количество ПБ. Затем тонкую кишку фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина или жидкости Буэна, далее кусочки обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Депарафинизированные срезы толщиной 5-7 мкм с соблюдением строгой ориентации окрашивали гематоксилином и эозином.

Для проведения морфометрических исследований использовали морфометрическую компьютерную программу NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image). На парафиновых срезах определяли общую площадь, площадь купола, количество и площадь лимфоидных фолликулов с герминативными центрами и без них, межузелковых зон, соотношение Т- и В-зависимых зон пейеровых бляшек.

Метод иммуногистохимии использовали для оценки степени пролиферативной активности и уровня апоптоза клеток в различных структурно-функциональных зонах ПБ.

Для выявления маркерных субстратов пролиферирующих клеток, мы использовали моноклональные кроличьи антитела Ki-67, а апоптозные клетки выявляли с помощью моноклональных кроличьих антител Bcl-2 (ThermoScientific, USA). Выявление пролиферирующих и апоптозных клеток проводили на парафиновых срезах пейёровых бляшек с помощью комплекса UltraVision (Thermo Scientific, USA). Срезы докрашивали метиленовым синим или нейтральным красным. При этом продукт реакции в клетках выявлялся в виде коричневых отложений.

Индекс пролиферации, антиапоптотический индекс определяли путём подсчета в 10 полях зрения количества Ki-67 и Bcl-2-позитивных клеток на

100 клеток соответствующих структур при увеличении светового микроскопа $\times 400$ с последующим вычислением показателя в процентах.

В 7-е, 14-е, 21-е и 30-е, сутки после рождения в сыворотке крови крысят методом иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов компании «HUMAN» (Германия) и спектрофотометра «SINGL» (Германия) определяли концентрацию свободного тироксина и ТТГ.

Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводился с использованием статистического пакета для Windows. Все данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий между контролем и опытными группами сравнивалась с использованием теста Стьюдента, достоверными считались значения $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Влияние материнского гипотиреоза на физическое развитие потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза»** приведены данные об особенностях физического развития и тиреоидный статус потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом.

Постнатальное развитие потомства оценивали в течение 1-го месяца жизни по числу живых и мертвых новорожденных, динамике зоометрических показателей (масса тела и длина тела), общему физическому развитию (сроки отлипания ушных раковин, покрытия первичной и вторичной шерстью, прорезывания резцов, открытия глаз, опускания семенников). Также определяли среднюю величину помета, соотношение самцов и самок, вычисляли выживаемость с 1-го по 7-й день жизни.

Исследование показало, что у потомства самок крыс с гипотиреозом снижалось число новорожденных в помете, так если в контрольной группе среднее количество крысят в помете составило $8,7 \pm 0,6$, то в опытной группе данный показатель был снижен на 28,7% и равен $6,2 \pm 0,4$, возможно это связано снижением количества зрелых и овулированных фолликулов у самок с гипотиреозом. При анализе пометов по полу отмечалось уменьшение доли мужских особей у животных опытной группы, соотношение женских и мужских особей в помете в контрольной и опытной группах составило $54,1:45,9$ и $58,5:41,5$ соответственно.

Из 25 самок контрольной группы всего родилось 209 крысят, а от 23 самок опытной группы (у 2 самок беременность не наблюдалась на протяжении всего эксперимента) получено – 135 крысят. Постнатальная гибель крысят составила в контрольной группе – 2,4% (5), а в опытной группе – 8,1% (11), гибель крысят обеих групп регистрировали в течение первых 7 суток после рождения.

Наблюдение за физическим развитием в процессе постнатального онтогенеза показало, что у крысят контрольной группы отлипание ушной раковины наступало на – 2-3 день, обрастание первичной шерстью на – 5 день, вторичной шерстью – 9-10 день, прорезывание резцов на – 8 день, открытие глаз на 13-14 дни, опущение яичек в мошонку на – 26-27 дни жизни, а у крысят опытной группы формирование таких признаков, как опущение яичек в мошонку, открытие глаз, прорезывание резцов, покрытие тела вторичной

шерстью отставало от контроля в среднем на 3,7, 1,9, 1,2, 1,0 сутки соответственно. В то время как отлипание ушной раковины, покрытие тела первичной шерстью практически соответствовали физиологическим нормам и достоверно не отличались от показателей группы контроля (Рис. 1 и 2, Табл. 2).



Рис. 1. 14-дневные крысята контрольной группы



Рис. 2. 14-дневные крысята опытной группы

Таблица 2

Показатели физического развития потомства, рожденного от самок с экспериментальным гипотиреозом, (M±m)

| № | Показатели | Контрольная группа (n=204) | Опытная группа (n=124) |
|---|--------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 1 | Отлипание ушной раковины, сут | 2,4±0,12 | 3,1±0,15 |
| 2 | Покрытие тела первичной шерстью, сут | 5,0±0,23 | 5,7±0,26 |
| 3 | Покрытие тела вторичной шерстью, сут | 9,3±0,45 | 10,3±0,49* |
| 4 | Прорезывание резцов, сут | 8,1±0,05 | 9,3±0,45 |
| 5 | Открытие глаз, сутка | 13,8±0,40 | 15,7±0,78* |
| 6 | Опущение яичек в мошонку, сутка | 26,5±1,30 | 30,2±1,50* |

Примечание: *- различия достоверны по сравнению с показателями контроля, P<0,05

Учитывая, что зоометрические показатели (прирост массы тела, длина) животного в период раннего постнатального периода является одним из признаков физиологической зрелости, на 1, 14, 21 сутки после рождения мы изучали динамику прироста массы тела и длины крысят контрольной и опытной групп.

Динамика изучения ежедневного прироста массы тела крысят показало, что в первые недели после рождения ежедневный прирост массы у крысят контрольной группы составил 0,8±0,04 г, в то время как у животных от самок

с экспериментальным гипотиреозом данный показатель составил $0,6\pm 0,03$ г, на 7-14 сутки этот показатель достоверно увеличивался, составляя $1,4\pm 0,08$ и $1,1\pm 0,06$ г соответственно. В период с 15-го по 30-й день после рождения у крысят контрольной и опытной групп прирост массы тела соответственно составил $1,5\pm 0,08$ г и $1,2\pm 0,07$ г, и не имел достоверных различий по сравнению с предыдущим сроком и группами сравнения.

Дефицит длины тела крысят опытной группы в 1 сутки составлял 10,2%, к 14 и 30 суткам данный показатель был повышен на 11% и 12,8% соответственно по сравнению с аналогичными данными контрольной группы.

Таким образом, экспериментально индуцированный до беременности гипотиреоз отрицательно влияет на физическое развитие потомства в постнатальном периоде, это выражается увеличением числа крысят, погибших в первую неделю после рождения по сравнению с контрольной группой, замедлением прироста массы и длины тела, задержкой формирования признаков физиологической зрелости (отлипание ушных раковин, появление первичного шерстяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников в мошонку).

Исследования показали, что экспериментально вызванный гипотиреоз у самок до беременности приводил к существенному нарушению функции щитовидной железы их потомства. Концентрация свободного Т4 гормона в опытной группе во все сроки исследования была низкой по сравнению с контролем. Наиболее достоверное снижение количества Т4 отмечено на 14-е и 21-сутки после рождения. При этом, снижение содержания свободного тироксина сопровождалось достоверным увеличением концентрации тиреотропного гормона гипофиза.

В четвертой главе диссертации **«Структурно-функциональные особенности развития и становления слизистой оболочки и пейеровых бляшек тонкой кишки потомства, полученного от здоровых матерей»** изложены структурно-функциональные особенности слизистой оболочки и пейеровых бляшек тонкой кишки потомства, рожденного от здоровых самок в зависимости от периодов раннего постнатального онтогенеза.

Как показали наши исследования, на 3 сутки после рождения длина тонкой кишки составила $29,8\pm 1,5$ см в среднем, гистологически в её стенке различались слизистая, подслизистая, мышечная и серозная оболочки. Слизистая оболочка тонкой кишки на всем ее протяжении состояла из слоев эпителия, собственной пластинки и едва различимой мышечной пластинки. Ворсинки и крипты тонкой кишки были недостаточно сформированными. В эпителиальном пласте сформированных или формирующихся ворсинок обнаруживались единичные лимфоциты. Собственная пластинка слизистой оболочки состояла из нежной ретикулярной ткани, где относительно много лимфоидных клеток ($28,5\pm 1,6\%$), бластов ($18,3\pm 1,0\%$), фибробластов и фиброцитов ($20,8\pm 0,9\%$) и ретикулярных клеток ($14,4\pm 0,6\%$).

У 7 дневных крысят длина тонкой кишки увеличилась в 1,26 раза и составила в среднем 36,8 см. Одновременно с активным образованием и ростом ворсинок и крипт происходило увеличение плотности клеток

собственной пластинки. В слизистой оболочке: доля лимфоцитов увеличивалась на 10%, число плазматиков повышалось с 0,5 до 2,2%, тучных клеток – с 1,6 до 2,8, эозинофилов – с 2,4 до 3,8% в среднем. Доля бластных клеток уменьшалась с 18,3 до 5,1%, т.е. образующиеся местно или мигрирующие из капилляров клетки имели признаки дифференцировки.

На 14-е сутки постнатального развития крысят длина тонкой кишки увеличивалась по сравнению с 7-ми суточными крысятами в 1,4 раза, высота ворсинок и глубина крипт в 1,2 и 1,7 раз соответственно. По сравнению с предыдущим сроком число малых межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в эпителии ворсинок увеличивалось в двенадцатиперстной кишке на – 25%, в тощей – 32% и в подвздошной – 30%. В собственной пластинке, представленной рыхлой неоформленной соединительной тканью плотность клеток возрастала до $1046 \pm 32,0$ клеток на единицу площади. Со стороны цитогаммы отмечалось увеличение доли плазматических клеток в 2,5 раза, эозинофилов на – 90%, тучных клеток – 64%. Увеличение МЭЛ, плазматических клеток вероятно связано с переходом на смешанное питание и определенными изменениями химуса и эндоэкологии кишки.

Через 3 недели после рождения крысят отмечалось практически полное становление системы крипта-ворсинка тонкой кишки. Отмечалось возрастание её линейных параметров по сравнению с предыдущим сроком исследования: длины тонкой кишки – в 1,3, высоты ворсинок в – 1,1, глубины крипт в – 1,5, толщины слизистой в – 1,3 раза. Число МЭЛ в ворсинках двенадцатиперстной кишки увеличивалось до 6,9%, в тощей до 8,6% и подвздошной до 11,1%. В собственной пластинке соотношение клеток становились как у взрослых млекопитающих: почти не встречались бласты, около трети всех клеток составляли малые лимфоциты, увеличивались до 12% в среднем плазматические клетки, расположенные поодиночке или группами.

На 30-е сутки постнатального развития длина тонкой кишки, показатели высоты ворсинок и глубины крипт возрастали в – 1,3, 1,0 и 1,4 раза соответственно и составили 80,5 см, 274 мкм и 89,0 мкм. Параллельно с окончательным формированием ворсинок и крипт, стабилизировалось число МЭЛ. Аналогичным образом приобретал окончательный характер и клеточный состав собственной пластинки слизистой оболочки.

Результаты наших исследований показали, что процесс постнатального становления ПБ сложный и многоступенчатый, где по крайней мере можно различить 3 стадии. Каждая из этих стадий характеризуется своими определенными структурными, морфометрическими и цитологическими особенностями:

I стадия (1-3 сутки после рождения) отличается тем, что ПБ состоят из диффузной лимфоидной ткани, где отсутствуют сформированные структурно-функциональные зоны. В этот период лимфоидная ткань представлена лимфоидными клетками, среди которых значительный удельный вес имели лимфобласты и пролимфоциты;

на II стадии (7-14 сутки после рождения) происходит интенсивная пролиферация клеток и их миграция, что приводит к увеличению размеров ПБ

и повышению плотности клеток в целом, осуществляется дифференцировка лимфоидных клеток, доля малых и средних лимфоцитов достоверно увеличивается по сравнению с предыдущим периодом, начинается формирование структурно-функциональных зон органа;

на III стадии (21-30 сутки после рождения) отмечается окончательное формирование всех структурно-функциональных зон ПБ и стабилизация их клеточного состава на уровне взрослых животных (рис.3).

Таким образом, процесс постнатального становления ПБ протекает параллельно с формированием других специализированных структур тонкой кишки и тесным образом связан с характером питания. Переход на смешанное питание (14 сутки после рождения) и обусловленное с ним массовое поступление пищевых АГ способствует бурному росту темпов пролиферации, дифференциации и миграции иммунокомпетентных клеток в ПБ. Эти перестройки по своим временным параметрам соответствуют тем сдвигам, наблюдаемым в слизистой оболочке тонкой кишки в целом, что еще раз подтверждает структурно-функциональное единство специализированных и иммунных структур в условиях постнатального развития.

В пятой главе диссертации **«Структурно-функциональные особенности развития и становления пейеровых бляшек потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом»** описаны результаты морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований постнатального роста и развития ПБ потомства, полученного в условиях гипотиреоза у матери.

Наши данные показали, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный до беременности самок приводит к существенному замедлению структурно-функционального становления тонкой кишки в постнатальном онтогенезе их потомства. При этом существенно отставало формирование системы крипт-ворсинка, что свидетельствовало о торможении процессов функционального созревания тонкой кишки в целом.

Наряду со специализированными структурами тонкой кишки, экспериментальный гипотиреоз у матери обусловил существенное замедление темпов формирования и ПБ в ней.

У 3-суточных крысят опытной группы количество ПБ на всем протяжении тонкой кишки широко варьировалось и в среднем составило $2,3 \pm 0,1$, средние размеры – $1,3 \pm 0,08 \times 1,9 \pm 0,1$ мм. На 7-сутки после рождения у опытных животных среднее количество ПБ было достоверно ниже по сравнению с контролем ($3,6 \pm 0,18$, против контроля $7,8 \pm 0,4$). Аналогичное отставание сохранялось и на 14 сутки $6,3 \pm 0,35$, при контроле $10,9 \pm 0,6$). Начиная с 21-суток по мере увеличения числа ПБ у опытных животных, различия в количестве ПБ между группами достоверно не отличались друг от друга. У опытной группы животных до 21 суток постнатального развития размеры ПБ также были достоверно меньшими, чем аналогичные показатели контрольной группы животных. Лишь к 21-30 суткам размеры ПБ достоверно не отличались от контрольных цифр.

Светооптически на 3 сутки после рождения как и в контрольной группе крысят ПБ были представлены диффузной лимфоидной тканью, без различимых структурно-функциональных зон. При подсчете видов лимфоидных клеток относительная доля бластных клеток, малых и средних лимфоцитов составило в среднем – 23,3, 16,7 и 7,2% соответственно, против показателей контроля – 33,3%, 25,7% и 10,2%.

На 7 сутки паренхима ПБ также представлена диффузной лимфоидной тканью, нечетко отграниченными скоплениями лимфоидных клеток. Зона купола покрыта однослойным призматическим каемчатым эпителием, среди эпителиальных клеток обнаруживались МЭЛ. При цитогамме отмечалось уменьшение доли малых лимфоцитов на 27%, средних лимфоцитов на 22% и лимфобластов на 24,5% по сравнению с контролем. Плазматические клетки и макрофаги, выявляющиеся иногда в центре, а иногда по периферии диффузного скопления лимфоидных клеток обнаруживались в единичном количестве.

На 14 сутки после рождения лимфоидная ткань стенки тонкой кишки была представлена куполообразно выступающими в просвет кишки ПБ. В зоне локализации ПБ ворсинки и крипты отсутствовали. Наблюдалась инфильтрация эпителиального покрова ПБ МЭЛ. Следует отметить, что при отсутствии структурно-функциональных зон, в ПБ среди скоплений лимфоидных клеток впервые в этот срок обнаруживались отдельные лимфоидные фолликулы. Их количество в бляшках широко варьировала и составляла в среднем $3,8 \pm 0,18$, против контроля $7,5 \pm 0,37$. С образованием лимфоидных фолликулов уменьшалась доля бластных клеток и возрастала доля малых (специализирующихся) лимфоцитов по сравнению с показателями предыдущего срока, но эти показатели были достоверно меньше контрольных цифр.

Через 3 недели под световым микроскопом в ПБ дифференцировались купол, фолликулярная и межфолликулярная зоны. Зона купола снаружи выстлана однослойным призматическим эпителием, инфильтрированным многочисленными лимфоцитами. Фолликулярная зона была представлена лимфоидными фолликулами округлой или овальной формы, которые отделены друг от друга межфолликулярной зоной. По периферии каждый лимфоидный фолликул без резких границ переходил в окружающую рыхлую соединительную ткань собственной пластинки или подслизистой основы. Количество лимфоидных фолликулов было на 25% меньше по сравнению с аналогичными показателями контроля.

Следует отметить, что если у контрольных крысят дифференцировка всех структурно-функциональных (фолликулярная, межфолликулярная зоны, купол) зон, формирование лимфоидных фолликулов с ГЦ и без ГЦ происходило на 21-сутки постнатальной жизни, то у опытной группы животных в этот срок исследования среди фолликулов отсутствовали фолликулы с ГЦ. У опытной группы крысят формирование лимфоидных фолликулов с ГЦ отмечалось только на 30-сутки после рождения (Рис. 4).

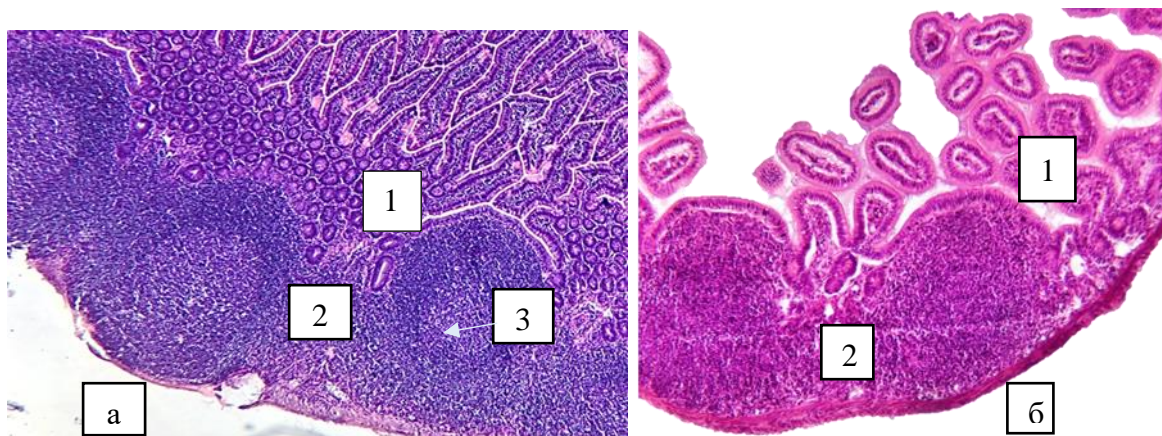


Рис 3. Пейеровы бляшки 21-суточной крысы: а – контрольная группа; б- опытная группа. 1-лимфоидные фолликулы, 2-межфолликулярная зона, 3-герминативный центр. Окр.: гематоксилином и эозином, ув.4x10

Морфометрические исследования подтвердили существенное замедление формирования структурно-функциональных зон и уменьшение их площади в ПБ у опытной группы крысят (Табл. 3).

Таблица 3

Абсолютная и относительная площадь различных структурно-функциональных зон ПБ в динамике постнатального онтогенеза крыс, рожденных от матерей с экспериментальным гипотиреозом

| Дни после рождения | | Лимфоидные фолликулы | | | | МФЗ | | Купол | |
|--------------------|---|----------------------|------|-----------|------|-----------|------|----------|------|
| | | ЛФ без ГЦ | | ЛФ с ГЦ | | абс. | % | абс. | % |
| | | абс. | % | абс. | % | | | | |
| 14 | К | 79,2±3,9 | 60,1 | 0 | 0 | 38,4±1,8 | 29,1 | 14,2±0,7 | 10,8 |
| | О | 68,1±3,4* | 55,4 | 0 | 0 | 22,3±1,2* | 18,2 | 32,4±1,6 | 26,4 |
| 21 | К | 48,2±2,6 | 32,8 | 36,2±1,9 | 24,6 | 45,3±2,2 | 30,8 | 17,3±0,8 | 11,8 |
| | О | 73,3±4,0* | 53,2 | 0* | 0 | 35,2±1,9* | 25,5 | 29,4±1,5 | 21,3 |
| 30 | К | 64,1±3,2 | 32,2 | 49,3±2,4 | 24,8 | 63,1±3,02 | 31,7 | 22,5±1,1 | 11,3 |
| | О | 47,2±2,4* | 30,6 | 32,4±1,6* | 21,0 | 45,3±2,3* | 29,4 | 29,2±1,4 | 19,0 |

Примечание: *-различия достоверны по сравнению с контролем, P<0,05

Как видно из 3-таблицы, у 14 суточных крысят площадь лимфоидных фолликулов (В-зависимая зона) в 1,2 раза, межфолликулярной (Т-зависимая) зоны в 1,7 разов, а у 21 суточных крыс эти показатели соответственно в 1,1 и 1,3 раза были меньшими по сравнению с аналогичными показателями контроля. У 30 суточных опытных крыс тенденция уменьшения площадей лимфоидных фолликулов и межфолликулярной зоны сохранялась. Следует

отметить, что наиболее достоверная разница в группах сравнения отмечена в Т-зависимой межфолликулярной зоне.

Результаты цитограмм также показали снижение плотности распределения клеток в структурно-функциональных зонах ПП у опытной группы крысят. Также отмечалось уменьшение числа лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток по сравнению с крысятами, рожденными от здоровых самок. Снижение плотности клеток осуществлялось преимущественно за счет достоверного уменьшения числа малых лимфоцитов, в основном в межфолликулярной Т-зависимой зоне органа.

Апоптоз или запрограммированная гибель клетки является механизмом, имеющим решающее значение для организма при контроле пролиферации клеток и поддержании гомеостаза тканей (Goldar S. et. al., 2015; Lin H. Y. et. al., 2015). В физиологических условиях между процессами пролиферации и апоптоза клеток имеется определенное равновесие, позволяющее поддерживать тканевой гомеостаз. В растущем организме уровень пролиферации превалирует, чем апоптоз. За счет этого обеспечивается физиологический рост и становление органов и тканей в постнатальном периоде жизни.

Выше было указано, что индуцированный у самок гипотиреоз приводит к нарушению процессов развития и становления ПБ. Возникает вопрос – что лежит в механизме этих нарушений, сохраняется ли при этом равновесие между процессами пролиферации и апоптоза? Чтобы найти ответ на эти вопросы мы применили метод иммуногистохимии с использованием высокоспецифичных моноклональных антител к маркерам пролиферации и апоптоза.

Пролиферативную активность лимфоидных клеток оценивали с помощью маркера – Ki-67, а состояние апоптоза маркером – Vcl-2. Ki-67 – образуется только в пролиферирующих клетках, в состоянии покоя этот белок не синтезируется, это даёт возможность использовать данный белок в качестве маркера пролиферативной активности клетки. Vcl-2 – является цитоплазматическим антиапоптотическим антигеном.

Количественный подсчет результатов показал, ПБ крысят, полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом во все сроки исследования индекс пролиферации лимфоидных клеток во все сроки исследования имел тенденцию к снижению, также отмечалось снижение числа Vcl-2-экспрессированных лимфоидных клеток по сравнению с контролем. Достоверное снижение числа Ki-67 и Vcl-2 позитивных клеток в ПБ у опытных животных отмечалось на 7-14 сутки после рождения, в основном в межфолликулярной (Т-зависимой) зоне ПБ, что указывает на снижение пролиферативной активности и увеличение степени апоптоза лимфоидных клеток (Рис.5 а,б)

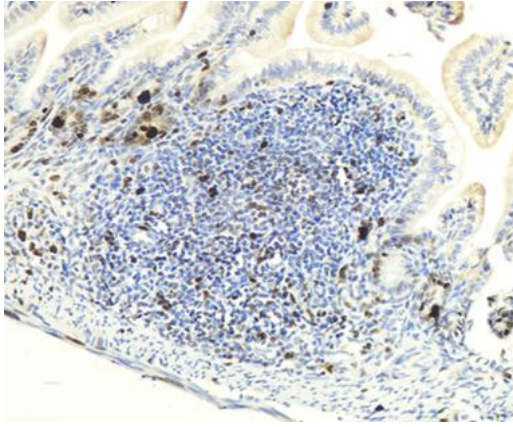


Рис 4. Иммуногистохимическая реакция пролиферирующих клеток Пб 14-дневных крысят контрольной группы на Ki-67. 4x10.

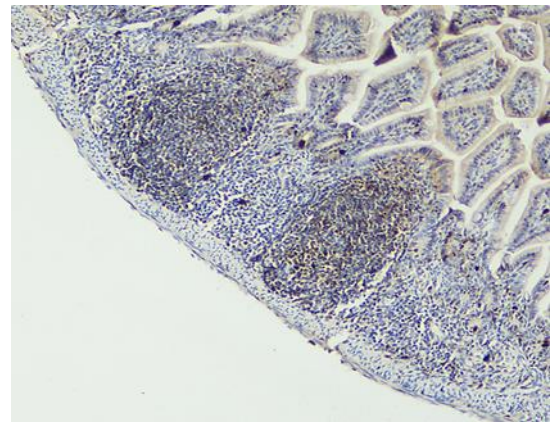


Рис 4. Иммуногистохимическая реакция пролиферирующих клеток Пб 14-дневных крысят опытной группы на Ki-67. 4x10.

Таким образом, экспериментальный гипотиреоз у крыс-самок приводил к выраженному торможению темпов формирования как специализированных, так и иммунных структур слизистой оболочки тонкой кишки в раннем постнатальном онтогенезе их потомства.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Влияние экспериментального гипотиреоза у матери на развитие и дифференцировку пейеровых бляшек» сформулированы следующие выводы:

1. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный у самок крыс до беременности приводит к задержке физического развития и тиреоидной дисфункции их потомства в раннем постнатальном периоде онтогенеза.

2. ПБ тонкой кишки к моменту рождения остаются несформированными и постнатальное их становление находится в тесной взаимосвязи с характером питания. В период вскармливания материнским молоком перестройка ПБ протекает относительно медленно. Переход в смешанное питание является своеобразным пусковым фактором, стимулирующим процессы пролиферации, дифференцировки и миграции иммунокомпетентных клеток. Постнатальное становление ПБ по своим временным параметрам четко коррелирует с процессом формирования системы крипта-ворсинка и структурно-функциональным становлением тонкой кишки в целом.

3. Гипотиреоз у матери в периоды беременности и лактации существенно нарушает процесс постнатального роста и развития ПБ тонкой кишки. Эти нарушения могут быть морфологическим субстратом возможных вторичных иммунодефицитов у потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом.

4. В основе механизма нарушений постнатального развития ПБ лежит дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

**ISHANDJANOVA SURAYYO KHABIBULLAEVNA
INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROSIS**

**THE DEVELOPMENT AND DIFFERENTIATION OF PEYER'S PATCHES
IN THE MOTHER**

14.00.02 - Morphology

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

TASHKENT – 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.2. PhD /Tib830.

The dissertation is carried out 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.ziyonet.uz).

| | |
|------------------------------|--|
| Scientific leader: | Azizova Feruza Khusanovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor |
| Official opponents: | Oripov Firdavs Suratovich Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Rahmatova Muqaddas Khaltaevna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor |
| Leading organization: | Tashkent State Dental Institute |

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

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

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to determine the structural features of postnatal development and formation of Peyer's patches of the mucous membrane of the small intestine of offspring born under conditions of experimental hypothyroidism in females.

The subjects of the study were 50 mature white female rats weighing 160-180 g, who had not previously given birth, as well as 344 (209 – control group, 135 – experimental group) rat pups.

The scientific novelty of the study is as follows:

the negative impact of maternal hypothyroidism on the physical development and formation of the thyroid status of the offspring in the early period of postnatal ontogenesis has been proven;

the structural patterns of postnatal formation of the mucous membrane of the small intestine and Peyer's patches have been determined, and the direct connection of these processes with the nature of nutrition has been substantiated;

it has been proven that during pregnancy and lactation in postnatal ontogenesis, the processes of development and formation of structural and functional zones of Peyer's patches of offspring born under conditions of gestational hypothyroidism are significantly reduced;

the development of an imbalance between the processes of proliferation and apoptosis of lymphoid cells in Peyer's patches of offspring born under conditions of gestational hypothyroidism has been proven.

Implementation of the research results. According to the conclusion of the Coordination and Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 02/072 dated February 15, 2024 (a letter from the Tashkent Medical Academy No. 09/04757 dated June 16, 2023 was sent to the Ministry of Health about the implementation of scientific results in other healthcare institutions):

first scientific novelty: proof of the negative impact of maternal hypothyroidism on the physical development and formation of the thyroid status of the offspring in the early period of postnatal ontogenesis was introduced into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov No. 149 dated June 27, 2023, as well as the Republican Pathoanatomical Center No. 29-1/u dated July 18, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* timely detection of physical retardation in children born with hypothyroidism plays an important role in early diagnosis, prevention and timely implementation of the necessary treatment measures, resulting in a reduction in the number of possible complications. It serves as a theoretical basis for improving treatment outcomes. *The economic effectiveness of scientific novelty:* the results of the presented studies allow early diagnosis of immunodeficiency in offspring born from mothers with hypothyroidism, which makes it possible to save money on treatment. *Conclusion:* early detection of hypothyroidism in pregnant women and effective prevention of secondary immune deficiency in children born from them can save the cost of treating patients;

the second scientific novelty: determination of the structural patterns of postnatal formation of the mucous membrane of the small intestine and Peyer's patches, as well as the substantiation of the direct connection of these processes with the nature of nutrition, was introduced into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov No. 149 dated June 27, 2023, as well as the Republican Pathological Anatomical Center No. 29-1/u dated July 18, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* In order to improve the quality of medical care for children, a model of morphological changes observed in Peyer's patches of the small intestine of offspring born from mothers with hypothyroidism was created. The results obtained serve as a scientific development aimed at treating and preventing secondary immune deficiency. *The economic effectiveness of scientific novelty:* the results of studies of morphological changes in the mucous membrane of the small intestine make it possible to save money on treatment due to the early detection of possible immunodeficiency in the fetus. *Conclusion:* the immune system of the small intestine is not fully formed during the newborn period, and the fact that its formation is closely related to the transition from mother's milk to mixed nutrition makes it possible to reduce treatment costs;

third scientific novelty: proof that during pregnancy and lactation in postnatal ontogenesis the processes of development and formation of structural and functional zones of Peyer's patches of offspring born in conditions of gestational hypothyroidism are significantly reduced; it was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov No. 149 dated June 27, 2023, as well as the Republican Pathological Center No. 29-1/u dated July 18, 2023. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* as a result of studying the structural and functional zones of Peyer's patches in the mucous membrane of the small intestine, offspring born from mothers with hypothyroidism, early prognosis and treatment of observed complications will allow correct implementation of preventive measures. *The economic effectiveness of scientific novelty:* The results of studies of children born to mothers with hypothyroidism make it possible to carry out early diagnosis, reduce time and save money on treatment. *Conclusion:* hypothyroidism in mothers significantly disrupts the formation of structural and functional zones of Peyer's patches in the offspring during pregnancy and lactation. These disorders may be the morphological substrate of secondary immunodeficiency, which can occur in offspring born from mothers with hypothyroidism;

fourth scientific novelty: proof of the development of an imbalance between the processes of proliferation and apoptosis of lymphoid cells in Peyer's patches of offspring born in conditions of gestational hypothyroidism was introduced into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov No. 149 dated June 27, 2023, as well as the Republican pathological center No. 29-1/u dated July 18, 2023. *The social effectiveness of the scientific novelty is as follows:* an immunohistochemical study of the Ki-67 and Bcl-2 markers of Peyer's patches in the wall of the small intestine of offspring born from mothers with hypothyroidism,

as a result of changes in the number of lymphocytes, allows one to effectively predict and treat immunodeficiency. *The economic effectiveness of scientific novelty:* recommendations developed based on research results play an important role in the diagnosis of immunodeficiency, prevention and timely implementation of the necessary treatment measures, which will result in a reduction in the number of possible complications. This is because it serves as a theoretical basis for improving treatment outcomes. *Conclusion:* the mechanism of disturbances in the postnatal development of Peyer's patches is based on an imbalance in the processes of proliferation and apoptosis of immunocompetent cells.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of four chapters, conclusion, conclusion and list of references. The volume of the dissertation is 107 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Ишанджанова С.Х., Солижонов Ж.Н., Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Собирова Д.Р. Особенности реакции иммунной системы тонкой кишки на антигенное воздействие //Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2021. - С. 36-38 (14.00.00; № 13).

2. Azizova F.X., Mirtolipova M.A., Makhmudova Sh.I., Ishandjanova S.X., Sabirova D.R. Structural mechanisms of disturbances in postnatal morfogenesis of the immune system organs of the offspring born under conditions of thyroid hypofunction in the mother //Oriental journal of medicine and pharmacology - 24.02.2022. – P. 116-123 (14.00.00; SJIF-8.0).

3. Ishandjanova S.X., Otazhanova A.N., Rahmatullayeva R.V., Fozliyeva M.V. Dynamics of changes in the cellular composition of various structural and functional zones of peyers pathes of offspring born from female rats with hypothyroidism // Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №.10. – P. 88-90 (14.00.00; UIF-8.2).

4. Ишанджанова С.Х., Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н. Динамика изменений клеточного состава различных структурно-функциональных зон пейеровых бляшек потомства, рожденного от крыс-самок с гипотиреозом // Назарий ва клиник тиббиёт. - 2023. - №4. - С. 194-198 (14.00.00).

5. Ishandjanova S.X., Azizova F.X., Otajanova A.H., Sobirova D.R. Structural features of peyers patches of female rets with experimental hypothyroidism // Yosh olimlar tibbiyot jurnali. - 2023. - №8(11). - 111-116-b (14.00.00).

II бўлим (II часть, II part)

6. Madaminova G.I., Azizova F.Kh., Ishandjanova S.X., Azizova P.Kh. Features of physical development and formation of the endocrine status of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in females // British Medical Journal. - Volume 2, No.6, November 2022. – P. 47-53.

7. Ishandjanova S.X., Azizova F.X., Otajanova A.H., Mirtolipova M.A., Makhmudova Sh.I. Показатели физического развития и морфологические особенности стенки тонкой кишки крысят, родившихся в условиях гипотиреоза у матери // Toshkent tibbiyot akademiyasi «Yosh olimlar tibbiyot jurnali». - №2(07), 2022. ISSN 2181-3485. – С.160-165.

8. Ishandjanova S.X., Azizova F.X., Otajanova A.H., Shigakova L.A. Гипоталамо-гипофизарно, тиреоидная система и их взаимосвязь // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2023. – С. 72-76 .

9. Ишанджанова С.Х., Азизова Ф.Х., Хайитбоев С.А. Постнатальный онтогенез периферических органов иммунной системы у потомства, полученного от матери с гипотиреозом во время беременности // Tezis. «Морфология» - №2-3. 2020. - С. 12.

10. Ишанджанова С.Х., Тухтаев С.Н., Хайитбоев С.А. Влияние материнского гипотиреоза на постнатальное развитие иммунных органов потомства // XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровья». - 21.04.2021.

11. Тухтаев С.Н., Хайитбоев С.А., Ишанджанова С.Х. Постнатальное развитие иммунных органов потомства, рожденного в условиях материнского гипотиреоза // «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений» илмий-амалий анжумани материаллари. – Душанбе, 2021 йил 30 апрел. - Б.172-173.

12. Азизова Ф.Х., Тухтаев С.Н., Хайитбоев С.А., Ишанджанова С.Х. Применение инновационных методов для изучения постнатального морфогенеза иммунных органов в условиях гипотиреоза //Сборник Тезисов Международной конференции. - Самарканд-2021, 6-7 май. -С. 10-11.

13. Ishandjanova S.X., Mirzamuxamedov O.X., Mirtolipova M.A., Makhmudova Sh.I. Effects of chronic drug exposure on the mothers organism// «Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине» конференция 29-30 сентября 2022. – С. 270.

14. Турсунов М.Й., Ишанджанова С.Х. Структурные особенности пейеровых бляшек у крыс-самок при экспериментальном гипотиреозе //International conference in Turkey. Theory and analytical aspects of recent research №15. - 9.05.2023. - Istanbul. – P. 239-244.

15. Ishandjanova S.X. Onalardagi gestatsion gipotireozning avlod peyer pilakchalarining rivojlanishiga ta'sirini morfologik va morfometrik baholash //Uslubiy tavsiyanoma. – Toshkent, 2023.

