## ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ ҚОШИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

#### ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

#### РАХМАТОВА МУҚАДДАС ХОЛТАЕВНА

#### ИНГИЧКА ИЧАК ШИЛЛИК ПАРДАСИ ИММУН ТИЗИМИНИНГ ВА МОСЛАШУВ РЕАКЦИЯЛАРНИНГ ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗИДАГИ ШАКЛЛАНИШИ

14.00.02 - Морфология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

#### УЎК: 591.3[611.013.32;612.017.11].12

# Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси Оглавление автореферата диссертации доктора философии (DSc) Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (DSc)

Рахматова Мукаддас Холтаевна	
Ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун	
тизимининг ва мослашув реакцияларнинг	
постнатал онтогенезидаги шаклланиши	3
Рахматова Мукаддас Холтаевна	
Формирование иммунной системы	
слизистой оболочки тонкой кишки и	
адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе	25
Rakhmatova Mukaddas Kholtaevna To study the development of the immune system of the small intestinal mucosa, its integrative and adaptive properties in age	
dynamics at various states	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати	
Список опубликованных работ	
List of published works	53

## ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ ҚОШИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

#### ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

#### РАХМАТОВА МУҚАДДАС ХОЛТАЕВНА

#### ИНГИЧКА ИЧАК ШИЛЛИК ПАРДАСИ ИММУН ТИЗИМИНИНГ ВА МОСЛАШУВ РЕАКЦИЯЛАРНИНГ ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗИДАГИ ШАКЛЛАНИШИ

14.00.02 - Морфология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Махкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib31 ракам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш вебсахифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслахатчи:	Юлдашев Акрам Юлдашевич тиббиёт фанлари доктори, профессор	
Расмий оппонентлар:	Гулямов Наримон Гулямович тиббиёт фанлари доктори, профессор	
	Сагатов Тулаган Агзамович тиббиёт фанлари доктори, профессор	
	<b>Блинова Софья Анатольевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор	
Етакчи ташкилот:	Самара давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)	
рақамли илмий кенгаш асосида бир м даги мажлисида бўлиб ўтади (	т тиббиёт академияси хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.0 парталик илмий кенгашнинг 2019 йил «» соз Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй, Тошкен оси, 4-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99871) 150-78-2	ат нт
рақамли илмий кенгаш асосида бир м даги мажлисида бўлиб ўтади ( тиббиёт академиясининг 1-ўкув бин e-mail tta2005@mail.ru). Диссертация билан Тошкент т мумкин (№ рақам билан рўйхатга	иарталик илмий кенгашнинг 2019 йил «» соз Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй, Тошкег	ат нт 5,
рақамли илмий кенгаш асосида бир м даги мажлисида бўлиб ўтади (тиббиёт академиясининг 1-ўкув бин e-mail tta2005@mail.ru).  Диссертация билан Тошкент т мумкин (№ рақам билан рўйхатга уй, Тошкент тиббиёт академиясини (+99871) 150-78-14.	марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «» соом Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй, Тошкен оси, 4-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99871) 150-78-2 иббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида таниши олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси,	ат нт 5,

#### Г.И.Шайхова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш кошидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

#### Н.Ж. Эрматов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш кошидаги бир марталик илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

#### У.М.Миршарапов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш кошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

#### КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сут эмизувчилар ва одамларда ингичка ичакнинг шиллик пардаси ва унинг иммун тизими туғулгунга қадар шаклланишни бошлайди ва унинг шаклланиши туғилгандан кейин, якуний овкатланишга ўтиш вактида ўз якунига етади. Ичакнинг иммун тизими туғилишга яқин эпителий остидаги мезенхима хужайралари тўплами кўринишида намоён бўлади, дастлаб улардан ретикуляр строма хосил бўлади, кейинчалик унга кон томирлардан айрим лимфоцитлар ва уларнинг бошлангич хужайралари келиб жойлашади. Бу даврда ингичка ичак шиллиқ пардасининг лимфоид тўкимаси вояга етган организмга хос хусусиятларга эга бўлмайди. Ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизимининг ривожланиши ва шаклланишида ичакнинг бирламчи микробиота билан колонизацияланиш даври мухим ахамиятга эга. Хомиланинг ичаги стерил бўлади, шунинг учун унинг бирламчи колонизацияси ичак иммун тизими учун мухим хаётий ходиса хисобланади. Ичакнинг микробиота билан табиий эгалланиши бузилганда, кейинчалик бутун иммун тизим учун турли асоратларни келтириб чикариши исботланган<sup>1</sup>. Одам ва хайвон организмида ичак микрофлорасининг функционал ахамияти борасида катта хажмдаги маълумот тўпланганлигига қарамасдан, хазм тизими ва унинг иммун тизимида ичак микрофлораси таркибининг ўзгариши натижасида келиб чикадиган структур ва функционал кайта курилишлар, ичак нормал микрофлорасининг ингичка ичак ва унинг лимфоид аппарати структурфункционал хусусиятларига таъсирини ўрганиш хозирги кунгача долзарб масалалардан бири бўлиб қолмоқда.

Жахонда ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизимиг ва мослашув реакцияларининг онтогенезда шаклланишини **ўрганишга** постнатал қаратилган кенг қамровли изланишлар олиб борилмоқда. Жумладан, мазкур тадқиқот ишида ингичка ичак шиллиқ пардаси ва унинг иммун тизимининг постнатал онтогенезда ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятлари, эпителийсининг пролиферацион-миграцион параметрлари микробсиз хамда ичакнинг нормал лактобациллалар микрофлораси намояндаларидан бўлган ассоциацияланган стерил каламушларда ёшга кўра динамикада ўрганилган. Шунингдек, ушбу тадқиқот ишида ингичка ичак шиллиқ пардаси эпителийси хужайралари ва унинг иммун тизими хужайраларининг ўзаро муносабатлари ўрганилган. Бундай изланишлар интакт каламушларда меъда, ингичка ва йуғон ичаклар тизими ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик ва ультраструктур хусусиятларини бахолашда мухим ахамият касб этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди, атроф-мухитнинг зарарли омиллари таъсирида келиб

-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Борщев Ю.Ю. Влияние пробиотических бактерий на кишечные пищеварительные ферменты у крыс при экспериментальном дисбиозе: Диссертация канд.мед.наук/ Ю.Ю.Борщев. Санкт-Питербург, 2012.-147с; Хаитов Р.М. и др. Физиология и иммунитет системы. – М.: ВИНИТИ, – 2005. – 448 с

чиқадиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга алохида эътибор қаратилди. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича стратегиясига мувофик «...соғликни сақлаш сохасини, энг аввало, ахолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат курсатиш кулайлиги хамда сифатини оширишга қаратилган дастлабки бўғини, тез ва шошилинч тиббий ёрдам янада ислох килиш, ахолининг соғлом тизимини турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий-техник мустахкамлаш...»<sup>2</sup> га қаратилган мухим вазифлар қуйилган. Бу борада ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизими ва мослашув реакцияларининг постнатал онтогенезида шаклланишини хамда нормал микрофлорасининг ичак иммун тизими ва унинг патоген микрофлорага нисбатан жавоб реакцияси шаклланишини ўрганиш, улар келтириб чиқарадиган салбий асоратларнинг олдини олиш, эрта ташхислаш ва самарали даволаш усулларини ишлаб чикиш бугунги кунда ечимини кутаётган долзарб вазифалардан бири бўлиб хисобланади.

**У**збекистон диссертация муайян Мазкур иши даражада Республикасининг «Ахолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги тўғрисида»ги қонуни (2015), Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Харакатлар стратегияси тўгрисида»ги ПФ-4947- сонли фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси ахолисига 2017-2021 ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўгрисида»ги ПК-3071-сонли карори хамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадкикотлар шархи<sup>3</sup>. Ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизими ва мослашув реакцияларининг постнатал онтогенезда шаклланишини илмий асослашга йўналтирилган илмий изланишлар жахоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Tufts University, University of Texas Health Science Center at Houston, University of California (АҚШ), University of Alberta (Канада), Osaka University (Япония), Universitat de Barcelona (Испания), University of Zagreb (Хорватия), University of Berne (Швецария), University of

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Харакатлар стретегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи www.tufts.edu; www.osaka-u.ac.jp; www.uth.edu; www.ualberta.ca; www.universityofcalifornia.edu; www.ub.edu; www.unizg.hr; www.unibe.ch; www.ncbi.nlm.gov/pubmed; http://www.rsl.ru; http://www.biomedcentral.com.ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания); Pukong National University (Корея); Punjab Agricultural University (Хиндистон); Jagiellonian University (Польша); Baikal Institute of Nature Menagement Siberian branch of the Russian Akademy of sciences (Россия), Тошкент давлат стоматология институти (Ўзбекистон)да олиб борилмокда. Ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизими ва мослашув реакцияларининг постнатал онтогенезда шаклланишини илмий асослашга қаратилган жахонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: in vitro шароитида энтероцитларнинг уч марталик хужайра моделида ингички ичак шиллик пардаси иммун тизиминининг ривожланиши исботланган (Tufts University, АҚШ); ингичка ичак шиллик пардаси эпителийсида апоптозни бошқаришда E-NPP3 плазмоцитар дендрит хужайралари аденозин 5'-трифосфатининг ўрни исботланган (Osaka University, Япония); сурункали жигар касалликлари ва жигар циррози, шунингдек карциномаларни даволашда статинларнинг гепатацеллюлар ижобий хусусиятлари исботланган (University of Alberta, АҚШ); холестатик шикастланиши бўлган хомиладор аёллардан туғилган авлод жигарида қатор компенсатор-мослашув ўзгаришларнинг мавжудлиги она ва бола ўртасида тўкима-специфик боғланишлар борлиги исботланган (University Colorado, АКШ); пестицидларнинг инсон организмига таъсири ўрганилган, хомиладор аёлларнинг пестицидлардан захарланиши ва унинг хомилага кўрсатадиган механизмлари исботланган Jagiellonian University, Польша); пестицидлар билан ўткир захарланиш натижасида хужайраларда нейротоксик ўзгаришлар хамда клиник белгилар жамламаси исботланган (Pukong National University, Корея); пестицид билан ўткир захарланиш даврида жисмоний ривожланишдан орқада қолиш юзага келиши илмий натижалар билан асосланган (University Colorado, АҚШ); ичак нормал микрофлорасининг ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизими ва мослашув реакцияларининг постнатал онтогенезда шаклланишига ижобий таъсири исботланган (Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон).

Ингичка ичак шиллик пардаси иммун мослашув тизими ва реакцияларининг постнатал онтогенезда шаклланиши бўйича катор, йўналишлар жумладан, куйидаги устувор асосида тадкикотлар олиб борилмокда: ингичка ичак шиллик пардасининг ривожланиши шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятлари микробсиз каламушларда асослаш; ингичка ичак шиллик пардаси эпителийси ва иммун тизими хужайраларининг ўзаро муносабатлари ва интеграциясини лактобациллалар билан ассоциацияланган микробсиз каламушларда, интакт каламушларда меъда, ингичка ва йуғон ичаклар тизимининг ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятларини ўрнини бахолаш тизимини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳонда амалга оширилган тадқиқотлар натижасида организмда ичак микрофлорасининг функционал аҳамияти борасида кўплаб ютуқлар қўлга киритилган бўлса-да, ҳазм тизими ва унинг иммун тизимининг ичак микрофлораси таркибининг ўзгариши

натижасида келиб чикадиган структур ва функционал кайта курилишларни ўрганиш бўйича кўпгина саволлар хануз ечимини топмаган (Ю.Ю.Боршчев, 2012). Хорижлик олимлар Ю.Ю.Боршчев (2012) хамда Shen N., Clemente J.C., (2016) томонидан меъда-ичак йўли индиген микрофлорасининг ингичка ва йўғон ичак перистальтикаси, меъданинг бўшашини стимуллаши, озик учун вактни кискартириши ўрганилган. Ичак бактериялари гидролизини кучайтиради, углеводларни ачитади, ёғларни парчалайди ва озик гистидинининг микробли декарбоксилланишига тўскинлик килади, бу эса кўп микдорда хазм ферментларининг ажралишига олиб келади. Филлипов Л.Б. (2007) меъда-ичак йўлини эгаллаган бактериялар ичакнинг иммунологик химоя механизмларини сафарбар қилишда иштирок этишини аниклади, буларга ичак лимфоид аппарати етилишининг стимулланиши, секретор иммуноглобулин А (sIgA) синтезининг фаоллашуви, колоноцитлар томонидан цитокинлар ва интерферонлар ишлаб чикарилишининг стимулланиши, кейинчалик гуморал, хамда хужайравий носпецифик химоя омилларининг ёкилиши киради.

Одам нормал микрофлорасининг инсон ривожланиши, хаёти ва соғлом бўлишидаги мухим роли кенг ўрганилган. Организм иммун тизими, шунингдек меъда-ичак йўлининг лимфоид тўкима билан ассоциацияланган иммун тизими фаолиятида ичак микрофлораси бошловчи ролни бажаради (Зуфаров К.А., 1996; Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю. ва бошк., 2001, 2008; Александрова В.А., 2006; Белоусова Е.А., Хавкина А.И., 2005; Морозова Е.А., 2011; Хаитов Р.М. ва бошк., 2018; Shen N., Clemente J.C., 2016). Ичак нормал микрофлораси намояндалари турлари нисбати нафақат ичакнинг анатомик бўлими балки инсон ёшига ҳам боғлиқ ҳолда ўзгариши маълум бўлди (Юлдашев А.Ю., 2015). Ичакда доимий равишда мавжуд бўлган, унинг деворига ёпишган етарли микдордаги резидент микроорганизмлар патоген микроорганизмлар кўпайиши, уларнинг энтероцитларга инвазиясини тўхтатади. Бу уларнинг ўз биотопида микрофлора учун нокулай бўлган рН мухитини хосил килиш, бактериостатик пастмолекуляр метаболитларни ишлаб чикариш, бактериал токсинларнинг деградацияси, ўт кислоталарининг деконъюгацияси, бактерицин оиласига мансуб кенг спектрдаги антимикроб моддаларни ишлаб чикариш йўли орқали амалга ошади (Крамерев С.А., Выгорская О.В., 2008; Боршчев Ю.Ю, 2012; Хаитов Р.М. ва бошк., 2018).

Айни пайтга қадар олимлар ва тиббиёт ходимларининг асосий диққати организмнинг шиллиқ пардалари ва терида яшовчи патоген ва шартлипатоген микрофлорага қарши курашга қаратилган эди, бироқ ушбу микроорганизмларнинг иммун тизими бошқарилуви ва нормал фаоллиги ўрнатилишидаги мухим роли ҳақидаги фикрлар кам бўлган.

Мамлакатимиз олимлари томонидан ҳазм ва моддалар алмашинуви, шунингдек, ичак ва яхлит организм иммун тизими шаклланишида ичак нормал микрофлорасининг ўрни атрофлича ўрганилган. Ингичка ичак иммун тизими шаклланишининг ўрганилиши асосида лаб ва танглайда туғма нуқсонлари бўлган болаларда операциядан олдинги ва кейинги асоратлар олдини олишнинг янги усули ишлаб чиқилган (С.М.Муртазаев, А.Ю.Юлдашев, 2005) (UZ 4112В 661К рақамли патент). Сунъий овқатланишдаги болаларда касалликларнинг

олдини олиш ва даволаш (Т.О.Даминов, А.Ю.Юлдашев, 2006) хамда эмизикли ёшдаги болаларда атопик дерматит ва аллергодерматоз касалликлари профилактикаси, даволаш ва реабилитацияси буйича методик тавсияномалар ишлаб чикилган (М.А.Юлдашев, 2015). Ёнбош ичакнинг хомиладорлик пестицидлар билан захарлангандаги даврида нейроэндокрин тузилмалари морфологияси ўрганилган (Ф.С.Орипов, 2018). изланишлар натижасида К.А.Зуфаров, А.Ю.Юлдашев Кўп йиллик В.М.Гонтмахер томонидан (1987) аввал маълум бўлмаган ингичка ичакдан қонга сўрилган экзоген оқсилнинг буйракда парчаланиши ёшга динамикада ўрнатилди (332 ракамли кашфиёт). Ушбу кашфиёт жахон микёсида тан олинган бўлиб, эрта онтогенез даврда ичак ва буйрак касалликларининг олдини олишга йўналтирилган.

Ичак микробиоценозининг бузилиши, организм иммунобиологик ҳимоясининг пасайиши, унинг аллергизацияси, сурункали интоксикацияси, юқумли касалликларга мойиллигининг ошиши билан боғлиқ бўлган организм физиологик статусининг ўзгаришига сабаб бўлади.

Диссертация тадкикотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадкикот ишлари режалари билан боғликлиги. Диссертация иши Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадкикот ишлари режасига мувофик «Меъда-ичак йўли структурфункционал ва иммун тизимларининг ўзаро интеграцияси» (2010—2018) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадкикотнинг максади** ичак микробиоценози ингичка ичак шиллик пардасининг интегратив ва адаптив хусусиятлари ва иммун тизимининг шаклланишига таъсирини тажриба шароитида бахолашдан иборат.

#### Тадқиқотнинг вазифалари:

ингичка ичак шиллиқ пардаси ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятларини микробсиз каламушларда ёшга кўра динамикада бахолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардаси эпителийсининг пролиферационмиграцион параметрларини стерил каламушларда ёшга кўра динамикада бахолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизими ривожланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятларини микробсиз каламушларда баҳолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардаси эпителийси ҳужайралари ва иммун тизими ҳужайраларининг ўзаро муносабатларини микробсиз каламушларда баҳолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардасининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятларини, лактобациллалар билан ассоциацияланган стерил каламушларда баҳолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизими ривожланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур хусусиятларини, лактобациллалар билан ассоциацияланган стерил каламушларда баҳолаш;

ингичка ичак шиллиқ пардаси эпителийси ва иммун тизими хужайраларининг ўзаро муносабатлари хамда интеграциясини

лактобациллалар билан ассоциацияланган микробсиз каламушларда бахолаш;

ингичка ичак эпителийси ва гурухлашган лимфоид тузилмалари лимфоид хужайраларининг пролиферацион—миграцион параметрларини лактобациллалар билан ассоциацияланган стерил каламушларда бахолаш.

**Тадкикотнинг объекти** сифатида 120 та Фишер линиясига мансуб 1, 3, 7, 14 ва 21 кунлик ва 4-6 ойлик эркак каламушларда ўтказилган морфологик, морфометрик, ультраструктур ва радиоавтографик тадкикот натижалари олинган.

**Тадкикотнинг предмети** сифатида стерил, нормал микрофлорали ва лактобациллалар билан ассоциацияланган стерил каламушлар ингичка ичагининг турли бўлимларидан олинган гистологик материаллар хисобланади.

**Тадкикотнинг усуллари.** Диссертацияда гистологик, морфометрик, электрон-микроскопик ва радиоавтографик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

#### Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ингичка ичакнинг стерил ва нормал микрофлора шароитида каламушларда, ёшга кўра динамикада ингичка ичак шиллик пардасининг шаклланиши морфологик, морфометрик, ультраструктур ва радиоавтографик хусусиятлари солиштирма тахлил килинган;

микробсиз ва лактобациллалар билан ассоциацияланган каламушларда, ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизимининг морфологик, морфометрик, ультраструктур ва радиоавтографик хусусиятлари ёшга кўра динамикада солиштирма тахлил асосида исботланган;

ингичка ичак шиллиқ пардаси эпителийси ва иммун тизими хужайраларининг ўзаро муносабатлари ва интеграцияси, ингичка ичакнинг стерил ва нормал микрофлора шароитида асосланган;

постнатал ривожланишда ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизимининг ичакдаги ҳазм ва сўрилиш жараёнларидаги, шунингдек ички муҳит доимийлигини сақлашдаги муҳим ўрни исботланган;

микробсиз ва лактобациллалар билан ассоциацияланган каламушларда ингичка ичак шиллик пардаси лимфоид тўкимаси хужайралари (пейер пилакчалари) кинетикасини ўрганиш асосида структур-функционал зоналари ўзаро муносабатларининг хусусиятлари ва шиллик пардалар иммун тизимининг афферент звеносида лимфоцитлар популяциялари рециркуляциясининг хусусиятлари очиб берилган.

#### Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

олинган маълумотлар ичак нормал микрофлорасининг ингичка ичак иммун тизимининг шаклланишига таъсири ҳақидаги тасаввурлар кенгайтирилган;

ичак нормал микрофлорасининг ингичка ичак шиллиқ пардаси патоген микроорганизмларига қарши курашидаги аҳамияти очиб берилган;

ичак дисбактериозларида кузатиладиган ингичка ичак шиллиқ пардаси структур-функционал ва иммун бузилишлар механизмлари ёритилган;

дисбактериозларда ичакда ўрин олиши мумкин бўлган жараёнларни тушуниш, шунингдек даволаш-профилактик максадда бериладиган пробиотикларнинг антимикроб препаратлар кўлланилиши натижасида чақирилган ичакдаги қатор структур-функционал ва иммун функциялари бузилишларини коррекциялашдаги самарадорлиги ўрганилган;

антимикроб препаратлар юборилгандан кейин ичак структураси ва ҳазм функциясининг бузилиши ҳақидаги маълумотлар туғилгандан кейинги эрта даврда ичак ҳолати ва зарурат туғилганда кўрсатилган бузилишларни коррекциялаш учун фармакологик воситалардан фойдаланишни назорат ҳилишнинг муҳимлиги аниҳланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўгрилиги, тажриба хайвонлари сонининг етарлилиги, олинган замонавий, бир-бирини натижаларнинг тўлдирувчи морфологик, радиоавтографик морфометрик, электрон-микроскопик, ва статистик текширув усулларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро махаллий тадкикотлар билан хамда таққосланганлиги, хулосалар ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдикланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ичак микрофлораси таркибининг ўзгариши таъсирида ҳазм тизими адаптацияси, турли ривожланиш ёшидаги ҳайвонлар ингичка ичаги шиллиқ пардаси иммун тизимидаги структур-функционал ҳайта ҳурилишлар ҳаҳидаги мавжуд тассавурларни кенгайтиришга хизмат ҳилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий ахамияти ингичка ичак шиллиқ пардасининг иммун тизими организм иммун, хазм-сўрувчи, нерв ва эндокрин тизимлари билан тор интеграцияда бўлиб, якуний овкатланишга ўтиш, шунингдек, ичакнинг бирламчи ва кейинги микрофлора билан эгалланиш ривожланиб, мураккаблашиб боради динамикасида хамда тизимларнинг ўзаро интеграцияси хазм сўриш жараёнларини такомиллаштиради, ички доимийлигини бошқаради. Ингичка МУХИТ хазм-сўрувчи каби регулятор ичакнинг иммун, МУХИМ шаклланиши ва интеграцияси механизмларини билиш, болалар ва катталарда кўплаб касалликларни самарали даволаш ва профилактикасини амалга оширишни таъминлаши билан изохланади.

**Тадкикот натижаларининг жорий килиниши.** Ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизимининг ва мослашув реакцияларнинг постнатал онтогенездаги шаклланиши бўйича олинган натижалар асосида:

«Ингичка ичак ҳазм сўрувчи конвейр механизмларнинг шаклланиши ва гоместазнинг бошқариш тизими» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 18 майдаги 8н-д/116-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ингичка ичакда ҳазм сўрувчи жараёнларнинг шаклланиши ва гоместазининг бошқарилиш механизмларини ёритиш имконини берган;

ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизими ва адаптив реакцияларнинг постнатал онтогенезда шаклланишига қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиёти, жумладан, Тошкент давлат стоматология ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтларининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 ноябрдаги 8н-з/186-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши организмнинг иммун, ҳазм-сўрувчи, нерв ва эндокрин тизимлари фаолиятини ошириш, якуний овқатланишга ўтиш, шунингдек, ичакнинг бирламчи ва кейинги микрофлора билан эгалланиши динамикасида ривожланиши, ҳазм ва сўрилиш жараёнларини оптималлаштириш, болалар ва катталар ўртасидаги кўплаб касалликларни самарали даволаш ва профилактикасини амалга оширишни таъминлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси**. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 5 та ҳалқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва хажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг хажми 170 бетни ташкил этади.

#### ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий ахамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Ингичка ичак шиллик пардаси иммун тизимининг ва мослашув реакцияларнинг постнатал онтогенезидаги шаклланишини асослашнинг замонавий талкини» деб номланган биринчи бобида кўплаб махаллий ва хорижий адабиётларида келтирилган организм иммун тизими тараққиёти ва тузилиши, уларнинг ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизими билан ўзаро алоқалари, турли хилдаги патоген микроорганизмларнинг хазм ва сўрилиш жараёнларини ўзаро мутаносиб алоқада амалга оширувчи ичакнинг шиллиқ пардаси функционал тизимларига таъсири фикрлар тахлил қилинган. Тахлил натижалари асосида ингичка ичакнинг кетма-кет шаклланиши, бошка тизимлар билан

интеграцияси, шунингдек, адаптацияси жараёнлари ва қонуниятларидаги камчиликлар етарлича ўрганилмаганлиги аниқланган.

Диссертациянинг «Ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизимининг ва мослашув реакцияларнинг постнатал онтогенезидаги шаклланиши бахолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тажриба тавсифи, текширув усуллари (ёруғлик ва электрон микроскопия, радиоавтография ва морфометрия) ҳақида маълумот берилган. Тажриба 120 та оқ зотсиз 1, 3, 7, 14, 21 кунлик ва 4-6 ойлик даврдаги Фишер линиясига мансуб эркак каламушларда бажарилди.

Стерил каламушлар ингичка ичагининг морфологик, морфометрик ва ультрамикроскопик параметрлари, шунингдек иммуноморфологияси Н.Ф.Гамалея номидаги эпидемиология ва микробиология ИТИнинг гнотобиология лабораториясида кафедра ходимлари билан хамкорликда ўтказилган тадқиқотлардан олинган материаллар ўрганилди.

Ушбу ишга қўйилган мақсад ва вазифаларидан келиб чиққан ҳолда, икки серия тажрибалар олиб борилди:

Биринчи серияда ўн икки бармоқли, оч ва ёнбош ичаклардан олинган бўлакчалар, пейер пилакчалари микробсиз ҳайвонларда туғилгандан кейин 1, 3, 7, 14, 21- кунлик ва 4-6 ойлик муддатларда ёруғлик ва электрон микроскопик ўрганилди. Назорат сифатида виварийнинг одатий шароитида туғилган, ичакнинг нормал микрофлораси бўлган каламушлар танлаб олинди.

Иккинчи серияда ичак нормал микрофлорасининг крипталардаги эпителийнинг пролиферацияси ва дифференцировкаси, миграцияси ва ворсинкалар юзасидан экструзияси жараёнлари микробсиз ва лактобациллалар (Lactobacillus plantarum 8P-A3 и Lactobacillus fermentum 90T-S4) билан ассоциацияланган микробсиз каламушларда ўрганилди.

Ёруғлик оптик текширувлар Карнуа, ФСУ, 12% нейтрал формалин аралашмасида фиксация қилингандан сўнг, гемотоксилин-эозин ва пиронин Ж-метилен кўк билан бўялган парафин (4-5 мкм) ва ярим юпқа (1 мкм) кесмаларда олиб борилди.

Электрон микроскопик изланишлар учун ингичка ичак, пейер пилакчаларининг тукима булакчалари глютар-альдегиднинг 2,5% ли буферорка эритмасида (20 мин), OsO<sub>4</sub> нинг 1% ли эритмасида (1,5 соат) рН 7,2–7,3 да фиксацияланди. Спиртларнинг ошиб борувчи концентрациясида сувсизлантирилгандан сунг булакчалар аралдит, эпон - 812 га белгиланган тартибда куйилди. 1 КВ–4800 ультратомда олинган кесмалар уранил-ацетат ва кургошин цитрат эритмаларида контрастлангандан сунг, JEM – 7 и JEM – 100В электрон микроскопларида курилди.

Радиоавтогарифик текширувларнинг барча серияларида ҳар бир муддат учун камида 3 тадан ҳайвон ишлатилди. Нишонланган ядролар индекси Н<sub>3</sub>-тимидиннинг бир ва ҳайта инъекциясидан сўнг 2—3 минг эпителий ҳужайраларида ўрганилди. Н<sub>3</sub>-тимидиннинг бир марталик инъекциясидан сўнг нишонланган митозларнинг ўзгарган фоизи ҳар бир муддат учун ўртача 100 та митозларни ўрганилгандан сўнг аниҳланди.

Тажрибаларнинг барча серияларида морфометрия статистик танловлар микдори Автандилов критериясини инобатга олган холда ўтказилди, статистик ишлов - Стьюдент-Фишер бўйича олиб борилди. Ўлчамлар фарки P < 0.05 да тўғри.

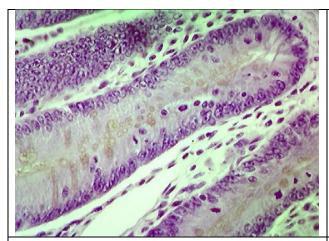
Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Pentium – IV персонал компютерида Microsoft Office Excel – 2012 дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишлаш функцияларини қўллаган холда амалга оширилди.

Диссертациянинг «Микробсиз каламушларда ёшга кўра динамикада ингичка ичак шиллиқ пардасининг ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур ва радиоавтографик хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида микробсиз каламушларда тажрибалар асосида олинган натижалар келтирилган.

Ингичка ичакнинг турли бўлимлари гистоструктуралари хамда турли ривожланиш боскичларида микдорий бахолашда куйидаги параметрлар танлаб олинди: ичак ворсинка ва крипталирининг кўндаланг кесимидаги шиллиқ парданинг қалинлиги; ворсинкалар баландлиги крипталарнинг чуқурлиги; шиллиқ парда индекси; ворсинка ва бўйлама кесмасида бир томондаги энтероцитлар сони; крипталарнинг крипталарнинг кўндаланг кесимида энтероцитларнинг крипталардаги эпителий хужайраларининг сони; энтероцитларинг ворсинка ва крипталарининг ўртадаги учдан бир қисми баландлиги; ворсинка ва крипталарда қадахсимон хужайраларнинг нисбий миқдори; митотик индекс.

Каламушларнинг ингичка ичаги барча сут эмизувчилар сингари туғилгунга қадар стерил бўлади. Макроскопик янги туғилган каламушларнинг ингичка ичаги калта, диаметри кичик, микроскопик девори юпқа бўлиб, шиллиқ, шиллиқ ости, мушак ва сероз пардалардан иборат.

Шиллиқ парда ингичка ичак бўйлаб яхши ривожланмаган: эндигина шаклланаётган ворсинкалар калта, гумбазсимон бўлиб, баланд призматик энтероцитлар билан қопланган.бўлади Крипталар ворсинкалар орасидаги унчалик чукур бўлмаган бўртмалар бўлиб, эпителий хужайраларининг тўпламлари ёки тасмачалардан иборат. Вакт ўтиши билан (3–7 кун) ворсинкалар бармоқсимон шаклни олади ва сезиларли узунлашади (1-расм).



1- расм. Ингичка ичак. Туғилгандан 3-7 кундан кейин. Бўёги: г-э. х100

Крипталарнинг ҳосил бўлиши ворсинкалар орасидаги эпителий ҳужайраларининг ҳусусий пластинка сийрак толали бириктирувчи тўқимасига ботишидан бошланади.

Тажриба ва назорат гурухидаги каламушларда структур-функционал бирлик - ворсинка-крипта тизимининг гистогенези туғилгандан кейин дастлабки даврдаёқ проксимал-дистал градиентга эга бўлади (1-диаграмма).

Ворсинкалар микдорининг ингичка ичак проксимал кисмидан дистал қисмига қараб камайиши, уларнинг сўрилиш юзаси дистал қисмига қараб боришидан далолат беради. Тажриба назорат гурухи кўрсатгичлари каламушларининг микдор орасида сезиларли гурухидаги аниқланмади. Бу ЯНГИ туғилган тажриба ва назорат каламушларнинг организми туғилганда стерил бўлишидан далолат беради.

Шундай қилиб, тажриба ва назорат гурухи каламушларида ингичка ичакнинг барча қаватлари морфологик аниқ ажралған. Бироқ, ичакнинг проксимал қисмида бошланған ва дистал томонға йўналған гистогенез жараёни, тугалланмаган: турли шаклланиш ва ривожланиш ворсинка ва крипталарни кўриш мумкин. Диаметрининг кичиклиги, ворсинкаларнинг камлиги ва эндигина хосил бўлаётган крипталарнинг мавжудлиги ингичка ичак шиллиқ пардасининг сўрилиш юзаси кичиклигидан далолат беради.

Ворсинка ва крипталарнинг энтероцитлари топографик ва функционал жихатдан гетероген бўлиб, характерли тузилишга эга ва сўрилиш, секретор, Шаклланаётган пролифератив функцияларни бажаради. крипталарнинг эпителий хужайралари орасида митоз фигураларининг мавжудлиги, каламушларнинг энтероцитларда пролиферация, туғилишидаёқ дифференциалланиш ва вазифа бажариш жараёнларининг топографик алохидаланишини кўрсатади. Ингичка ичак шиллик пардасининг хусусий пластинкасида эпителий қатламига ва қайта миграцияланган плазмоцитлар, макрофаг, лимфоцитларнинг йўклиги, бласт хужайраларининг кўп микдорда бўлиши, ингичка ичакнинг мухим вазифаси – иммун вазифасининг ривожланмаганлигидан далолат беради.

Ворсинкаларда яхши бўялган жиякли хошияси бўлган сўрувчи хужайралар орасида алохида қадахсимон хужайралар жойлашган, уларнинг микдори дистал томонга ортиб бориши кузатилди, апикал юзасида жиякли хошия мавжуд эмас, ёки кучсиз намоён бўлади.

Шаклланаётган крипталарда туғилгандан сўнги биринчи суткаларда Панет ҳужайралари аниқланмади.

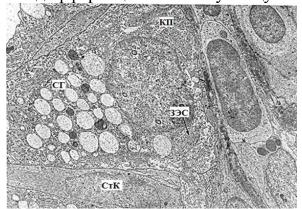
Ингичка ичак шиллиқ пардасининг сезиларли ўзгаришлари туғилгандан кейинги 14-кунда, шаклланаётган ворсинка ва крипталарнинг ўсиши, уларнинг нисбий микдорининг чизикли параметрларига кўра қайта тақсимланиши, вақт ўтиши билан калта ворсинкалар ва чукур бўлмаган крипталар микдорининг кескин камайиши кузатилди. Бирок, янги шаклланган узун ворсинкалар ва чукур крипталар орасида ушбу муддатда,

қалин бириктирувчи тўқима қатламлари мавжуд. Шиллиқ ости ва мушак пардалари ҳам қалинлашган. Шунга кўра, ворсинка-крипта тизимида параметрлар ортиши билан бирга, улар юзасидаги эпителий ҳужайралари сони ҳам ошади.

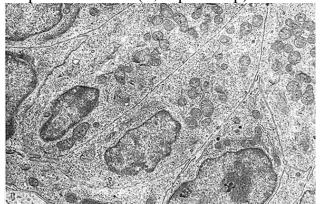
Туғилгандан кейинги биринчи суткаларда ингичка ичакнинг бутун юзаси бўйлаб ворсинка ва крипталарда алохида қадаҳсимон ҳужайралар учради. 14 кунга келиб уларнинг нисбий ва абсолют миқдори шиллиқ пардада, айниқса ёнбош ичакда ошиб боради. Яъни сут билан озиқлантириш даврининг охирига келиб, шиллиқ ҳосил қилувчи ҳужайраларнинг проксимал-дистал градиенти аниқланди.

Крипталарнинг чуқурлашиши ва эпителий хужайралари сони ортиши билан, уларнинг топографияси шаклланиб боради. Крипталар тубида тажриба гурухи ҳайвонларида Панет ҳужайралари ўта кам, бироқ улар сонининг назорат гуруҳида ортганлиги кузатилди (2-расм).

Крипталарнинг ён, туби ва ўрта юзаси бўйлаб митотик бўлинаётган ва кам дифференциаллашган ўзак хужайралар жойлашган (2, 3-расмлар).



2-расм. Ёнбош ичак. Туғилгандан сўнг 14- кунда. Панет хужайралари (КП). СГсекретор гранулалар; СтК- ўзак хужайра; ЗЭС-донадор эндоплазматик тўр. х10000.



3-расм. Оч ичак. Туғилгандан сўнг 14-кун. Криптпларнинг пастки учдан бир кисмидаги энтероцитлар. Органеллалар кучсиз ривожланган. x22500.

Туғилгандан кейинги икки хафтадан сўнг ворсинкалар стромасида куртак хужайраларнинг нисбий сони камайди, лимфоцитлар, семиз ва эозинофил хужайралар, макрофаглар аник ажралди. Плазмоцитлар эса аникланмади.

Шиллиқ парданинг ташқи бўйлама ва ички айлана қаватлардан иборат мушак пластинкаси туғилгандан кейинги 14-кунда аниқ кўринди. Уларнинг бир қисми ворсинкалар стромасига кириб, сийрак толали бириктирувчи тўқима хужайралари орасида жойлашган. Ушбу даврга келиб шиллиқ ости ва мушак пардалар сезиларли қалинлашди.

Шундай қилиб, туғилгандан кейинги иккинчи хафтанинг охирида микробсиз ва нормал микрофлорали каламушларда ингичка ичак шиллиқ пардаси ворсинка-крипталари ва улар юзасидаги эпителий хужайраларининг чизиқли параметрларида аниқ проксимал-дистал градиент намоён бўлади.

Тажриба ва назорат гурухида, ушбу тажриба муддатида, микдор ва сифат кўрсатгичларида сезиларли фарк аникланмади.

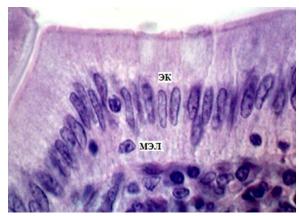
Туғилгандан кейин 14- кундан бошлаб каламушлар - аралаш, 21-кундан бошлаб эса якуний озиқлантиришга ўтказилди. Ушбу вақт давомида ингичка ичак шиллиқ пардасининг структур ва функционал шаклланиши якунланади. Аввалги муддат билан солиштирилганда, ингичка ичакнинг узунлиги 30% га, диаметри - 50% га, сўрилиш юзаси — хафта давомида деярли икки баробар ошганлиги аниқланди (туғилгандан кейинги 14-кундан 21-кунгача). Якуний озиқлантиришга ўтиш вақтида ингичка ичак шиллиқ пардаси проксимал кисмининг қалинлашуви, дистал қисмининг эса бир вақтда юпқалашуви кузатилди. Аввалги муддат билан солиштирилганда унинг қалинлиги ўртача 100 мкм га, асосан, ворсинкалар баландлигининг ўзгариши хисобига, камайган. Гнотобионт-каламушларда нормал микрофлорали каламушларда нисбатан ворсинкалар узун ва ингичкарок. Шунга кўра стерил каламушларда шиллиқ парда индекси 3 дан 4 гачани, назорат гурухида эса 2,5–1,5 ни ташкил этади.

14—21-кунлар давомида крипталар ўртача 2—2,7 марта чукурлашди. Шунга кўра энтероцитлар сони бўйлама кесмада кескин ошди: 14-суткада — 204—255, 21-суткада — 450—665 гача. Эпителий хужайралари сонининг хар бир криптада бундай ортиши дефинитив озиклантиришга ўтганда уларда пролиферацияланувчи хужайралар абсолют сонининг 0,24—0,4 дан 0,7—1,0 гача ортиши хисобига содир бўлди.

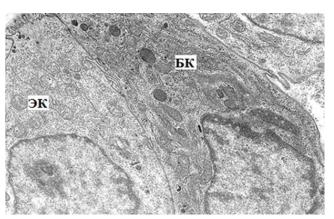
Ушбу вақт кесими ичида энтероцитларнинг митотик индекси деярли ўзгармади. Ингичка ичак шиллиқ пардаси ривожланиш даражаси ва унинг архитектоникаси характерини белгиловчи шиллиқ парда индекси етук ҳайвонларникига яқинлашиб боради.

Шундай қилиб, якуний озиқланишга ўтишда, ингичка ичакнинг структур-функционал шаклланиши тугаганда крипталарда туб, ўрта ва пастки учдан бир кисми худуди ва юкоридаги учдан бир кисм – эпителий хужайраларининг сўрувчи ва қадахсимон хужайраларга дифференциалланиш худудлари фаркланади. Юкори ихтисослашган оксил синтезловчи безли Панет хужайралари назорат гурухида микробсиз хайвонларга нисбатан кўпрок учради. Крипталарнинг эпителий хужайралари ультрастуктурасига асосан зоналарга ажратилиши, унинг хайвонлар якуний озиклантиришга ўтишда тузилишининг мураккаблашувида акс этади. Шу даврга келиб, назорат гурухи хайвонларининг ингичка ичак ворсинкаларида эпителийаро лимфоцитлар сони тажриба гурухи хайвонларига нисбатан кўпрок бўлиши кузатилди (4-расм). Тажриба ва назорат гурухи хайвонлари крипталарида уларнинг сони кам. Улар, асосан, энтероцитлар асосида жойлашган. Шунингдек, назорат гурухида ингичка ичак шиллик пардаси хусусий пластинкасида плазмоцитларнинг кўп бўлиши аникланди. Бу холат тажриба гурухида кузатилмади. Кадахсимон хужайраларнинг сони крипта-ворсинка ва проксимал-дистал томонга қараб ортганлиги аниқланди.

Каламушлар туғилганидан кейин 3-хафта охирида (21-кун) дефинитив озиқлантиришга ўтганда ингичка ичак шиллиқ пардасининг ультраструктураси вояга етган (4—6 ойлик) ҳайвонлар билан деярли бир хил.



4-расм. Эпителийаро лимфоцитлар (МЭЛ) эпителий хужайралари (ЭК) ядролари қаторида жойлашған. x6000.



5-расм. Оч ичак. Туғилгандан 4–6 ойдан кейин. Кам такомиллашган энтероцит (ЭК) ва дифференциаллашаётган қадаҳсимон ҳужайра (БК). x8000.

Жинсий балоғатга етганда ингичка ичак, унинг шиллиқ пардаси, физиологик шароитларда оптимал равишда қатор юқори ихтисослашган вазифаларни бажариши, архитектоникаси ва тузилмалари гетерогенлиги, унинг таркибига кирувчи тўқима ва хужайралар полиморфлиги жиҳатидан мураккаблашувида намоён бўлди. Якуний озиқлантиришга ўтганда 4—6 ойгача ингичка ичакнинг узунлиги ва диаметри, қаватларининг қалинлиги, ворсинка ва крипталарининг сони, сўрилиш юзаси секин-аста ошиб боради. Функционал оғирликнинг тақсимланиши ингичка ичак тузилмалари проксимал-дистал ва крипта-ворсинка градиентини аниқлаб беради.

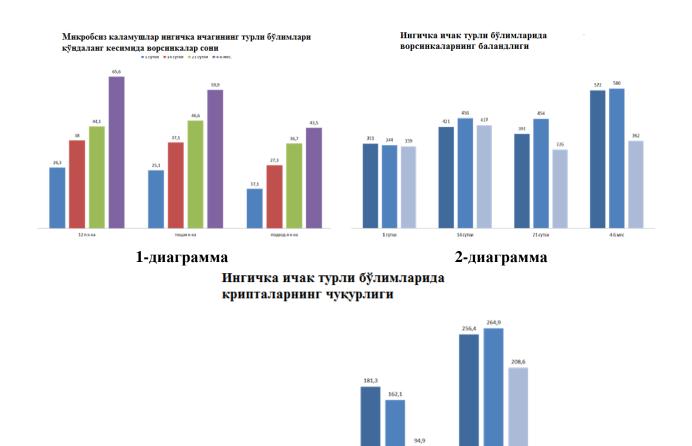
Шундай қилиб, микробсиз ва нормал микрофлорали каламушларнинг якуний озиқлантиришга ўтишида ингичка ичак деярли бир хил бўлган структур ўзгаришларга учрайди: вояга етган ҳайвонларга хос ворсинка-крипта тизимининг чизиқли параметрларида энтероцитлар, сўрувчи ва қадаҳсимон ҳужайралар нисбатида, сўрувчи юзасида ва бошқаларда проксимал-дистал градиент ўзгариши кузатилди (5-расм). Ушбу даврга келиб ингичка ичакнинг ҳазм-сўрувчи ва иммун вазифаларини амалга оширишда қатнашувчи ворсинка энтероцитлари ва шиллиқ пардаси хусусий пластикасининг шаклланиши якунланади.

Ингичка ичакда ўзгаришларни кўкрак билан аниқланган сути озиклантиришдан якунловчи озиклантиришга ўтишдаги мослашув деб караш мумкин. Уларнинг тажриба ва назорат гурухи каламушларида бир вактда амалга ошиши, назаримизда, ирсий детерминацияланган бўлиб. организмнинг ўзаро боғлиқ нерв ва эндокрин тизимлари томонидан бошқарилади.

Шундай қилиб, ривожланишнинг турли муддатларида морфологик ўзгаришларига кўра қуйидаги хулосаларга келиш мумкин: ингичка ичак

шиллиқ пардасининг умумий архитектоникаси сақланган ҳолда ворсинка ва крипталар миқдорининг пропорционал равишда ортади (1-диаграмма) ва шунга кўра аъзонинг ҳазм-сўрувчи юзаси ҳам ошади. Шиллиқ парда қалинлиги ўн икки бармоқли ичакдан ёнбош ичакка қараб секин-аста камаяди. Анологик равишда проксимал-дистал градиент ворсинкалар баландлиги (2-диаграмма) ва крипталарнинг чуқурлиги (3-диаграмма) га нисбатан ҳам аниқланди.

Постнатал онтогенезда ингичка ичакда ҳазм ва сўрилиш жараёнини бошқарувчи омилларни ўрганиш бўйича келтирилган ушбу натижалар ва бошқа муаллифлар томонидан келтирилган маълумотлар асосида қуйидагича хулоса қилиш мумкин: ҳаётнинг илк постнатал ривожланиш даврида, ингичка ичак ва бошқа аъзо ва тизимларнинг шаклланиши жуда мураккаб жараён бўлиб, унда нафақат озиқ, балки эндокрин, иммун, нерв ва бошқа омиллар иштирок ҳам этади.



3-диаграмма

Ингичка ичакнинг ривожланиш ва шаклланиш қонуниятларини аниқлаш учун энтероцитларнинг хужайра цикли ва янгиланишини ёшга кўра турли даврларда солиштирма текшириш зарур, бу туғилгандан кейинги 7, 14, 21-кунлик ва 4–6 ойлик каламушларда ўрганилди.

Ингичка крипталаридаги энтероцитларнинг репродукцияси пролиферацияланувчи ва репродуктив циклдан кинетикаси, энтероцитларнинг нисбатини ўрганиш учун, ушбу тадкикот давомида тажриба жараёнида Н<sub>3</sub> тимидиннинг 3 марта инъекцияси олиб борилди. 1жадвалдан кўриш мумкинки, Н<sub>3</sub> тимидин бир марта юборилганидан кейин, нишонланган ядролар индекси (НЯИ) 7 кунлик тажриба ва назорат гурухи каламушларида крипталарнинг юқориги учдан бир қисмида баланд, 14 ва 21 кунлик, шунингдек 4-6 ойликларда эса паст қисмида эканлиги аниқланди. Крипталарнинг ўрта учдан бир қисмида эса, аксинча, 7 кунлик каламушларда - паст, 14 ва 21 кунлик, 4-6 ойликларда баланд эканлиги аникланди. Иккинчи инъекциядан бир соат ўтгач НЯИ 7 кунлик каламушларда крипталарнинг юқориги ва ўрта учдан бир қисмида паст, 14- ва 21-кунлик, шунингдек 4-6 ойликларда эса баланд бўлди. Н3 тимидиннинг учинчи инъекциясидан сўнг барча ёшдаги каламушларда крипталарнинг ўрта учдан бир қисмида 100% эпителий хужайралари нишонланганлиги маълум бўлди.

Демак, 7 кунлик каламушларда, крипталар ўсиши ва топографик шаклланиши даврида, унинг юкориги учдан бир кисмида пролиферацияланувчи хужайралар сакланади. 21 кунлик ва 4–6 ойлик хайвонларда крипталарнинг юкориги учдан бир кисмида ДНК синтезловчи хужайраларнинг камлигини инобатга олганда, НЯИ нинг Н<sub>3</sub> тимидин карра инъекциясидан сўнг кескин ошишини, пролиферация жараёни кечадиган крипталарнинг пастки худудларида миграциянинг тезлашиши билан боғлик, деб ҳисоблаш мумкин.

1-жадвал Турли ёшдаги микробсиз каламушлар ёнбош ичаги крипталарининг юкориги (ю 1/3) ва ўрта (ў 1/3) учдан бир кисмида Н3-тимидиннинг карра инъекциясидан сўнг НЯИ (% да, n=3)

		Туғил	андан кейинги кунлардаги ёши			
Инъекциялар сони	7 кун		21 кун		4-6 ой	
	ю 1/3	ў 1/3	ю 1/3	ў 1/3	ю 1/3	ў 1/3
1	18,4	55,1	8,5	75,4	4,5	79,6
2	20,5	88,5	44,2	93,2	45,2	98,0
3	40,1	100	80,1	100	84,5	100

Кўкрак сути билан озиклантириш даврида, ворсинка ва крипталар хосил бўлиши ва шаклланиши содир бўлишида, энтероцитларнинг физиологик регенерацияси тезлиги, ингичка ичакда структур-функционал бирликлар шаклланиши тугаган хайвонларга нисбатан анча секин кечади.

Шундай қилиб, энтероцитларнинг крипталардан ворсинкаларга қараб силжишига ёши, озиқлантириш тури, ичак микрофлораси каби кўплаб омиллар таъсир кўрсатади.

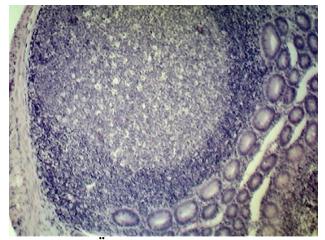
Диссертациянинг «Лактобациллалар билан ассоциациалланган стерил каламушларда ёшга кўра динамикада ингичка ичак шиллик

пардаси иммун тизимининг ривожланиши ва шаклланишининг морфологик, морфометрик, ультраструктур ва радиоавтографик хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида лактобациллалар билан ассоциациалланган стерил каламушларда тажрибалар асосида олинган натижалар келтирилган.

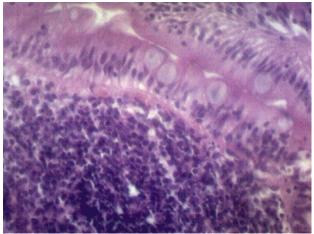
Микробсиз каламушлар ингичка ичаги иммун ТИЗИМИНИНГ ривожланиши, ингичка ичак эпителийси ва иммун тизими хужайраларининг ўзаро муносабатлари ва интеграциясининг морфологик, морфометрик ва ультрастурктур хусусиятлари ўрганилганда қуйидагилар маълум бўлди: нормал микрофлорали янги туғилган каламушлар ингичка ичагининг охирги бўлимлари деворида лимфоид катор хужайралари тўплами (пилакчалар) аникланди. Янги туғилган микробсиз каламушларда ушбу пилакчалар чиқмайди, марказлари шиллиқ парда юзасидан бўртиб герминатив аниқланмайди (6-расм). Бўлажак тугунчаларнинг чегаралари аниқ эмас, улардаги хужайра элементлари сийрак жойлашган. Лимфатик тугунчалар микдори аникланмайди. Ичакнинг шиллик пардаси бу ерда қалинлашган.

Туғилгандан кейинги 7-кунда шиллиқ пардадаги тугунчалар юмалоқлашади, контурлари эса янада шаклланади.

Туғилгандан кейинги 14-кунда лимфоид пилакчалар шиллиқ парда юзасига бўртиб чиқади ва 21-кунга келиб максимал ривожланиш даражасига етади (7-расм). Микробсиз каламушларда шиллиқ парда юзасида лимфоид пилакчалар чегараси деярли аниқланмайди.



6-расм . Ёнбош ичак. Туғилгандан кейинги 1- 7-кунлар. Пейер пилакчаси. Бўёғи: г-э. х300



7-расм. Ёнбош ичак. Туғилгандан кейинги 14-21-кунлар. Пейер пилакчаси. Бўёғи: г-э. х300

Изланиш асосида, нормал микрофлорали каламушларда ингичка ичакда лимфоид пилакчаларнинг шаклланишида 5 та боскични ажратиш мумкин: биринчи боскич туғилгандан сўнг 1- дан 7- кунгача. Бунда лимфоид пилакча стромал хужайралар тўплами ва улар орасидаги айрим ёш лимфоцитлар билан намоён бўлади. Секин аста митотик бўлинаётган лимфобластлар, ўрта ва кичик лимфоцитлар ва айрим макрофаглар сони ортиб боради. Иккинчи боскичда (8-14-кунлар) микроскопик диффуз лимфоид тўкима фонида лимфоид тугунчалар кўринади, пилакчаларда кўпайиш марказига эга

лимфоид тугунчаларни аниқлаш мумкин. Учинчи босқич 15- кундан 21кунгача давом этади. Бу вактда Пейер пилакчалари ва улардаги лимфоид тугунчалар сони ортади. Тугунчаларда призматик эпителий билан копланган тугунчалараро худудларда эса сторома хужайралари аникланмайди, кичик лимфоцитлар сони эса кўп бўлади. Тўртинчи боскич (21–30-кунлар) лимфоид пилакчаларнинг ўлчамлари ва микдори кўпайиши характерланади, бирок улардаги лимфоид тугунчалар ўзгармайди. Бешинчи боскичда (1 дан 4-6 ойларгача) Пейер пилакчалари шаклланиши якунланади, функционал худудлар (Т- ва В-худудлар), хужайра (плазмоцитлар, макрофаглар ва бошк.) яккол таркиби Микробсиз хайвонларда Пейер пилакчалари узунлиги улардаги лимфоид тугунчалар сонининг нисбатан камлиги хисобига калта бўлади. Лимфоид тугунчалар шиллиқ парда юзасидан бўртиб чиқмайди, уларда структурфункционал худудлар, плазмоцитлар, макрофаглар суст фаркланади. Вояга етган микробсиз каламушлар лактобациллалар билан ассоциациялангандан кейин 3 хафта ўтгач, пейер пилакчаларининг лимфоид тугунчалари якка-якка ёки гурух бўлиб шиллик парданинг хусусий пластинкасида жойлашади. Пейер пилакчаларида фолликуляр, парафолликуляр ва гумбаз структурфарқланади. функционал худудлар Xap бир фолликула парафолликуляр худуд бўлиб, у чегарасиз атрофдаги шиллик ва шилликости пардаларнинг сийрак толали бириктирувчи тукимасига утиб кетади. Фолликулага юқоридан ичак бўшлиғига бўртиб чиққан яримшар шаклидаги гумбаз ёндашади. Унинг юзаси текис, бир каватли призматик эпителий билан қопланган. Пейер пилакчаларининг периферик қисми крипта ва ворсинкалар билан ўралган. Пейер пилакчаларининг хар бир худудида хужайраларнинг қават-қават бўлиб жойлашганлиги кузатилади (2-жадвал).

2-жадвал Лактобациллалар билан ассоциациаланган вояга етган каламушлар Пейер пилакчалари структур-функционал зоналарининг хужайра таркиби, (% да, М ± m, n=6)

Хужайра типи	Марказий ёруғ марказ	фолликуляр соха	Парафолликуляр худуд	Гумбаз	Гумбаз эпителийси
Кичик лимфоцитлар	39,9±3,5	61,9±6,1	66,6±6,9	50,0±1,1	43,4±2,6
Катта лимфоцитлар	6,8±0,3	1,2±0,03	1,9±0,06	10,2±1,4	5,9±0,6
Лимфобластлар	16,9±1,2	3,2±0,1	3,0±0,1	5,8±0,6	-
Плазмоцитлар	8,2±0,4	5,1±0,2	1,0±0,02	11,5±1,6	-
Ретикуляр хужайралар	12,6±0,8	12,4±0,8	18,0±1,5	11,3±1,6	-
Макрофаглар	0,5±0,1	$0,2\pm0,01$	-	$2,6\pm0,02$	-
Семиз хужайралар	0,5±0,01	0,5±0,01	0,3±0,004	1,8±0,1	1,9±0,11
Дифферен- циаллашмаган хужайралар	12,5±0,8	15,5±1,1	9,1±0,6	9,1±1,2	-

Жиякли энтероцитлар	-	-	-	-	40,8±0,9
Қадаҳсимон					9.2+0.1
хужайралар	-	-	-	-	8,2±0,1

Сохалар ўзаро хужайралар билан ретикуляр ажратилган. марказида хужайралар сийрак жойлашган. Ёруғ Хужайраларнинг ёруг марказни ўраб турувчи фолликуляр худуд унда хужайраларнинг зич жойлашиши хисобига зич кўринади. Фолликуляр ва парафолликуляр худудлар, шунингдек, гумбаз, асосан, кичик лимфоцитлардан иборат. Фолликуланинг ёруг марказида бир-бири билан унчалик чуқур бўлмаган инвагинациялар ёрдамида бирикувчи лимфобластлар жойлашган. Ушбу бўлинаётган лимфоид хужайралар, худудда митотик дифференциаллашаётган сохада плазмоцитлар, цитоплазмасида полиморф киритмалар тутувчи макрофаглар учради.

Пейер пилакчаларининг гумбази бошқа худудлардан фарқ қилади. Бу худудда макрофаглар нисбатан кўпрок, плазмоцитлар, семиз ва эозинофил хужайралар эса кам учради. Лимфоцитлар гурух бўлиб жойлашади, ташқаридан ретикуляр хужайралар билан ўралган. Плазмоцитлар йирик, фолликуляр худуд чегарасида, эпителиал пласт ва капиллярлар атрофида жойлашган. Айрим жойларда уларнинг лимфоцитлар ва макрофаглар билан алоқаси аниқланди. Макрофаглар кўпрок учради, улар характерли тузилишга эга: баъзи турларида турли ўлчамдаги ва шаклдаги лизосомалар аниқланади, уларда хазм бўлаётган хужайралар ёки уларнинг фрагментлари кўринди.

Стерил ва нормал микрофлорали каламушларнинг пролиферативмиграцион параметрларини ўрганишда ҳам сезиларли фарқлар аниқланди. Микробсиз каламушларда эпителийнинг митотик индекси оч ва ёнбош ичакларда  $16,1\pm0,3$  ва  $15,9\pm0,2\%$ , назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткичлар  $23,6\pm1,1$  ва  $26,9\pm1,3\%$  ни ташкил этди ( $P\le0,001$ ).

Н<sub>3</sub> тимидин инъекциясида оч ичак крипталари эпителийсининг НЯИ назорат ва стерил каламушларда  $36,3\pm2,5$  ва  $34,1\pm2,3\%$  ни ташкил этди, яъни крипталарнинг вакт бирлиги ичида ДНК синтезида иштирок этувчи эпителий хужайралари сони солиштиралаётган хайвонлар гурухлари учун бир хил. Н3 тимидин инъекциясидан 72 соат ўтгач, назорат гурухи хайвонларида алохида нишонланган эпителий хужайралари ворсинкаларнинг учидагина аникланди. Гнотобионт каламушларда худди шу вақтдан сўнг крипталарда 38,3±1,9%, нишонланган  $12,4\pm1,6\%$ эпителий ворсинкалар юзасида хужайралар аниқланди, яъни микроорганизмлар йўклигида ингичка ичак юзасида энтероцитлар крипта-ворсинка тизимида нормал микрофлорали хайвонларга нисбатан секинрок харакатланади.

Шундай қилиб, микробсиз ва нормал микрофлорали каламушларнинг ингичка ичак шиллиқ пардаси тузилмаларини солиштирма ўрганиш, микроорганизмларнинг морфоген таъсирини кўрсатувчи қатор фарқларни аниқлаш имконини берди. Нормал микрофлора ворсинка-крипта тизимида эпителийнинг янгиланишини тезлаштиради, ворсинкаларнинг чизикли параметрларини камайтиради, крипталарни эса оширади, проксимал-дистал

градиент яққол намоён бўлади. Хусусий пластинкада сийрак толали бириктирувчи тўқима хужайраларининг сони ортади. Айниқса плазматик хужайралар ва макрофаглар, уларнинг строманинг бошқа хужайралари билан кооперацияси, эпителиал пластда инфильтрацияланувчи лимфоцитлар сони кескин ортади.

#### ХУЛОСА

«Ингичка ичак шиллиқ пардаси иммун тизимининг ва мослашув реакцияларнинг постнатал онтогенезидаги шаклланиши» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

- 1. Ингичка ичак шиллиқ пардасининг постнатал даврда микробли ва микробсиз хайвонлар ичагидаги структур-функционал ривожланиш ва шаклланиш жараёнларига қонуний, генетик детерминацияланган жараёнлар сифатида қараш лозим.
- 2. Каламушлар ингичка ичагининг эрта постнатал ривожланиш даври куйидаги морфологик жараёнлар билан характерланади: юкори темпларда узунлиги ва диаметрининг ошиши, структур-функционал бирликлар гипертрофияси ва гиперплазияси, шиллик парда гипертрофияси. Ушбу жараёнлар натижасида мустакил озикланишга ўтишда, сўрилиш юзаси туғилгандан кейинги биринчи кунга нисбатан тахминан 5 мартага ошади.
- 3. Якуний озиқланишга ўтишда ўзаро боғлиқ равишда крипталар эпителийсида пролиферация ва дифференциалланиш худудларининг топографик шаклланиши ва хужайралар миграцияси тезлигининг ошиши; шиллиқ парда хусусий пластинкасида куртак хужайраларнинг кескин камайиши ва ўзаро алоқада бўлган иммунокомпетент хужайраларнинг кўпайиши; вояга етган ҳайвонларга хос ворсинка ва крипталар чизикли параметрлари, энтероцитлар, сўрувчи ва қадаҳсимон хужайраларнинг проксимал-дистал градиенти шаклланиши ўзгаради.
- 4. Жинсий балоғат даврида ингичка ичак шиллиқ пардасининг структура ва функциялари қайта қурилиши стабиллашади. Энтероцитларнинг физиологик таъсир характери ва аъзо функциялари хусусиятларига адекват равишда юқори пролифератив фаоллиги, нисбатан хужайра циклининг қисқалиги, крипталардаги репродукция ва дифференциалланишнинг ворсинкалардаги интенсив миграция ва экструзияга мутаносиблиги ингичка ичак шиллиқ пардаси архитектоникасининг доимийлигини таъминлайди.
- микробсиз 5. Крипта-ворсинка тизимида каламушларга лактобациллалар, яъни ичакнинг нормал микрофлораси намояндалари юборгандан кейин, микробсиз каламушларга нисбатан энтероцитларнинг янгиланиш тезлиги ошиши, Панет, семиз ва эозинофил хужайралари секрецияси кучайиши, ворсинкалар стромасининг плазматик хужайралар билан бойиб бориши, Пейер пилакчаларида структур-функционал худудлар макрофагларнинг шаклланиши, гумбаз худудида пайдо бўлиши, ингичка функционал микроорганизмларнинг ичак шиллиқ пардаси морфологиясига морфоген ва иммуноген таъсиридан далолат беради.

- 6. Пейер пилакчаларининг структур-функционал худудлари вояга етган конвенционал каламушларда хужайра таркиби, лимфоцитларнинг кинетикаси билан фаркланади. Лимфоцитлар синхрон, юкори тезликда Пейер пилакчаларининг барча худудларидан, гумбаз сохасига миграцияланади ва куну-тун давомида тез чикиб кетади.
- 7. Ингичка ичак шиллиқ пардаси онтогенезнинг турли даврларида, сўрилиш жараёни динамикасида структура ва функцияларининг ўзгариши, унинг секин ва тез адаптацияларга нисбатан мослашиш хусусиятларини акс эттиради.
- 8. Ҳаётнинг постнатал тараққиёти даврида ингичка ичак шиллиқ пардасининг ривожланиши ва шаклланиши, ҳамда унинг структур ва функционал параметрлари градиентларини ўрганиш, аъзонинг проксималдистал топографиясининг ёшга кўра хусусиятлари, фаолланиши шароитлари ва адаптациясининг мукаммаллашиши натижаси эканлигини англатади.

#### РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ COBET DSc 27.06.2017.Tib 30.03. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

### ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

#### РАХМАТОВА МУКАДДАС ХОЛТАЕВНА

### ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ И АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

Тема докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib31.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

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

Научный консультант:		ашев Акрам Юлдашевич ор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	-	мов Наримон Гулямович р медицинских наук, профессор
		гов Тулаган Агзамович р медицинских наук, профессор
		ова Софья Анатольевна ор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:		рский государственный медицинский ерситет (Российская Федерация)
васедании разового Научного совета DSc	27.06 обий, 2	2019 г. в часов на .2017. Тіb. 30.03 при Ташкентской медицинской . Зал заседания 4-го этажа, 1-го учебного корпуса 871) 150-78-25, e-mail: tta 2005@mail.ru.
Гашкентской медицинской академии (зарег	гистрир	омиться в Информационно-ресурсном центре рована за №). Адрес: 100109, г.Ташкент, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет.
Автореферат диссертации разослан «	»	
(реестр протокола рассылки $N_2$ от «_		2019 года.).
		Г.И.Шайхова, председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор.
		Н.Ж.Эрматов, ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент.
		У.М.Миршарапов, председатель разового научного семинара при разовом Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор.

#### ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

востребованность У Актуальность темы диссертации. млекопитающих и человека слизистая оболочка тонкой кишки и ее иммунная система начинают формироваться до рождения, окончательное их становление происходит после рождения ко времени перехода на окончательное питание. Иммунная система кишечника ко времени рождения представлена в виде скоплений клеток мезенхимы под эпителием, из которых в начале образуется ретикулярная строма, а затем в нее заселяются единичные лимфоциты и их предшественники из сосудистого русла. Лимфоидная ткань слизистой оболочки тонкой кишки в этом периоде не имеет характерных особенностей для половозрелого организма. В развитии и формировании иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки важным является период первоначальной колонизации кишечника микробиотой. Кишечник плода считается стерильным, поэтому ее первоначальная колонизация является для иммунной системы кишечника одним из важных жизненных событий. Доказано, что нарушения естественного хода заселения кишечника микробиотой вызывает отдаленные последствия для иммунной системы в целом<sup>1</sup>. Несмотря на то, что накоплен большой материал о функциональной значимости кишечной микрофлоры в организме у человека и животных, до настоящее время остается одной из актуальных проблем изучения структурно-функциональных перестроек в пищеварительной системе и ее иммунной системе в результате изменения состава кишечной микрофлоры, а также влияния нормальной кишечной микрофлоры на структурно-функциональные свойства тонкой кишки и ее лимфоидного аппарата, которое возможно доказать только на безмикробных животных на эксперименте.

В мире в настоящее время проводятся широкомасштабные исследования по изучению становления иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и ее приспособительных реакций в постнатальном онтогенезе. К таким исследованиям относится и данная исследовательская работа, где изучаются морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности пролиферационно-миграционные развития формирования, параметры слизистой оболочки тонкой кишки в динамике эпителия возраста у безмикробных крыс и у стерильных крыс, ассоциированных некоторыми представителями нормальной микрофлоры кишечника - лактобациллами. Также в данной работе изучены взаимоотношения и интеграция клеток эпителия слизистой оболочки тонкой кишки и ее иммунной системы. Эти исследования дают возможность оценить морфологические, морфометрические и ультраструктурные особенности развития и формирования желудка, тонкой и толстой кишки у интактных крыс.

За годы независимости в нашей стране коренным образом обновилась структура здравоохранения, особое внимание обратилось на раннюю

<sup>-</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Борщев Ю.Ю. Влияние пробиотических бактерий на кишечные пищеварительные ферменты у крыс при экспериментальном дисбиозе: Диссертация канд.мед.наук/ Ю.Ю.Борщев. Санкт-Питербург, 2012.-147c; Хаитов Р.М. и др. Физиология и иммунитет системы. – М.: ВИНИТИ, – 2005. – 448 с

диагностику и уменьшение осложнений возникающих в результате факторов загрязнений окружающей среды. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы приоритетным является «... повышение качества жизни населения, улучшение медицинского обслуживания, в частности на основе выяснения эффективности формирования и становления адаптивных реакций слизистой оболочки тонкой кишки и ее иммунной системы, считается одной из актуальных проблем в достижении разработки новых методов профилактики и лечения, внедрения современных технологий и оказания качественной специализированной медицинской помощи ...»<sup>2</sup>.

диссертационное исследование определенной Данное В соответствует задачам определенных в Законе Республики Узбекистан «О населения» санитарно-эпидемиологическом благополучии Президента Республики Узбекистан УП-№4947 «О Стратегии действий дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>. В ряде ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях мира проводятся ислледования направленные на научное обоснование высокой эффективности формирования иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе, в том числе: Tufts University, University of Texas Health Science Center at Houston, University of California (США); University of Alberta (Канада); Osaka University (Япония); Universitat de Barcelona, University of Murcia (Испания); University of Zagreb (Хорватия); University of Berne (Швецария); University of Edinburgh (Англия); University of Pavia (Италия); Pukong National University (Корея); Punjab Agricultural University (Индия); Jagiellonian University (Польша); Baikal Institute of Nature Menagement Siberian branch of the Russian Akademy of sciences (РФ); Ташкентский стоматологический институт (Узбекистан).

К настоящему времени в мире получены ряд научных результатов направленные на достижение высокой эффективности формирования иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года;

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.tufts.edu; www.osaka-u.ac.jp; www.uth.edu; www.ualberta.ca; www.universityofcalifornia.edu; www.ub.edu; www.unizg.hr; www.unibe.ch; www.ncbi.nlm.gov/pubmed; http://www.rsl.ru; http://www.biomedcentral.com. и других источников.

постнатальном онтогенезе, в частности: in vitro доказано развитие иммунной тонкой кишки на трехкратной клеточной эпителия энтероцитов (Tufts University, США); доказано место аденозин 5'-трифосфата плазмоцитарно дендритических клеток E-NPP3 на регуляцию апоптоза эпителия слизистой оболочки тонкой кишки (Osaka University, Япония); доказано положительные особенности статинов при лечении хронических печеночных заболеваниях и циррозах печени, а также гепатацеллюрных карцином (University of Alberta, США); у детей рожденных от беременных холестатическими поражениями тканей, компенсаторно-приспособительные изменения печени, это доказывает наличие ткане-специфической взаимосвязи организма матери и плода (University Colorado, США); изучены влияние пестицидов на организм человека, разработаны современные методы определения метаболических процессов в ряде органов (Байкальский национальный институт мнежмента Российской академии наук, РФ); изучены отравления беременных женщин пестицидами и доказаны механизмы их влияния на организм плода (Jagiellonian University, Польша); доказаны нейротоксические изменения и комплекс клинических признаков в результате острого отравления пестицидами (Pukong National University, Корея; Punjab Agricultural University, Индия); научно обосновано физическое отставание в периоде острого отравления пестицидами (США); доказано формирование иммунной системы и адаптивных реакций слизистой онтогенезе (Ташкентский оболочки тонкой кишки В постнатальном стоматологический институт, Узбекистан).

настоящее время в мире проводятся следующие глобальные исследования по изучению формирования иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе, в частности: обоснование морфологических, морфометрических, особенностей развития формирования ультраструктурных И оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс; взаимоотношения и интеграция клеток эпителия слизистой оболочки тонкой кишки и иммунной системы у крыс, ассоциированных лактобациллами, усовершенствование системы оценки морфометрических, морфологических, ультраструктурных особенностей развития и формирования желудка, тонкой и толстой кишки.

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными (Борщев Ю.Ю, 2012; Shen N., Clemente J.C., 2016) было изучено присутствие в желудочнокишечном тракте индигенной флоры, которая стимулирует перистальтику тонкой и толстой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры и препятствуют микробному декарбоксилированию образования обеспечивается возможностью пищевого гистидина, ЧТО значительного количества пищеварительных ферментов. Л.Б.Филлипов (2007) бактерии, населяющие ЖКТ, участвуют в реализации ЧТО иммунологических защитных механизмов, что включает в себя стимуляцию созревания лимфоидного аппарата кишечника, активацию синтеза секреторного иммуноглобулина A (sIgA) И стимуляцию продукции

интерферонов колоноцитами, запуск и последующую активацию синтеза неспецифических факторов защиты, как гуморальных, так и клеточных.

На сегодняшний день широко изучена важность той роли, которую играет нормальная микрофлора человека в его развитии, жизни и поддержании здоровья. Ведущую роль в функционировании, как системного иммунитета, так и иммунной системы, ассоциированной с лимфоидной тканью ЖКТ, играет микрофлора кишечника (Зуфаров К.А., 1996; Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю. и др., 2001, 2008; Александрова В.А., 2006; Белоусова Е.А., Хавкина А.И., 2005; Морозова Е.А., 2011; Хаитов Р.М. и др., 2018; Shen N., Clemente J.C., 2016). Видовое соотношение представителей нормальной микрофлоры кишечника изменяется не только в зависимости от анатомического участка кишечника, но и с возрастом человека (Юлдашев А.Ю., 2015). Постоянное присутствие в кишечнике достаточного количества прикрепленных к его стенке резидентных микроорганизмов предотвращает размножение патогенных микроорганизмов, их инвазию в энтероциты и прохождение через кишечную стенку путем создания в своем биотопе неблагоприятной для посторонней микрофлоры рН выработки бактериостатических низкомолекулярных деградации бактериальных токсинов, деконъюгации продукции широкого спектра антимикробных веществ семейства бактерицинов (Крамерев С.А., Выгорская О.В., 2008; Борщев Ю.Ю, 2012; Хаитов Р.М. и др., 2018).

До последнего времени основное внимание ученых и медиков было направлено на борьбу организма с патогенной и условно-патогенной микрофлорой, обитающей на наших слизистых оболочках и коже, и мало кто задумывался о возможной роли таких микроорганизмов в регуляции и поддержании нормальной активности иммунной системы.

Учеными Узбекистана также изучены важная роль нормальной кишечной микрофлоры на процессы пищеварения и обмена веществ, а также на формирование иммунной системы организма в целом. К ним относятся профессора С.М. Муртазаев и А.Ю. Юлдашев (2005), которые на основании изучения иммунной системы тонкой кишки разработали новый способ профилактики до- и послеоперационных ослажнений у детей с врожденными аномалиями губы и неба (патент UZ № 4112B 661K); академик Т.О. Даминов и профессор А.Ю. Юлдашев опубликовали методические рекомендации по профилактики и лечении заболеваний у детей на исскуственном вскармливании (2006); профессор М.А.Юлдашев опубликовал методические рекомендации для врачей по профилактике, лечению и реабилитации детей грудного и более старшего возраста, страдающих атопическим дерматитом аллергодерматозами. (2015);профессор Ф.С.Орипов (2018)проводил морфологии нейро-эндокринных исследования ПО изучению подвздошной кишки у беременных женщин при отравлении пестицидами. В К.А.Зуфарова, результате многолетних исследований А.Ю.Юлдашева, В.М.Гонтмахера (1997) в динамике возраста установлено новое ранее неизвестное свойство почки, расщеплять экзогенные белки при их всасывании из тонкой кишки в кровь (открытие № 332). Это открытие получило мировое признание и направлено на предупреждение заболеваний кишечника и почки в раннем онтогенезе.

Нарушение кишечного микробиоценоза, снижение иммунобиологической защиты организма, ее аллергизация, хроническая интоксикация, приводит к повышению склонности к инфекционным заболеваниям и становятся причиной изменения связанных с этим физиологического статуса организма.

Связь диссертационного исследования с планами научноисследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках проектов Ташкентского государственного стоматологического института по плану научно-исследовательской работы «Взаимная интеграция структурнофункциональной и иммунной систем желудочно-кишечного тракта» (2010— 2018).

**Целью исследования являются**: оценки влияния микробиоценоза кишечника на формирование интегративных и адаптивных свойств слизистой оболочки тонкой кишки и ее иммунной системы в условиях эксперимента.

#### Задачи исследования:

оценить морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности развития и становления слизистой оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс в динамике возраста;

оценить пролиферационно-миграционные параметры эпителия слизистой оболочки тонкой кишки стерильных крыс в динамике возраста;

оценить в динамике возраста морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности развития иммунной системы тонкой кишки у безмикробных крыс;

оценить взаимоотношения и интеграцию клеток эпителия и клеток иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс;

оценить морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки у стерильных крыс, ассоциированных лактобациллами;

оценить морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности развития иммунной системы тонкой кишки у безмикробных крыс, ассоцированных лактобациллами;

оценить взаимоотношения и интеграцию клеток эпителия и клеток иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс, ассоциированных лактобациллами;

оценить пролиферационно-миграционные параметры эпителия и лимфоидных клеток сгруппированных лимфатических образований тонкой кишки стерильных крыс, ассоциированных лактобациллами.

**Объектом исследования** явилось проведение морфологических, морфометрических, ультраструктурных и радиоавтографических исследований на 120 белых беспородных крысах-самцах линии Фишер в возрасте 1, 3, 7, 14, 21 дней и 4–6 месяцев.

**Предметом исследования** послужил гистологический материал, полученный с различных отделов тонкой кишки стерильных крыс и крыс с

нормальной микрофлорой кишечника, а также стерильных крыс ассоциированных лактобациллами.

**Методы исследования** для решения поставленных задач и достижения целей применены гистологические, морфометрические, электронномикроскопические и радиоавтографические методы исследования.

#### Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в динамике возраста у крыс стерильных и с нормальной микрофлорой кишечника сравнительно проанализированы морфологические, морфометрические, ультраструктурные и радиоавтографические особенности слизистой оболочки тонкой;

на основании сравнительного изучения безмикробных и ассоциированных лактобациллами крыс, в динамике возраста доказаны морфологические, морфометрические, ультраструктурные и радиоавтографические особенности иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки;

обоснованы взаимоотношения и интеграция клеток эпителия и клеток иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки, их интеграция в условиях стерильной и нормальной микрофлоры кишечника;

доказано важное место иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки в процессах пищеварения, всасывания и регуляции гомеостаза в тонкой кишке в постнатальном развитии;

на основании изучения кинетики лимфоидных клеток лимфатических узелков лимфоидной ткани (пейеровой бляшки) раскрыты особенности взаимоотношений структурно-функциональных зон и особенности рециркуляции популяций лимфоцитов в афферентном звене иммунной системы слизистых оболочек.

#### Практические результаты исследования заключается в следующем:

полученные данные еще более углубляют представления о влиянии нормальной кишечной микрофлоры на формирование иммунной системы тонкой кишки;

раскрывают важное место борьбы нормальной кишечной микрофлоры против патогенных микроорганизмов слизистой оболочки тонкой кишки;

просвещают механизмы структурно-функциональных и иммунных нарушений в слизистой оболочке тонкой кишки, наблюдаемые при кишечных дисбактериозах;

способствуют пониманию тех процессов, которые могут иметь место в кишечнике при дисбактериозе и назначении пробиотиков в лечебнопрофилактических целях, демонстрируя их эффективность при коррекции ряда структурно-функциональных и иммунных нарушений в кишечнике, вызванных применением антимикробных препаратов;

данные о нарушении структуры и пищеварительной функции кишечника после введения антимикробных препаратов указывают на важность контроля состояния кишечника в ранний период и, в случае необходимости, применения фармакологических средств для коррекции указанных нарушений.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически

исследований, достаточным правильных практических количеством лабораторных животных, обработкой полученных данных с использованием морфологических, взаимодополняющих морфометрических, радиоавтографических электронномикроскопических, И статистических Заключения полученные результаты были методов. И подтверждены уполномоченными структурами.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты расширяют существующие представления об адаптации пищеварительной системы, структурно-функциональных перестройках иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки у животных различного возрастного периодов развития под влиянием изменений состава кишечной микрофлоры.

Практическая значимость исследования определяется тем, что иммунная система слизистой оболочки тонкой кишки тесно интегрируясь с иммунной, пищеварительно-всасывательной, нервной и эндокринной системами организма, развивается и усложняется в динамике перехода на окончательное питание, а также при первичном и последующем заселении кишечника микрофлорой. Интегрируясь между собой, они оптимизируют процессы пищеварения и всасывания, регулируют гомеостаз внутренней среды. Знание механизмов формирования и интеграции наиболее важных регуляторных систем тонкой кишки, таких как иммунной, пищеварительно-всасывательной, обеспечит эффективное лечение и профилактику многочисленных заболеваний детского и взрослого населения.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных данных по формировании иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе:

утверждены «Формирование методические рекомендации: пищеварительно-всасывательного конвейера в тонкой кишке и механизмы No 8н-д/116гомеостаза» (заключение Министерства 18 методические здравоохранения РУз OT мая 2018 года). Данные формирование рекомендации просветить механизмы позволяют пищеварительно-всасывательного процесса и регуляции гомеостаза тонкой кишки;

результаты исследований направленные на формирование иммунной кишки и адаптивных реакций системы слизистой оболочки тонкой постнатальном онтогенезе внедрены практическую деятельность в практическую здравоохранения, частности, деятельность В Ташкентского стоматологического института, внедрены в план лекций и практических занятий по гистологии, медицинской биологии, микробиологии, а инфекционных заболеваний Ташкентского стоматологического института Ташкентского педиатрического медицинского (заключение № 8н-з/186 Министерства здравоохранения РУз от 7 ноября 2018 года).

Внедрение полученных результатов в практику дает возможность повышения деятельности иммунной, пищеварительно-всасывательной, нервной и эндокринной систем организма, динамику развития кишечника при переходе на окончательное питание, а также при заселении кишечника первичной и последующей микрофлорой, оптимизацию пищеварительной и всасывательной процессов, обеспечение осуществления эффективного лечения и профилактики многих заболеваний детского и взрослого населения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данных исследований были доложены на 8 научно-практических конференциях, в том числе обсуждены на 5 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 25 научных работ, из них 10 журнальных статей, в том числе 8 республиканских и 2 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 170 страниц.

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Bo введении обосновывается актуальность И востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации. В первой главе диссертации «Современные аспекты формирования иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе», рассмотрены многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых о развитии и строении иммунной системы организма, их взаимоотношения с иммунной системой слизистой оболочки тонкой кишки, влияние различных патогенных микроорганизмов на функциональные системы слизистой оболочки тонкой кишки, осуществляющих динамично и взаимосвязано процессы пищеварения и всасывания. Из этих данных становится понятным, что процессы закономерности последовательного их становления, интеграции с другими системами, а также адаптации изучены не достаточно.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования формирование иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе» приведены описания характера эксперимента, методов исследования (световая и электронная микроскопия, радиоавтография и морфометрия). Исследования проводились на

120 белых крысах-самцах линии Фишер в возрасте 1, 3, 7, 14, 21 дней и 4-6 месяцев.

морфометрические Морфологические, И ультрамикроскопические параметры, а также иммуноморфология тонкой кишки стерильных крыс изучены на материале, полученном при проведенных исследованиях в лаборатории гнотобиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея при совместной работе сотрудников нашей кафедры. Контрольные животные с нормальной кишечной микрофлорой содержались в обычных условиях вивария.

Учитывая цель и задачи, поставленные к данной работе, проведены две серии экспериментов.

В первой серии — свето- и электронно-микроскопически были изучены кусочки тканей двенадцатиперстной кишки, тощей, подвздошной кишок и пейеровых бляшек у безмикробных животных в возрасте 1, 3, 7, 14, 21-дни и 4— 6 месяцев после рождения. В качестве контроля были выбраны крысы с нормальной микрофлорой кишечника, родившиеся и находившиеся в обычных условиях вивария.

Во второй серии экспериментов изучено влияние нормальной кишечной микрофлоры на процессы пролиферации и дифференцировки эпителия в криптах, миграции и экструзии их с поверхности ворсинок у безмикробных крыс, и безмикробных крыс ассоциированных лактобациллами (Lactobacillus plantarum 8P-A3 и Lactobacillus fermentum 90T-S4).

Светооптическое исследование проводилось после фиксации в смеси Карнуа, ФСУ, 12% нейтральном формалине на парафиновых (4-5 мкм) и полутонких (1 мкм) срезах, окрашенных соответственно гематоксилин-эозином и пиронином Ж-метиленовым синим.

Для электронно-микроскопических исследований кусочки тканей тонкой кишки, пейеровой бляшки фиксировали в забуференном 2,5% растворе глютаральдегида (20 мин), 1% растворе OsO<sub>4</sub> (1,5 ч) при рН 7,2-7,3. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации кусочки заливали в аралдит, эпон-812 по общепринятой методике. Срезы, полученные на ультратоме 1 КВ-4800 после контрастирования в растворе уранил-ацетата и цитрата свинца, просматривались в электронных микроскопах JEM–7 и JEM–100В.

Во всех сериях радиоавтографических исследований на каждый срок использовано не менее 3 животных. Индекс меченых ядер при однократных и повторных инъекциях Н<sub>3</sub>тимидина проводился при просмотре 2-3 тыс. эпителиальных клеток. Изменение процента меченых митозов во времени после однократной инъекции Н<sub>3</sub>тимидина определено после изучения 100 митозов в среднем на каждый срок.

Во всех сериях экспериментов при морфометрии численность статистических выборок проводилась с учетом критериев Автандилова, статистическая обработка — по Стьюденту-Фишеру. Различие величин достоверно при P < 0.05.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Третья глава диссертации «Морфологические, морфометрические, ультраструктурные и радиоавтографические особенности развития и становления слизистой оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс в динамике возраста» представляет экспериментальные исследования полученных результатов.

Для оценки количественных показателей гистоструктур различных отделов тонкой кишки в различные периоды жизни нами выбраны следующие параметры: количество ворсинок и крипт на поперечном срезе кишки; толщина слизистой оболочки; высота ворсинок и глубина крипт, индекс слизистой оболочки; количество энтероцитов на одной стороне продольного среза ворсинок и крипт; количество энтероцитов на поперечном срезе крипт; пул эпителиальных клеток крипт; высота энтероцитов в средней трети ворсинок и крипт; относительное число бокаловидных клеток на ворсинках и криптах; митотический индекс.

При рождении безмикробных крыс тонкая кишка, как и у всех новорожденных, считается стерильной. Макроскопически тонкая кишка короткая, небольшого диаметра. Микроскопически стенка тонкой кишки тонкая, состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочек.

Слизистая оболочка на всем протяжении тонкой кишки еще не сформирована: только закладывающиеся ворсинки короткие, куполообразные, выстланы высоко-призматическими энтероцитами. Крипты представляют собой либо незначительные углубления, образованные скоплениями малодифференцированных эпителиальных клеток между основаниями ворсинок, либо короткий эпителиальный тяж с едва намечающимся просветом.

Со временем (на 3–7 сутки) ворсинки принимают пальцевидную форму, и значительно удлиняются (рис. 1).

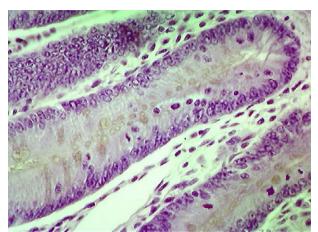


Рис. 1. Тонкая кишка. 3-7 сутки после рождения. Окраска: г-э. Ув.100

Образование крипт начинается с постепенного погружения скопления эпителиальных клеток между основаниями ворсинок в подлежащую рыхлую соединительную ткань собственной пластинки.

При рождении опытных и контрольных крысят гистогенез структурнофункциональной единицы - системы крипта-ворсинка — имеет проксимальнодистальный градиент (диаграмма № 1).

Уменьшение количества ворсинок OT проксимального отдела концу тонкой кишки, свидетельствует об уменьшении дистальному всасывающей направлении поверхности. Количественные дистальном параметры как опытных, так и контрольных крысят почти не отличаются, повидимому связано с тем, что при рождении организм опытных, так и контрольных крысят стерильный.

Таким образом, при рождении все оболочки тонкой кишки безмикробных и контрольных крысят морфологически четко различимы. Однако процесс гистогенеза, начавшийся в проксимальной ее части еще до рождения и распространяющийся в дистальном направлении, не завершен: видны различные стадии образования и развития ворсинок и крипт. Небольшой диаметр, малое число сформированных ворсинок и только начавшееся образование крипт свидетельствуют о сравнительно небольшой всасывающей поверхности слизистой ее оболочки.

Энтероциты ворсинок и крипт топографически и функционально характерную структуру, ОНИ ΜΟΓΥΤ осуществлять имея соответственно всасывательную и секреторную, репродуктивную функции. Наличие фигур митоза только среди малодифференцированных эпителиальных клеток образующихся крипт указывает на пространственное разобщение уже пролиферации, дифференцировки рождении крыс процессов функционирования энтероцитов. Отсутствие в собственной слизистой оболочке тонкой кишки плазмоцитов, макрофагов, лимфоцитов, мигрирующих в эпителиальный пласт и обратно, большое число бластных клеток свидетельствуют о незрелости одной из важных ее функций иммунной.

Между всасывающими клетками с отчетливо окрашенной щеточной каемкой на ворсинках располагаются единичные бокаловидные клетки, постепенно увеличивающиеся в дистальном направлении. На апикальной поверхности щеточная каемка либо отсутствует, либо слабо контурируется.

В формирующихся криптах в первые сутки после рождения крыс клетки Панета обнаружить не удалось.

Существенное изменение слизистой оболочки тонкой кишки на 14-сутки после рождения произошло за счет роста образующихся ворсинок и крипт, перераспределения относительного их числа в зависимости от линейных параметров, резкого уменьшения со временем низких ворсинок и неглубоких крипт. Однако между новообразованных длинных ворсинок и глубоких крипт в этом сроке находятся значительные прослойки соединительной ткани. Подслизистая и мышечные оболочки становятся толще. Соответственно

увеличению линейных параметров системы ворсинка - крипта на их поверхности возрастает и число эпителиальных клеток.

В первые сутки после рождения бокаловидные клетки ворсинок и крипт на всем протяжении тонкой кишки были единичны. К 14 дню их относительное и абсолютное число в слизистой оболочке увеличивается, особенно в подвздошном отделе, т.е. уже к концу периода молочного вскармливания отмечается проксимально-дистальный градиент слизеобразующих клеток.

По мере углубления крипт и увеличения числа эпителиальных клеток, участвующих в их образовании, постепенно происходит становление ее топографии. На дне крипт у опытных животных клетки Панета выявляются редко, но у контрольных они определяются чаще и с признаками белоксинтезирующей клетки (рис. 2).

Вдоль боковой поверхности, в нижней и средней трети крипт сосредоточены митотически делящиеся и малодифференцированные стволовые клетки (рис. 2, 3).

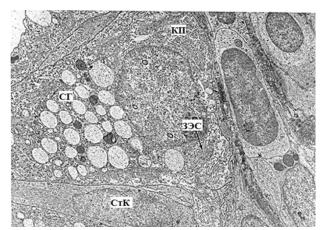


Рис. 2. Подвздошная кишка. На 14 сутки после рождения. Клетки Панета (КП). СГ - секреторные гранулы; СтК - стволовая клетка; ЗЭС - зернистая эндоплазматическая сеть. Ув.10000.

Рис. 3. Тощая кишка. Энтероциты нижней трети крипт через 14 сутки после рождения. Стволовые клетки. Органеллы слабо выражены. Ув.22500.

К концу второй недели после рождения в строме ворсинок относительно меньше становится бластных клеток, отчетливо различаются лимфоциты, тучные и эозинофильные клетки, макрофаги. Плазматические клетки еще не видны.

Мышечная пластинка слизистой оболочки к 14 дню после рождения животных более отчетлива, состоит из наружного продольного и внутреннего циркулярного слоев. Часть из них отходит в строму ворсинок и располагается вдоль нее среди клеток рыхлой соединительной ткани. К этому возрасту заметно утолщаются подслизистая и мышечная оболочки тонкой кишки.

Таким образом, к концу второй недели после рождения безмикробных и крысят с нормальной микрофлорой в слизистой оболочке тонкой кишки устанавливается выраженный проксимально-дистальный градиент линейных параметров ворсинок и крипт, числа эпителиальных клеток на их поверхности. Количественные и качественные параметры как опытных, так и контрольных

крысят на этом сроке эксперимента также не показали существенных отклонений.

С 14 дня после рождения крысы переходят на смешанное, а с 21 дня — на окончательное питание. В течение этого времени завершается структурное и функциональное становление слизистой оболочки тонкой кишки. Если сравнить с предыдущим сроком, то отмечается увеличение длины тонкой кишки на 30%, диаметр — на 50%, всасывающей поверхности — почти в два раза в течение недели (с 14 по 21 день после рождения). Ко времени перехода на окончательное питание утолщение слизистой оболочки в проксимальном отделе тонкой кишки протекает одновременно с истончением дистального отдела. По сравнению с предыдущим сроком ее толщина уменьшается на 100 мкм в среднем, в основном из-за изменения высоты ворсинок. У крысгнотобионтов ворсинки длиннее и тоньше, крипты короче, чем у обычных крыс с нормальной микрофлорой. Вследствие этого индекс слизистой у стерильных крыс колеблется от 3 до 4, у контрольных — 2,5–1,5 соответственно.

Крипты в течение 14–21 дня после рождения крыс удлиняются в среднем в 2–2,7 раза, соответственно этому увеличивается число энтероцитов на продольном их срезе, клеточный пул при этом возрастает от 204–255 на 14 день после рождения и до 450–665 энтероцитов к 21 дню. Это возрастание количества эпителиальных клеток в каждой крипте произошло за счет абсолютного увеличения в них число пролиферирующих клеток с 0,24–0,4 до 0,7–1,0 в период перехода на дефинитивное питание.

За этот же отрезок времени митотический индекс энтероцитов существенно не изменился. Индекс слизистой, являющийся показателем степени развития слизистой оболочки тонкой кишки, характера ее архитектоники, приближается к таковому взрослых животных.

Таким образом, ко времени перехода на окончательное питание, когда заканчивается структурно-функциональное становление тонкой кишки, в криптах различают дно, среднюю и нижнюю треть – зону пролиферирующих малодифференцированных клеток и верхнюю треть – зону дифференцировки эпителиальных всасывающие бокаловидные. клеток на И Высокоспециализированные белоксинтезирующие железистые клетки Панета, встречались у контрольных групп больше, чем у безмикробных крысят. Такое подразделение крипты на 30НЫ на основании ультраструктуры эпителиальных клеток отражает усложнение ее строения ко времени перехода животных на окончательное питание. К этому времени на ворсинках контрольных крыс наблюдается резкое увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов по сравнении с опытными животными (рис. 4). В криптах как опытных, так и контрольных животных их значительно меньше. Они чаще всего на уровне основания энтероцитов. располагаются наблюдается увеличение количества плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки у контрольных крыс, в собственной пластинке опытных крыс такая картина не наблюдается. Анализ количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки позволила установить криптальноворсинчатый и проксимально-дистальный градиенты распределения этих клеток.

С переходом крыс на дефинитивное питание через 3 недели (21 сутки) после рождения ультраструктура слизистой оболочки тонкой кишки почти аналогична таковой половозрелых (4–6-месячных) животных. В период половой зрелости тонкая кишка, ее слизистая оболочка, выполняющая в физиологических условиях оптимально ряд высокоспециализированных функций, является наиболее сложной по архитектонике и гетерогенности структур, полиморфности тканей и клеток, входящих в ее состав.

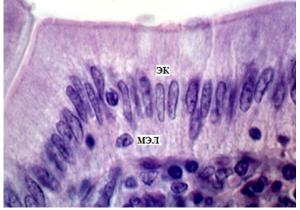


Рис. 4. Межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) между эпителиальными клетками (ЭК). Окраска гемотоксилин-эозин. Ув. 300.

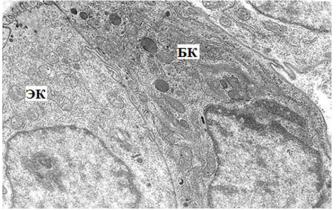


Рис.5. Тощая кишка на 4-6 мес. после рождения. Малодифференцированный энтероцит (ЭК) и дифференцирующаяся бокаловидная клетка (БК). Ув.8000.

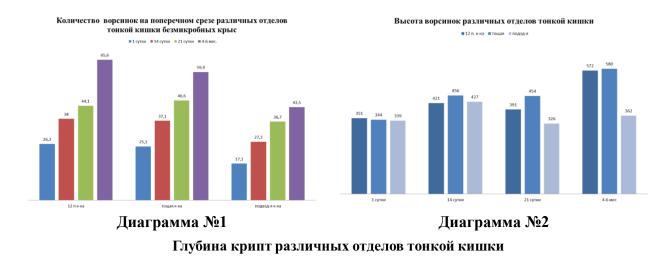
После перехода на окончательное питание до 4–6 мес. длина и диаметр тонкой кишки, толщина оболочек, число ворсинок и крипт, всасывающая поверхность постепенно увеличивается. Особенности распределения функциональной нагрузки, видимо, определяют проксимально-дистальный и криптально-ворсинчатый градиенты структур тонкой кишки.

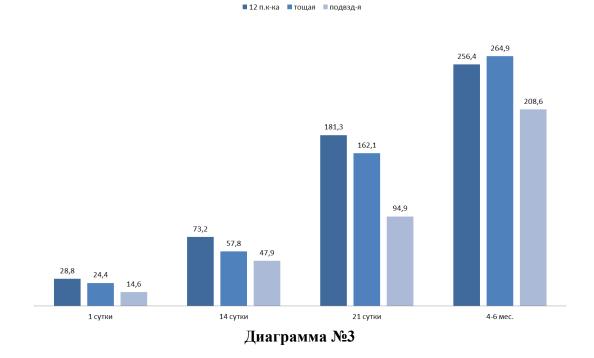
Таким образом, ко времени перехода безмикробных, а также крыс с нормальной микрофлорой кишечника на окончательное питание тонкая кишка претерпевает почти одинаковые существенные структурные перестройки: устанавливаются характерные для половозрелых животных проксимальнодистальные градиенты линейных параметров системы крипта-ворсинка энтероцитов, соотношения всасывающих и бокаловидных клеток, всасывающей поверхности и др. (рис. 5).

К этому периоду завершается становление структуры энтероцитов ворсинок и собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, участвующих в осуществлении пищеварительно-всасывающей и иммунной ее функции. Выявленные изменения в тонкой кишке следует рассматривать как приспособительные, связанные с переходом от грудного вскармливания к окончательному питанию. Одновременное их осуществление во всем органе, как у опытных, так и контрольных крысах, по-видимому, закономерно генетически детерминировано, регулируется взаимосвязанной деятельностью нервной и эндокринной систем организма.

Таким образом, делая заключение по указанным выше различным срокам выводам: приходим к следующим при сохранении архитектоники слизистой тонкой кишки наблюдается пропорциональное увеличение числа ворсинок и крипт (диаграмма № 1) и, следовательно, пищеварительно-всасывательной поверхности органа. Толщина слизистой уменьшается оболочки постепенно OT двенадцатиперстной кишки подвздошной. Аналогичный проксимально-дистальный градиент выявлен в (диаграмма отношении высоты ворсинок  $N_{\underline{0}}$ 2) И глубины крипт (диаграмма № 3).

На основании этих данных многочисленных авторов по изучению факторов, регулирующих пищеварение и всасывание в тонкой кишке в постнатальном онтогенезе, можно заключить, что становление тонкой кишки, как, видимо, и всех органов и систем, в раннем постнатальном периоде жизни представляет очень сложный процесс, в котором принимает участие не только пища, но и эндокринные, иммунные, нервные и другие факторы.





Для выяснения закономерностей развития, становления тонкой кишки необходимо сравнительное исследование параметров клеточного цикла и обновления энтероцитов в различные возрастные периоды, которые были изучены у крыс в возрасте 7, 14, 21 день и 4–6 месяцев после рождения.

Изучение кинетики репродукции энтероцитов в криптах тонкой кишки, соотношения пролиферирующих и выходящих из цикла репродукции клеток проводилось нами в опытах 3-х кратными инъекциями Н3-тимидина. По таблице 1 видно, что после однократной инъекции Н3-тимидина, ИМЯ в верней трети крипт был высоким 7-дневных крыс как опытных, так и контрольных групп, низким у 14- и 21-дневных, а также у 4–6-месячных крыс. В средней части крипт у 7- дневных крыс – низким, чем у 14- и 21-дневных, 4–6-месячных крыс. Через 1 час после второй инъекции препарата ИМЯ был низким 7-дневных крыс, высоким у 14- и 21-дневных, 4-6- месячных крыс, как в верхней так и в нижней трети крипт. После третьей инъекции Н3-тимидина у животных всех возрастных групп соответственно 100% эпителиальных клеток средней трети крипт оказались мечеными.

Следовательно, у 7-дневных крысят, когда еще происходит рост и топографическое становление крипт, в верхней части сохранены пролиферирующиеся клетки.

Таблица 1 Индекс меченых ядер эпителия верхней (в/т) и средней трети (с/т) крипт тощей кишки безмикробных крыс различного возраста после кратных инъекций Н3-тимидина (в %, n=3)

10-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-	Возраст в сутках после рождения						
Кратность инъекций	7		21		4-6 мес.		
иньскции	в/т	c/T	в/т	c/T	в/т	c/T	
1	18,4	55,1	8,5	75,4	4,5	79,6	
2	20,5	88,5	44,2	93,2	45,2	98,0	
3	40,1	100	80,1	100	84,5	100	

Учитывая, что в верхней части крипт ДНК-синтезирующие клетки немногочисленные, резкий прирост ИМЯ в этой зоне после кратных инъекций Н3-тимидина у 21-дневных и 4–6-месячных животных следует считать связанным с более ускоренной миграцией из перечисленных ниже зон крипт, где происходит пролиферация.

В период молочного вскармливания, когда происходит образование крипт и ворсинок, их становление, темпы физиологической регенерации энтероцитов значительно ниже, чем у животных, в тонкой кишке которых закончено становление структурно-функциональных единиц.

Таким образом, на скорость перемещения энтероцитов из крипт на ворсинки оказывают влияние многие факторы: возраст, вид вскармливания, микрофлора в кишечнике и др.

Четвертая глава диссертации «Морфологические, морфометрические, ультраструктурные и радиоавтографические особенности развития и становления иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки у стерильных крыс, ассоциированных лактобациллами» представляет экспериментальные исследования полученных результатов.

Изучение морфологических, морфометрических, ультраструктурных особенностей развития иммунной системы, взаимоотношения и интеграцию клеток эпителия и клеток иммунной системы тонкой кишки у безмикробных крыс показало, что у новорожденных крысят и у крысят на 7-е сутки после рождения лимфатические узелки не определяются, они выглядят в виде скоплений единичных лимфоидных клеток и не выступают на поверхность кишки (рис. 6). Герминативные центры отсутствуют. Единичные с герминативным центром лимфатические узелки появляются на 14-сутки, на 21-сутки достигают максимум развития (рис. 7). У безмикробных крыс границы лимфоидных бляшек на поверхности слизистой оболочки менее заметны.

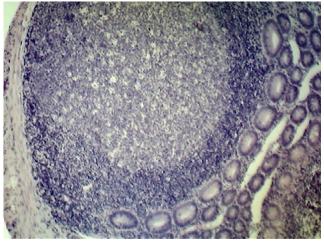


Рис. 6. Подвздошная кишка. 1-7-сутки после рождения. Пейеровая бляшка. Лимфатический узелок с центром размножения. Окраска: г-э. Ув. 150

Рис. 7. Подвздошная кишка. 14-21-сутки после рождения. Пейеровая бляшка. Окраска: г-э. Ув.300

Таким образом, в формировании лимфоидных (или пейеровых) бляшек в тонкой кишке у крыс после рождения можно выделить несколько этапов: первый этап с 1- по 7-е сутки после рождения. При этом пейеровые бляшки представлены скоплением стромальных клеток единичными лимфоидными клетками между ними. Постепенно увеличивается количество митотически делящихся лимфобластов, средних и малых лимфоцитов, а также макрофагов. На втором этапе (8-14 сутки) микроскопически на фоне диффузной лимфоидной лимфоидные ткани появляются узелки герминативными центрами. Третий этап (15-21 сутки) характеризуется увеличением количества и размеров ПБ, за счет увеличения в них количества лимфатических узелков. Над узелками выявляется купол, призматическим эпителием, в межузелковых зонах стромальные клетки почти не выявляются, количество малых лимфоцитов при этом выявляется в большом количестве. На четвертом этапе (22–30 сутки) продолжается увеличение размеров и количества ПБ, но количество лимфатических узелков при этом не изменяется. На пятом этапе (от 1 по 4–6 месяцы) заканчивается формирование ПБ, их функциональных зон и клеточного состава.

У безмикробных крыс длина ПБ небольшая за счет небольшого количества лимфоидных узелков в них. Лимфоидные узелки не выступают над поверхностью слизистой оболочки, структурно-функциональные зоны и количество плазмоцитов, макрофагов определяются слабо.

При изучении морфологических, морфометрических, ультраструктурных особенностей взаимоотношений и интеграцию эпителия и клеток иммунной системы тонкой кишки у стерильных крыс, которым вводились лактобациллы, через трое суток выяснилось, что лимфоидные узелки пейеровых бляшек располагаются поодиночке или группами в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. В ПБ четко определяются следующие структурнофункциональные зоны: фолликулярная, парафолликулярная, купол. Между каждыми фолликулами, находится парафолликулярная зона, которая без резких границ переходит в окружающую рыхлую соединительную ткань стромы слизистой и подслизистой оболочек. К фолликулу сверху прилежит купол, выбухающий в просвет кишки в форме полушара. Его поверхность ровная, выстлана одним слоем призматического эпителия. По периферии ПБ окружены криптами и ворсинками.

Выявляется послойное расположение клеток в каждой зоне ПБ (таблица № 2). Отделение одной зоны от другой осуществляется ретикулярными клетками. В светлом центре клетки располагаются рыхло. Окружающая светлый центр фолликулярная зона — плотная, из-за плотного расположения клеток. Фолликулярная и парафолликулярная зоны, а также купол состоят в основном из малых лимфоцитов. В светлом центре фолликула располагаются лимфобласты, которые контактируют друг с другом при помощи неглубоких инвагинаций. В этой зоне выявляются нередко митотически делящиеся лимфоидные клетки, единичные дифференцирующиеся плазматические клетки, макрофаги, в цитоплазме которых определяются полиморфные включения.

Таблица 2 Клеточный состав структурно-функциональных зон ПБ половозрелых стерильных крыс, ассоциированных лактобациллами (в %, M ± m, n=6)

Клеточный тип	Зародышевый (светлый) центр	Фоллику- лярная зона	Парафол- ликулярная зона	Купол	Эпителий свода
Малые лимфоциты	39,9±3,5	61,9±6,1	66,6±6,9	50,0±1,1	43,4±2,6
Большие лимфоциты	6,8±0,3	1,2±0,03	1,9±0,06	10,2±1,4	5,9±0,6
Лимфобласты	16,9±1,2	3,2±0,1	3,0±0,1	5,8±0,6	-
Плазмоциты	8,2±0,4	5,1±0,2	1,0±0,02	11,5±1,6	-

Ретикулярные клетки	12,6±0,8	12,4±0,8	18,0±1,5	11,3±1,6	-
Макрофаги	0,5±0,1	0,2±0,01	-	2,6±0,02	-
Тучные клетки	0,5±0,01	0,5±0,01	0,3±0,004	1,8±0,1	1,9±0,11
Недифференцированные клетки	12,5±0,8	15,5±1,1	9,1±0,6	9,1±1,2	-
Каемчатые энтероциты	-	-	-	-	40,8±0,9
Бокаловидные клетки	-	-	-	-	8,2±0,1

Купол ПБ по ультраструктуре значительно отличается от других зон.

В этой зоне относительно часто выявляются макрофаги, тогда как плазматические, тучные и эозинофильные клетки единичные. Лимфоциты лежат группами, окружены по периферии ретикулярными клетками. Изредка среди них встречаются лимфобласты. Плазматические клетки крупные, могут находиться вблизи эпителиального пласта, капилляров, на границе с фолликулярной зоной. Везде они контактируют с лимфоцитами и макрофагами. Макрофаги встречаются чаще, имеют характерную структуру: в цитоплазме одних выявляются различной величины и формы лизосомы, внутри которых видны перевариваемые клетки или их фрагменты.

Изучение пролиферативно-миграционных параметров у стерильных и крыс с нормальной микрофлорой также выявлены существенные отличия. Если у безмикробных крыс митотический индекс эпителия равен 16,1±0,3 и 15,9±0,2% в тощем и подвздошном отделах кишки соответственно, то у контрольных он составляет  $23.6\pm1.1$  и  $26.9\pm1.3\%$  (P  $\leq 0.001$ ). При инъекции Н3тимидина ИМЯ эпителия крипт тощей кишки равен 36,3±2,5 и 34,1±2,3% у контрольных и стерильных крыс соответственно, т.е. число эпителиальных клеток крипт, участвующих в синтезе ДНК в единицу времени, одинаково для сравниваемых групп животных. Через 72 часа после инъекции Н3-тимидина у животных единичные меченые эпителиальные обнаруживаются лишь на верхушки ворсинок. У крыс-гнотобионтов через тоже самое время в криптах выявлено 38,3±1,9%, на поверхности ворсинок  $12,4\pm1,6\%$ меченых эпителиальных клеток. To есть при отсутствии микроорганизмов в просвете кишки энтероциты перемещаются в системе крипта-ворсинка значительно медленнее, чем у животных с нормальной микрофлорой в тонкой кишке.

образом, сравнительное исследование структуры слизистой оболочки тонкой кишки крыс безмикробных и с нормальной микрофлорой позволило установить ряд существенных отличий, указывающих морфогенное влияние микроорганизмов. Нормальная микрофлора обусловливает ускорения обновления эпителия в системе ворсинка-крипта, уменьшает линейные параметры ворсинок и увеличивает - крипт, более отчетливо становится проксимально-дистальный градиент. В собственной увеличивается число клеток рыхлой соединительной ткани. пластинке Особенно заметно увеличение плазматических клеток и макрофагов, их кооперации с другими клетками стромы, числа инфильтрирующих эпителиальный пласт лимфоцитов.

### выводы

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук на тему: «Формирование иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе» могут быть сделаны следующие выводы и практические рекомендации:

- 1. Структурно-функциональные перестройки слизистой оболочки тонкой кишки в постнатальной жизни следует рассматривать как закономерные, генетически детерминированные процессы.
- 2. Ранний постнатальный период развития крыс характеризуется морфологическими процессами: следующими высокими темпами увеличивается длина и диаметр тонкой кишки, наблюдается гипертрофия и гиперплазия структурно-функциональных единиц, гипертрофия слизистой оболочки. В результате этих процессов ко времени перехода на окончательное питание поверхность всасывания возрастает примерно в 5 раз по сравнению с первым днем после рождения.
- 3. При переходе на окончательное питание взаимосвязанно изменяются: топографическое становление зон пролиферации и дифференцировки эпителия в криптах; увеличение в них частоты пролиферации и ускорение миграции дифференцирующихся клеток; резкое уменьшение в собственной пластинке кишки оболочки тонкой бластных клеток иммунокомпетентных, тесно взаимодействующих между собой; становление половозрелых животных проксимально-дистального ДЛЯ градиентов линейных параметров ворсинок и крипт, энтероцитов, соотношение всасывающих и бокаловидных клеток.
- 4. В половозрелом периоде жизни перестройки структуры и функции слизистой оболочки стабилизируются. Высокая тонкой кишки пролиферативная активность, относительно короткий клеточный энтероцитов, соответствие репродукции и дифференцировки в криптах уровню интенсивной миграции и экструзии на ворсинках, адекватное характеру физиологического воздействия и особенностям функционирования органа обеспечивают постоянство архитектоники слизистой оболочки тонкой кишки.
- 5. Ускорение обновления энтероцитов в системе крипта-ворсинка, усиление секреции клеток Панета, тучных и эозинофильных клеток, обогащение стромы ворсинок плазматическими клетками, формирование структурно-функциональных зон ПБ, появление макрофагов в зоне купола после введения безмикробным крысам лактобацилл, т.е представителей нормальной кишечной микрофлоры, в отличае от безмикробных крыс, свидетельствуют о морфогенном и иммуногенном влиянии микроорганизмов на функциональную морфологию слизистой оболочки тонкой кишки.

- 6. Структурно-функциональные зоны ПБ половозрелых конвенциональных крыс различаются по клеточному составу, кинетики лимфоцитов. Лимфоциты синхронно с высокой скоростью мигрируют из всех зон ПБ, в область купола, откуда они быстро, в течение суток, убывают.
- 7. Изменение структуры и функции слизистой оболочки тонкой кишки в различные периоды онтогенеза в динамике процесса всасывания отражают ее способность соответственно к медленным и быстрым адаптациям.
- 8. Исследование в постнатальном периоде жизни развития и становления слизистой оболочки тонкой кишки, градиентов ее структурных и функциональных параметров дает представление о возрастных особенностях проксимально-дистальной топографии органа, условиях функционирования, что является одним из путей познания совершенства ее структурнофункциональной адаптации в различные периоды жизни.

# ONE- TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.03AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY

#### TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

#### RAKHMATOVA MUKADDAS KHOLTAEVNA

# TO STUDY THE DEVELOPMENT OF THE IMMUNE SYSTEM OF THE SMALL INTESTINAL MUCOSA, ITS INTEGRATIVE AND ADAPTIVE PROPERTIES IN AGE DYNAMICS AT VARIOUS STATES (EXPERIMENTAL CONDITIONS)

**14.00.02 – Morphology** 

DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (DSC)
ON MEDICAL SCIENCES

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan from B2017.1.DSc/Tib31.

Doctoral dissertation is carried out in Tashkent state dental institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian and english (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	Yuldashev Akram Yuldashevich Doctor of medical sciences, professor			
Official opponents:	Gulyamov Narimon Gulyamovich Doctor of medical sciences, professor			
	Sagatov Tolagan Agzamovich Doctor of medical sciences, professor			
	Blinova Sofya Anatolyevna Doctor of medical sciences, professor			
Leading organization:	Samara state medical university (Russian Federation)			
Council number DSc.27.06.2017.Tib.30.03 in	at the meeting of one-time Scientificant the Tashkent medical academy at address: (100109, Republicat, Farabi street, 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25			
	Information-resource centre of Tashkent medical academy 0109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farab			
Abstract of dissertation sent out on «	»2019 year.			
(mailing report №on «>	>>2019 year)			

#### G.I.Shaykhova

Chairman of one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

#### **N.J.Ermatov**

Scientific secretary of one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, docent

#### **U.M.Mirsharapov**

Chairman of scientific seminar under one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

#### **INTRODUCTION** (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work: The aim of this research is: to define the morpho-immunogenic influence of the normal intestinal microflora on the immune system of the small intestine mucosa basing on the findings obtained after comparative studying of the small intestine mucosa of rats-gnotobionts and with normal microflora.

The object of the research work: The object of the study was to conduct morphological, morphometric, ultrastructural, and radioautographic studies on 120 white outbred male Fisher rats aged 1, 3, 7, 14, 21 days and 4–6 months.

## The scientific novelty of the research work is as follows:

for the first time there have been studied and compared in the age dynamics, the rats with normal intestinal microflora and the sterile ones. The morphologic,morphometric, ultrastructural and autoradiographic features of the small intestinal mucosa have been defined.

for the first time the comparative investigation of the microbe-free rats and monoassociated with lactobacilli ones, in the age dynamics, helped to define the morphologic, morphometric, ultrastructural radioautographic features of the immune system of the small intestinal mucosa.

there have been defined the interrelations and integration of epithelial cells and cells of the immune system of a small intestinal mucosa, their integration in the sterile conditions with sterile and normal microflora of an intestine.

for the first time it was defined significant role of the small intestinal mucosa in processes of digestion, absorbtion and homeostasis regulation of in the small intestine at the postnatal period of development.

for the first time on the basis of studying of the of lymphoid cells kinetics of lymphatic nodules of a lymphoid tissue (Peyer's patches) there are defined features of interrelations of structural-functional zones and features of recirculation of lymphocytes populations in the afferent part of the immune system of mucosa (ISM).

**Implementation of the research results.** Based on the data obtained on the formation of the immune system of the mucous membrane of the small intestine and adaptive reactions in postnatal ontogenesis:

approved guidelines: "The formation of the digestive-absorption conveyor in the small intestine and the mechanisms of regulation of homeostasis" (The reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d /116, dated May 18, 2018). These guidelines allow you to clarify the mechanisms of the formation of the digestive-absorption process and the regulation of homeostasis of the small intestine;

Research results aimed at forming the immune system of the mucous membrane of the small intestine and adaptive reactions in postnatal ontogenesis are introduced into the practice of public health, in particular, into the practical activities of the clinic of the Tashkent Dental Institute, introduced into the plan of lectures and practical classes in histology, medical biology, microbiology, and also infectious diseases of the Tashkent Dental Institute and the Tashkent Pediatric Medical Institute (The reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/186, dated November 7, 2018).

The implementation of the results in practice makes it possible to increase the activity of the immune, digestive and absorption, nervous and endocrine systems of the body, the dynamics of intestinal development during the transition to the final diet, as well as the colonization of the intestine with primary and subsequent microphlora, optimization of the digestive and absorption processes, ensuring the implementation of effective treatment and prevention of many diseases of children and adults.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 170 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

## I қисм (I часть; I part)

- 1. Рахматова М.Х., Юсупова Л.Ю., Исламова Г.Р. Морфо и иммуногенное влияние кишечной микрофлоры // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2010, № 1-2. С. 213—216 (14.00.00. № 8).
- 2. Rakhmatova M.Kh., Islamova G.R., Nishanova A.A., Tarinova M.V., Rahmanov R.R., Yuldashev A.A. Regulation of homeostasis in the process of protein absorption from small intestine to blood // Medical and Health Science Journal. − Praga, 2010, v.3. P. 9–13 (14.00.00. № 8).
- 3. Рахматова М.Х., Юлдашев А.А., Асамов Р.Э., Нишанова А.А., Таринова М.В. Структура слизистой оболочки тонкой кишки после острого геморрагического шока и реперфузии ишемизированной конечности // Вестник экстренной медицины, 2011, № 1. С. 64–69 (14.00.00. № 8).
- 4. Рахматова М.Х. Пролиферативная активность лимфоидных клеток пейеровой бляшки // Вестник Ташкентской медицинской академии, 2011, № 3.  $\text{C } 22 25 \ (14.00.00. \ \text{№ 8}).$
- 5. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю.,Юлдашева С.З.,Нишанова А.А. Особенности формирования пищеварительно-транспортного конвейера и механизмов регуляции гомеостаза в раннем постнатальном периоде жизни // Мед. журнал Узб., 2013, № 4. С. 67–72 (14.00.00. № 8).
- 6. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Юлдашева С.З., Нугманова У.Т., Таринова М.В., Рахманов Р.Р. Интеграция иммунной и пищеварительной систем в динамике постнатального развития // Журнал теоретической и клинической медицины, 2013, № 6. С. 15—24 (14.00.00. № 8).
- 7. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Нишанова А.А., Юлдашева С.3. Динамика ИМЯ эпителия и лимфоидных клеток зон сгруппированных лимфатических узелков пейеровой бляшки тонкой кишки // Журнал теоретической и клинической медицины, 2013, №5. С. 7–11 (14.00.00. № 8).
- 8. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Юлдашева С.З., Чиниева М.И. Пространственно-временная организация процессов пролиферации и миграции лимфоидных клеток лимфатических узелков пейеровой бляшки тонкой кишки // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2015, № 5, С. 28–31 (14.00.00. № 8).
- 9. Rakhmatova M.Kh., Tarinova M.V., Nugmanova U.T., Nishanova A.A. Structure of the small Intestinal Mucosa after Acute Hemorrhagic Shock and Reperfusion of the Ischemic Limbs// British.J.of Medicine and Medical Research, 2016, 13 (10). P. 1–6.
- 10. Рахматова М.Х., Эрматов Н.Ж. Клеточный состав и митотическая активность лимфоцитов в лимфатических узелках пейеровой бляшки тонкой кишки у интактных крыс // Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2019, № 1 (117). С. 59-60.

## II қисм (II часть; II part)

- 11. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Батирбекова Г.М. Пищеварительно-всасывательный конвейер и механизмы регуляции гомеостаза при пероральном введении белка // Сб. Актуальные проблемы современной физиологии и биофизики. Ташкент, 2010, С.193-194.
- 12. Рахматова М.Х., Ахмедова Х.Ю., Юсупова Л.Ю., Исламова Г.Р. Особенности развития и становления иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ // Мат. IX Респ. съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. Ташкент, 2010, С. 29- 30.
- 13. Рахматова М.Х., Юсупова Л.Ю., Исламова Г.Р. Системообразующие свойства грудного молока// Мат. IX Респ. съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. Ташкент, 2010, С. 128-129.
- 14. Рахматова М.Х., Нишанова А.А., Юлдашев А.Ю., Исламова Г.Р. Морфологическое становление структур слизистой оболочки фундальной части желудка в постнатальном периоде жизни крыс// Межвузовский сборник научных трудов с материалами 2-ой Международной телеконференции. К 65-летию Великой Победы / Фундаментальные науки и практика, 2010, Т.1, № 2. С. 16—19.
- 15. Рахматова М.Х., Исламова Г.Р., Нишанова А.А., Таринова М.В., Рахманов Р.Р., Батырбекова Г.М. Взаимосвязь кишки и почки при всасывании экзогенного белка // Научно-практический журнал «Врач-аспирант», 5.2 (42),  $2010.-C.\ 273-278.$
- 16. Рахматова М.Х., Сагдуллаев И.И., Исламова Г.Р., Порсаев Ж.А., Таринова М.В. Онтогенетическая аллометрия кишки, почек и надпочечников крыс // Научно-практический журнал «Врач-аспирант», 2011, № 1.4 (44). С. 550—554.
- 17. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Исламова Г.Р. Научные основы идеи Абу Али Ибн Сино о функциональной системе мать-грудное молоко-ребенок // Буюк аллома Ибн Сино таълимоти ва замонавий тиббиёт. / YI-Ибн Сино ўкишлари (илмий -амалий анжума тезислари). Бухоро, 2011. Б.79.
- 18. Рахматова М.Х., Нишанова А.А., Юлдашева С.З., Нугманова У.Т. Цитофизиология всасывательного цикла энтероцитов // Матер. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы морфологии» / Проблемы биологии и медицины, 2013, № 3 (74). С. 59-60.
- 19. Рахматова М.Х., Нишанова А.А. Формирование интегративных отношений в слизистой оболочке тонкой кишки при естественном и искусственном вскармливании // Матер. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы морфологии» / Проблемы биологии и медицины, 2013, № 3 (74). С. 60-61.
- 20. Рахматова М.Х., Юлдашева С.З., Каххаров З.А., Юсупова Л.Ю. Структурные механизмы формирования интеграции иммунной и пищеварительно-всасывательной функций в тонкой кишке //Матер. научно-

- практ. конф. «Актуальные проблемы морфологии / Проблемы биологии и медицины, 2013, N gap 3 (74). C. 73-74.
- 21. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Юлдашева С.З., Нишанова А.А., Таринова М.В. Морфологические особенности формирования слизистой оболочки фундального отдела желудка крыс в постнатальном онтогенезе // Світ медицины та біологіі. Полтава, 2014 № 4 (47). С. 214—219.
- 22. Rakhmatova M.Kh., Yuldashev A.Yu., Yuldasheva S.Z., Nishanova A.A., Nugmanova U.T. Specific features of the digestion-transport conveyer formation and mechanisms of homeostasis regulation at the early postnatal period of life // The 8th International Conf. of Biology and Medical Sciences. Austria, Vienna, 2015. P. 67–75.
- 23. Рахматова М.Х., Юлдашев А.Ю., Таринова М.В. Функциональная морфология слизистой оболочки тонкой кишки и особенности ее адаптации// International Scientific and Practical Conference «World Science», № 4(20), vol.6, April 2017 Dubai, UAE. P. 38–43.
- 24. Rakhmatova M.Kh., Ermatov N.J. Morphological features of the development of the immune system, the relationship and integration of epithelial cells and immune system cells of the small intestine of sterile rats associated with lactobacilli. // European science review, Austria. Vienna,  $N_2$  1, 2019. P. 120–125. (14.00.00;  $N_2$  19).
- 25. Рахматова М.Х., Эрматов Н.Ж. Пролиферационно-миграционные параметры развития эпителия слизистой оболочки тонкой кишки у безмикробных крыс //Материалы V Междунородной научно-практической конференции «Современная наука: Актуальные вопросы достижения и инновации», Пенза. 2019 С. 258–260.

Автореферат « Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси » журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди (4 январ 2019 йил).

Босишга рухсат этилди: \_\_\_\_\_\_2019 йил Бичими 60х45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman» гарнитурада рақамли босма усулида босилди. Шартли босма табоғи 3,5. Адади: 100. Буюртма: №

Узбекистон Республикаси ИИВ Академияси, 100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» Давлат унитар корхонасида чоп этилди.