

**ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI

RASULOVA NAFISA RASHIDOVNA

**TAJRIBAVIY KIMYOTERAPIYADAN SO‘NG TIMUS VA SUYAK
KO‘MIGIDAGI SITOMORFOLOGIK O‘ZGARISHLAR, ULARNING
BIOKORREKSIYASI**

14.00.02 – Morfologiya

**Tibbiyot fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Buxoro - 2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Rasulova Nafisa Rashidovna

Tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng timus va suyak ko‘migidagi
sitomorfologik o‘zgarishlar, ularning biokorreksiyasi..... 3

Расулова Нафиса Рашидовна

Цитоморфологические изменения тимуса и костного мозга после
экспериментальной химиотерапии и их биокоррекция..... 23

Rasulova Nafisa Rashidovna

Cytomorphological changes in the thymus and bone marrow after
experimental chemotherapy and their biocorrection..... 45

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 50

**ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI

RASULOVA NAFISA RASHIDOVNA

**tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng timus va suyak ko‘migidagi sitomorfologik
o‘zgarishlar, ularning biokorreksiyasi**

14.00.02 – Morfologiya

**Tibbiyot fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Buxoro - 2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2025.2.PhD/Tib5775 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida (www.bsmi.uz) va «ZiyoNet» axborot-ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Temirova Nazokat Rustamovna

tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), dotsent

Rasmiy opponentlar:

Rasulov Xamidulla Abdullaevich

tibbiyot fanlari doktori (DSc), professor

Ishigov Ibragim Agaevich

tibbiyot fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot:

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Dissertatsiya himoyasi Buxoro davlat tibbiyot instituti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 raqamli Ilmiy kengashning 2026 yil 21 iyul soat 11³⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 200126, Buxoro shahri, G'ijduvon ko'chasi, 23-uy. Tel.: (+998-95) 911-00-50. e-mail: info@bsmi.uz).

Dissertatsiya bilan Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№__ raqami bilan ro'yxatga olingan), (Manzil: 200126, Buxoro shahri, G'ijduvon ko'chasi, 23-uy. Tel.: (+998-95) 911-00-50).

Dissertatsiya avtoreferati 2026 yil 9 iyul kuni tarqatildi.

(2026 yil 9 iyuldagi __ raqamli reestr bayonnomasi).



Sh.J. Teshayev

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

N.Q. Dustova

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari doktori (DSc), dotsent

M.R. Mirzoyeva

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash qoshidagi Ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasining annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Jahon sogʻliqni saqlash tashkiloti (JSST) ning maʼlumotlariga koʻra, 2022-yilda saraton kasalligiga chalingan bemorlarning soni taxminan 20 million kishini tashkil etgan va shu yilda saraton kasalligi bilan bogʻliq oʻlim holatlari qariyb 9,7 millionga yetgan¹. Onkologik kasalliklar bilan ogʻrigan bemorlar soni 2050-yilga borib 77% ga oshishi, yaʼni 35 millionga yetishi bashorat qilinmoqda.

Dunyoda saraton kasalligida kimyoterapiya usulini qoʻllash inson tanasiga oʻsmaga qarshi vositalarni kiritish orqali saratonga qarshi kurashishning yuqori texnologiyali zamonaviy usulidir. Kimyoterapiyaning asosiy maqsadi bemorning tanasiga kimyoviy preparatlar taʼsiri bilan saraton hujayralarini butunlay yoʻq qilishdir. Tibbiyotda soʻnggi oʻn yilliklarda onkologik kasalliklar sonining koʻpayishi oqibatida onkologik hujayralarga taʼsir qiladigan yangi vositalar va usullarni hamda kimyoterapiya jadvallarini ishlab chiqishni talab qiladi. «...oʻsmani davolashda erishilgan yutuqlar bilan birga oʻtkazilgan davo muolajalarining toksikligi ham juda katta muammodir...»²

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish, xususan, onkologik kasalliklarda kimyoterapiya samaradorligini oshirish uchun turli xildagi sitostatik preparatlarni qoʻllash oqibatida kelib chiqadigan immun tizimning ayniqsa, timus va suyak koʻmigining morfofunktsional buzilishi bilan bogʻliq boʻlgan asoratlarni kamaytirish, oldini olish shuningdek, kimyoterapiya usullarini takomillashtirishga qaratilgan keng qamrovli chora tadbirlar amalga oshirilib muayyan natijalarga erishilmoqda. Bu borada 2022-2026-yillarga moʻljallangan Yangi Oʻzbekiston taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yoʻnalishiga muvofiq aholiga tibbiy xizmat koʻrsatish darajasini yangi bosqichga koʻtarishda «...aholiga sifatli tibbiy xizmatlardan foydalanishda yanada qulay sharoitlar yaratish maqsadida birlamchi tibbiy xizmatni mahallalarda tashkil etish uchun zarur choralarni koʻrish...»³ kabi vazifalar belgilangan. Ushbu vazifadan kelib chiqqan holda saraton kasalliklarida kimyoterapiyani qoʻllash oqibatida timus va suyak koʻmigi hujayra strukturaviy tuzilmalari tarkibining morfologik va sitomorfometrik oʻzgarishlarini baholash, profilaktikasini ishlab chiqish, hamda korreksiya tadbirlarini takomillashtirish orqali kimyoterapiya asoratlari natijasida yuzaga keladigan nogironlik koʻrsatkichlarini kamaytirish imkonini beradi.

Oʻzbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son «2022-2026-yillarga moʻljallangan Yangi Oʻzbekistonning taraqqiyot strategiyasi toʻgʻrisida», 2017-yil 4-apreldagi PQ-2866-son «2017-2021-yillarda Oʻzbekiston Respublikasida onkologiya xizmatini yanada rivojlantirish va aholiga onkologik yordam koʻrsatishni takomillashtirish chora-tadbirlari toʻgʻrisida», 2024-yil 21-maydagi PQ-183-son «Onkologik, gematologik va immunologik kasalliklarga chalingan bolalarga tibbiy yordam koʻrsatishni yanada takomillashtirish chora-tadbirlari toʻgʻrisida»gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa meʼyoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qilgan.

¹<https://news.un.org/ru/story/2024/02/1449057>

² Шанина Е. В., Брёкер Ф., Лысов Н. А., Шанин В. Ю., Пономарева Ю. В., Супильников А. А. Индуцированные химиотерапией широкореактивные аутоантитела в лечении злокачественных новообразований. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2023. №3. С.104-109.

³ Oʻzbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «2022 - 2026-yillarga moʻljallangan Yangi Oʻzbekistonning taraqqiyot strategiyasi toʻgʻrisida» gi farmoni

Tadqiqotning respublika fan va texnika rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Mazkur dissertatsiya ishi respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi.

Kimyoterapevtik preparatlar organizmga kiritilganda nafaqat o‘sma hujayralariga, balki tez proliferatsiyalanuvchi normal hujayralarga ham ta’sir ko‘rsatib, immun tizim va gemopoez jarayonlarida chuqur o‘zgarishlarni yuzaga keltiradi. Jumladan, sitotoksik ta’sir natijasida hujayra proliferatsiyasi susayadi, apoptoz jarayonlari faollashadi hamda oksidlovchi stress va yallig‘lanish mediatorlari ishlab chiqarilishi ortadi. Bu esa T limfositlar differentsiatsiya sining buzilishi, immun javobning susayishi va organizmda immunosuppressiv holat rivojlanishiga olib keladi. Shuningdek, kimyoterapiya STAT-3 va boshqa signal yo‘llarini faollashtirish orqali hujayralarning apoptozga chidamliligini o‘zgartiradi va to‘qimalarda regeneratsiya jarayonlarini izdan chiqaradi (Principe DR, et al., 2022; Sharma A. et al., 2024).

Xorij olimlari tomonidan timus va suyak ko‘migining morfologik va funksional xususiyatlari, ularning turli patologik sharoitlarda o‘zgarishlari keng o‘rganilgan. Xususan, timusning yoshga bog‘liq involyutsiyasi va immun funksiyasi (Savino W. et al., 2016; Gruver A.L. et al., 2017), suyak ko‘migining gemopoetik faoliyati va sitotoksik ta’sirlarga javobi (Kuter D.J., 2018; Lichtman M.A., 2017) o‘rganilgan.

Rossiya Federatsiyasi va MDH davlatlarida Motalkina M. va hammualliflar (2016) tomonidan eksperimental sharoitda suyak ko‘migi hujayralarining sitomorfologik xususiyatlari, Volkov V.P. (2018) tomonidan timusning morfologik o‘zgarishlari, Kovina M.V. va hammualliflar (2019) tomonidan suyak ko‘migi hujayralarining regenerativ xususiyatlari, Dolgoplov I.S., Rykov M.Y. (2024) tomonidan timus patologiyasi va uning diagnostik xususiyatlari, Shelikhova L. va hammualliflar (2026) tomonidan gemopoez va transplantatsiyadan keyingi immun tiklanish jarayonlari o‘rganilgan.

O‘zbekistonda ham timus va suyak ko‘migining morfologik xususiyatlari, turli patologik va eksperimental sharoitlarda yuzaga keladigan o‘zgarishlari bo‘yicha bir qator ilmiy tadqiqotlar olib borilgan. Xususan, Tillashayxov M.N., Kamishov S.V. (2018) tomonidan bachadon bo‘yni rakida hujayra immuniteti tizimidagi o‘zgarishlar, Azimova S. B. va Xasanov B. B. (2021) tomonlaridan postnatal ontogenezdagi toksik gepatitda chaqaloq kalamushlar timusidagi o‘zgarishlarni va Asadova N.H. (2024) tomonidan surunkali nur ta’sirida biostimulyator fonida timusning morfometrik o‘zgarishlari o‘rganilgan.

So‘nggi yillarda tabiiy biologik faol moddalar asosidagi biokorreksiya usullariga qiziqish ortib bormoqda. Xususan, oq karrak (tatarnik) o‘simligi tarkibida flavonoidlar, fenolik birikmalar va boshqa biologik faol moddalarning mavjudligi uning kuchli antioksidant va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega ekanligini ko‘rsatadi. Ushbu birikmalar hujayra darajasida oksidlovchi stressni kamaytirish, hujayra membranalarini barqarorlashtirish va regeneratsiya jarayonlarini faollashtirish xususiyatiga ega (Efferth T., 2017; Salehi B. et al., 2019). Shunga qaramay, ushbu o‘simlik ekstraktining kimyoterapiya ta’sirida shikastlangan timus va suyak ko‘migiga sitomorfologik hamda immunogistokimyoviy ta’siri yetarlicha o‘rganilmagan.

Yuqorida keltirilgan ma’lumotlar asosida, kimyoterapiya ta’sirida timus va suyak

ko'migida yuzaga keladigan morfologik o'zgarishlar ma'lum darajada o'rganilgan bo'lishiga qaramay, ushbu ikki markaziy immun organining sitomorfologik, morfometrik va immunogistokimyoviy xususiyatlarini kompleks, qiyosiy va o'zaro bog'liq holda o'rganish yetarlicha amalga oshirilmagan. Ayniqsa, kimyoterapiya sharoitida ularning regeneratsiya imkoniyatlari va biokorreksiya yo'llari, shuningdek, hujayra darajasidagi o'zgarishlarning aniq mexanizmlari yetarli darajada ochib berilmagan. Shu bilan birga, ushbu yo'nalishda aniq amaliy va nazariy tavsiyalar ishlab chiqilmaganligi ushbu dissertatsiya doirasida hal etilishi lozim bo'lgan dolzarb ilmiy muammoni tashkil etgan.

Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Buxoro davlat tibbiyot instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq (05.2024.PhD.192) «COVID-19 infeksiyasidan keyin Buxoro mintaqasi aholisi sog'lig'iga ta'sir qiluvchi organizmning patologik holatini erta aniqlash, davolash va oldini olishga yangi yondashuvlarni ishlab chiqish (2022-2026 yy.)» mavzusi doirasida bajarilgan.

Tadqiqot maqsadi tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng timus va suyak ko'migidagi morfologik, sitomorfometrik, immunogistokimyoviy o'zgarishlarni aniqlash va oq karrak o'simligi ekstrakti bilan biokorreksiya samaradorligini baholashdan iborat.

Tadqiqot vazifalari:

me'yorda yangi tug'ilgan, 2 va 4 oylik oq zotsiz kalamushlarning timus va suyak ko'migining morfologik va sitomorfometrik parametrlarini o'rganish;

kimyoterapiyadan so'ng oq zotsiz kalamushlarning timus va suyak ko'migi to'qimalarining tarkibiy qismlarining morfologik ko'rsatkichlarini aniqlash;

tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng oq zotsiz kalamushlarda oq karrak (tatarnik) o'simligi ekstrakti bilan biokorreksiya qilingandan keyin timus va suyak ko'migidagi morfologik va sitomorfometrik xususiyatlarini o'rganish;

nazorat guruhidagi hamda tajribaviy kimyoterapiya va korreksiyadan keyingi oq zotsiz kalamushlarda timusdagi immunogistokimyoviy ko'rsatkichlarni o'zaro taqqoslash va baholash.

Tadqiqotning obyekti sifatida yangi tug'ilgan, 2 va 4 oylik bo'lgan 203 ta oq zotsiz kalamushlar o'rganilgan.

Tadqiqotning predmeti sifatida laboratoriya havvonlarining timus va suyak ko'migidan olingan gistologik va sitologik materiallar xizmat qilgan.

Tadqiqotning usullari. Ushbu tadqiqotni o'tkazish va maqsadga erishish uchun eksperimental, morfologik, sitomorfometrik, immunogistokimyoviy va statistik usullardan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

ilk bor tajribaviy kimyoterapiyadan keyingi davrda timus parenximasida kortikal qavatning siyraklashishi, timositlar sonining kamayishi, ayrim hujayralarda piknoz va karioreksis belgilari, stromal komponentning nisbatan kuchayishi hamda medullar sohaning kengayishi hamda Gassal tanachalarining strukturasida distrofik o'zgarishlar va limfoid to'qimada dezorganizatsiya belgilari aniqlangan;

ilk bor kimyoterapiya ta'siri natijasida suyak ko'migida mieloid, eritroid va limfoid qatorlar hujayra tarkibining nomutanosibliigi, megakariositlar soni va faolligining o'zgarishi hamda M/E indeksning buzilishi orqali gemopoezning supressiv va displastik o'zgarishlari morfometrik jihatdan isbotlangan;

ilk bor oq karrak ekstrakti qo'llanilganda timusda kortikal va medullyar zonalar strukturasining qisman tiklanishi, kapsula va trabekulalar qalinligining me'yorlashuvi, timositlar zichligining ortishi hamda suyak ko'migida mieloid va eritroid qatorlar muvozanatining tiklanishi va M/E indeksning fiziologik ko'rsatkichlarga yaqinlashuvi qayd etilgan;

ilk bor kimyoterapiya ta'siridan so'ng timus to'qimasida CD-4 va CD-138 markerlari ekspressiyasining yoshga bog'liq xususiyatlari aniqlanib, yuvenil yoshda CD-4 pozitiv hujayralar sonining nisbatan yuqori ekanligi, CD-138 ekspressiyasi darajasining pastligi ko'rsatilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

mazkur ilmiy tadqiqot natijalari eksperimental kimyoterapiya ta'sirida timusning mikroskopik tuzilishini hamda uning tarkibiy o'zgarishlarini o'rganish natijalari bezda yuzaga keladigan patologik murakkab mexanizmini ochib berish imkonini bergan;

eksperimental kimyoterapiya ta'siri natijasida yuzaga kelgan suyak ko'migidagi sitomorfologik o'zgarishlarni o'rganish mexanizmini ochib berish imkonini bergan;

tajriba hayvonlarida kimyoterapiya ta'sirida timus va suyak ko'migining morfometrik ko'rsatkichlariga ta'siri mavjudligini aniqlash organizm uchun yetarlicha xavf darajasiga ega ekanligini ko'rsatishga asos bo'lgan;

kimyoterapiyadan keyin oq karrak (tatarnik) o'simligi ekstraktini qo'llash asosida timus va suyak ko'migi morfologiyasini o'rganish natijalariga ko'ra, tajribadagi oq zotsiz kalamushlarda toksik moddalarni va ularning organizmga ta'siri darajasini baholash mezonlari ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ilmiy-tadqiqot ishida foydalanilgan zamonaviy, bir birini to'ldiruvchi tajribaviy, morfologik, immunogistokimyoviy, statistik usullar qo'llanilganligi, yetarli miqdordagi laboratoriya hayvonlaridan foydalanilganligi, olingan natijalarning nazariy hamda amaliy jihatdan tasdiqlanganligi, ularning xorijiy va vatandosh tadqiqotchi olimlar tomonidan olingan ma'lumotlar bo'yicha taqqoslaganda ishonchliligi, keltirilgan xulosalar asoslanganligi, shuningdek vakolatli tashkilotlar tomonidan tasdiqlanganligi bilan asoslangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati timus va suyak ko'migining morfologik tuzilishi, uning tarkibiy o'zgarishlarini o'rganish natijalari, shuningdek kimyoterapiyadan keyin timus va suyak ko'migida yuzaga keladigan jarayonlarining murakkab mexanizmini ochishga yordam berganligi, bu esa organizmda kechadigan jarayonlardagi salbiy o'zgarishlarni aniqlash imkonini yaratganligi, timus morfologiyasini o'rganish va uning tarkibiy o'zgarishlari organizmda unga tobe organlar faoliyatini izdan chiqishi oqibatida ichki a'zolarida yuzaga keladigan jarayonlarning murakkab mexanizmini ochib berishni tushunishda yangicha yondoshilganligi bilan izohlangan.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati kelib chiqishi mumkin bo'lgan patologik holatlarni erta aniqlash va oldini olish uchun dalillarga asoslangan usullarni ishlab chiqish uchun eksperimental asos yaratilganligi, ayrisimon bez va suyak ko'migi faoliyatini izdan chiqishi bezdagi hujayralar tuzilmalarida yashirin patomorfologik buzilishlarni morfometrik o'rganish zarurati va samaradorligini oshirish kabi muhim vazifalarni ochishga yordam berganligi bilan izohlangan.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. “Tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng timus va suyak ko‘migidagi sitomorfologik o‘zgarishlar, ularning biokorreksiyasi” mavzusidagi ilmiy yangilikni boshqa sog‘liqni saqlash muassasalariga joriy etish bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

birinchi ilmiy yangilik: ilk bor tajribaviy kimyoterapiyadan keyingi davrda timus parenximasida kortikal qavatninig siyraklashishi, timositlar sonining kamayishi, ayrim hujayralarda piknoz va karioreksis belgilari, stromal komponentning nisbatan kuchayishi hamda medullar sohaning kengayishi hamda Gassal tanachalarining strukturasida distrofik o‘zgarishlar va limfoid to‘qimada dezorganizatsiya belgilari aniqlanganligi bo‘yicha takliflar Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2025-yil 5-mayda 25-m/126-son bilan tasdiqlangan “Tajribaviy kimyoterapiya ta’sirida ayrisimon bezdagi morfologik o‘zgarishlarni aniqlash usuli” nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Buxoro filialining 9-iyun 2025-yildagi 45-sonli hamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Navoiy viloyati filialining 27-iyun 2025-yildagi 55-sonli buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog‘liqni Saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy texnik kegashining 2026-yil 5-martdagi 04/05-son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng timus epiteliy hujayralari va to‘qimalardagi patologik jarayonlarning qiyosiy tavsifi ochib berilganligi og‘ir asoratlarni rivojlanishini oldini olishda profilaktik va davolovchi chora tadbirlarni ishlab chiqishni takomillashtirishga imkon bergan. *Iqtisodiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng yuz beradigan o‘zgarishlar va ayrisimon bez hujayralarining tuzilmalaridagi morfologik va morfometrik o‘zgarishlar tufayli rivojlanadigan patologik holatning erta inobatga olinishi davolash samaradorligini oshiradi, natijada bemorlarga sarflanadigan byudjet mablag‘lari 980000 so‘mga iqtisod qilish imkonini bergan va iqtisodiy samaradorlikka erishilgan. *Xulosa:* Timusdagi patologik o‘zgarishlarni erta aniqlash og‘ir asoratlarning oldini olish va davolash samaradorligini oshirishga xizmat qildi hamda byudjet mablag‘larini tejash imkonini berdi.

ikkinchi ilmiy yangilik: ilk bor kimyoterapiya ta’siri natijasida suyak ko‘migidagi mieloid, eritroid va limfoid qatorlar hujayra tarkibining nomutanosibligi, megakariositlar soni va faolligining o‘zgarishi hamda M/E indeksning buzilishi orqali gemopoezning supressiv va displastik o‘zgarishlari morfometrik jihatdan isbotlanganligi bo‘yicha takliflar Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 5 mayda 25-m/126-son bilan tasdiqlangan «Tajribaviy kimyoterapiya ta’sirida ayrisimon bezdagi morfologik o‘zgarishlarni aniqlash usuli» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Buxoro filialining 9-iyun 2025-yildagi 45-sonli hamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Navoiy viloyati filialining 27-iyun 2025-yildagi 55-sonli buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog‘liqni Saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy texnik kegashining 2026-yil 5-martdagi 04/05-son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng timus epiteliy hujayralari va to‘qimalardagi patologik jarayonlarning qiyosiy tavsifi ochib berilganligi og‘ir asoratlarni rivojlanishini oldini olishda profilaktik va davolovchi chora tadbirlarni ishlab chiqishni takomillashtirishga imkon bergan. *Iqtisodiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan

so'ng yuz beradigan o'zgarishlar va timus hujayralarining tuzilmalaridagi morfologik va morfometrik o'zgarishlar tufayli rivojlanadigan patologik holatning erta inobatga olinishi davolash samaradorligini oshiradi, natijada bemorlarga sarflanadigan byudjet mablag'lari 980000 so'mga iqtisod qilish imkonini bergan va iqtisodiy samaradorlikka erishilgan. *Xulosa:* Suyak ko'migidagi gemopoetik buzilishlarni o'z vaqtida baholash profilaktik va terapevtik choralarni takomillashtirib, davolash xarajatlarini kamaytirishga yordam berdi.

uchinchi ilmiy yangilik: ilk bor oq karrak ekstrakti qo'llanilganda timusda kortikal va medullar zonalar strukturasining qisman tiklanishi, kapsula va trabekulalar qalinligining me'yorlashuvi, timositlar zichligining ortishi hamda suyak ko'migida mieloid va eritroid qatorlar muvozanatining tiklanishi va M/E indeksning fiziologik ko'rsatkichlarga yaqinlashuvi qayd etilganligi bo'yicha takliflar Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 5 mayda 25-m/126-son bilan tasdiqlangan «Tajribaviy kimyoterapiya ta'sirida ayrisimon bezdagi morfologik o'zgarishlarni aniqlash usuli» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Buxoro filialining 9-iyun 2025-yildagi 45-sonli hamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Navoiy viloyati filialining 27-iyun 2025-yildagi 55-sonli buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni Saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy texnik kegashining 2026-yil 5-martdagi 04/05-son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng ayrisimon bez epiteliy hujayralari va to'qimalardagi patologik jarayonlarning qiyosiy tavsifi ochib berilganligi og'ir asoratlar rivojlanishini oldini olishda profilaktik va davolovchi chora tadbirlarni ishlab chiqishni takomillashtirishga imkon bergan. *Iqtisodiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng yuz beradigan o'zgarishlar va ayrisimon bez hujayralarining tuzilmalaridagi morfologik va morfometrik o'zgarishlar tufayli rivojlanadigan patologik holatning erta inobatga olinishi davolash samaradorligini oshiradi, natijada bemorlarga sarflanadigan byudjet mablag'lari 980000 so'mga iqtisod qilish imkonini bergan va iqtisodiy samaradorlikka erishilgan. *Xulosa:* Oq karrak ekstraktining tiklovchi ta'siri patologik asoratlarni kamaytirish va bemorlarni reabilitatsiya qilish samaradorligini oshirish orqali iqtisodiy tejamkorlikka erishishni ta'minladi.

to'rtinchi ilmiy yangilik: ilk bor kimyoterapiya ta'siridan so'ng timus to'qimasida CD-4 va CD-138 markerlari ekspressiyasining yoshga bog'liq xususiyatlari aniqlanib, yuvenil yoshda CD-4 pozitiv hujayralar sonining nisbatan yuqori ekanligi, CD-138 ekspressiyasi darajasining pastligi ko'rsatilganligi bo'yicha takliflar Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2025 yil 5 mayda 25-m/126-son bilan tasdiqlangan «Tajribaviy kimyoterapiya ta'sirida ayrisimon bezdagi morfologik o'zgarishlarni aniqlash usuli» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Buxoro filialining 9-iyun 2025-yildagi 45-sonli hamda Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Navoiy viloyati filialining 27-iyun 2025-yildagi 55-sonli buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni Saqlash vazirligi huzuridagi ilmiy texnik kegashining 2026-yil 5-martdagi 04/05-son xulosasi). *Ijtimoiy samaradorligi:* tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng timus epiteliy hujayralari va to'qimalardagi patologik jarayonlarning qiyosiy tavsifi ochib

berilganligi og‘ir asoratlar rivojlanishini oldini olishda profilaktik va davolovchi chora-tadbirlarni ishlab chiqishni takomillashtirishga imkon bergan. *Iqtisodiy samaradorligi*: tajribaviy kimyoterapiyadan so‘ng yuz beradigan o‘zgarishlar va timus hujayralarining tuzilmalaridagi morfologik va morfometrik o‘zgarishlar tufayli rivojlanadigan patologik holatning erta inobatga olinishi davolash samaradorligini oshiradi, natijada bemorlarga sarflanadigan byudjet mablag‘lari 980000 so‘mga iqtisod qilish imkonini bergan va iqtisodiy samaradorlikka erishilgan. *Xulosa*: Immunogistokimyoviy markerlarning yoshga oid xususiyatlarini aniqlash individual yondashuv asosida samarali davolash choralarini qo‘llash va tibbiy xarajatlarni qisqartirish imkonini yaratdi.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Tadqiqot natijalari 4 ta ilmiy anjumanlarda, jumladan 1 ta xalqaro va 3 ta mahalliy ilmiy-amaliy konferensiyalarda muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 9 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 3 ta maqola, jumladan 1 tasi xorijiy va 2 tasi respublika jurnallarida nashr etilgan.

Dissertatsiyaning hajmi va tuzilishi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to‘rtta bob, xotima, xulosalar, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatidan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 113 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o‘tkazilgan tadqiqotning dolzarbligi va zarurati asoslab berilgan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekti va predmeti aniqlangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi ko‘rsatilgan. Tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo‘yicha ma‘lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Kimyoterapiyadan so‘ng timus va suyak ko‘migi to‘qimalari tarkibiy qismlarining morfologik va immunogistokimyoviy ko‘rsatgichlari va oq karrak o‘simligi bilan biokorreksiyasi samaradorligiga yangicha yondashuv (adabiyotlar sharhi)”** deb nomlangan birinchi bobida kimyoterapiyaning ahamiyati va asoratlarining zamonaviy talqini, timus to‘qimasining postnatal ontogenezdagi me‘yoriy morfologik xususiyatlari, suyak ko‘migi to‘qimasi tarkibiy qismlarining me‘yoriy sitomorfometrik va immunogistokimyoviy ko‘rsatgichlari haqidagi ilmiy qarashlar va dorivor o‘simliklarning onkologiyada foydalanish samaradorligi haqidagi zamonaviy ma‘lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «Tadqiqot materiallari va usullari» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot materiallari va usullari batafsil bayon etilgan. Tadqiqot yangi tug‘ilgan, 2 va 4 oylik jami 203 ta oq zotsiz kalamushlarda me‘yoriy vivarium sharoitida o‘tkazilgan. Tajribaning boshida barcha kalamushlar bir hafta davomida karantinda bo‘lib, somatik yoki yuqumli kasalliklarni istisno qilingandan so‘ng, kuniga 3 mahal ovqatlanish bilan odatdagi vivarium rejimiga o‘tkazilgan.

Hayvonlar 3 guruhga ajratilgan:

I guruh – yangi tug‘ilgan, 2 va 4 oylik nazorat (n=73); II guruh – eksperimental teri saratoni chaqirilib, kimyoterapiya qabul qilgan guruh (n=68); III guruh – kimyoterapiya

qabul qilgan va biokorreksiya bilan davolangan kalamushlar (n=62).

Tadqiqotda oq zotsiz kalamushlarda eksperimental teri saratoni chaqirish uchun kimyoviy kanserogen sifatida 7,12-dimetilbenzantrazen (DMBA) qo'llanilgan (Iversen, O.H. 1973). Tajribada DMBA 0,5% li ishchi eritma ko'rinishida ishlatilgan. Eksperimental modelni yaratishdan oldin kalamushlarning bel sohasidagi terini qoplagan tuki ehtiyotkorlik bilan qirqilib, teri yuzasi mexanik shikastlanmaganligiga ishonch hosil qilingandan so'ng 0,5% li DMBA eritmasidan 0,2-0,5 ml miqdordagi preparat steril paxta-tampon yordamida tuklardan tozalangan teriga bir xil qavatda surtilgan. DMBA haftasiga 2-3 marotaba qo'llanib, hayvonlar har bir muolajadan keyin 5-10 daqiqa davomida alohida qafaslarda saqlanib, preparatning yalab qo'yilishining oldi olingan.

DMBA preparatining takroriy qo'llanishi epidermisda proliferatsiyaning kuchayishi, keratinizatsiya jarayonining buzilishi va o'sma jarayoniga xos morfologik o'zgarishlari tasdiqlangach II va III guruh kalamushlarida kimyoterapiya kurslari o'tkazilgan. Kimyoterapiya uchun tanlangan preparat sifatida paklitaksel eritmasi qo'llanilgan. Paklitakselning ishchi dozasini aniqlashda kalamushlarning tana massasi, fiziologik ko'rsatkichlari va kimyoterapiya yuklamasini xavfsiz darajada ushlab turish talablari hisobga olingan. Shunga ko'ra preparat 0,2 mg/kg dozasida belgilanib, doza hayvonning haqiqiy tana massasi asosida individual tarzda qayta hisoblangan. Preparatning yuborish yo'li sifatida tomir ichiga (vena orqali) kiritish usuli tanlangan bo'lib, bu usul paklitakselning tizimli so'rilishi, qon oqimi orqali o'simta o'choqlariga tez yetib borishi va sitotoksik ta'sirning barqaror bo'lishiga imkon bergan.

III guruh hayvonlarida kimyoterapiyadan keyingi davrda biokorreksiya uchun oq karrak (*Onopordum acanthium*) ekstrakti qo'llanilgan. Oq karrak (tatarnik) o'simligi ekstrakti qo'llanishi uning antioksidant, immunomodulyator, gepatoprotektiv, shuningdek yallig'lanishga qarshi ta'sirlarga ega (Karomatov I.D. va hammual., 2017). Ushbu ekstrakt kimyoterapiya tufayli yuzaga kelgan to'qimalardagi degenerativ o'zgarishlar va immun tizimdagi disbalansni kamaytirish uchun tanlangan. Suyuq fitopreparat tanlanganligi uning tez so'rilishi, dozalashning qulayligi va biologik o'zlashtirilishining yuqoriligi bilan izohlangan.

Barcha biologik mikroobyektlar dasturiy ta'minotga ega HL-19 modelidagi trinokulyar mikroskop (Xitoyda ishlab chiqarilgan) yordamida ko'rilgan. Olingan organdagi o'lchamlar okulyar-mikrometrvinovkasi yordamida MOV-1,15x, obyektning lineykasi, okulyarning nuqtachali setkasi, kesma standart yuzasidagi okulyar tutqichi yordamida ($0,074 \text{ mm}^2$) olingan va QuPath-0.4.0.ink. dasturi yordamida morfometrik tekshiruvlar amalga oshirilgan. Tadqiqot ishida timus to'qimasidagi quyidagi ko'rsatkichlar tanlab olingan: timus kapsula qalinligi (darvoza sohasida, oldingi qismida, orqa qismida – mkm), timus trabekula qalinligi (kapsula osti sohasida va markaziy qismida – mkm), timus trabekula uzunligi (mkm), timus trabekula arteriolalari qalinligi (proksimal va distal arteriolalarda, qobiq trabekulalaridagi arteriolalarda – mkm), timus trabekula venulalari qalinligi (proksimal va distal venulalarda, qobiq trabekulalaridagi venulalarda – mkm), timositlar va limfositlar soni: po'stloq sohasidagi timositlar soni (1 mm^2 doirasida) va mag'iz sohasidagi timositlar soni (1 mm^2 doirasida), suyak ko'migida: miyeloid, eritroid qator hujayralar, limfoid hujayralar va megakariositlar (1 mm^3 dona) va shu bilan birga miyeloid/eritroid indeksi o'rganilgan.

Kimyoterapiyadan so'ng timus va suyak ko'migidagi morfologik o'zgarishlar hamda ularning biokorreksiyasi samaradorligini baholash maqsadida tajriba hayvonlari

21 sutkadan so‘ng, ertalab och qoringa, efir narkozi ostida dekapitatsiya usuli bilan jonsizlantirildi.

Ko‘krak qafasi ochilgandan so‘ng, timus to‘qimasi kerakli joylardan kesib olingan, suyak ko‘migi esa kalamush orqa oyog‘i naysimon suyaklaridan olingan. Timus va suyak ko‘migi to‘qimasi 10% neytral formalin eritmasida fiksatsiyalangan. Tegishli ishlov berilgandan so‘ng material parafin bloklarga joylashtirilib, kerosinga solingach, 3-5 mkm qalinlikdagi bo‘laklar tayyorlangan.

Tadqiqotda timus to‘qimasining umumiy morfologik tuzilishi gematoksilin-eozin va Van Gizon bo‘yash usullari yordamida o‘rganilgan, suyak ko‘migi esa azur-eozin bo‘yog‘i bilan tahlil qilingan.

Gematoksilin-eozin bo‘yash usuli ikki bosqichli bo‘lib, gematoksilin hujayra yadrolarini ko‘k-siyohrangga, eozin esa sitoplazmani qizg‘ish rangga bo‘yaydi.

Van Gizon bo‘yash usuli timus va suyak ko‘migi to‘qimasidagi biriktiruvchi elementlar va kollagen tolalar tuzilishini o‘rganish uchun qo‘llanilgan. Bu usulda kislota fuksini va pikrin kislotasi aralashmasi ishlatiladi: kislota fuksini kollagen tolalarni yorqin qizil rangga, pikrin kislotasi esa boshqa to‘qimalarni sariq rangga bo‘yaydi.

Azur-eozin bo‘yash usuli suyak ko‘migida granulyar hujayralar, miyeloid va eritroid elementlarni Gematoksilin-eozin bilan bo‘yashga nisbatan aniqroq ko‘rsatadi, shuningdek sitoplazma va yadro tuzilishini rang kontrasti orqali yaxshiroq ajratib beradi.

Immunogistokimyoviy tekshiruvlar Toshkent shahrida joylashgan “Ipsum Pathology” patomorfologik laboratoriyasi hamkorligida o‘tkazildi. Tadqiqotda CD-4 hamda CD-138 markerlaridan foydalanilgan. CD-4 markeri yordamida immun tizimining muhim hujayralaridan biri bo‘lgan T limfositlar yoki T helper hujayralar yuzasida joylashgan glikoproteinlar va CD-138 markeri orqali inson tanasidagi hujayra yuzasida joylashgan transmembranali glikoprotein ya‘ni asosan plazmatik hujayralar (immun tizimining antitel ishlab chiqaruvchi hujayralari) yuzasida uchrashi o‘rganilgan. Immunogistokimyoviy natijalarni baholash uchun QuPhat 4.4.0 dasturi yordamida morfometrik tekshirishlar 5 ta ko‘ruv maydonida 200-400 marta kattalashtirilgan holda bajarilgan. Ajratib olingan maydondagi pozitiv ekspressiyalangan hujayralar umumiy maydondagi ja‘mi hujayralarga nisbatan foizlarda hisoblab chiqilgan. Ekspressiyalanish darajasi 20% bo‘lganda (past darajadagi ekspressiya), 20-60% bo‘lganda (o‘rta darajadagi ekspressiya) va 60% dan yuqori bo‘lganda (yuqori darajadagi) ekspressiya deb baholangan.

Tadqiqot davomida olingan morfologik ma'lumotlarga matematik ishlov berish Microsoft Office ma'lumotlar paketining «Excel 7.0» dasturi orqali amalga oshirilgan. Shuningdek, STTGRAPH 5.1 dasturi yordamida o‘rtacha kvadratik og‘ish va reprezentativ xatolar aniqlangan.

Dissertatsiyaning **«Nazorat guruhi, kimyoterapiya qabul qilgan va korreksiyasidan so‘ng timus va suyak ko‘migining morfologiyasi bo‘yicha shaxsiy tadqiqot natijalari»** deb nomlangan uchinchi bobi tadqiqotda olingan natijalariga bag‘ishlangan bo‘lib, 3 ta kichik bo‘limdan tashkil topgan.

Ushbu bobning **“Nazorat guruhidagi oq zotsiz kalamushlar timusi va suyak ko‘migining morfologik xususiyatlari”** nomli birinchi bo‘limida morfologik tadqiqotlar uchun nazorat guruhidagi yangi tug‘ilgan, 2 va 4 oylik oq zotsiz kalamushlarning timus to‘qimasining qator morfologik parametrlari o‘rganilgan.

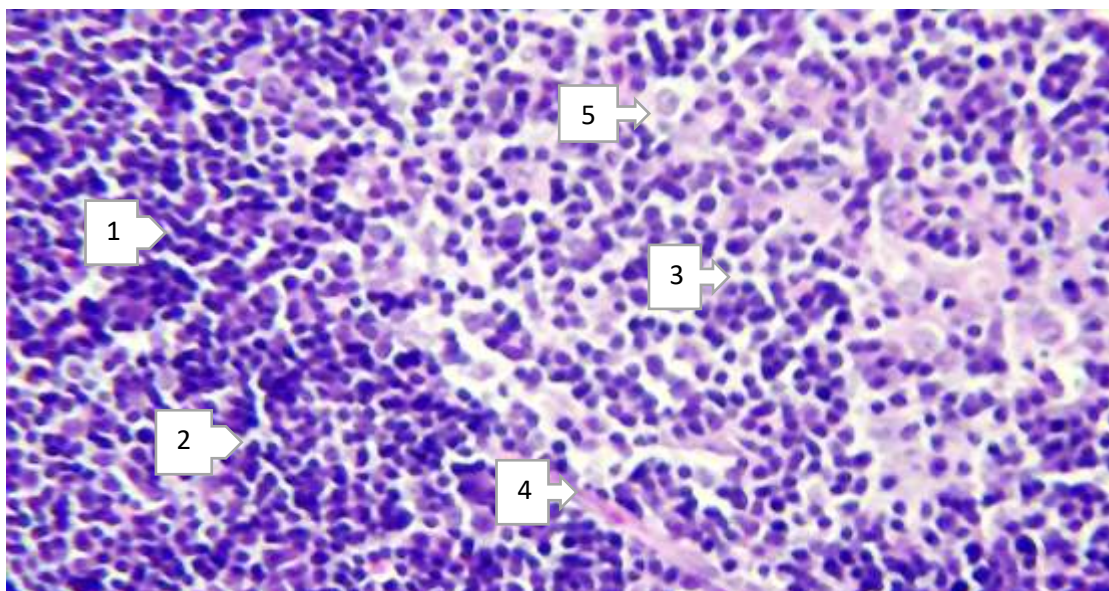
Nazorat guruhidagi yangi tug‘ilgan, 2 va 4 oylik oq zotsiz kalamushlar timusining

morfometrik ko'rsatkichlarini qiyosiy tahlil qilish natijasida yosh ortishi bilan organ tuzilmasida bosqichma-bosqich morfologik yetilish jarayonlari kuzatilishi aniqlandi.

Yangi tug'ilgan nazorat guruhidagi kalamushlarda timus kapsulasi nisbatan yupqa bo'lib, darvoza sohasida $7,1 \pm 0,26$ mkm, oldingi qismida $5,9 \pm 0,29$ mkm va orqa qismida $7,1 \pm 0,31$ mkm ni tashkil etdi.

2 oylik kalamushlarda ushbu ko'rsatkichlar mos ravishda $8,67 \pm 0,22$ mkm, $6,77 \pm 0,22$ mkm va $8,22 \pm 0,22$ mkm gacha ortib, kapsula tuzilmasining zichlashib borayotganini ko'rsatdi. 4 oylik nazorat guruhida esa kapsula qalinligi sezilarli darajada oshib, darvoza sohasida $12,53 \pm 0,22$ mkm, oldingi qismida $9,67 \pm 0,22$ mkm va orqa qismida $11,03 \pm 0,22$ mkm ga yetdi, bu timus stromasining yoshga bog'liq mustahkamlanishini aks ettirdi.

Timus trabekulalari qalinligi ham yosh o'tishi bilan ortib bordi. Yangi tug'ilganlarda kapsula osti sohasida $5,6 \pm 0,19$ mkm va markaziy qismda $7,6 \pm 0,21$ mkm bo'lgan bo'lsa, 2 oyliklarda mos ravishda $6,22 \pm 0,21$ mkm va $8,90 \pm 0,22$ mkm ga oshdi (1-rasm). 4 oylik kalamushlarda esa trabekulalarning qalinligi keskin ortib, kapsula osti sohasida $10,23 \pm 0,22$ mkm, markaziy qismda $13,41 \pm 0,22$ mkm ni tashkil etdi. Shu bilan birga, trabekulalarning uzunligi ham $118,1 \pm 0,23$ mkm dan $126,22 \pm 2,16$ mkm gacha, keyinchalik esa $210,31 \pm 2,16$ mkm gacha ortib, timus stromal karkasining faol rivojlanishini ko'rsatdi.



1-rasm. Nazorat guruhidagi 2 oylik oq zotsiz kalamush timusinining mikroskopik ko'rinishi. Bo'yoq: Gematoksilin-eozin. Ok. $10 \times$ Ob. 10.

**1-timus kapsulasi; 2-bo'lakchalarning po'stloq sohasidagi timositlar;
3-bo'lakchalarning mag'iz sohasidagi timositlar;
4-bo'lakchalararo to'siqdagi qon-tomirlar; 5-Gassal tanachalari.**

Qon tomir komponentlari tahlili trabekula arteriolalari devorining yosh bilan qalinlashishini ko'rsatdi. Proksimal va distal arteriolalar qalinligi yangi tug'ilganlarda $2,3 \pm 0,06$ mkm bo'lsa, 2 oyliklarda $2,61 \pm 0,05$ mkm ga, 4 oyliklarda esa $3,64 \pm 0,05$ mkm gacha oshdi. Qobiq trabekulalaridagi arteriolalarda ham xuddi shunday tendensiya kuzatilib, ko'rsatkichlar $1,9 \pm 0,04$ mkm dan $2,14 \pm 0,05$ mkm va $3,15 \pm 0,05$ mkm gacha ortdi. Venulalar qalinligi esa nisbatan sekin o'zgarib, qobiq trabekulalarida $1,1 \pm 0,04$ mkm dan $1,16 \pm 0,05$ mkm va $1,64 \pm 0,05$ mkm gacha oshgan bo'lsa, proksimal

va distal venulalarda sezilarli farq kuzatilmadi ($1,62 \pm 0,044$ mkm; $1,82 \pm 0,05$ mkm; $1,63 \pm 0,06$ mkm).

Parenximatoz komponentlar tahlili timusning funksional qayta tashkil topishini namoyon etdi. Yangi tug'ilgan kalamushlarda timositlarning asosiy qismi qobiq qavatda (75-85%) joylashgan bo'lsa, 2 oyliklarda bu ko'rsatkich 65-75% gacha kamaydi, 4 oyliklarda esa 55-60% ni tashkil etdi. Aksincha, mag'iz qavatdagi timositlar ulushi yosh o'tishi bilan ortib, 15-25% dan 30-35% va 40-45% gacha ko'paydi.

Limfositlar soni ham qatlamlar bo'yicha qayta taqsimlanish tendensiyasini ko'rsatdi. Qobiq qavatda limfositlar soni yangi tug'ilganlarda 300-350 tani tashkil etgan bo'lsa, 2 oyliklarda 250-300 taga, 4 oyliklarda esa 200-230 tagacha kamaydi. Shu bilan birga, mag'iz qavatda limfositlar soni aksincha ortib, 90-120 tadan 120-150 taga va 160-180 tagacha ko'paydi (1-jadval).

1-jadval

Nazorat guruhidagi yangi tug'ilgan, 2 va 4 oylik oq zotsiz kalamushlar timusi morfometrik ko'rsatkichlarining qiyosiy tavsifi (mkm)

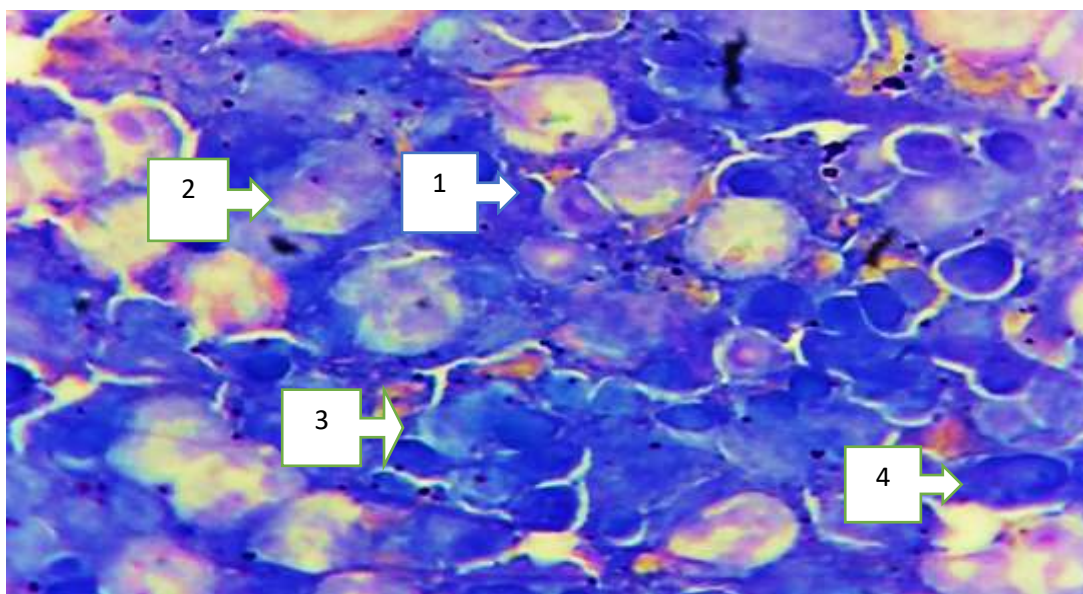
Ko'rsatkichlar Guruhlar		Nazorat guruhidagi yangi tug'ilgan kalamushlar	2 oylik nazorat guruhidagi kalamushlar	4 oylik nazorat guruhidagi kalamushlar
Timus kapsulasi qalinligi	Darvoza sohasida (mkm)	$7,13 \pm 0,26$	$8,67 \pm 0,22^*$	$12,5 \pm 0,22^*$
	Oldingi qismida (mkm)	$5,92 \pm 0,29$	$6,77 \pm 0,22^*$	$9,67 \pm 0,22^*$
	Orqa qismida (mkm)	$7,14 \pm 0,31$	$7,60 \pm 0,22^*$	$10,63 \pm 0,22^*$
Timus trabekulalari qalinligi	Kapsula osti sohasida (mkm)	$5,63 \pm 0,19$	$5,67 \pm 0,22^*$	$9,53 \pm 0,22^*$
	Markaziy qism (mkm)	$7,62 \pm 0,19$	$8,47 \pm 0,22^*$	$12,44 \pm 0,22^*$
Timus trabekulalari uzunligi		$118,1 \pm 0,23$	$126,22 \pm 2,16$	$205,63 \pm 2,16$
Timositlar	Qobiq qavatda	$50,04 \pm 0,19$	$66,50 \pm 0,54$	$56,91 \pm 0,54$
	Mag'iz qavatda	$28,13 \pm 0,19$	$33,50 \pm 0,54$	$43,09 \pm 0,54$
Limfositlar	Qobiq qavatda	$154,3 \pm 0,31$	$265,33 \pm 5,40$	$210,01 \pm 3,24$
	Mag'iz qavatda	$94,12 \pm 0,19$	$128,33 \pm 3,24$	$165,31 \pm 2,16$

Izoh: $*p < 0,05$ – oldingi guruhga nisbatan ishonchlilik darajasi.

Umumiy xulosa sifatida aytish mumkinki, yangi tug'ilgandan 4 oylikka o'tgan davrda timusning asosiy morfometrik ko'rsatkichlari o'rtacha 1,3-1,6 martaga oshgan, qon tomirlar devorlari kattalashgan, ichki diametri kengaygan. Biroq po'stloq (kortikal) qavatida limfositlar soni kamayib, mag'iz qavatida ko'payishi bilan timusning ichki tuzilishida differentsiatsiya jarayoni kuchaygani namoyon bo'lgan.

Olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, oq zotsiz kalamushlarda ham yosh davrlariga qarab suyak ko'migidagi hujayraviy tarkibda sezilarli o'zgarishlar kuzatilganligi aniqlangan. 2 oylik kalamushlarda suyak ko'migi hujayraviy tarkib jihatdan faol, miyeloid va eritroid qator hujayralari mutanosib rivojlangan. 4 oylik

davrga kelib esa, sitologik ko'rsatkichlarda ayrim mutanosibliklar va funksional yetilish belgilarining kuchayishi kuzatilgan (2-rasm).



2-rasm. Nazorat guruhidagi 2 oylik oq zotsiz kalamush suyak ko'migining sitomorfologik ko'rinishi. Bo'yoq: Azur-eozin. Ok. 10 × Ob. 100.

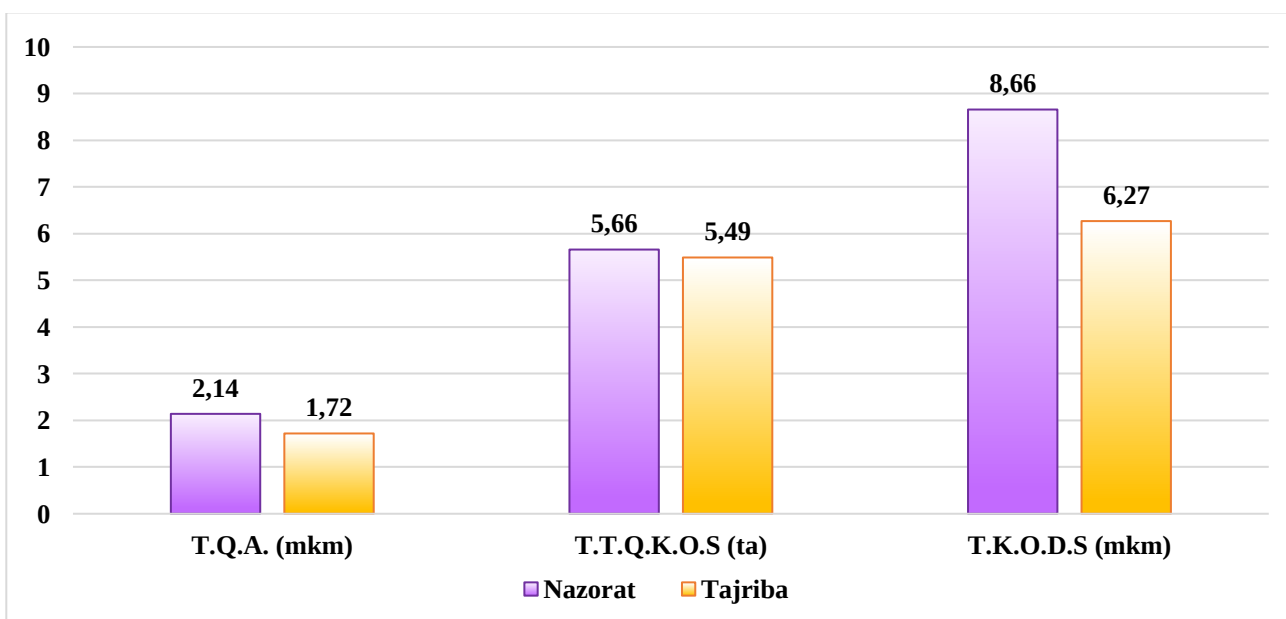
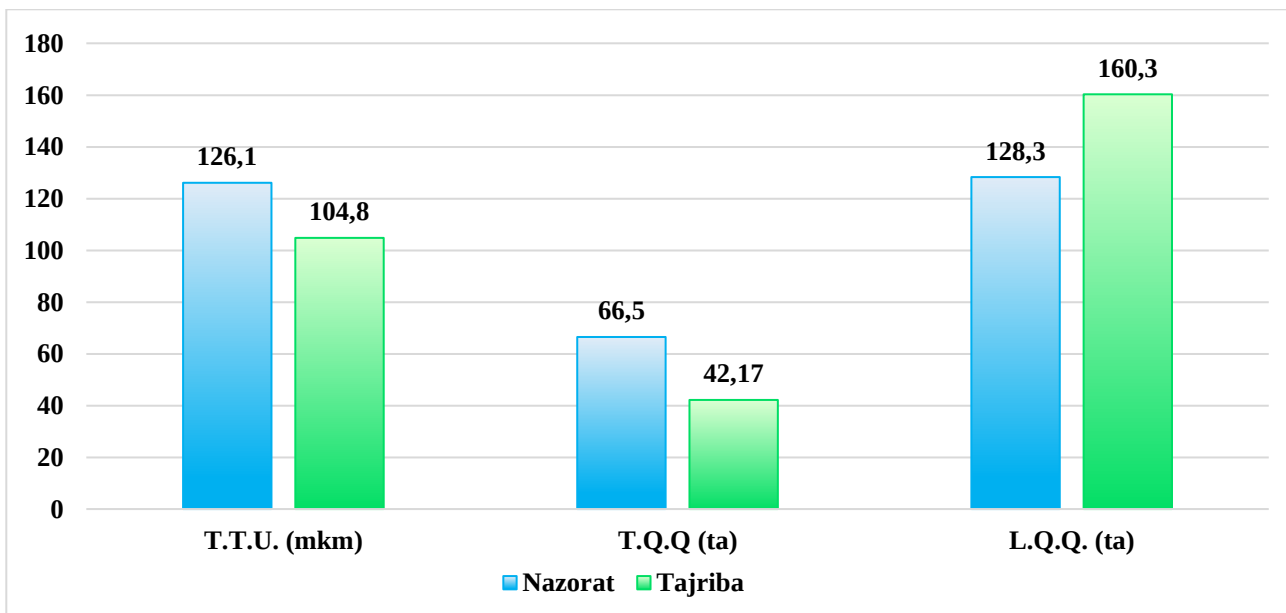
1-Limfosit; 2-Eritroblast; 3-Trombosit; 4-Gemoretikulosit.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, 2 oylikdan 4 oylikka o'tgan kalamushlarda suyak ko'migi sitologik ko'rsatkichlarida yoshga xos dinamik o'zgarishlar kuzatilib, xususan, nazorat guruhidagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlar suyak ko'migining sitologik ko'rsatkichlarini 2 oylik oq zotsiz kalamushlarga nisbatan tahlil qilganimizda miyeloid qator hujayralar soni 15,75% ga, eritroid qator hujayralar soni 1,9% ga, limfoid hujayralar soni 22,57% ga, megakariositlar soni 64,49% ga, miyeloid /eritroid indeksi esa 29,17% ga oshganligini aniqlangan. Olingan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, suyak ko'migidagi hujayraviy tarkibning qayta tuzilishi yoshga bog'liq holda kechadi va bu o'zgarishlar organizmning fiziologik rivojlanishi hamda immun-gematologik tizim faoliyatida muhim o'rin tutadi.

“Tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng kalamushlar timus va suyak ko'migidagi morfologik o'zgarishlar natijalari” deb nomlangan ikkinchi bo'limda tadqiqot natijalari yoshga qarab tavsiflanib, kimyoterapiya ta'siridan keyingi sharoitda 2-4 oylik oq zotsiz kalamushlarning timus va suyak ko'migida yuzaga kelgan o'zgarishlar hamda morfometrik va sitologik parametrlar batafsil tahlil qilingan.

Nazorat va kimyoterapiya qabul qilgan 2 oylik oq zotsiz kalamushlar timusining morfometrik ko'rsatkichlarini qiyosiy tahlil qilish natijasida tajriba guruhida timus tuzilmalari sezilarli darajada regressiv o'zgarishlarga uchragani aniqlandi. Timus kapsulasi qalinligi kimyoterapiya ta'sirida barcha sohalarida kamaygan bo'lib, darvoza qismida $8,67 \pm 0,22$ mkm dan $6,27 \pm 0,11$ mkm gacha (taxminan 27,7% ga), oldingi qismida $6,77 \pm 0,22$ mkm dan $5,26 \pm 0,11$ mkm gacha (22,3% ga) hamda orqa qismida $8,22 \pm 0,22$ mkm dan $5,92 \pm 0,09$ mkm gacha (28,0% ga) yupqalashgani kuzatilgan.

Timus trabekulalari qalinligi ham pasaygan: kapsula osti sohasida $6,22 \pm 0,21$ mkm dan $5,49 \pm 0,20$ mkm gacha (11,7% ga), markaziy qismda esa $8,90 \pm 0,22$ mkm dan $7,76 \pm 0,19$ mkm gacha (12,8% ga) kamaygan. Trabekulalarning uzunligi $126,22 \pm 2,16$ mkm dan $104,87 \pm 1,08$ mkm gacha qisqarib, taxminan 16,9% ga kamaygani aniqlangan (3-rasm).



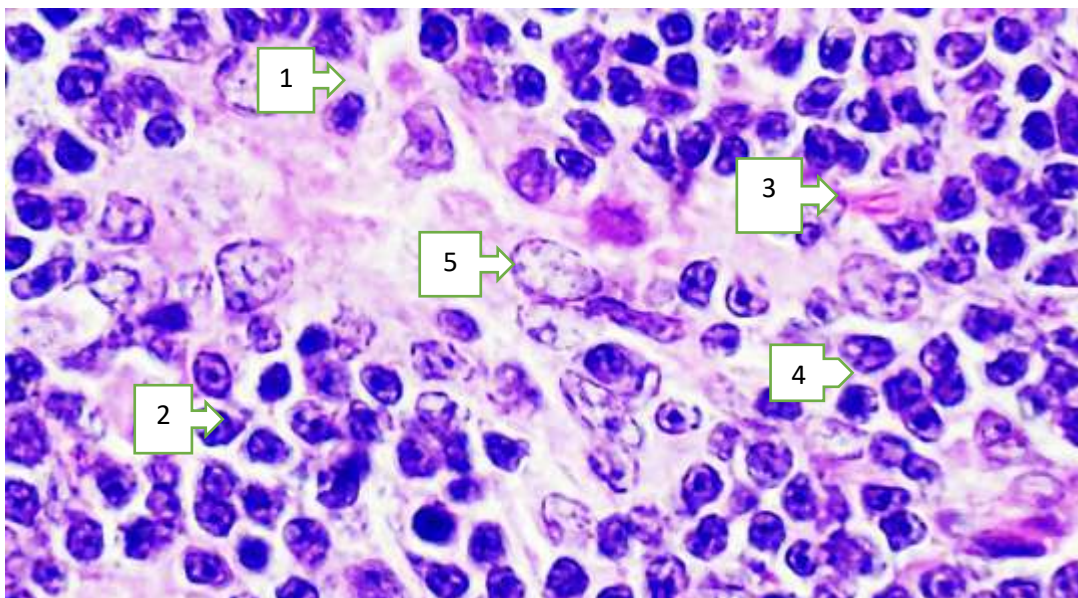
3-rasm. 2 oylik nazorat va eksperimental guruhdagi kalamushlar timusi morfometrik ko'rsatkichlarining solishtirma tahlili.

Izoh – TKODS – Timus kapsula osti darvoza sohasi, TTQKOS – Timus trabekula qalinligi kapsula osti sohasi, TTU - Timus trabekula uzunligi, TQA – Timus qobiq arteriolasi, TQQ- timositlar qobiq qavatda, LQQ – limfositlar qobiq qavatda.

Qobiq trabekulalaridagi arteriolalar qalinligi $2,61 \pm 0,05$ mkm dan $1,72 \pm 0,05$ mkm gacha (34,1% ga) kamaygan bo'lsa, proksimal va distal arteriolalarda o'zgarish nisbatan kam bo'lib, $2,14 \pm 0,05$ mkm dan $2,04 \pm 0,06$ mkm gacha pasaygan. Venulalar qalinligi esa yanada yaqqol kamayib, qobiq trabekulalarida $1,16 \pm 0,05$ mkm dan $0,95 \pm 0,02$ mkm gacha (18,1% ga), proksimal va distal venulalarda $1,82 \pm 0,05$ mkm dan $0,93 \pm 0,03$ mkm gacha (deyarli 2 barobar) qisqargan.

Hujayraviy tarkib tahlili timus parenximasida limfoid elementlarning kamayishini ko'rsatdi. Qobiq qavatdagi timositlar ulushi 65-70% dan 40-45% gacha, mag'iz qavatda esa 30-35% dan 20-25% gacha pasaygan. Limfositlar soni ham kamayib, qobiq qavatda 250-300 tadan 150-170 tagacha, mag'iz qavatda esa 120-150 tadan 90-100 tagacha qisqargan.

Nazorat va kimyoterapiya qabul qilgan 4 oylik oq zotsiz kalamushlar timusining morfometrik ko'rsatkichlarini qiyosiy tahlil qilish natijasida tajriba guruhida organ stromasining sezilarli darajada qayta tuzilishi aniqlangan. Timus kapsulasi qalinligi kimyoterapiya ta'sirida barcha sohalarida ortgan bo'lib, darvoza qismida $8,67 \pm 0,22$ mkm dan $15,76 \pm 0,22$ mkm gacha (taxminan 1,8 marta), oldingi qismida $6,77 \pm 0,22$ mkm dan $12,55 \pm 0,22$ mkm gacha (1,9 marta) hamda orqa qismida $7,60 \pm 0,22$ mkm dan $13,79 \pm 0,22$ mkm gacha (1,8 marta) qalinlashgani kuzatilgan. Timus trabekulalari qalinligi ham sezilarli oshgan: kapsula osti sohasida $5,67 \pm 0,22$ mkm dan $13,64 \pm 0,14$ mkm gacha (2,4 marta), markaziy qismda esa $8,47 \pm 0,21$ mkm dan $15,22 \pm 0,27$ mkm gacha (1,8 marta) ortgan. Shu bilan birga, trabekulalarning uzunligi $126,17 \pm 2,16$ mkm dan $246,97 \pm 1,62$ mkm gacha oshib, deyarli 2 baravar ko'paygani aniqlangan (4-rasm).



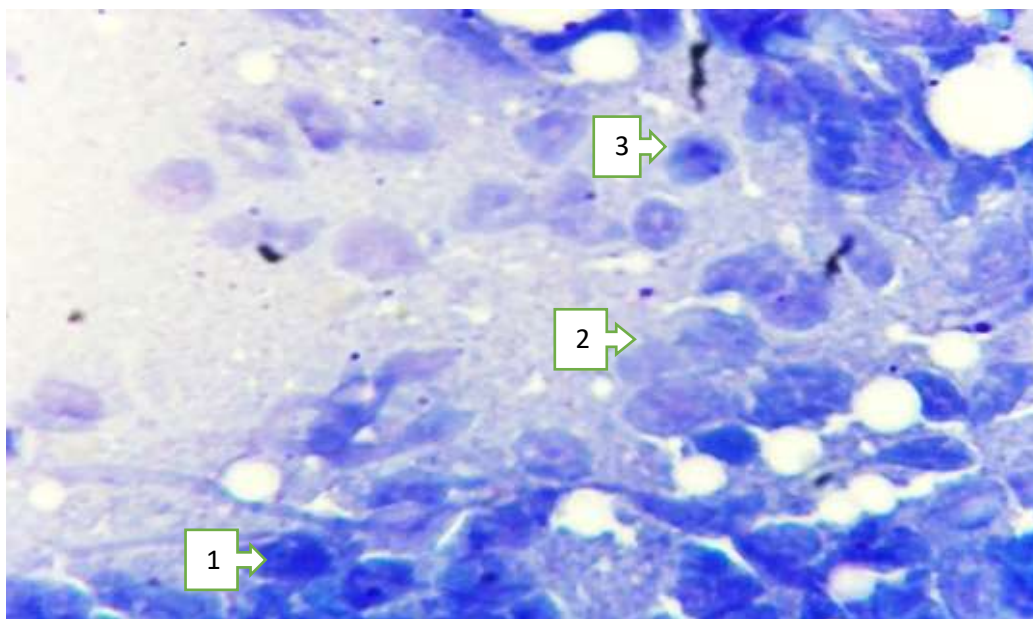
4-rasm. Tajribaviy kimyoterapiyada 4 oylik oq zotsiz kalamush timusining mikroskopik ko'rinishi. Bo'yoq: Gematoksilin-eozin. Ok. $10 \times$ Ob. 100.

1-retikuloepitelial hujayralar atrofidagi timositlar kamaygan; 2-bo'lakchalarda ham limfositlarning kamayishi; 3-bo'lakchalarda apoptozning kuchayishi natijasida T limfositlarning kamayishi; 4-bo'lakchalar hajmi kichraygan; 5-makrofaglar ko'paygan.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, kimyoterapiya ta'siri natijasida kalamushlar timusida yoshga bog'liq morfofunktsional o'zgarishlar aniqlangan. Yosh kalamushlarda timus parenximasida degenerativ va atrofik jarayonlarning ustunligi, limfoid elementlar sonining kamayishi hamda kortikal va medullyar zonalar tuzilishining buzilishi kuzatilib, bu organning immunobiologik faoliyatining sezilarli darajada susayishiga olib keladi. 4 oylik kalamushlarda esa timus stromasida fibrozlashish jarayonlarining kuchayishi va kompensator-moslashuvchan o'zgarishlar qayd etildi, bu esa organ tuzilishining qayta qurilishi va funksional zaxiralarning nisbatan saqlanib qolishi bilan ifodalanadi.

Kimyoterapiya preparatlari ta'sirida suyak ko'migining gematopoetik faoliyati keskin susayishi natijasida barcha hujayra qatlamlarida morfologik va sitologik darajadagi jiddiy o'zgarishlar kuzatilgan. Kimyoterapiya qabul qilgan guruhdagi 2 oylik oq zotsiz kalamushlar suyak ko'migining sitologik ko'rsatkichlarini nazorat guruhidagi

2 oylik oq zotsiz kalamushlarga nisbatan tahlil qilganimizda miyeloid qator hujayralar soni 41,81% ga, eritroid qator hujayralar soni 72,05% ga, limfoid hujayralar soni 73,37% ga, megakariositlar soni 107,88% ga kamayganligini, miyeloid /eritroid indeksi esa 18,06% ga o'sganligini aniqlangan (5-rasm).



5-rasm. Tajribaviy kimyoterapiyada 2 oylik oq zotsiz kalamush suyak ko'migining sitomorfologik ko'rinishi. Bo'yoq: Azur-eozin. Ok. 10 × Ob. 100.

1-Eritroblastlar kamaygan shakli turlicha; 2-Megakariositlar va trombositlar kamaygan; 3-Granulositlar qatori hujayralari kamaygan.

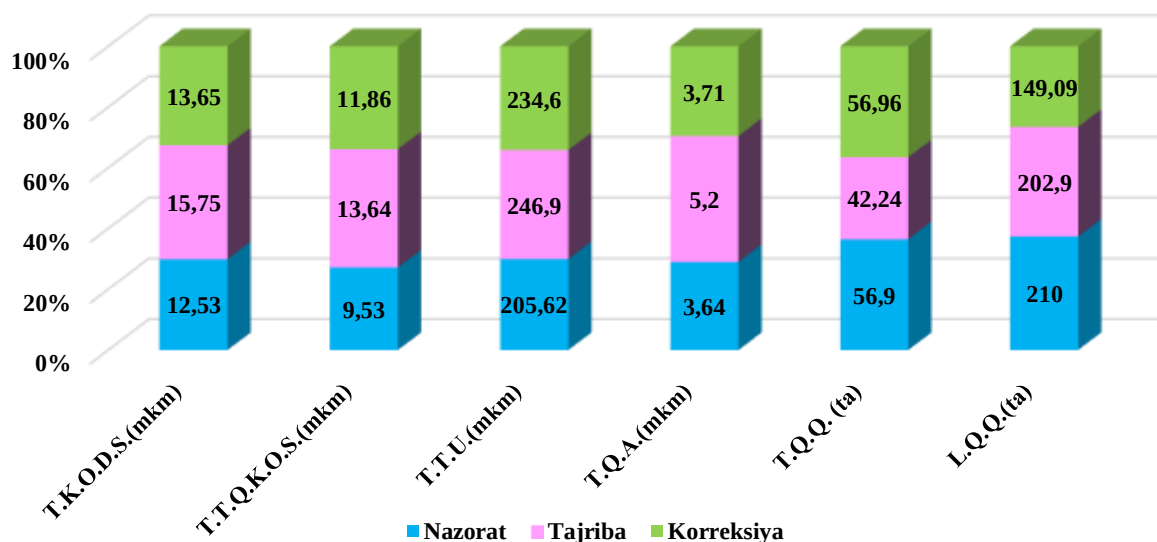
Kimyoterapiya qabul qilgan 4 oylik oq zotsiz kalamushlar suyak ko'migining sitologik ko'rsatkichlarini nazorat guruhidagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlarga nisbatan tahlil qilganimizda miyeloid qator hujayralar soni 32,06% ga, eritroid qator hujayralar soni 43,30% ga, limfoid hujayralar soni 55,28% ga, megakariositlar soni 37,02% ga kamayganligini, miyeloid /eritroid indeksi esa 7,8% ga o'sganligi aniqlangan.

Shunday qilib, kimyoterapiya ta'sirida suyak ko'migidagi sitologik o'zgarishlar: eritroid va limfoid qatorning keskin kamayishi va miyeloid qatorning esa nisbatan ustunligianiqlangan. Bunday o'zgarishlar immunitetning pasayishi, anemiya va trombositopeniya belgilari morfologik asosga ega bo'ladi.

“Tajribaviy kimyoterapiyadan keyin oq karrak o'simligi ekstrakti (Onopórdum acánthium) qabul qilgan kalamushlar timus va suyak ko'migi tuzilmalarining morfologiyasi” deb nomlangan uchinchi bo'limda biokorreksiya sifatida qo'llanilgan oq karrak ekstrakti o'zining immunomodulyator va regenerativ xususiyatlari bilan bu patologik o'zgarishlarni yumshatishga yordam bergan.

Kimyoterapiya va oq karrak ekstrakti qabul qilgan guruhidagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlar timusi ko'rsatkichlarini 4 oylik kimyoterapiya olgan guruhidagi oq zotsiz kalamushlar timus ko'rsatkichlariga nisbatan tahlil qilganimizda timus kapsulasi qalinligi darvoza sohasida 18,57% ga, oldingi qismida 23,99% ga, orqa qismida 10,30% ga, timus trabekulalari qalinligi kapsula osti sohasida 11,0% ga, markaziy qismida 20,16% ga, timus trabekulalari uzunligi esa 15,53% ga, timus trabekulalari arteriolalari qalinligi proksimal va distal arteriollalarda 26,18% ga, qobiq arteriollalarida esa 18,33% ga, timus trabekulalari proksimal va distal venullalari qalinligi 20,17% ga,

qobiq venullarida esa 39,61% ga, timositlar soni qobiq qavatida 32,09% ga, mag'iz qavatida 43,01% ga, limfositlar soni qobiq qavatida 14,82% ga, mag'iz qavatida 17,58% ga ortganligi aniqlangan (6-rasm).



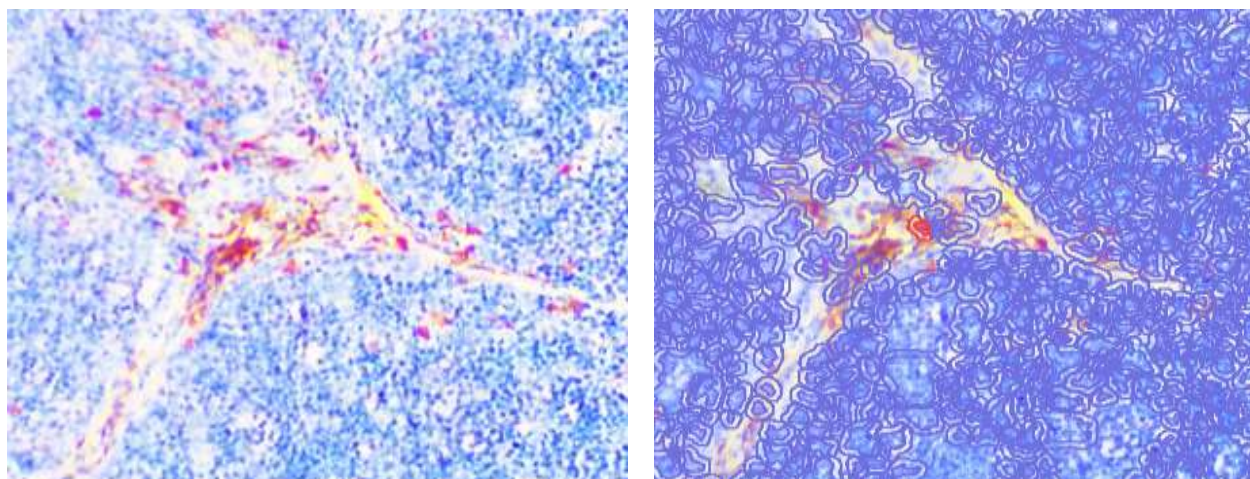
6-rasm. 4 oylik nazorat, eksperimental va biokorreksiya guruhlaridagi oq zotsiz kalamushlar timusi morfometrik ko'rsatkichlarining solishtirma tahlili.

Izoh – TKODS – Timus kapsula osti darvoza sohasi, TTQKOS – Timus trabekula qalinligi kapsula osti sohasi, TTU - Timus trabekula uzunligi, TQA – Timus qobiq arteriolasi, TQQ- timositlar qobiq qavatda, LQQ – limfositlar qobiq qavatda.

Kimyoterapiya va oq karrak ekstrakti qabul qilgan guruhidagi 2 oylik oq zotsiz kalamushlar suyak ko'migining sitologik ko'rsatkichlarini nazorat guruhidagi 2 oylik oq zotsiz kalamushlarga nisbatan tahlil qilganimizda miyeloid qator hujayralar soni 9,21% ga, eritroid qator hujayralar soni 12,13% ga, limfoid hujayralar soni 14,39% ga, megakariositlar soni 9,91% ga kamaygan, miyeloid/eritroid indeksi esa 2,31% ga oshganligi aniqlangan. Ushbu guruhdagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlar nazorat guruhidagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlarga nisbatan esa miyeloid qator hujayralar soni 6,28% ga, eritroid qator hujayralar soni 1,90% ga, limfoid hujayralar soni 5,13% ga, megakariositlar soni 8,67% ga va miyeloid/eritroid indeksi 4,15% ga kamaygan.

“Dissertatsiyaning tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng timusdagi immunogistokimyoviy o'zgarishlari” nomli to'rtinchi bobi barcha yosh guruhlari bo'yicha nazorat, tajriba va korreksiya guruhlaridagi oq zotsiz kalamushlar timusining CD-4 va CD-138 markerlari orqali immunogistokimyoviy tekshirish natijalari ko'rsatkichlari qayd etilgan.

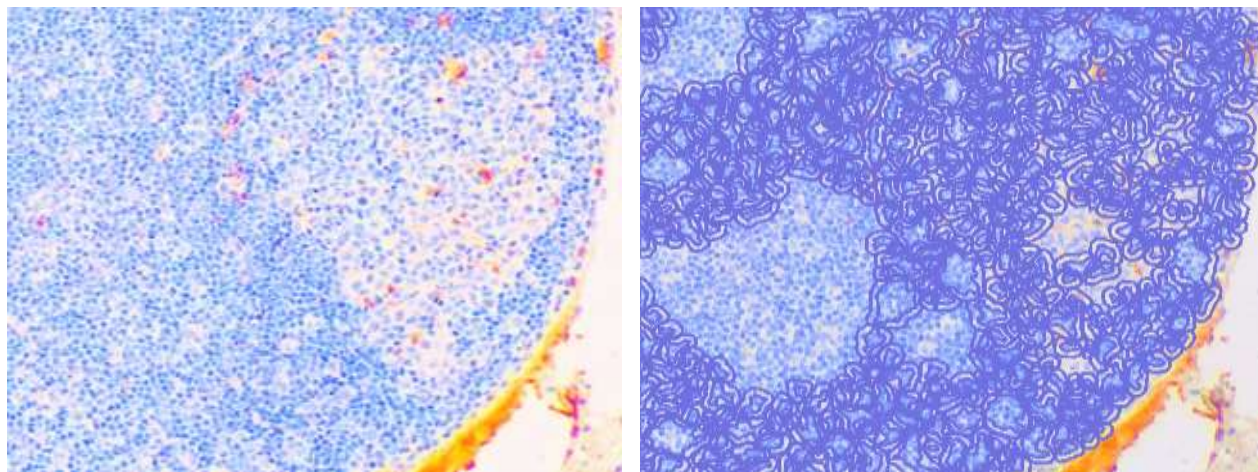
Tadqiqot natijalari: Immunogistokimyoviy natijalarga asosan, 2 va 4 oylik nazorat guruhi kalamushlarida CD-4 ekspressiyasi 10,09% va 14,84% ni tashkil etgan; kimyoterapiya qabul qilgan tajriba guruhi hayvonlarida esa ekspressiyasiylanishi susayib 0,19% va 1,05% ga yetgan – bu T-helper hujayralar ko'p miqdorda yetilayotganini ko'rsatadi. Biokorreksiya sifatida qo'llanilgan oq karrak o'simligi ekstrakti qabul qilgan guruhda CD-4 ekspressiyasi 2,17% va 2,14% gacha oshib, bu o'zgarish immunologik muvozanatni tiklanayotganligidan dalolat beradi. 2 oylik kalamushlar yosh bo'lgani uchun regeneratsiya qobiliyati yuqori bo'lib, bu biokorreksiya samaradorligini oshganligidan dalolat beradi (7-rasm).



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	505
Pozitiv hujayralar	1
Negativ hujayralar	504
Pozitiv ekspressiya	0.19%
Umumiy maydon	131250 px ²

7-rasm. Tajriba guruhidagi 2 oylik oq zotsiz kalamushlar timus to‘qimasidagi immunogistokimyoviy CD-4 markerining ekspressiyalanish ko‘rsatkichlari.
Bo‘yoq: Dab xromogen. Ok. 10 × Ob. 40. QuPath-0.4.0.ink. dasturida skaner qilingan va ekspressiyalanish darajasi aniqlangan. Ekspressiyalangan hujayralar qizil rangda.

Olib borilgan tajribalardan olingan natijalar asosida tajribaviy kimyoterapiya guruhidagi oq zotsiz kalamushlar timus to‘qimasidagi immunogistokimyoviy CD-138 markerining ekspressiyalanish ko‘rsatkichlari 2 oylikda 0,19%. 4 oylikda CD-138 da 1,25% tashkil qildi. Bundan shuni xulosa qilish mumkinki kimyoterapiyaning natijasida immun jarayon shiddat bilan pasayishi kuzatilgan (8-rasm).



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	452
Pozitiv hujayralar	5
Negativ hujayralar	407
Pozitiv ekspressiya	1.35%
Umumiy maydon	118241 px ²

8-rasm. Tajriba guruhidagi 4 oylik oq zotsiz kalamushlar timus to‘qimasidagi immunogistokimyoviy CD-138 markerining ekspressiyalanish ko‘rsatkichlari.
Bo‘yoq: Dab xromogen. Ok. 10 × Ob. 40. QuPath-0.4.0.ink. dasturida skaner qilingan va ekspressiyalanish darajasi aniqlangan. Ekspressiyalangan hujayralar qizil rangda.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, 2 va 4 oylik nazorat guruhi kalamushlarida CD-138 ekspressiyasi mos ravishda 6,77% va 29,42% ni tashkil etdi. Kimyoterapiya qabul qilgan tajriba guruhi hayvonlarida ushbu ko'rsatkich keskin pasayib, 1,25% va 1,35% darajasida qayd etildi. Oq karrak o'simligi ekstrakti bilan korreksiya qilingan guruhda esa CD-138 ekspressiyasi 1,5% dan 11,25% gacha ortgani kuzatildi. Mazkur o'zgarishlar plazmatik hujayralar faolligining qisman tiklanishi, gumoral immun javob komponentlarining reaktivlashuvi hamda immun tizimning funksional holati yaxshilanayotganini ko'rsatadi.

XULOSA

1. Tadqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, me'yoriy guruh kalamushlar timusining morfometrik ko'rsatkichlari yoshga bog'liq holda notekis o'zgarib bordi. Yangi tug'ilgan kalamushlarga nisbatan 2-4 oylik oq zotsiz kalamushlarda timus kapsulasining qalinligi 1,4 martaga, trabekulalar qalinligi 1,7 martaga, trabekulalar uzunligi 1,6 martaga, mag'iz qavatdagi timositlar va limfositlar 1,3 martaga, suyak ko'migida esa miyeloid qator hujayralar soni 1,3 martaga, limfoid hujayralar soni 0,73 martaga, megakariositlar soni 1,9 martaga va miyeloid/eritroid indeksi 1,6 martaga o'sganligi aniqlandi.

2. Kimyoterapiya ta'sirida 2 oylik kalamushlarda timus kapsulasi qalinligi 38,28% ga, trabekulalar qalinligi 9,15% ga va uzunligi 20,29% ga kamaydi, trabekulyar arteriola va venulalar devori mos ravishda 28,29% va 74,79% ga ingichkalashdi. Mag'iz qavatdagi timositlar 57,70% ga, limfositlar 65,53% ga kamaydi. Suyak ko'migida miyeloid hujayralar 41,81% ga, eritroid hujayralar 72,05% ga, limfoid hujayralar 73,37% ga hamda megakariositlar 107,88% ga kamayib, miyeloid/eritroid indeksi 18,06% ga oshdi. 4 oylik kalamushlarda ham shunga o'xshash involyutiv o'zgarishlar kuzatilib, kimyoterapiyaning immun va gemopoez tizimlariga supressiv ta'siri tasdiqlandi.

3. Kimyoterapiya fonida oq karrak o'simligi ekstrakti qo'llanilganda timus va suyak ko'migida reparativ jarayonlar faollashdi. Kimyoterapiya guruhiga nisbatan timus kapsulasi va trabekulalar ko'rsatkichlari 2 oylik kalamushlarda o'rtacha 1,3 martaga, 4 oyliklarda 1,2 martaga oshdi. Mag'iz qavatdagi timositlar va limfositlar soni, shuningdek suyak ko'migida miyeloid, eritroid, limfoid hujayralar hamda megakariositlar miqdori mos ravishda 1,5 va 1,3 martaga ortdi, miyeloid/eritroid indeksi esa 1,1 martaga kamaydi. Olingan natijalar gemopoez va immunogenez jarayonlarining qisman tiklanish tendensiyasini ko'rsatdi.

4. Immunogistokimyoviy tadqiqotlarda kimyoterapiya qabul qilgan kalamushlarda timus to'qimasida CD-4 marker ekspressiyasi 2 oyliklarda 0,19% va 4 oyliklarda 1,05% ni, CD-138 marker ekspressiyasi esa mos ravishda 1,25% va 1,35% ni tashkil etdi. Oq karrak o'simligi ekstrakti qo'llanilgandan so'ng CD-4 ekspressiyasi 2 oyliklarda 2,17% ga va 4 oyliklarda 2,14% ga, CD-138 esa 2,7% va 1,5% gacha oshganligi qayd etildi. Ushbu ko'rsatkichlar kimyoterapiya ta'sirida kalamushlar timusida CD-4 va CD-138 pozitiv hujayralar ulushining pasayishi, oq karrak o'simligi ekstrakti bilan biokorreksiya so'ng ushbu ko'rsatkichlarning ortish tendensiyasini ko'rsatdi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

РАСУЛОВА НАФИСА РАШИДОВНА

**ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА И КОСТНОГО
МОЗГА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ИХ
БИОКОРРЕКЦИЯ**

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)
по медицинским наукам

Бухара – 2026.

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2025.2.PhD/Tib5775.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

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

Научный руководитель:

Темирова Назокат Рустамовна
доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

Официальные оппоненты:

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
доктор медицинских наук (DSc), профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится 21 июля 2026 года в 11³⁰ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 при Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (Адрес: 200126, г. Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел.: (+998-95) 911-00-50. e-mail: info@bsmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 200126, г. Бухара, ул. Гиждуван, дом 23., Тел.: (+998-95) 911-00-50).

Автореферат диссертации разослан 9 июля 2026 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от 9 июля 2026 года).



Ш.Ж. Тешаев

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

Н.К. Дустова

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

М.Р. Мирзоева

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году число больных раком составило около 20 миллионов человек, а смертность от онкологических заболеваний в том же году достигла почти 9,7 миллиона¹. Прогнозируется, что к 2050 году число онкологических больных увеличится на 77%, то есть достигнет 35 миллионов.

Во всём мире химиотерапия при онкологических заболеваниях является высокотехнологичным современным методом противоопухолевого лечения, основанным на введении в организм человека противоопухолевых химических препаратов. Основной целью химиотерапии является полное уничтожение опухолевых клеток под воздействием цитостатических средств. В последние десятилетия в медицине наблюдается рост заболеваемости онкологическими заболеваниями, что требует разработки новых препаратов и методов воздействия на опухолевые клетки, а также совершенствования схем химиотерапии. Вместе с достигнутыми успехами «...в лечении опухолей серьёзной проблемой остаётся высокая токсичность применяемых методов лечения...»².

В Республике Узбекистан в целях развития сферы здравоохранения, в частности повышения эффективности химиотерапии при онкологических заболеваниях, реализуется комплекс мероприятий, направленных на снижение и профилактику осложнений, связанных с морфофункциональными нарушениями иммунной системы, прежде всего тимуса и костного мозга, возникающих вследствие применения различных цитостатических препаратов, а также на совершенствование методов химиотерапии. В этой связи, в соответствии с семьёй приоритетными направлениями Стратегии развития Новый Узбекистан на 2022–2026 годы, в целях вывода уровня оказания медицинской помощи населению на качественно новый этап предусмотрено «...принятие необходимых мер по созданию более благоприятных условий для пользования качественными медицинскими услугами за счёт организации первичной медико-санитарной помощи на уровне махаллей...»³. Исходя из поставленных задач, оценка морфологических и цитоморфометрических изменений клеточных и структурных компонентов тимуса и костного мозга при применении химиотерапии у онкологических больных, разработка профилактических мер и совершенствование лечебных мероприятий позволяют снизить показатели инвалидности, обусловленные осложнениями химиотерапии.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», постановлении от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи населению Республики Узбекистан», а также

¹<https://news.un.org/ru/story/2024/02/1449057>

² Шанина Е. В., Брёкер Ф., Лысов Н. А., Шанин В. Ю., Пономарева Ю. В., Супильников А. А. Индуцированные химиотерапией широкореактивные аутоантитела в лечении злокачественных новообразований. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2023. №3. С.104-109.

³ Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

постановлении от 21 мая 2024 года № ПП-183 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания медицинской помощи детям с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями», и других нормативно-правовых актах, регулирующих данную сферу.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы

При введении химиотерапевтических препаратов в организм они воздействуют не только на опухолевые клетки, но и на быстро пролиферирующие нормальные клетки, вызывая глубокие изменения в иммунной системе и процессах гемопоэза. В частности, вследствие цитотоксического действия подавляется клеточная пролиферация, активируются процессы апоптоза, а также усиливается продукция факторов оксидативного стресса и медиаторов воспаления. Это приводит к нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов, снижению иммунного ответа и развитию иммунодепрессивного состояния в организме. Кроме того, химиотерапия, активируя STAT-3 и другие сигнальные пути, изменяет устойчивость клеток к апоптозу и нарушает процессы регенерации в тканях (Principe DR, et al., 2022; Sharma A. et al., 2024).

В Узбекистане также проведён ряд научных исследований, посвящённых морфологическим особенностям тимуса и костного мозга, а также изменениям, возникающим в различных патологических и экспериментальных условиях. В частности, Тилляшайхов М.Н. и Камишев С.В. (2018) изучали изменения клеточного иммунитета при раке шейки матки, Азимова С.В. и Хасанов Б.Б. (2021) исследовали изменения в тимусе новорождённых крыс при токсическом гепатите в постнатальном онтогенезе, Асадова Н.Х. (2024) изучала морфометрические изменения тимуса на фоне биостимулятора при хроническом воздействии лучевой терапии.

В Российской Федерации и странах СНГ также проведён ряд исследований Моталкина М. и соавторы (2016) изучали цитоморфологические особенности клеток костного мозга в экспериментальных условиях, Волков В.П. (2018) исследовал морфологические изменения тимуса, Ковина М.В. и соавторы (2019) рассматривали регенеративные свойства клеток костного мозга, Долгополов И.С. и Руков М.Я. (2024) изучали патологию тимуса и её диагностические особенности, Шеликова Л. и соавторы (2026) исследовали процессы гемопоэза и иммунного восстановления после трансплантации.

Зарубежными учёными широко изучены морфологические и функциональные особенности тимуса и костного мозга, а также их изменения при различных патологических состояниях. В частности, исследованы возрастная инволюция тимуса и его иммунная функция (Savino W. et al., 2016; Gruver A.L. et al., 2017), гемопоэтическая активность костного мозга и его ответ на цитотоксические воздействия (Kuter D.J., 2018; Lichtman M.A., 2017).

В последние годы возрастает интерес к методам биокоррекции на основе природных биологически активных веществ. В частности, наличие в составе растения татарник колючий флавоноидов, фенольных соединений и других биологически активных веществ свидетельствует о его выраженных

антиоксидантных и противовоспалительных свойствах. Эти соединения обладают способностью снижать уровень окислительного стресса на клеточном уровне, стабилизировать клеточные мембраны и активировать процессы регенерации (Efferth T., 2017; Salehi B. et al., 2019). Тем не менее, цитоморфологическое и иммуногистохимическое влияние экстракта данного растения на тимус и костный мозг, повреждённые в условиях химиотерапии, изучено недостаточно.

На основании приведённых выше данных следует отметить, что, несмотря на определённую степень изученности морфологических изменений в тимусе и костном мозге под воздействием химиотерапии, комплексное, сравнительное и взаимосвязанное исследование их цитоморфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик как двух центральных органов иммунной системы проводится недостаточно. В частности, в условиях химиотерапии недостаточно изучены их регенераторные возможности и пути биокоррекции, а также не в полной мере раскрыты точные механизмы клеточных изменений. Кроме того, отсутствие чётко разработанных практических и теоретических рекомендаций в данном направлении определяет актуальность научной проблемы, подлежащей решению в рамках настоящего диссертационного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2024.PhD.192) в рамках темы: «Разработка новых подходов к раннему выявлению, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье населения Бухарского региона после перенесённой COVID-19 инфекции (2022–2026 гг.)».

Целью исследования является выявление морфологических, цитоморфометрических и иммуногистохимических изменений в тимусе и костном мозге после экспериментальной химиотерапии, а также оценка эффективности биокоррекции с применением экстракта растения татарника.

Задачи исследования:

изучение морфологических и цитоморфометрических параметров тимуса и костного мозга у новорожденных, 2-и 4-месячных белых беспородных крыс

определение морфологических показателей компонентов тканей тимуса и костного мозга белых беспородных крыс после химиотерапии;

изучение морфологических и цитоморфометрических особенностей тимуса и костного мозга у белых беспородных крыс после биокоррекции экстрактом растения татарника после экспериментальной химиотерапии;

сравнение и оценка иммуногистохимических показателей тимуса у белых беспородных крыс с контрольной группы и после экспериментальной химиотерапии и коррекции.

Объектом исследования явилось 203 белых беспородных крыс новорожденного, 2-х и 4-х месячного возраста.

Предметом исследования являлись гистологические и цитологические материалы тимуса и костного мозга лабораторных животных.

Методы исследования. Для проведения настоящего исследования и достижения поставленной цели использовались экспериментальные, морфологические, цитоморфометрические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено разрежение коркового слоя паренхимы тимуса в периоде после экспериментальной химиотерапии, уменьшение количества тимоцитов, признаки пикноза и кариорексиса в некоторых клетках, относительное усиление стромального компонента и расширение медуллярной зоны, а также дистрофические изменения в структуре телец Гассалья и признаки дезорганизации лимфоидной ткани;

впервые морфометрически доказаны супрессивные и диспластические изменения гемопоэза в костном мозге в результате воздействия химиотерапии путем дисбаланса клеточного состава миелоидного, эритроидного и лимфоидного рядов, изменения количества и активности мегакариоцитов, а также нарушения индекса М/Е;

впервые отмечено частичное восстановление структуры кортикальной и медуллярной зон в тимусе при применении экстракта белой чемерицы, нормализация толщины капсул и трабекул, увеличение плотности тимоцитов, а также восстановление баланса миелоидного и эритроидного рядов в костном мозге и приближение индекса М/Е к физиологическим показателям;

впервые выявлены возрастные особенности экспрессии маркеров CD-4 и CD-138 в ткани тимуса после химиотерапии, показано относительно высокое количество CD-4-позитивных клеток и низкий уровень экспрессии CD-138 в юношеском возрасте

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

результаты исследования микроскопического строения тимуса и его структурных изменений под воздействием экспериментальной химиотерапии позволили раскрыть сложные патогенетические механизмы патологических процессов, развивающихся в данном органе;

изучение цитоморфологических изменений костного мозга, возникающих в результате экспериментальной химиотерапии, позволило выявить механизмы их формирования;

установлено, что воздействие химиотерапии на морфометрические показатели тимуса и костного мозга у экспериментальных животных представляет значительную степень опасности для организма;

на основании результатов изучения морфологии тимуса и костного мозга после применения экстракта растения татарник колючий в постхимиотерапевтическом периоде разработаны критерии оценки токсических веществ и степени их воздействия на организм у белых беспородных крыс.

Достоверность результатов исследования обеспечивается применением современных, взаимодополняющих экспериментальных, морфологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования, использованием достаточного количества лабораторных животных, теоретическим и практическим подтверждением полученных данных, их сопоставимостью с результатами зарубежных и отечественных исследователей, обоснованностью выводов, а также подтверждением со стороны уполномоченных организаций.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные о морфологическом строении тимуса и костного мозга, а также выявленные структурные изменения позволили раскрыть сложные механизмы

процессов, развивающихся в данных органах после химиотерапии. Это, в свою очередь, создало возможности для выявления негативных изменений, протекающих в организме. Изучение морфологии тимуса и его структурных перестроек позволило по-новому подойти к пониманию сложных механизмов патологических процессов, возникающих во внутренних органах вследствие нарушения функций органов, находящихся в тесной функциональной зависимости от тимуса.

Практическая значимость исследования определяется созданием экспериментальной основы для разработки доказательных методов раннего выявления и профилактики возможных патологических состояний. Результаты работы способствовали раскрытию таких важных задач, как необходимость и эффективность морфометрического изучения скрытых патоморфологических нарушений в клеточных структурах при дисфункции тимуса и костного мозга, а также повышению результативности диагностики и оценки патологических изменений в данных органах.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по внедрению научной новизны на тему "Цитоморфологические изменения тимуса и костного мозга после экспериментальной химиотерапии, их биокоррекция" в другие учреждения здравоохранения:

первая научная новизна: предложения, касающиеся впервые выявленных в постэкспериментальный химиотерапевтический период изменений в паренхиме тимуса – таких как разрежение кортикального слоя, уменьшение количества тимоцитов, признаки пикноза и кариорексиса в отдельных клетках, относительное усиление стромального компонента, расширение медуллярной области, а также дистрофические изменения в структуре телец Гассаля и признаки дезорганизации лимфоидной ткани – были включены в содержание методической рекомендации «Способ определения морфологических изменений в вилочковой железе под воздействием экспериментальной химиотерапии». Данная рекомендация была утверждена экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино № 25-м/126 от 5 мая 2025 года. Это предложение было внедрено в практику приказами Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 45 от 9 июня 2025 года и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 55 от 27 июня 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 04/05 от 5 марта 2026 года). *Социальная эффективность:* сравнительная характеристика патологических процессов в эпителиальных клетках и тканях тимуса после экспериментальной химиотерапии позволила усовершенствовать разработку профилактических и лечебных мер по предотвращению развития тяжелых осложнений. *Экономическая эффективность:* ранний учет патологического состояния, развивающегося вследствие морфологических и морфометрических изменений в клеточных структурах вилочковой железы после экспериментальной химиотерапии, повышает эффективность лечения. В результате это позволило сэкономить бюджетные средства, расходуемые на пациентов, в размере 980 000 сумов и достичь экономической эффективности. *Выводы:* раннее выявление патологических

изменений в тимусе способствовало предотвращению тяжелых осложнений, повышению эффективности лечения и позволило сэкономить бюджетные средства.

вторая научная новизна: предложения по морфометрическому доказательству супрессивных и диспластических изменений гемопоэза, вызванных воздействием химиотерапии (проявляющихся в виде дисбаланса клеточного состава миелоидного, эритроидного и лимфоидного рядов в костном мозге, изменения количества и активности мегакариоцитов, а также нарушения миело-эритроидного индекса), были впервые включены в содержание методических рекомендаций «Способ определения морфологических изменений в вилочковой железе под воздействием экспериментальной химиотерапии» утвержденных экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино № 25-м/126 от 5 мая 2025 года. Данное предложение было внедрено в практику приказами Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от № 45 от 9 июня 2025 года, а также Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 55 от 27 июня 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 04/05 от 5 марта 2026 года). *Социальная эффективность:* сравнительная характеристика патологических процессов в эпителиальных клетках и тканях тимуса после экспериментальной химиотерапии позволила усовершенствовать разработку профилактических и лечебных мероприятий для предотвращения развития тяжелых осложнений. *Экономическая эффективность:* ранний учет патологического состояния, развивающегося вследствие морфологических и морфометрических изменений в клеточных структурах тимуса после экспериментальной химиотерапии, повышает эффективность лечения. В результате это позволило сэкономить бюджетные средства, расходуемые на пациентов, в размере 980 000 сумов и достичь экономической эффективности. *Выводы:* своевременная оценка гемопоэтических нарушений в костном мозге способствовала совершенствованию профилактических и терапевтических мер и помогла снизить затраты на лечение.

третья научная новизна: предложения, касающиеся впервые зарегистрированного при применении экстракта белого кукольника частичного восстановления структуры кортикальной и медуллярной зон тимуса, нормализации толщины капсулы и трабекул, увеличения плотности тимоцитов, а также восстановления баланса миелоидного и эритроидного рядов в костном мозге и приближения индекса М/Э к физиологическим показателям, были включены в содержание методической рекомендации «Способ определения морфологических изменений в вилочковой железе под воздействием экспериментальной химиотерапии». Данная рекомендация утверждена экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино № 25-м/126 от 5 мая 2025 года. Это предложение было внедрено в практику приказами Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 45 от 9 июня 2025 года и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 55 от 27 июня 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 04/05 от 5 марта 2026 года). *Социальная эффективность:*

сравнительная характеристика патологических процессов в эпителиальных клетках и тканях вилочковой железы после экспериментальной химиотерапии позволила усовершенствовать разработку профилактических и лечебных мероприятий по предотвращению развития тяжелых осложнений. *Экономическая эффективность*: своевременный учёт патологического состояния, развивающегося вследствие морфологических и морфометрических изменений в клеточных структурах вилочковой железы после экспериментальной химиотерапии, повышает эффективность лечения. В результате это позволило сэкономить бюджетные средства, расходуемые на пациентов, в размере 980 000 сумов и достичь экономической эффективности. *Выводы*: Восстановительный эффект экстракта белого кукольника обеспечил экономическую экономию за счет уменьшения патологических осложнений и повышения эффективности реабилитации пациентов.

четвертая научная новизна: впервые были выявлены возрастные особенности экспрессии маркеров CD-4 и CD-138 в ткани тимуса после воздействия химиотерапии. Предложения о том, что в ювенильном возрасте количество CD-4 позитивных клеток относительно высоко, а уровень экспрессии CD-138 низок, были включены в содержание методических рекомендаций "Способ определения морфологических изменений в вилочковой железе под воздействием экспериментальной химиотерапии." Данные рекомендации утверждены экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино 25-м/126 от 5 мая 2025 года. Это предложение было внедрено в практику приказами Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 45 от 9 июня 2025 года и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии № 55 от 27 июня 2025 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 04/05 от 5 марта 2026 года). *Социальная эффективность*: сравнительная характеристика патологических процессов в эпителиальных клетках и тканях тимуса после экспериментальной химиотерапии позволила усовершенствовать разработку профилактических и лечебных мероприятий для предотвращения развития тяжелых осложнений. *Экономическая эффективность*: раннее выявление патологического состояния, развивающегося вследствие морфологических и морфометрических изменений в клеточных структурах тимуса после экспериментальной химиотерапии, повышает эффективность лечения. В результате это позволило сэкономить бюджетные средства, расходуемые на пациентов, в размере 980 000 сумов, чем и была достигнута экономическая эффективность. *Выводы*: определение возрастных особенностей иммуногистохимических маркеров позволило применять эффективные лечебные меры на основе индивидуального подхода и сократить медицинские расходы.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 научных мероприятиях, в том числе на 1 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 9 научных работ, из них 3 статей – в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов диссертаций, в том числе в 1 статья в зарубежном и 2 статей в республиканских журналах.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объём диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведённого исследования, определены цель и задачи исследования, объект и предмет, а также показано соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных данных, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Новый подход к оценке морфологических и иммуногистохимических показателей структурных компонентов тимуса и костного мозга после химиотерапии и эффективности их биокоррекции с использованием растения белый хорхаунд (обзор литературы)»** представлены современные представления о значении и осложнениях химиотерапии, нормальные морфологические особенности тимуса в постнатальном онтогенезе, научные взгляды на нормальные цитоморфометрические и иммуногистохимические показатели структурных компонентов костного мозга, а также современные данные об эффективности применения лекарственных растений в онкологии.

В диссертации во второй главе **«Материалы и методы исследования»** подробно изложены материалы и методы исследования. Исследование проведено на 203 новорождённых, 2- и 4-месячных белых беспородных крысах в условиях стандартного вивария. В начале эксперимента все крысы находились на карантине в течение одной недели, после исключения соматических или инфекционных заболеваний, животные переводились на обычный режим вивария с трёхразовым кормлением в день.

I группа – новорождённые, 2- и 4-месячные контрольные животные (n=73); II группа – крысы с экспериментальным раком кожи, получавшие химиотерапию (n=68); III группа – крысы, получавшие химиотерапию и биокоррекцию (n=62).

Для индукции экспериментального рака кожи у крыс использовали химический канцероген 7,12-диметилбенз(а)антрацен (DMBA) (Iversen, O.H. 1973). В эксперименте DMBA применяли в виде 0,5% рабочего раствора. Перед созданием модели у животных в поясничной области аккуратно выбривали шерсть, при этом следили за отсутствием механического повреждения кожи. После этого на подготовленную поверхность кожи равномерно наносили 0,2-0,5 мл 0,5% раствора DMBA с помощью стерильного ватного тампона. DMBA наносили 2-3 раза в неделю. После каждой процедуры животных содержали в отдельных клетках в течение 5-10 минут для предотвращения слизывания препарата.

Повторное применение DMBA приводило к усилению пролиферации эпидермиса, нарушению процессов кератинизации и появлению морфологических признаков опухолевого процесса. После подтверждения указанных изменений у

крыс II и III групп проводился курс химиотерапии. В качестве химиотерапевтического препарата использовали паклитаксел. При определении рабочей дозы учитывали массу тела животных, физиологические показатели и требования к безопасной химиотерапевтической нагрузке. В результате доза была установлена на уровне 0,2 мг/кг и рассчитывалась индивидуально для каждого животного в зависимости от фактической массы тела. Препарат вводили внутривенно, что обеспечивало его системное распределение, быстрое поступление к опухолевым очагам и стабильный цитотоксический эффект.

В III группе животных в постхимиотерапевтическом периоде для биокоррекции применяли экстракт растения татарник колючий (*Onopordum acaanthium*). Использование экстракта объяснялось его антиоксидантными, иммуномодулирующими, гепатопротекторными и противовоспалительными свойствами (Karomatov I.D. и соавт., 2017). Применение данного фитопрепарата было направлено на снижение дегенеративных изменений в тканях и коррекцию иммунного дисбаланса, вызванного химиотерапией. Выбор жидкой формы экстракта обоснован его высокой биодоступностью, удобством дозирования и быстрым всасыванием.

Все биологические объекты исследовали с помощью триокулярного микроскопа модели HL-19 с программным обеспечением (производство Китай). Морфометрические параметры измеряли с использованием окуляр-микрометрической винтовки, линейки объекта MOV-1,15x, сетки окуляра и стандартной площади среза (0,074 мм²). Морфометрический анализ выполнялся с использованием программы QuPath-0.4.0. В тимусе изучали следующие показатели: толщина капсулы (в области ворот, переднего и заднего отделов, мкм), толщина трабекул (в субкапсулярной и центральной зонах, мкм), длина трабекул (мкм), толщина артериол и венул трабекул (в проксимальных, дистальных и кортикальных трабекулах, мкм), количество тимоцитов и лимфоцитов в корковом и мозговом веществе (в пределах 1 мм²), в костном мозге оценивали миелоидный, эритроидный и лимфоидный ряд клеток, а также мегакариоциты (в 1 мм³), дополнительно рассчитывали миелоидно-эритроидный индекс.

С целью оценки морфологических изменений в тимусе и костном мозге после химиотерапии, а также эффективности их биокоррекции, экспериментальные животные через 21 сутки, утром натощак, под эфирным наркозом подвергались эвтаназии методом декапитации.

После вскрытия грудной клетки ткань тимуса была изъята из соответствующих участков, а костный мозг – из трубчатых костей задней конечности крысы. Ткани тимуса и костного мозга фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. После соответствующей обработки материал помещался в парафиновые блоки, а после пропитки керамическим воском готовились срезы толщиной 3-5 мкм.

В исследовании общая морфологическая структура ткани тимуса изучалась с помощью методов гематоксилин-эозин и Ван Гизон, а костный мозг – с использованием Азур-эозина.

Метод гематоксилин-эозин является двухступенчатым: гематоксилин окрашивает ядра клеток в сине-чёрный цвет, а эозин – цитоплазму в розовый цвет.

Метод Ван Гизон применялся для изучения соединительнотканых элементов и структуры коллагеновых волокон в тимусе и костном мозге. В этом методе используется смесь кислотного фуксина и пикриновой кислоты: кислотный фуксин

окрашивает коллагеновые волокна в ярко-красный цвет, а пикриновая кислота – остальные ткани в желтый цвет.

Железный гематоксилин Вейгерта используется для визуализации ядер, особенно гранулярных клеток костного мозга, а также для идентификации миелоидных и эритроидных элементов.

Метод азур-эозин обеспечивает более четкую визуализацию гранулярных клеток, миелоидных и эритроидных элементов костного мозга по сравнению с Гематоксилином-эозином, а также позволяет лучше различать цитоплазму и ядро за счет контраста окраски.

Иммуногистохимические исследования проводились на базе патоморфологической лаборатории «Ipsium Pathology» (г.Ташкент) в сотрудничестве со специалистами лаборатории. В исследовании использовались маркеры CD-4 и CD-138. С помощью маркера CD-4 изучали Т-лимфоциты (T-helper), являющиеся одной из ключевых клеток иммунной системы и экспрессирующие поверхностные гликопротеины. Маркер CD-138 применяли для выявления трансмембранного гликопротеина на поверхности клеток организма, преимущественно плазматических клеток, которые являются антителопродуцирующими клетками иммунной системы. Оценка иммуногистохимических результатов проводилась с использованием программы QuPath 0.4.0. Морфометрический анализ выполнялся в 5 полях зрения при увеличении 200-400 раз. Количество положительно экспрессирующих клеток рассчитывали в процентах относительно общего числа клеток в исследуемой области. Уровень экспрессии оценивали следующим образом: при значении до 20% – низкий уровень экспрессии, при 20-60% – средний уровень, при более 60% – высокий уровень экспрессии.

Математическая обработка полученных морфологических данных проводилась с использованием пакета Microsoft Office «Excel 7.0». Дополнительно с помощью программы STTGRAPH 5.1 рассчитывались среднее квадратичное отклонение и репрезентативные ошибки.

Третья глава диссертации под названием **«Собственные результаты исследования морфологии тимуса и костного мозга в контрольной группе, у животных, получавших химиотерапию, и после коррекции»** посвящена анализу результатов, полученных в ходе исследования, и состоит из трёх подразделов.

В первом разделе данной главы под названием **«Морфологические особенности тимуса и костного мозга у белых беспородных крыс контрольной группы»** для проведения морфологических исследований были изучены ряд морфологических параметров ткани тимуса у новорождённых, а также у 2- и 4-месячных белых беспородных крыс контрольной группы.

Сравнительный анализ морфометрических показателей тимуса у новорождённых, 2- и 4-месячных крыс контрольной группы показал, что с увеличением возраста в органе последовательно происходят процессы морфологического созревания.

У новорождённых крыс контрольной группы капсула тимуса была относительно тонкой и составляла в области ворот $7,1 \pm 0,26$ мкм, в переднем отделе – $5,9 \pm 0,29$ мкм, а в заднем отделе – $7,1 \pm 0,31$ мкм.

У 2-месячных крыс данные показатели увеличивались соответственно до $8,67 \pm 0,22$ мкм, $6,77 \pm 0,22$ мкм и $8,22 \pm 0,22$ мкм, что свидетельствовало об

уплотнении капсулярной структуры. В контрольной группе 4-месячных животных толщина капсулы значительно возрастала, достигая $12,53 \pm 0,22$ мкм в области ворот, $9,67 \pm 0,22$ мкм – в переднем отделе и $11,03 \pm 0,22$ мкм – в заднем отделе, что отражало возрастное укрепление стромы тимуса.

Толщина трабекул тимуса также увеличивалась с возрастом. У новорождённых животных она составляла $5,6 \pm 0,19$ мкм в субкапсулярной зоне и $7,6 \pm 0,21$ мкм в центральной части, тогда как у 2-месячных крыс данные показатели возрастали соответственно до $6,22 \pm 0,21$ мкм и $8,90 \pm 0,22$ мкм (рис. 1). У 4-месячных крыс отмечалось выраженное увеличение толщины трабекул – до $10,23 \pm 0,22$ мкм в субкапсулярной зоне и $13,41 \pm 0,22$ мкм в центральной части. Одновременно длина трабекул возрастала с $118,1 \pm 0,23$ мкм до $126,22 \pm 2,16$ мкм, а затем до $210,31 \pm 2,16$ мкм, что свидетельствовало об активном развитии стромального каркаса тимуса.

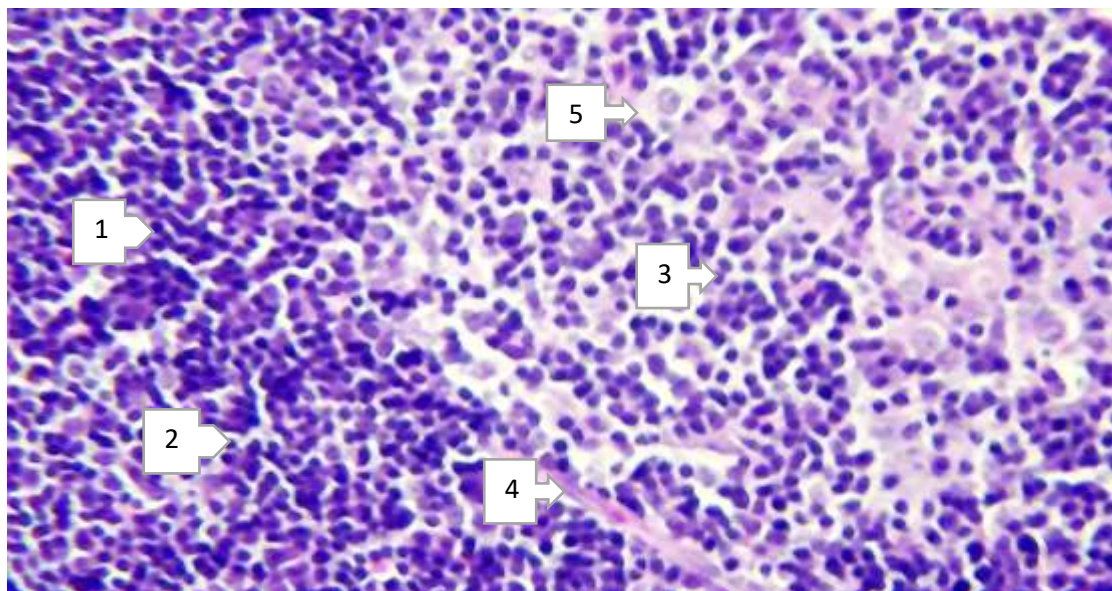


Рисунок 1. Микроскопическая картина тимуса 2-месячной белой беспородной крысы контрольной группы. Окраска: Гематоксин и эозин. Ок. $10 \times$ Об. 10.
1-капсула тимуса; 2-тимоциты коркового вещества долек; 3-тимоциты мозгового вещества долек; 4-кровеносные сосуды в междольковых перегородках; 5-тельца Гассалья.

Анализ сосудистых компонентов показал, что толщина стенки трабекулярных артериол увеличивается с возрастом. Толщина проксимальных и дистальных артериол у новорождённых составляла $2,3 \pm 0,06$ мкм, у 2-месячных – $2,61 \pm 0,05$ мкм, а у 4-месячных достигала – $3,64 \pm 0,05$ мкм. В артериолах кортикальных трабекул наблюдалась аналогичная тенденция: показатели увеличивались с $1,9 \pm 0,04$ мкм до $2,14 \pm 0,05$ мкм и $3,15 \pm 0,05$ мкм. Толщина венул изменялась относительно медленно: в кортикальных трабекулах она возросла с $1,1 \pm 0,04$ мкм до $1,16 \pm 0,05$ мкм и $1,64 \pm 0,05$ мкм, тогда как в проксимальных и дистальных венулах существенных различий не наблюдалось ($1,62 \pm 0,044$ мкм; $1,82 \pm 0,05$ мкм; $1,63 \pm 0,06$ мкм).

Анализ паренхиматозных компонентов выявил функциональную перестройку тимуса. У новорождённых основная масса тимоцитов располагалась в кортикальном слое (75-85%), у 2-месячных – снижалась до 65-75%, а у 4-месячных достигала 55-60%. Напротив, доля тимоцитов в медуллярном слое увеличивалась с 15-25% до 30-35% и 40-45% с возрастом.

Количество лимфоцитов также демонстрировало тенденцию к перераспределению по слоям. В кортикальном слое у новорождённых количество лимфоцитов составляло 300-350 клеток, у 2-месячных – 250-300, у 4-месячных – 200-230. В медуллярном слое, напротив, наблюдался рост: с 90-120 до 120-150 и 160-180 клеток (табл. 1).

Таблица-1.

Сравнительная характеристика морфометрических показателей тимуса белых беспородных крыс контрольной группы в возрасте новорождённых, 2 и 4 месяцев (мкм)

Показатели Группы		новорождённые крысы контрольной группы	крысы контрольной группы в возрасте 2 месяцев	крысы контрольной группы в возрасте 4 месяцев
толщина капсулы тимуса	В области ворот (мкм)	7,13±0,26	8,67±0,22*	12,5±0,22*
	В передней части (мкм)	5,92±0,29	6,77±0,22*	9,67±0,22*
	В задней части (мкм)	7,14±0,31	7,60±0,22*	10,63±0,22*
толщина трабекул тимуса	В субкапсулярной области (мкм)	5,63±0,19	5,67±0,22*	9,53±0,22*
	В центральной части (мкм)	7,62±0,19	8,47±0,22*	12,44±0,22*
длина трабекула тимуса		118,1±0,23	126,22±2,16	205,63±2,16
тимоциты	в корковом веществе	50,04±0,19	66,50±0,54	56,91±0,54
	в мозговом веществе	28,13±0,19	33,50±0,54	43,09±0,54
лимфоциты	в корковом веществе	154,3±0,31	265,33±5,40	210,01±3,24
	в мозговом веществе	94,12±0,19	128,33±3,24	165,31±2,16

* Примечание: $p < 0,05$ – уровень достоверности по сравнению с предыдущей группой.

В качестве общего вывода можно отметить, что в период от новорождённого возраста до 4 месяцев основные морфометрические показатели тимуса увеличиваются в среднем в 1,3-1,6 раза, при этом наблюдается утолщение стенок сосудов и расширение их внутреннего диаметра. Однако в корковом (cortical) веществе отмечается снижение количества лимфоцитов, тогда как в мозговом веществе их число увеличивается, что свидетельствует об усилении процессов дифференцировки и структурной перестройки внутренней организации тимуса в процессе постнатального развития.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у беспородных белых крыс с возрастом происходят значительные изменения клеточного состава костного мозга. В 2-месячном возрасте костный мозг характеризовался активной клеточной структурой с пропорциональным развитием миелоидного и эритроидного рядов.

К 4 месяцам отмечалась частичная диспропорция клеточных элементов и усиление признаков функционального созревания (рис. 2).

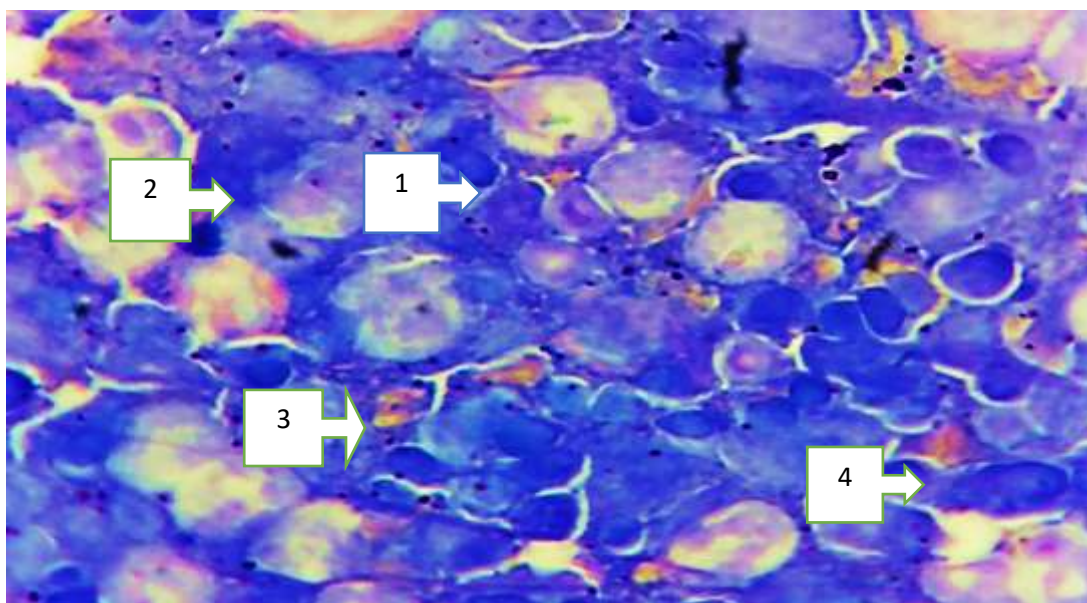


Рисунок 2. Цитоморфологическая картина костного мозга беспородной белой крысы контрольной группы в возрасте 2 месяцев.

Окраска: Азур-эозин. Ок. 10 × Об. 100.

1-лимфоцит; 2-эритробласт; 3-тромбоцит; 4-геморетикулоцит.

Согласно результатам исследования, у крыс, перешедших из 2-месячного возраста в 4-месячный, в клеточном составе костного мозга наблюдались возрастные динамические изменения. В частности, при сравнительном анализе цитологических показателей костного мозга у 4-месячных беспородных белых крыс контрольной группы с показателями 2-месячных крыс выявлено, что количество клеток миелоидного ряда увеличилось на 15,75%, количество клеток эритроидного ряда – на 1,9%, количество лимфоидных клеток – на 22,57%, число мегакариоцитов – на 64,49%, а миелоидно-эритроидное соотношение (М/Е) возросло на 29,17%. Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом происходит перестройка клеточного состава костного мозга, что отражает процессы физиологического развития организма и играет важную роль в функционировании иммуногематологической системы.

Во втором разделе диссертации под названием «**Результаты морфологических изменений тимуса и костного мозга у крыс после экспериментальной химиотерапии**» описаны наблюдаемые изменения в зависимости от возраста, а также подробно проанализированы морфометрические и цитологические параметры тимуса и костного мозга у беспородных белых крыс в возрасте 2-4 месяцев после химиотерапии.

Сравнительный анализ морфометрических показателей тимуса контрольной группы и группы 2-месячных крыс, получавших химиотерапию, показал, что в экспериментальной группе структуры тимуса подверглись выраженным регрессивным изменениям. Толщина капсулы тимуса при воздействии химиотерапии уменьшилась во всех областях: в воротной зоне – с $8,67 \pm 0,22$ мкм до $6,27 \pm 0,11$ мкм (около 27,7%), в передней части – с $6,77 \pm 0,22$ мкм до $5,26 \pm 0,11$ мкм

(22,3%), в задней части – с $8,22 \pm 0,22$ мкм до $5,92 \pm 0,09$ мкм (28,0%).

Толщина тимусных трабекул также уменьшилась: в субкапсулярной зоне – с $6,22 \pm 0,21$ мкм до $5,49 \pm 0,20$ мкм (11,7%), в центральной части – с $8,90 \pm 0,22$ мкм до $7,76 \pm 0,19$ мкм (12,8%). Длина трабекул сократилась с $126,22 \pm 2,16$ мкм до $104,87 \pm 1,08$ мкм, что составляет примерно 16,9% сокращения (рис. 3).

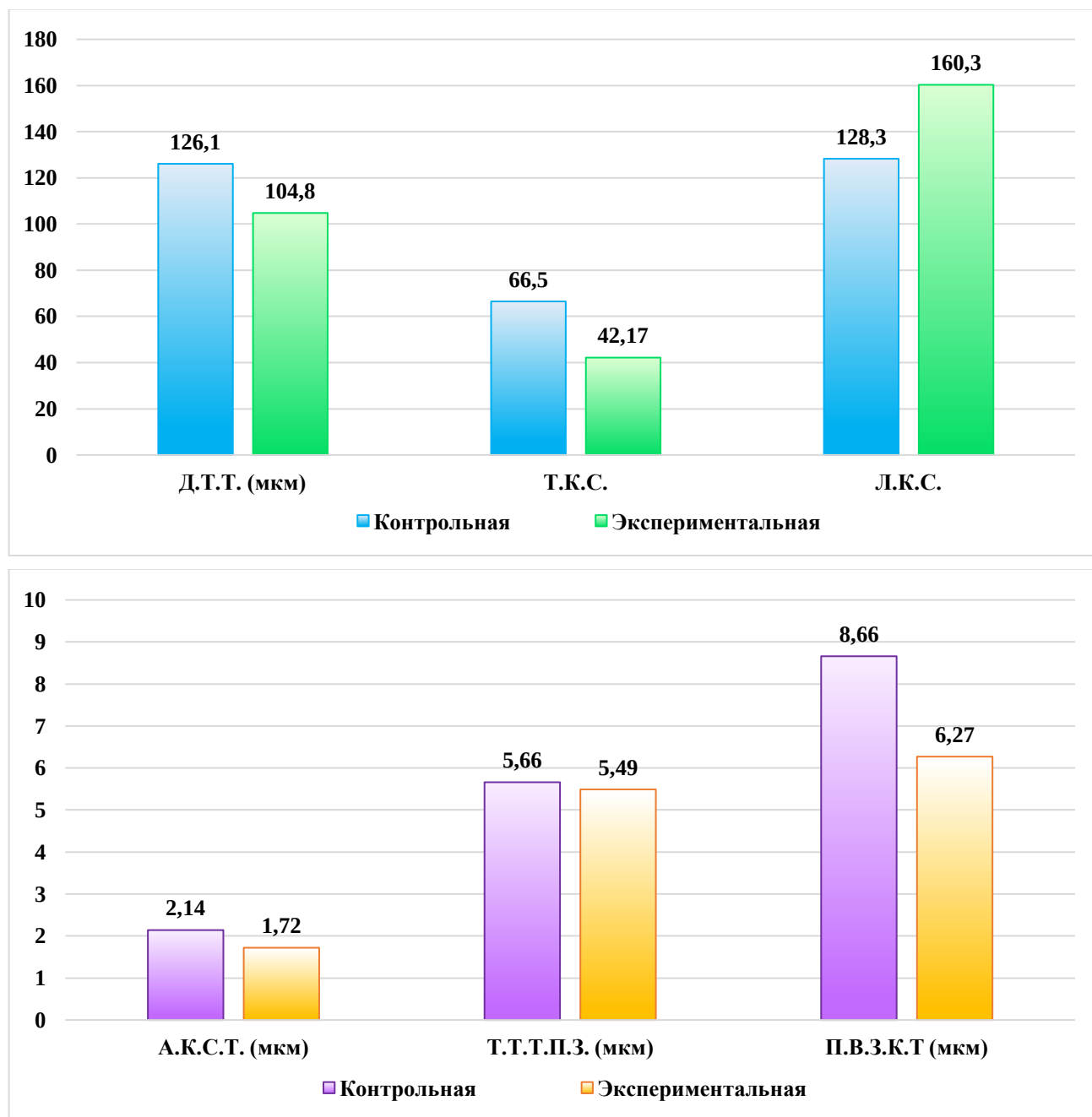


Рисунок 3. Сравнительный анализ морфометрических показателей тимуса у крыс контрольной и экспериментальной групп в возрасте 2 месяцев.

Примечание: ПВЗКТ – подкапсулярная воротная зона капсулы тимуса, ТТППЗ – толщина трабекул тимуса в подкапсулярной зоне, ДТТ – длина трабекул тимуса, АКСТ – артериолы коркового слоя тимуса, ТКС – тимоциты коркового слоя, ЛКС – лимфоциты коркового слоя.

Анализ сосудистых компонентов показал истончение стенок у 2-месячных крыс после химиотерапии. Толщина артериол в корковых трабекулах уменьшилась с $2,61 \pm 0,05$ мкм до $1,72 \pm 0,05$ мкм (на 34,1%), тогда как изменения в проксимальных

и дистальных артериолах были менее выраженными – с $2,14 \pm 0,05$ мкм до $2,04 \pm 0,06$ мкм. Толщина венул уменьшилась более заметно: в корковых трабекулах – с $1,16 \pm 0,05$ мкм до $0,95 \pm 0,02$ мкм (на 18,1%), в проксимальных и дистальных венулах – с $1,82 \pm 0,05$ мкм до $0,93 \pm 0,03$ мкм (почти в 2 раза).

Анализ клеточного состава показал сокращение лимфоидных элементов в паренхиме тимуса. Доля тимоцитов в корковом слое уменьшилась с 65-70% до 40-45%, в мозговом слое – с 30-35% до 20-25%. Число лимфоцитов также сократилось: в корковом слое с 250-300 до 150-170, в мозговом слое – с 120-150 до 90-100.

Сравнительный анализ морфометрических показателей тимуса 4-месячных крыс контрольной и экспериментальной групп показал выраженную перестройку стромы органа. Толщина капсулы тимуса после химиотерапии увеличилась во всех областях: в воротной зоне – с $8,67 \pm 0,22$ мкм до $15,76 \pm 0,22$ мкм (примерно в 1,8 раза), в передней части – с $6,77 \pm 0,22$ мкм до $12,55 \pm 0,22$ мкм (1,9 раза), в задней части – с $7,60 \pm 0,22$ мкм до $13,79 \pm 0,22$ мкм (1,8 раза).

Толщина трабекул также значительно увеличилась: в субкапсулярной зоне – с $5,67 \pm 0,22$ мкм до $13,64 \pm 0,14$ мкм (в 2,4 раза), в центральной части – с $8,47 \pm 0,21$ мкм до $15,22 \pm 0,27$ мкм (1,8 раза). Длина трабекул возросла с $126,17 \pm 2,16$ мкм до $246,97 \pm 1,62$ мкм, практически удвоившись (рис. 4).

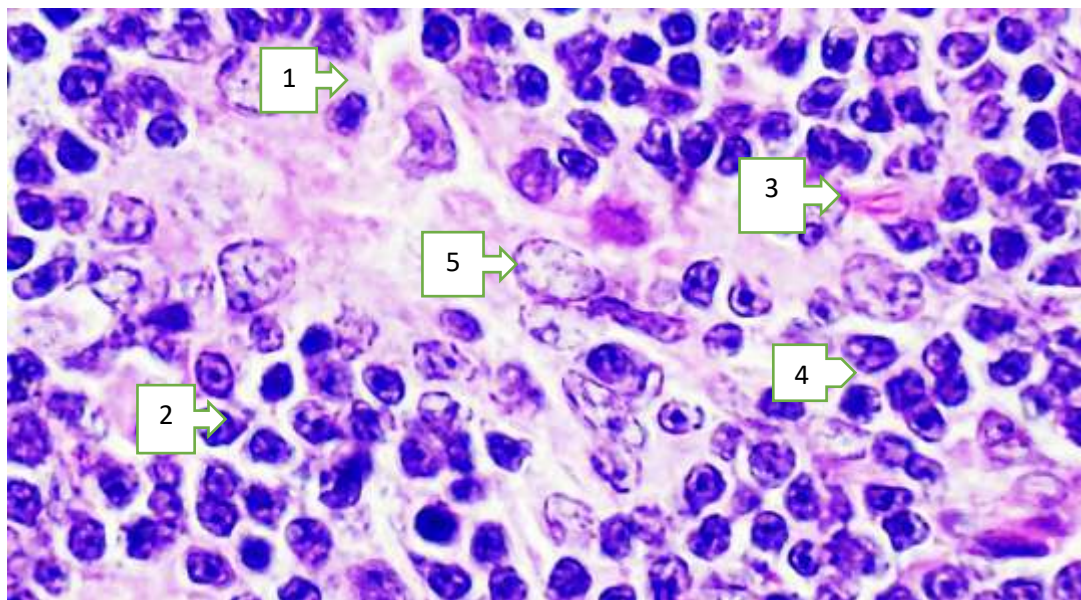


Рисунок 4. Микроскопическая картина тимуса 4-месячной белой беспородной крысы при экспериментальной химиотерапии.

Окраска: Гематоксин и эозин. Ок. 10 × Об. 100.

- 1-уменьшение количества тимоцитов вокруг ретикулоэпителиальных клеток,**
- 2-снижение количества лимфоцитов также дольках, 3-уменьшение количества Т-лимфоцитов вследствие усиления апоптоза в дольках,**
- 4-уменьшение размеров долек, 5-увеличение количества макрофагов.**

Согласно результатам исследования, под воздействием химиотерапии в тимусе крыс выявлены возрастно-зависимые морфофункциональные изменения. У молодых крыс в паренхиме тимуса преобладают дегенеративные и атрофические процессы, отмечается снижение количества лимфоидных элементов, а также нарушение структуры корковой и мозговой зон, что приводит к значительному угнетению иммунобиологической активности органа. У 4-месячных крыс в строме

тимуса наблюдается усиление процессов фиброзирования и компенсаторно-адаптивные изменения, что характеризуется перестройкой структуры органа и относительным сохранением его функциональных резервов.

Под воздействием химиотерапевтических препаратов наблюдается выраженное угнетение гемопоэтической активности костного мозга, что сопровождается значительными морфологическими и цитологическими изменениями во всех клеточных линиях. При сравнительном анализе цитологических показателей костного мозга 2-месячных крыс экспериментальной группы, получавших химиотерапию, с показателями костного мозга 2-месячных крыс контрольной группы было установлено следующее: число клеток миелоидного ряда снизилось на 41,81%, эритроидного ряда – на 72,05%, лимфоидных клеток – на 73,37%, число мегакариоцитов уменьшилось на 107,88%, при этом индекс миелоид/эритроид возрос на 18,06% (рис. 5).

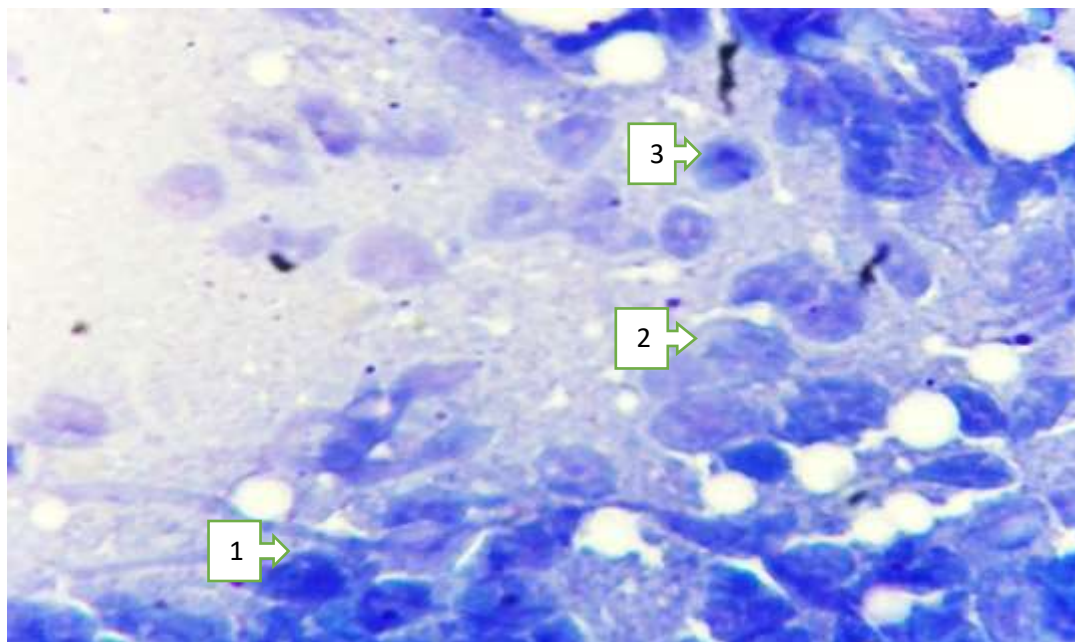


Рисунок 5. Цитоморфологическая картина костного мозга 2-месячной беспородной белой крысы при экспериментальной химиотерапии.

Окраска: Азур-эозин. Ок. 10 × Об. 100.

**1-уменьшение количества эритробластов, разнообразие их форм,
2-уменьшение количества мегакариоцитов и тромбоцитов, 3-снижение числа
клеток гранулоцитарного ряда.**

При сравнении 4-месячных белых беспородных крыс, получавших химиотерапию, с контрольной группой того же возраста выявлены выраженные изменения цитологических показателей костного мозга. Отмечено снижение количества клеток миелоидного ряда на 32,06%, эритроидного ряда – на 43,30%, лимфоидных клеток – на 55,28% и мегакариоцитов – на 37,02%. При этом миелоидно-эритроидный индекс увеличился на 7,8%. Таким образом, под влиянием химиотерапии в костном мозге наблюдаются характерные цитологические изменения, проявляющиеся резким снижением эритроидного и лимфоидного рядов при относительном преобладании миелоидного ряда. Подобные изменения формируют морфологическую основу для развития иммунодепрессии, анемии и тромбоцитопении.

В третьем разделе, озаглавленном «**Морфология тимуса и костного мозга крыс после экспериментальной химиотерапии при применении экстракта *Onopordum acanthium* в качестве биокоррекции**», установлено, что использованный экстракт татарники (*Onopordum acanthium*) благодаря своим иммуномодулирующим и регенеративным свойствам способствует смягчению патологических изменений.

При сравнительном анализе показателей тимуса у 4-месячных беспородных белых крыс, получавших химиотерапию в сочетании с экстрактом *Onopordum acanthium*, с аналогичными показателями у животных, получавших только химиотерапию, выявлено следующее: толщина капсулы тимуса увеличилась в области ворот на 18,57%, в переднем отделе – на 23,99%, в заднем – на 10,30%; толщина трабекул тимуса возросла в подкапсулярной зоне на 11,0%, в центральной части – на 20,16%; длина трабекул увеличилась на 15,53%. Толщина артериол трабекул тимуса в проксимальных и дистальных отделах увеличилась на 26,18%, в корковом веществе – на 18,33%; толщина венул в проксимальных и дистальных отделах возросла на 20,17%, в корковом веществе – на 39,61%. Количество тимоцитов увеличилось в корковом слое на 32,09%, в мозговом веществе – на 43,01%; число лимфоцитов возросло в корковом слое на 14,82%, в мозговом веществе – на 17,58% (рис. 6).

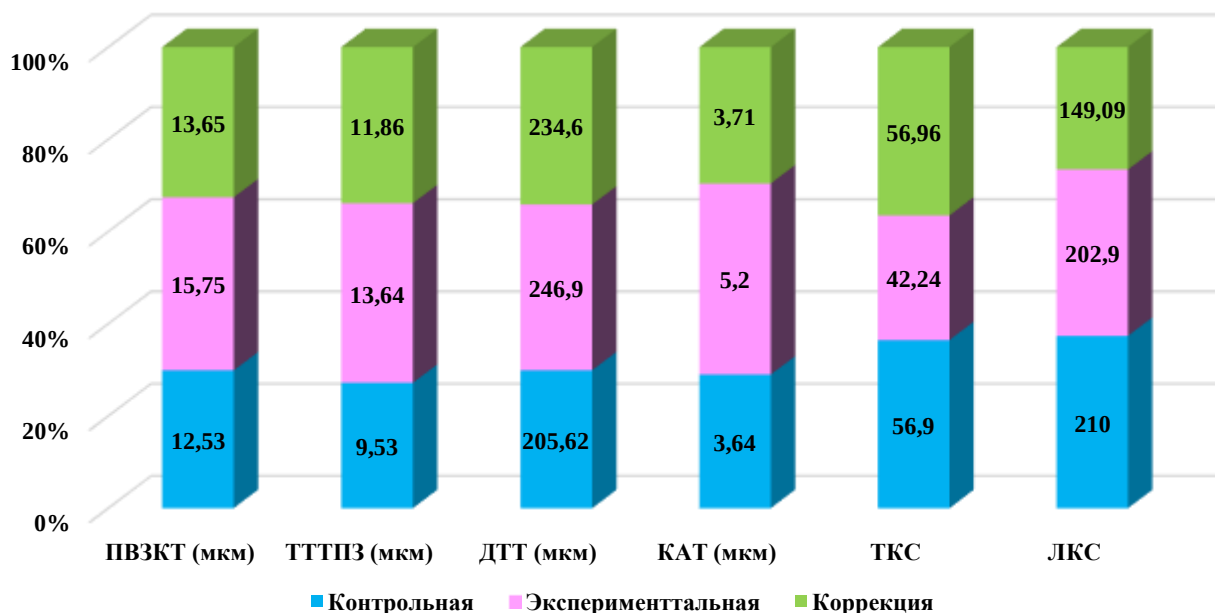


Рисунок 6. Сравнительный анализ морфометрических показателей тимуса беспородных белых крыс 4-месячного возраста контрольной, экспериментальной и биокоррекционной групп.

Примечание: ПВЗКТ – подкапсулярная воротная зона капсулы тимуса, ТТППЗ – толщина трабекул тимуса в подкапсулярной зоне, ДТТ – длина трабекул тимуса, АКСТ – артериолы коркового слоя тимуса, ТКС – тимоциты коркового слоя, ЛКС – лимфоциты коркового слоя.

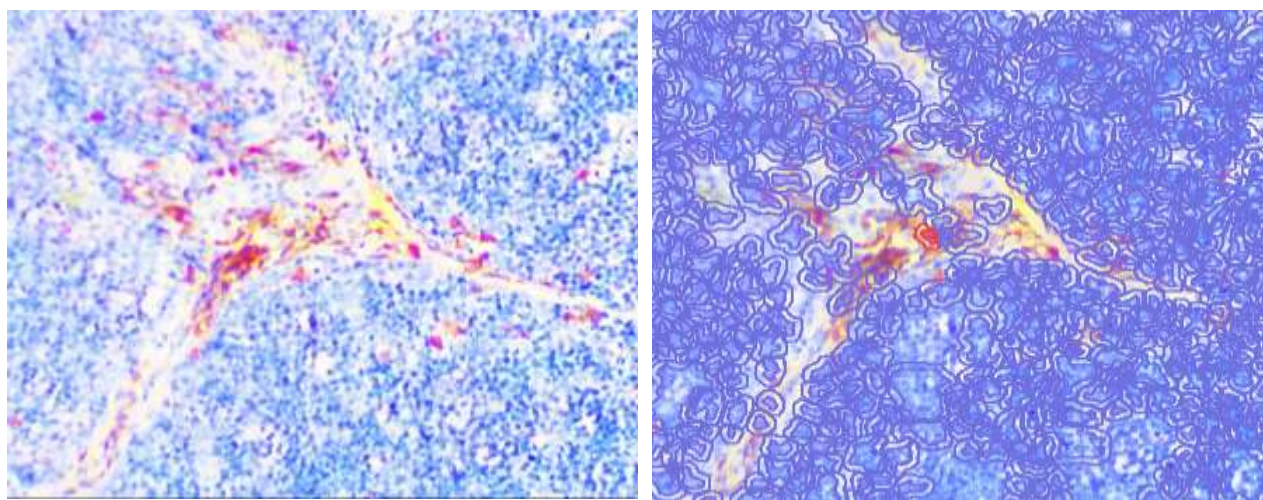
При сравнительном анализе цитологических показателей костного мозга 2-месячных белых крыс, получавших химиотерапию совместно с экстрактом чертополоха, с показателями костного мозга контрольной группы 2-месячных белых крыс было установлено следующее: число клеток миелоидного ряда снизилось на 9,21%, число клеток эритроидного ряда – на 12,13%, число

лимфоидных клеток – на 14,39%, число мегакариоцитов – на 9,91%, при этом индекс миелоид/эритроид увеличился на 2,31%. У 4-месячных крыс данной экспериментальной группы, по сравнению с 4-месячными контрольными животными, наблюдалось уменьшение числа клеток миелоидного ряда на 6,28%, эритроидного ряда – на 1,90%, лимфоидных клеток – на 5,13%, мегакариоцитов – на 8,67%, а индекс миелоид/эритроид уменьшился на 4,15%.

В четвёртой главе диссертации **«Иммуногистохимические изменения тимуса после экспериментальной химиотерапии»** представлены результаты иммуногистохимического исследования тимуса белых крыс всех возрастных групп контрольной, экспериментальной и группы биокоррекции с использованием маркеров CD-4 и CD-138.

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, у крыс контрольных групп в возрасте 2 и 4 месяцев экспрессия CD-4 составила 10,09% и 14,84% соответственно. В группе животных, получавших химиотерапию, отмечено резкое снижение экспрессии CD-4 до 0,19% и 1,05%, что свидетельствует о выраженном угнетении T-helper ной популяции лимфоцитов. В группе биокоррекции, где применялся экстракт растения татарник колючий, уровень экспрессии CD-4 увеличился до 2,17% и 2,14%, что указывает на частичное восстановление иммунологического баланса.

При этом у 2-месячных крыс, обладающих более высокой регенераторной способностью, эффективность биокоррекции была выше, что подтверждается более выраженной тенденцией к восстановлению иммунных показателей (рис. 7).



Общее количество обнаруженных клеток	505
Позитивные клетки	1
Негативные клетки	504
Позитивная экспрессия	0.19 %
Общая площадь	131250 px ²

Рисунок 7. Показатели экспрессии иммуногистохимического маркера CD-4 в ткани тимуса 2-месячных беспородных белых крыс экспериментальной группы. Окраска: DAB-хромоген. Ок. 10 × Об. 40. Сканирование выполнено в программе QuPath-0.4.0-inc., уровень экспрессии определён программно. Экспрессированные клетки обозначены красным цветом.

На основании полученных экспериментальных данных экспрессия иммуногистохимического маркера CD-138 в тимусе белых крыс

экспериментальной группы, получавших химиотерапию, составила 0,19% у 2-месячных животных и 1,25% у 4-месячных. Из этого следует, что в результате химиотерапии наблюдалось резкое подавление иммунного процесса (см. рис. 8).

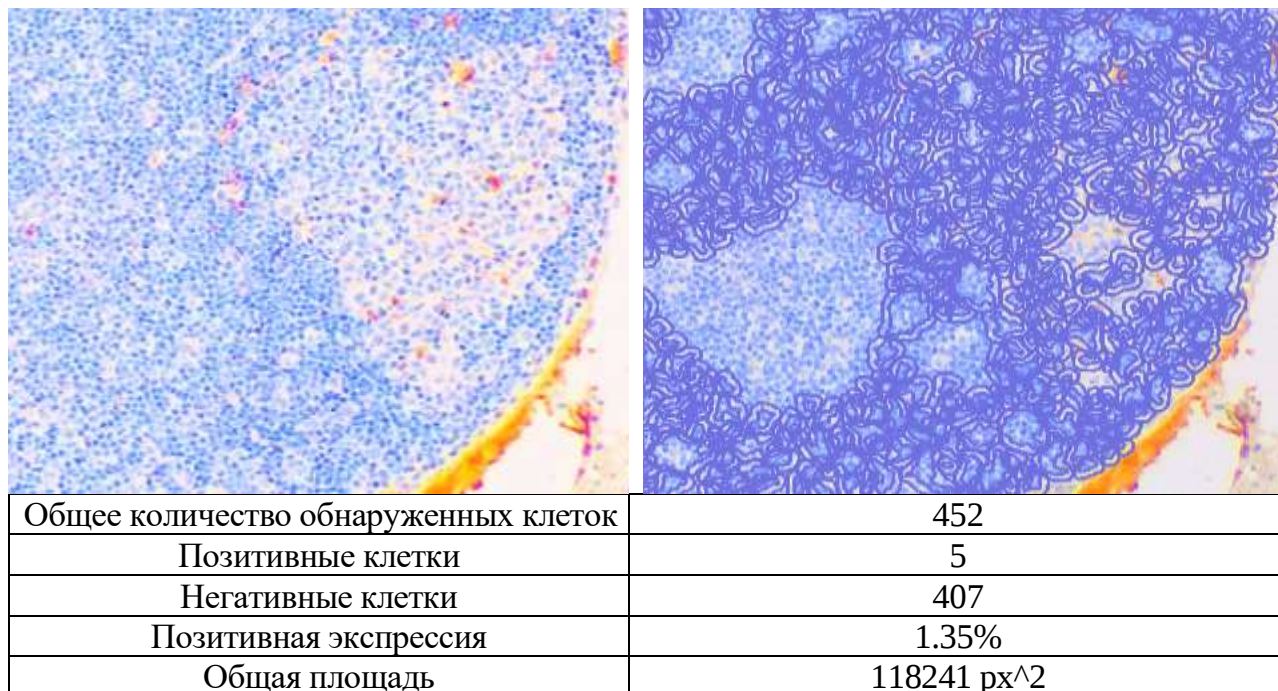


Рисунок 8. Показатели экспрессии иммуногистохимического маркера CD-138 в ткани тимуса 4-месячных белых беспородных крыс экспериментальной группы. Окраска: DAB-хромоген. Ок. 10 × Об. 40. Сканирование и определение уровня экспрессии выполнены с помощью программы QuPath-0.4.0.ink. Экспрессирующие клетки окрашены в красный цвет.

По результатам исследования установлено, что у крыс контрольной группы в возрасте 2 и 4 месяцев экспрессия CD-138 составила соответственно 6,77% и 29,42%. У животных экспериментальной группы, получавших химиотерапию, данный показатель значительно снижался и составил 1,25% и 1,35%. В группе с коррекцией экстрактом растения татарник отмечено повышение экспрессии CD-138 с 1,5% до 11,25%. Указанные изменения свидетельствуют о частичном восстановлении активности плазматических клеток, реактивации компонентов гуморального иммунного ответа, а также об улучшении функционального состояния иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наши исследования показали, что морфометрические показатели тимуса крыс контрольной группы изменялись неравномерно в зависимости от возраста. По сравнению с новорождёнными крысами, у 2- и 4-месячных белых беспородных крыс толщина капсулы тимуса увеличилась в 1,4 раза, толщина трабекул – в 1,7 раза, длина трабекул – в 1,6 раза, количество тимоцитов и лимфоцитов в мозговом веществе – в 1,3 раза. В костном мозге число клеток миелоидного ряда увеличилось в 1,3 раза, количество лимфоидных клеток составило 0,73 от исходного уровня, число мегакариоцитов возросло в 1,9 раза, а миелоидно-эритроидный индекс увеличился в 1,6 раза.

2. Под воздействием химиотерапии у 2-месячных крыс толщина капсулы тимуса уменьшилась на 38,28%, толщина трабекул – на 9,15%, их длина – на 20,29%, при этом стенки трабекулярных артериол и венул истончились соответственно на 28,29% и 74,79%. Количество тимоцитов мозгового слоя снизилось на 57,70%, лимфоцитов – на 65,53%. В костном мозге содержание миелоидных клеток уменьшилось на 41,81%, эритроидных – на 72,05%, лимфоидных – на 73,37%, мегакариоцитов – на 107,88%, тогда как миелоидно-эритроидный индекс увеличился на 18,06%. Аналогичные инволютивные изменения наблюдались и у 4-месячных крыс, что подтверждает супрессивное влияние химиотерапии на иммунную и гемопоэтическую системы.

3. При применении экстракта растения татарник колючий на фоне химиотерапии в тимусе и костном мозге активируются репаративные процессы. По сравнению с группой химиотерапии показатели капсулы и трабекул тимуса у 2-месячных крыс увеличились в среднем в 1,3 раза, у 4-месячных – в 1,2 раза. Количество тимоцитов и лимфоцитов в мозговом веществе, а также содержание миелоидных, эритроидных, лимфоидных клеток и мегакариоцитов в костном мозге увеличились соответственно в 1,5 и 1,3 раза, при этом миелоидно-эритроидный индекс снизился в 1,1 раза. Полученные данные свидетельствуют о частичном восстановлении процессов гемопоэза и иммуногенеза.

4. Иммуногистохимические исследования показали, что у крыс, получавших химиотерапию, экспрессия маркера CD-4 в ткани тимуса составила 0,19% у 2-месячных и 1,05% у 4-месячных животных, тогда как экспрессия маркера CD-138 – соответственно 1,25% и 1,35%. После применения экстракта растения татарник отмечено увеличение экспрессии CD-4 до 2,17% у 2-месячных и 2,14% у 4-месячных крыс, а также повышение экспрессии CD-138 до 2,7% и 1,5% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о снижении доли CD-4 и CD-138-позитивных клеток в тимусе крыс под воздействием химиотерапии и тенденции к их увеличению после проведения биокоррекции с использованием экстракта растения татарника.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT BUKHARA STATE
MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE
NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

RASULOVA NAFISA RASHIDOVNA

**CYTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE THYMUS AND BONE
MARROW AFTER EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY AND THEIR
BIOCORRECTION**

14.00.02 – Morphology

**DISSERTATION ABSTRACT
of Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

Bukhara – 2026

The theme of the dissertation for a Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences was registered under the No. B2025.2.PhD/Tib5775 by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been accomplished at Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been placed on the website of Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Informational-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific advisor:

Temirova Nazokat Rustamovna

Doctor of Philosophy on Medical Sciences (PhD),
Associate Professor

Official opponents:

Rasulov Khamidulla Abdullayevich

Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

Ishigov Ibragim Ageevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The dissertation defense will be held on July 21, 2026 at 11³⁰ AM at the meeting of Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.05.01 at Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Address: 200126, 23. Gijduvan street, Bukhara, Uzbekistan. Phone: (+998-95) 911-00-50. e-mail: info@bsmi.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (registered under No. ____). (Address: 200126, 23. Gijduvan street, Bukhara, Uzbekistan. Phone: (+998-95) 911-00-50)

The dissertation abstract was distributed on July 9, 2026.

(Mailing report register No ____ on July 9, 2026)



Sh.J. Teshaev

Chairman of the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.K. Dustova

Scientific Secretary of the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

M.R. Mirzoeva

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the study is to identify morphological, cytomorphometric, and immunohistochemical changes in the thymus and bone marrow after experimental chemotherapy, as well as to evaluate the effectiveness of biocorrection using the extract of the Scotch thistle.

The object of the study was 203 white outbred rats, as newborn, 2 and 4 months old.

The subject of the study was the histological and cytological material of the thymus and bone marrow of laboratory animals.

Research methods. To conduct this study and achieve its objectives were used, experimental, morphological, cytomorphometric, immunohistochemical and statistical methods.

Research objectives:

studying the morphological and cytomorphometric parameters of the thymus and bone marrow in newborns, 2- and 4-month-old white outbred rats;

determination of the morphological indicators of thymus and bone marrow tissue components in white outbred rats after chemotherapy;

studying the morphological and cytomorphometric characteristics of the thymus and bone marrow in white outbred rats after biocorrection with rowan extract following experimental chemotherapy;

comparative analysis and assessment of immunohistochemical parameters in the thymus of white outbred rats in the control group as after experimental chemotherapy and correction.

The scientific novelty of the study is follows as:

for the first time, in the period following the initial experimental chemotherapy, the thymic parenchyma exhibited rarefaction of the cortical layer, a decrease in the number of thymocytes, signs of pyknosis and karyorrhexis in some cells, a relative strengthening of the stromal component, expansion of the medullary region, as well as dystrophic changes in the structure of Hassall's corpuscles and signs of disorganization in the lymphoid tissue;

for the first time, morphometrically proven suppressive and dysplastic changes in hematopoiesis through imbalance in the cellular composition of myeloid, erythroid, and lymphoid rows in the bone marrow as a result of chemotherapy, changes in the number and activity of megakaryocytes, and impairment of the M/E index;

for the first time, the partial restoration of the structure of cortical and medullary areas in the thymus, the normalization of capsule and trabecular thickness, an increase in thymocyte density, as well as the restoration of the balance of myeloid and erythroid rows in the bone marrow and the approximation of the M/E index to physiological indicators were noted;

for the first time, were identified age-related characteristics of CD-4 and CD-138 marker expression in thymus tissue after chemotherapy, indicating a relatively high number of CD-4 positive cells and a low level of CD-138 expression in juveniles.

The results of this scientific research

on the microscopic structure of the thymus and its compositional changes under the influence of experimental chemotherapy have revealed the complex pathological mechanism that occurs in the gland;

the study of cytomorphological changes in the bone marrow resulting from the effects of experimental chemotherapy allowed for the disclosure of the mechanism;

determining the effect of chemotherapy on the morphometric parameters of the thymus and bone marrow in experimental animals has served as the basis for demonstrating that it poses a sufficient level of risk to the organism;

based on the results of a morphological study of the thymus and bone marrow using extract of Scotch thistle after chemotherapy, criteria were developed to assess toxic substances and the extent of their effects on the organism in experimental outbred white rats.

The practical significance of the research lies in the following:

the results of studying the microscopic structure of the thymus and its structural changes under the influence of experimental chemotherapy allowed for the disclosure of complex pathogenetic mechanisms of pathological processes developing in this organ;

studying the cytomorphological changes in bone marrow resulting from experimental chemotherapy allowed for the identification of their formation mechanisms;

it has been established that the impact of chemotherapy on the morphometric indicators of the thymus and bone marrow in experimental animals poses a significant degree of danger to the body;

based on the results of studying the morphology of the thymus and bone marrow after applying the extract of the barberry plant in the post-chemotherapeutic period, criteria for assessing toxic substances and their degree of impact on the body in white purebred rats have been developed.

The reliability of the research results is ensured by the use of modern, complementary experimental, morphological, immunohistochemical and statistical research methods, the use of a sufficient number of laboratory animals, the theoretical and practical confirmation of the obtained data, their comparability with the results of foreign and domestic researchers, the validity of the conclusions, as well as confirmation by authorized organizations.

Scientific and practical significance of the research results.

The scientific significance of the research results lies in the fact that the obtained data on the morphological structure of the thymus and bone marrow, as well as the identified structural changes, allowed for the disclosure of complex mechanisms of processes developing in these organs after chemotherapy. This, in turn, has created opportunities to identify negative changes occurring in the body. The study of thymus morphology and its structural rearrangements has enabled a new approach to understanding the complex mechanisms of pathological processes occurring in internal organs due to the disruption of organ functions that are closely functionally dependent on the thymus.

The practical significance of the study is determined by the creation of an experimental basis for developing evidence-based methods for the early detection and prevention of possible pathological conditions. The results of the work contributed to the disclosure of such important tasks as the necessity and effectiveness of morphometric study of latent pathomorphological disorders in cellular structures in thymus and bone marrow dysfunctions, as well as increasing the effectiveness of diagnosis and assessment of pathological changes in these organs.

Approbation of the research results. The results of this research were discussed at 4 scientific and practical conferences, including 1 international and 3 republican conferences.

Publication of research results. There were 9 scientific works have been published on the theme of the dissertation, including 3 journal articles in scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations, of which 1 in foreign and 2 in republican journals.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 113 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть; I part)

1. Temirova N.R., Rasulova N.R. Onkologiyada kimyoterapiyaning ahamiyati va asoratlari haqida olimlarning zamonaviy nazariy qarashlari // Tibbiyotda yangi kun. – Buxoro. – 2025. - № 4 (78). – 333-337 b. (14.00.02. №22).

<https://newdayworldmedicine.com/en/article/5565>

2. Rasulova N.R., Temirova N.R. Tajribaviy kimyoterapiyadan so'ng timus to'qimasining immunogistoximiyaviy xususiyatlarini o'rganish // Tibbiyotda yangi kun. – Buxoro. – 2025. - № 8 (82). – 236-243 b. (14.00.02. №22).

<https://newdayworldmedicine.com/en/article/6410>

3. Rasulova N.R., Temirova N.R. Effectiveness of pomegranate seed oil in the correction of morphological changes in thymic tissue during experimental chemotherapy // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – New York. – 2025. 15(12). – P. 4719-4724. (14.00.02. №2).

<http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20251512.115.html>

II qism (II часть; II part)

4. Rasulova N.R. Chemotherapy-induced bone marrow toxicity: mechanisms, clinical impact and modern protective strategies // “Innovative Academy” jurnali. “Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: Nazariy va amaliy izlanishlar” nomli ilmiy-masofaviy onlayn konferensiya. – Buxoro. – 2025. – 43-45 b.

<https://zenodo.org/records/17581216>

5. Расулова Н.Р., Темирова Н.Р. Онкологияда кимётерапиянинг клиник аҳамияти ва унинг суяк кўмигига цитостатик таъсири // Замонавий дунёда табиий фанлар: Назарий ва амалий изланишлар номли илмий, масофавий онлайн конференцияси. – Бухоро. – 2025. 4\14. – 41-42 б.

<https://in-academy.uz/index.php/zdtf/article/view/65444>.

6. Расулова Н.Р. Морфологические изменение тимуса при раке молочной железы// “Innovative Academy” журналы. “Илм-фан ва инновация” илмий амалий конференцияси. – Бухоро. – 2024. – 121-122 б.

<https://www.in-academy.uz/index.php/SI/article/view/32820>

7. Rasulova N.R. Morphological and morphometric changes of the thymus in 2-month-old albino rats under chemotherapy // Ideal Journal of Multidisciplinary Research. – Berlin. – 2026. Vol. 1, No. 4. – P. 17–21.

<https://researchiapress.com/index.php/1/article/view/200>

8. Rasulova N.R., Temirova N.R. Tajribaviy kimyoterapiya ta'sirida ayrisimon bez va suyak ko'migining morfometrik o'zgarishlari // Elektron guvohnoma № DGU 50902-202512.

<https://im.adliya.uz/document/check/38b5a0ad-89e6-4b23-aadd-7f3fa3fff4b0>

9. Rasulova N.R., Temirova N.R. Tajribaviy kimyoterapiya ta'sirida ayrisimon bezdagi morfologik o'zgarishlarni aniqlash usuli. // Uslubiy tavsiyanoma. – Buxoro. – 2025. – 24 b.

**Avtoreferatning o‘zbek, rus va ingliz tilidagi matnlari
“IPAKYO‘LI” nashriyotida tahrirdan o‘tqizildi.**

**Bosishga ruxsat etildi: 07.07.2026.
Qog‘oz bichimi 60x84 1/16.
Times New Roman garniturasida chop etildi.
Hajmi 3,25 bosma taboq. Adadi 100 nusxa. Buyurtma № 498.**

**“West Media Express” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Bosmaxona manzili: Buxoro shahri,
Qayum Murtazoyev ko‘chasi 15A uy.
Tel: +998 93 080 39 00**

