

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОТАЖАНОВА АЗИЗА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**СУРУНКАЛИ ТОКСИК ГЕПАТИТ ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯДА
ПЕЙЕР ПИЛАКЧАЛАРИНИНГ СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Отажанова Азиза Нигматуллаевна

Сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер

пилакчаларининг структур-функционал

хусусиятлари..... 3

Отажанова Азиза Нигматуллаевна

Структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек при

хроническом токсическом гепатите и

иммунокоррекции..... 23

Otajanova Aziza Nigmatullaevna

Structural and functional features

Payer's patches under conditions of chronic

toxic hepatitis and immune correction..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 46

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОТАЖАНОВА АЗИЗА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**СУРУНКАЛИ ТОКСИК ГЕПАТИТ ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯДА
ПЕЙЕР ПИЛАКЧАЛАРИНИНГ СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib835 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Азизова Феруза Хусановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Орипов Фирдавс Суръатович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Садридинов Асомиддин Фаязович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г. И. Шайхова

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

Н. Ж. Эрматов

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

Р.Ж. Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Организм ички муҳити доимийлигининг сақланишида иммун тизимининг аҳамияти беқиёсдир. «...у кўпгина патологик жараёнларда муҳим ўрин эгаллайди, шу жумладан жигар хасталиклари патогенези ривожланиши ва кечишининг асосий мезонларидан бир ҳисобланади ...»¹. Иммун тизимида бузилишлар вирус гепатитлар, айниқса «... В, С ва D турлари давомида кузатлади, бунда организмда аутоантителолар ва иммун комплекслар пайдо бўлиши натижасида патологик жараённинг сурункали тус олиши ва жигарда фиброз ривожланиши содир бўлади ...»². Ҳозирги пайтга келиб клиник ва тажрибада ўткир ва сурункали гепатит шароитида организмнинг иммун статусига бағишланган қатор илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилган. «...уларда вирусли ва бошқа этиологияли гепатитлар давомида иммунитетнинг Т- ва В-системаси хужайралари ўзаро муносабатининг ўзгаришлари ва дисбалансининг ривожланиши ҳақида далиллар келтирилган...»³. Шу билан бирга уларда асосан периферик қоннинг иммунологик кўрсаткичлари келтирилган бўлиб, иммун тизимидаги кечадиган ўзгаришлар деярли ўрганилмаган. Периферик иммун тизимининг муҳим аъзоларидан бири ингичка ичак девори шиллиқ қаватида жойлашган лимфоид фолликулалар тўплами ёки пейер пиллакчалари (Пп) организмнинг табиий микробиотицизини бир меъёрада ушлаб туриши билан бир қаторда, турли экзо- ва эндоген антигенларни нейтраллашда етакчи ўрин эгаллайди. Ингичка ичак, унинг иммун тузилмалари ва жигарнинг ўзаро анатомик ва физиологик нуктаи назардан боғлиқлиги, уларнинг жигарда кечадиган турли патологик ўзгаришлари, шу жумладан вирусли ёки бошқа этиологияли ўткир ва сурункали гепатитларда фаол иштирокини тақозо қилади. Аммо, ҳозирги пайтга келиб, жигарнинг турли патологик жароҳатланишида пейер пиллакчаларнинг структур-функционал ҳолати деярли ўрганилмаган.

Жаҳонда сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пиллакчаларининг структур-функционал хусусиятларини асослашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада илмий изланишларимиз сурункали гелиотрин гепатит ва иммунокоррекциядан сўнг пейер пиллакчаларининг морфологик хусусиятларини асослашдан иборат. Сурункали гелиотрин гепатитда пейер пиллакчаларининг морфологик, морфометрик ва электрон микроскопик хусусиятларини илмий асослашдан иборат. Сурункали гелиотринли гепатитда пейер пиллакчаларини радиоавтографик хусусиятларини асослаш ҳамда тажрибада сурункали токсик гепатит шароитида пейер пиллакчаларининг структур ҳолатига баъзи

¹Особенности иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом/Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н.и др. // Клиническая геронтология. -2015. -. С. 7-8.

²Adaptive immunity in the liver/ Shuai Z. [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. -2016. – Vol. 13 (3). – P. 354-368.

³Jakab L. The liver and the immune system / L. Jakab // Orvosi Hetilap. – 2015. – Vol. 156 (30). – P. 1203-1213.

дори воситалари тактивин, тималин, спленин таъсирини баҳолашда алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, сурункали токсик гепатит ва унинг асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар белгилаган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш сурункали токсик гепатит асоратлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик ҳолати. Пейер пилакчаларининг иммун тизимининг муҳим компоненти ҳисобланади. Унинг постнатал онтогенездаги микроскопик ва субмикроскопик тузилиши адабиётда кенг ёритилган. (Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю., 2001; Сапин М.Р., 2004; Brandtzaeg P., 2009; Akande J, 2010). Ушбу маълумотлар пейер пилакчаларининг тузилиши ҳақида нисбатан тўлиқ тасаввурга эга бўлишга ёрдам беради. Мавжуд бўлган маълумотларга кўра, улар антитанача ҳосил қилувчи хужайраларнинг шаклланишида муҳим ўрин эгаллашлари ҳақида хулосага келиш мумкин (Елаева Э.Б., 2002; Иванова Е.А., 2009; Морозова Е.Н., Е.Н., Морозов В.Н., 2013; Hoogweg K., 2008). Бироқ, сурункали токсик гепатитда пейер

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

пилакчаларининг структур-функционал хусусиятлари ҳозирги пайтгача етарли даражада ўрганилмаган. Маълумки, сурункали токсик гепатит давомида иммунитетнинг Т- ва В- тизимида қатор ўзгаришлар жигар тўқимасига нисбатан антитаначалар пайдо бўлишига олиб келади (Блюм Х.Е., 2005; Дудка В.Т., 2009; Ichiki Y., 2005; Jakab L., 2015). Шу муносабат билан, клиник амалиётда, табиий ҳамда сунъий яратилган иммуномодуляторлар қўлланилади (Змушко Е.И., 2001; Колесников А.П., 2001; Касимова Г.Г., 2002; Kellici S., 2009; Santos M., 2010; Dobson B.J., 2010).

Ўзбекистонда турли орган тизимларнинг морфологик кўрсаткичларни баҳолашда қатор муаллифлар иш олиб боришган (Рахматова М.Х., 2018; Юлдашева М.Т., 2018; Ахмедова С.М., 2017; Зокирова Н.Б., 2018), бироқ, сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган.

Ҳозирги пайтга келиб, ҳайвон организми тимуси ва бошқа аъзоларидан олинган биологик фаол моддалар ишлатилмоқда. Шу борада, уларнинг сурункали токсик гепатит шароитида пейер пилакчаларининг структур-функционал ҳолатига кўрсатиладиган таъсири ҳозирги пайтга келиб деярли ўрганилмаган. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекция шароитида пейер пилакчаларининг морфологик хусусиятларини кейинги босқичларда чуқур ўрганишни тақозо қилади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғликлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари «Экотоксик омиллар таъсирида постнатал онтогенезда иммун, овқат ҳазм қилиш ва айирув тизими органлари мослашиш реакциясининг морфологик асосларини ўрганиш» (2014-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали гелиотрин гепатит ва иммунокоррекция шароитида пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали гелиотрин гепатитда пейер пилакчаларининг морфологик хусусиятларини баҳолаш;

сурункали гелиотрин гепатитда пейер пилакчаларида кечадиган морфометрик ўзгаришларни баҳолаш;

сурункали гелиотрин гепатитда пейер пилакчаларини ультрамикроскопик жиҳатларини баҳолаш;

сурункали гелиотрин гепатитда пейер пилакчаларининг пролифератив фаоллигини баҳолаш;

тажрибада сурункали гелиотрин гепатит шароитида баъзи дори воситаларнинг тактивин, тималин, спленин пейер пилакчаларининг структур ҳолатига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти Таҷриба учун 128 та оқ «Вистар» чизиқли бошланғич вазни 150–200 грамм келадиган эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сурункали гелиотринли гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пилакчаларининг структур ва функционал хусусиятларини комплекс баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда белгиланган вазифаларни бажариш учун ёруғлик микроскопик, морфометрик, трансмиссион электрон-микроскопик, радиоавтографик, статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали токсик гепатитда пейер пилакчаларининг структур қайта қурилишининг характери, ҳужайралар пролиферациясининг камайиши ва деструкциясининг кучайиши ҳисобига уларнинг фолликулалараро (Т-га тоъбе) соҳаси майдони ва ҳужайраларининг жойлашиш зичлигини прогрессив камайиши асосланган;

лимфоид фолликулалар эгаллаган майдоннинг ошиши, уларда кенг герминатив марказларнинг шаклланиши билан бир қаторда ҳужайралар пролиферациясининг ошиши асосланган;

сурункали гелиотринли гепатит шароитида пейер пилакчаларининг Т- ва В-соҳалари орасида яққол дисбаланснинг ривожланганлиги исботланган;

тимус дори воситаларини, яъни тактивин ва тималиннинг қўлланилишида, фолликулалараро соҳа ҳужайралари пролиферациясининг кучайиши, уларда деструкция даражасининг камайишига олиб келиши ҳамда пейер пилакчалари Т- ва В- соҳалари ўзаро муносабатларининг тикланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалар қуйидагилардан иборат:

сурункали токсик гепатит патогенезида пейер пилакчаларининг тутган ўрни муҳимлиги ҳақида далолат берганлиги исботланган;

пейер пилакчаларининг имуноморфологик қайта қурилиши ҳақида маълумотлар сурункали токсик гепатит ривожланишининг механизмини чуқурроқ англаш ва патогенетик коррекционни ишлаб чиқилган;

тимусдан олинган биологик фаол препаратлар сурункали жигар касалликларида иммун тизимининг зарарланишига ижобий таъсир қилади ва бу уларни сурункали гепатитлар комплекс терапиясида ишлатилишига имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қуйидагилардан иборат:

тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, таҷриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, тадқиқотда замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи ёруғлик микроскопик, морфометрик, электрон микроскопик, статистик текширув усулларидан фойдаланилганлиги, пейер пилакчаларининг структур хусусиятларини таҳлил қилишда олинган натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган

натижаларнинг ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти пейер пилакчаларининг иммуноморфологик қайта қурилишлари тўғрисидаги маълумотлар сурункали токсик гепатит ривожланишининг иммун механизмларини чуқурроқ тушунишга ёрдам бериб, патогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижалари амалий аҳамияти тимусдан олинган биологик фаол препаратлар, яъни, тактивин ва тималин пейер пилакчаларининг таркибий ҳолатига кўрсатадиган иммуномодуловчи таъсири уларни жигарнинг сурункали жароҳатланишида иммунитет бузилишларни даволашда қўллаш, жигар патологиясини баҳолаш, даволаш ва реабилитациялашнинг илмий асосланган усуллари ишлаб чиқиш, сурункали токсик гепатит мавжуд беморларни эрта аниқлаш ва уларни патогенетик асосланган дори воситалари билан даволаш зарурияти туғилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар:

«Сурункали токсик гепатитда иммун статусни коррекция қилиш усуллари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 ноябрдаги 8н-д/285-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятлари солиштирма таҳлили асосида баҳолаш имконини берган;

сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пилакчаларининг структур-функционал хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент педиатрия тиббиёт институти муассасалараро илмий-тадқиқот лабораторияси ва Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институти тиббий-биология лабораторияси фундаментал тадқиқотлар илмий натижалари фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 декабрдаги 8н-д/230-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сурункали токсик гепатит шароитида иммун тизимининг ўзгаришлари мавжуд беморларда касалликларнинг олдини олиш ва даволашнинг патогенетик усуллари ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган ва маъқулланган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси

Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Пейер пилакчалар тузилиши ва вазифаларининг замонавий тасаввурлари**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар материаллари таҳлили баён қилинган. Унда пейер пилакчаларининг меъёрий ва патологик шароитлардаги структур хусусиятлари ёритилган. Ўткир ва сурункали гепатит патогенезининг иммунологик ва иммуноморфологик аспекти, касалликни даволашда фармакологик иммунокоррекциянинг замонавий ҳолати ҳақида маълумот келтирилган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Пейер пилакчалари тузилишининг морфологик баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тажрибанинг материал ва усуллари ёритилган. Тажриба 128 та балогат ёшидаги эркак оқ каламушларда ўтказилган. Улар қуйида келтирилган тажриба гуруҳларига ажратилган (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Тажриба материалларининг таснифи

гуруҳ	Тажриба гуруҳлари	Каламушлар сони	Текширув муддатлари (кун)
I	Сурункали гелиотрин гепатит	16	40
II	Сурункали гелиотрин гепатит	16	60
III	Сурункали гелиотрин гепатит	16	90
IV	Сурункали гелиотринли гепатитсиз назорат гуруҳи	16	60
V	Сурункали гепатит + Тактивин	16	71
VI	Сурункали гепатит + Тималин	16	71
VII	Сурункали гепатит+ Спленин	16	71
VIII	Сурункали гепатитли коррекциясиз назорат гуруҳи	16	60

Тажриба бошланишидан олдин каламушлар карантинда сақландилар ва инфекция, ва соматик касалликлар инкор этилгандан сўнг одатий лаборатория шароитига ўтказилади. Сурункали токсик гепатит модели 6 хафта давомида схема бўйича хайвонларнинг териси остига 0,05 мг/г микдорида гелиотрин юборилди. Назорат гурухига мос равишда стерил физиологик эритма юборилди. Баъзи иммуномодуллаштирувчи препаратларнинг таъсирини ўрганиш мақсадида сурункали токсик гепатит давомида, 60-кундан бошлаб каламушларга тактивин (1,4 мкг/г)/тималин (0,14 мг/кг)/спленин (0,1 мл/кг) 10 кун давомида юборилди. Тенг микдорда физиологик эритма қабул қилган гурух назорат тариқасида хизмат қилди. Хайвонлари муддатларига мос равишда, эрталаб, оч қоринга, енгил эфир наркози остида жонсизлантирилди. Ёруғлик микроскопияси учун Пп бўлакчаларини Карнуа суюқлигида фиксацияланди ва тегишли боскичлардан сўнг парафинга қуйилди. Парафинсизлантирилган кесмалар гематоксилин ва эозин билан бўялди. Олинган препаратларда морфометрик Г.А. Автандилов усулида (морфометрик тўр ёрдамида) Ппларнинг турли структур-функционал соҳалари таркибий қисмларини абсолют (мкм²) ва нисбий (%) майдони аниқланди. Ппларнинг турли структур-функционал соҳаларидаги хужайра элементлари метилен-кўк ва асосий фуксин билан бўялган эпон-аралдитли ярим юпқа (1 мкм) кесмаларда ва гематоксилин-эозин билан бўялган кесмаларда саналди.

Электрон микроскопик текширувлар учун Пплардан олинган кесмалар изчил равишда 1,25% ли глутар альдегиди ва 1% ли осмий кислотасининг фосфат буфердаги (рН-7,3) эритмасида фиксацияланди. Сувсизлантирилгандан кейин материал аралдит-эпон аралашмасига солинди. Ультраюпқа кесмалар «Ultratome – V» (LKB, Sweden)да тайёрланди ва изчил равишда уранил-ацетат, кўрғошин цитрати билан контрастланди, сўнггра «JEM-100SX» (JEOL, Japan) электрон микроскопида кўрилди.

Радиоавтографик тадқиқотлар учун юқорида келтирилган муддатларда хайвонларнинг 1 кг вазнига 0,5 мк Кюри микдорида қорин пардасига Н³-тимидин юборилди. Инъекциядан сўнг 1 соат ўтгач каламушлар жонсизлантирилди. Қалинлиги 5-7 мкм бўлган парафинсизлантирилган кесмалар “М” типли фотоэмульсия билан қопланди ва 24 кун давомида қоронғи жойда сақланди. Экспозициядан сўнг кесмалар амидил билан ёритилиб, гематоксилин -эозин билан бўялди. Натижалар % да изоҳланади ва нишонланган ядро индекси (НЯИ) сифатида белгиланди.

Барча рақамли маълумотлар Фишер-Стьюдент усули ёрдамида қайта ишланди. Бунда олинган натижалар фарқларнинг $p < 0,05$ белгиси ишончли ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Шахсий изланишлар натижалари**» деб номланган учинчи бобида интакт каламушлар Ппларнинг морфологик, морфометрик ва ультрамикроскопик характеристикаси, сурункали гелиотринли гепатит динамикаси ва иммуномодуляторлар таъсиридан сўнгги шароитда Ппларнинг структур-функционал хусусиятлари баён этилган.

Бир қанча муаллифларнинг маълумотларига қараганда, гелиотрин таъсир қилингандан сўнг 40-кунга келиб, жигарда фаол гепатит ривожланишининг деярли барча морфологик белгилари кузатилади. Препарат инъекциялари тўхтатилишига қарамай ушбу жараённинг тобора зўрайиши ва пироварида жигар циррозининг ҳосил бўлиши кузатилади (Абдурахманов М.А., 2002; Хасанов Р.Р., 2002). Портал трактларнинг инфилтрацияси тажрибанинг 60-кунига келиб янада яққол тус олди. Бунда бўлакчалар орасидаги бириктирувчи тўқиманинг дағал толалари пайдо бўлиши қайд қилинди. Айниқса, улар бўлакчалараро артерия ва вена атрофида кўпроқ учради. Тажрибанинг 90-кунига жигарда циррознинг типик морфологик кўриниши намоён бўлди. Жигар паренхимаси марказидаги бўлакчалар сонининг камайиши, бириктирувчи тўқима толалари тутамларининг эса қисқариши кузатилди. Айниқса, интенсив фиброз оқибатида «ёлғон» бўлакчаларнинг пайдо бўлиши диққатга сазовордир.

Тажрибанинг 40-кунларига келиб, Ппларда микроскопик, асосан гемомикроциркулятор деструктив характерга эга бўлган ўзгаришлар аниқланган бўлиб, баъзи соҳаларда эпителий ҳужайраларнинг бутунлиги экстрезия ҳисобига бузилган. Интраэпителиал лимфоцитлар сони интакт ҳайвонларга нисбатан визуал тарзда кўпайган, субэпителиал зона кўп ҳолларда шишган, ва анча кенгайган бўлиб кўринади. Деярли ҳамма жойда капиллярларнинг кенгайиши ва уларда эритроцитларнинг стази аниқланмоқда. Барча соҳа ҳужайралари локал деструкцияга ҳамда лизисга учрагани кўринмоқда. Шу пайтдан бошлаб Ппнинг лимфатик фолликулаларнинг гиперплазияга учраши тенденцияси кузатилмоқда. Уларнинг аксарият қисмида турли катталиқдаги герминатив марказлар аниқланмоқда. Фолликулалараро соҳада, кўп ҳолларда деструкция ва лизисга учраган ҳужайралар кўринмоқда. Деярли барча соҳалардаги макрофаглар стромал ва лимфоид ҳужайралар билан зич алоқада бўлиб жойлашган. Макрофагларнинг лимфоцитлар ва плазматик ҳужайралар билан бўлган контакти кўпинча лимфатик фолликулаларда аниқланмоқда. Шу ернинг ўзида тез-тез бир қанча плазматик ҳужайралардан иборат ўзига хос оролчалар учраши кузатилади. Бизнинг кейинги текширишларимиз шуни кўрсатдики, тажриба муддатининг узайгани сари Ппнинг морфометрик ва ультрамикроскопик ўзгаришларининг кўпайиши рўй берди.

Кўрсатилган ўзгаришлар умуман олганда тажрибанинг 60-кунига бориб сақланиб қолди. Гемомикроциркулятор ўзгаришлар бир мунча регрессга учради. Субэпителиал соҳанинг бир оз шишиши кузатилиб, уларда фибробластлар, макрофаглар, кичик ва ўрта лимфоцитлар ва айрим гранулоцитлар аниқланди. Лимфоид фолликулаларнинг ҳажми ва сонининг ошиши алоҳида аҳамиятга эга, уларнинг баъзилари турли катталиқдаги герминатив марказлар тутди. Баъзи лимфатик фолликулаларда ҳужайраларнинг деструкция ва локал лизиси кузатилди. Фолликулалараро соҳа асосан шишган ҳолда кўриниб, уларда лимфоцитлар, макрофаглар ва алоҳида жойлашаган плазматик ҳужайралар асосан сийрак ҳолда жойлашган.

Хужайралар деструкцияси ва лизиси ҳисобига баъзи соҳалар очроқ кўринишга эга бўлиб қолди.

Келтирилган Ппнинг микроскопик ўзгаришлари тажрибанинг 90-кунларида янада жадаллашди. Бунда эпителийнинг лимфоцитлар билан инфилтрацияланиши кучлироқ намоён бўлди. Лимфатик фолликулалар ва фолликулалараро соҳада хужайралар деструкцияси ва лизиси кўпроқ учраб, баъзида кенг майдонларни эгаллаши кузатилди.

Текширишлар шуни кўрсатдики, сурункали гелиотрин гепатит Пплар турли структур соҳалари майдонининг сезиларли даражада ўзгариши билан кечади. 40-кунларга келиб лимфоид фолликулаларнинг сони ишонарли тарзда кўпайгани аниқланди. Бунда герминатив марказли лимфатик фолликулалар майдони назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,2 хисса ошиши қайд этилса, герминатив маркази бўлмаган фолликулалар сони назорат гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади. Тажрибанинг айнан шу муддатида фолликулалараро Т- га тоъбе соҳанинг ҳам абсолют ҳам нисбий майдони назорат гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади.

40-кунларга келиб гумбаз соҳасининг майдони ишончли тарзда ўзгаришсиз қолган. Герминатив марказли ва бундай марказсиз лимфоид фолликулалар майдони прогрессив кўпайиши тенденцияси тажрибанинг 60-90-кунига келиб ҳам сақланиб қолди. Ушбу муддатларда герминатив марказли фолликулалар майдони мос равишда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,8-2,3 хисса ошгани қайд қилинди.

Фолликулалараро соҳанинг майдони тажрибанинг 60-, 90- кунларига келиб, мос равишда 68 ва 73% га назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан кичрайиши кузатилди. Гумбаз соҳасининг абсолют майдони эса шу муддатларда сезиларли ошмади, бироқ ушбу ўзгаришлар статистик ишонарсиз бўлиб чиқди.

Юқорида қайд этилганлар шуни кўрсатадики, сурункали гелиотрин гепатит динамикасида В-га тоъбе соҳа (лимфатик фолликулалар, гумбаз) структур компенентлари эгаллаган майдонлари қонуний равишда ошиши, шу билан бир қаторда Т-га тоъбе фолликулалараро соҳа нисбий майдонининг кичрайиши тенденциясини намоён қилади.

Бизнинг маълумотларга қараганда, сурункали гелиотринли гепатит Ппнинг структур-функционал соҳаларининг хужайравий таркибига ҳам ўз таъсирини кўрсатди. Тажрибанинг 40-кунларига келиб, (2-жадвалга қаранг) Пп лпрнинг деярли барча соҳаларида лимфобластлар сонининг кўпайиши кузатилиб, уларнинг назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан ишончли кўпайгани қайд этилди. Бунда лимфобластлар сонининг айниқса герминатив марказида ошгани (55%) га аниқланди, лимфатик фолликулалар ва гумбазда уларнинг сони мос равишда 50 ва 72% га назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан юқорилиги кузатилди. Фолликулалараро соҳада уларнинг сони камайишга мойилликни намоён қилди ва 60-, 90-кунга келиб мос равишда назорат гуруҳига нисбатан 80 ва 89% камайди.

**Пейер пилакчалари турли структур-функционал соҳалари
хужайраларининг СГГнинг 40 – кунига келиб тақсимланиши (M±m)**

Хужайра турлари	Герминатив марказ	Фолликуляр соҳа	Фолликулалараро соҳа	Гумбаз
Лимфобластлар	612,2±16,56	164,8±4,65	49,9±1,32	68,5±1,97
Ўрта лимфоцитлар	295,3±6,13	403,1±10,44	208,7±5,99	107,6±2,12
Майда лимфоцитлар	794,5±12,36	2148,5±55,87	654,0±14,13	86,3±1,83
Плазмоцитлар	6,2±0,13	138,0±2,27	17,6±0,42	497,4±10,34
Макрофаглар	65,6±1,67	48,9±1,18	7,3±0,17	159,4±4,50
Эозинофиллар	7,3±0,17	13,5±0,38	3,2±0,07	7,8±0,20
Нейтрофиллар	0	0	9,6±0,27	4,0±0,08
Ретикуляр хужайралар	218,1±6,62	351,6±5,78	229,9±4,76	105,8±2,42
Деструктив хужайралар	36,2±0,74	68,3±1,93	59,3±1,61	63,5±1,53
Идентификацияланмаган хужайралар	33,5±0,77	32,6±0,68	27,3±0,62	104,3±3,03
Жами	2069	3369	1267	1311

2-жадвалда акс эттирилганидек, Ппнинг барча соҳаларда макрофагларнинг миқдори ишонарли тарзда ошди, шуни таъкидлаб ўтиш керакки фолликулалараро соҳада улар дастлаб тажриба ҳайвонларида вужудга келди ва ҳамма хужайраларнинг 0,5% ни ташкил қилди. Лимфатик фолликулалар ва гумбаз соҳасида макрофаглар сони назорат гуруҳига нисбатан 6-8 хисса кўпайди. Фолликулалараро соҳа ва гумбаз соҳада плазматик хужайраларнинг сони ошгани алоҳида диққатга сазоворлигини таъкидлаш лозим. Гумбаз соҳада гранулоцитлар сони назорат гуруҳига нисбатан 1,2 хисса ошгани аниқланди. Лимфоцитлар сонининг маълум тарзда ўзгариши кузатилди, айнан шу ўзгаришлар фолликулалараро соҳада яққол ва ишонарли намоён бўлди. Ушбу соҳада йирик ва ўрта лимфоцитлар сонининг мос равишда назорат гуруҳига нисбатан 89 ва 72% га ишонарли тарзда камайиши аниқланди. Шу билан бир қаторда майда лимфоцитлар сони назорат гуруҳига нисбатан 54% га ошди.

Бошқа барча соҳаларди йирик, ўрта ва майда лимфоцитлар миқдори кўпайишга мойилликни намоён қилди, аммо фақатгина гумбаз соҳада йирик ва майда лимфоцитлар сони статистик ҳолда ишонарли бўлди.

Шуни алоҳида таъкидлаб ўтиш муҳимки, сурункали гелиотрин гепатит динамикасида 40-кунга келиб, барча соҳаларда деструктив лимфоид хужайралар пайдо бўла бошлади. Айниқса улар сонининг ошиши гумбаз соҳада яққол намоён бўлди. Бу ерда улар барча хужайраларнинг 4,8 %ни ташкил қилди. Бошқа соҳаларда эса уларнинг сони барча хужайралар сонидан 1,5-4,6 % дан ошмади ва ниҳоят сурункали гелиотрин гепатитнинг 40-кунига келиб алоҳида структур-функционал соҳаларда хужайралар

сонининг умумий йиғиндиси ўзгаришга учрай бошлади. Лимфатик фолликулалар, герминатив марказларда ва гумбаз соҳада бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан ишонарли тарзда 69-73% баробар ошган бўлса, фолликулалараро соҳада эса унинг назорат гуруҳига нисбатан 69% камайиши кузатилди. Ппнинг фолликулалараро соҳасида бу кўрсаткич йирик, ўрта лимфоцитлар ва хужайраларнинг умумий йиғиндиси сонининг камайиши сифатида намоён бўлса, бошқа барча соҳа хужайралари сони йиғиндисининг кўпайиши тенденцияси кузатилди. Барча соҳаларда лимфобластлар, макрофаглар сонининг кўпайиб, дистрофик хужайралар пайдо бўла бошлади.

Шундай қилиб, сурункали гелиотрин гепатитнинг 40-кунига, Ппнинг турли структур-функционал соҳаларда хужайралар таркибининг маълум ўзгариши содир бўлди.

Сурункали гелиотрин гепатининг 60-,90- кунга келиб прогрессив ривожланиши Пплар структур-функционал соҳаларида хужайралар таркибининг янада яққол ўзгаришларнинг пайдо бўлишига олиб келди. 60-кунга келиб кузатилаётган тенденция барча соҳаларда намоён бўлиб, лимфобластлар сонининг ошиши билан бирга кечди. Лимфатик фолликулалар ва герминатив марказлар таркибидаги лимфобластлар миқдори 2 хиссадан кўпроқ, гумбаз соҳасида эса 64% га назорат гуруҳи кўрсаткичларидан устун келди. Фолликулалараро соҳада кўрсатиб ўтилган хужайралар сони 81% га камайди ва 90-кунларга келиб герминатив марказлар ва лимфатик фолликулалар 2,5-2,6 хисса, гумбаз соҳасида эса 55% га назорат гуруҳига нисбатан юқори кўрсаткичларни намоён қилди. Фолликулалараро соҳада лимфобластларнинг сони 76-82% камайиб борди.

Деярли барча соҳаларда плазматик хужайралар сонининг тобора ошиб бориши кузатилди. Айниқса уларнинг миқдори лимфатик фолликулалар соҳасида кўпайиши аниқланди ва тажрибанинг 60-, 90- кунига назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3 хисса юқори кўрсаткичларга эга бўлди. Қолган соҳаларда плазматик хужайралар сонининг ошиши назорат гуруҳи хайвонларига нисбатан 1,6 - 3,8 хисса кўпайиши қайд қилинди.

Аналогик тарзда Ппнинг барча структур-функционал соҳаларда макрофаглар сонининг тобора ошиб бориши аниқланди. Макрофаглар сонининг ошиши айниқса лимфоид фолликулалар ва гумбаз соҳасида кўпроқ қайд этилди. Бунда улар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 10-17 марта ошгани аниқланди. Фолликулалараро соҳада макрофаглар деярли учрамаса-да, сурункали гелиотрин гепатининг 60-, 90- кунига келиб, мос равишда барча хужайраларнинг 2,6 ва 3,7% ни ташкил қилди. Лимфоид фолликулалар ва гумбаз соҳадаги йирик, ўрта ва майда лимфоцитлар сони камайишда давом этди, гумбаз соҳа ва герминатив марказда эса аксинча улар сонининг ошиб бориши қайд этилди. Айниқса, майда лимфоцитлар сонининг камайиб бориши фолликулалараро соҳада яққол намоён бўлди. Ушбу соҳада майда лимфоцитлар сони сурункали гелиотринли гепатитнинг 60-кунига келиб, 56% га, 90-кунига келиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 78% га камайиши аниқланди.

Гранулоцитлар сони Ппнинг аксарият соҳаларида, фолликуляр соҳа ва герминатив марказдан ташқари кўпайишга мойиллик кузатилди. Фолликулалараро соҳада тажрибанинг 60-, 90- кунига келиб уларнинг сони мос равишда назорат гуруҳига нисбатан 36 ва 64% га камайди.

Ппнинг барча соҳаларида, айниқса фолликулалараро соҳада деструктив хужайралар сони ўзидан олдинги гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ошиб бориши аниқланди. Фолликулалараро соҳадан ташқари бошқа барча структур-функционал соҳаларда хужайралар умумий йиғиндисининг миқдорининг ишонарли тарзда кўпайиши кузатилди. Фолликулалараро соҳада эса ушбу кўрсаткичнинг мос равишда назорат гуруҳига нисбатан 27 ва 30% га камайиши қайд этилди.

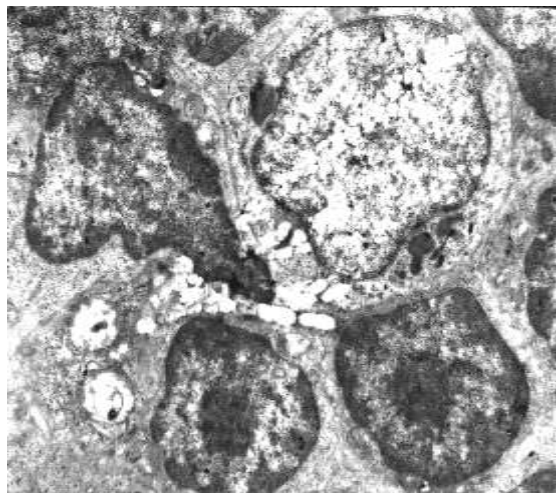
Шундай қилиб, Ппларнинг турли структур соҳалари кўрсаткичларнинг миқдорий ўзгаришлари сурункали гелиотрин гепатитнинг 60-, 90- кунларига келиб прогрессив тарзда давом этди. Ушбу ўзгаришлар фолликулалараро соҳа хужайралари умумий сонининг, асосан лимфоцитлар ҳисобига камайиши, Ппнинг гумбаз, фолликулалараро соҳаларида эса макрофаглар, плазмоцитлар ва деструктив хужайралар сонининг кўпайиши ҳисобига кечганини таъкидлаш керак. Бошқа барча соҳаларида хужайраларнинг умумий йиғиндисининг кўпайиш тенденциясини намоён қилди.

Шундай қилиб, Пплар турли соҳаларининг миқдорий ўзгаришлари сурункали токсик гепатитнинг 60-, 90- кунларига келиб тобора кучайиши кузатилди. Фолликулалараро соҳа хужайралари, айниқса лимфоцитлар сонининг тобора камайиши ва барча соҳаларда макрофаглар, плазматик хужайралар ҳамда деструктив ўзгарган хужайралар сонининг ортиши билан ифодаланди.

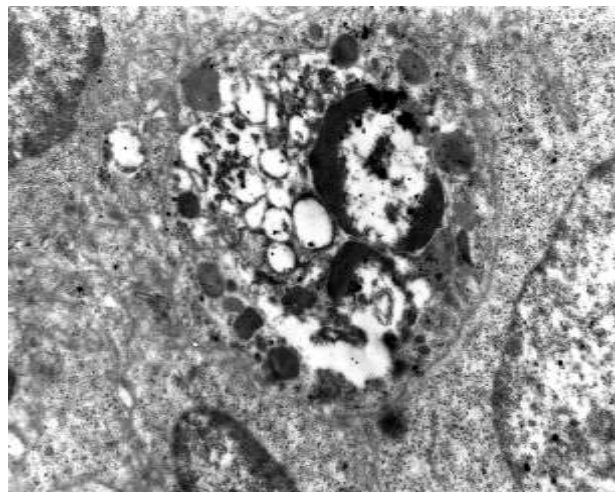
Юқорида баён қилинганлардан хулоса қилсак, Ппнинг В-га тоъбе соҳалар хужайраларининг гиперплазияси ва аксинча Т-га тоъбе соҳалари хужайраларининг гипоплазияси Пплар турли структур-функционал соҳалари майдонларининг текширувлар натижаси билан тўлақонли корреляция қилади.

Пплар турли структур-функционал соҳалари электрон микроскопик текширувлари, уларнинг лимфоцитар-макрофагал қаторига кирувчи хужайралар ва микромухит яратувчи хужайраларида функционал зўриқиш белгилари ҳамда деструктив ўзгаришлар борлиги аниқланди. Фолликулалараро соҳанинг лимфоцит ва ретикуляр хужайраларда субмикроскопк ўзгаришлар митохондрияларнинг шишиши ва матриксининг очариши билан ифодаланди. Баъзида митохондриялар матрикси тамомила лизисга учраб, унинг ўрнига ўрта миёна даражада миелинсимон тузилмалар тутди (1-расмга қаранг). Бундан ташқари апоптоз белгиларига эга бўлган ва деструкцияга учраган хужайралар тез-тез учраб турди. Апоптозга учраган хужайралар, кўп ҳолларда йирик фагоцитар вакуолалар таркибида топилди, унда қамраб олинган хужайранинг иккиламчи лизосомалари ҳамда ядро-цитоплазма қолдиқлари борлиги аниқланди. Айнан шундай апоптоз ва деструктив ўзгарган лимфоцитар қаторга кирувчи хужайралар макрофаглар

цитоплазмасида ҳам учраб турди. Бу ерда улар бирламчи лизосомалар билан зич контактда бўлгани аниқланди (2-расмга қаранг). Шунини таъкидлаб ўтиш лозим-ки, плазматик хужайралар лимфоцит ва макрофаглар билан ўзаро зич мулоқотда бўлиб, кўпинча бир неча хужайралари гуруҳ-гуруҳ ҳолда ўзига хос оролчалар ҳосил қилиб жойлашди.



1-расм. СГГ нинг 60-кунида Пплар фолликулалараро соҳасининг лимфоцитлари ва ретикуляр хужайралари. Шишган митохондрияларда миелинсимон тузилмалар. ТМЭ x15000.



2-расм. СГГ нинг 60- кунида Пплар фолликулалараро соҳасининг макрофагида ядро ва цитоплазмаси лизисга учраган деструктив гранулоцит тутувчи фагоцитар вакуола. ТМЭ x15000.

Шундай қилиб, бизнинг маълумотларимизга қараганда, сурункали гелиотрин гепатит динамикаси Пплар В-га тоъбе соҳаларининг прогрессив гиперплазияси ва Т-га тоъбе фолликулалараро соҳаларининг ўрта миёна гипоплазияси билан тавсифланади.

Илгари, ҳамкасбларимиз томонидан ўтказилган текширув натижалари шунини кўрсатди-ки, сурункали токсик гепатит динамикасида периферик иммун аъзоларда кечадиған иммуноморфологик ўзгаришлар принципиал ҳолда умумий қонуниятларга бўйсинади, яъни лимфа тугуни ҳамда талокнинг В-га тоъбе соҳаларининг гиперплазияси ва Т-га тоъбе соҳаларининг ўрта миёна гипоплазияси билан ифодаланди (Азизов Ё.Х., 1996; Махмудова М.М., 2004). Бизнинг маълумотларимизга кўра ҳам сурункали гелиотрин гепатит динамикасида Ппларда кечадиған ўзгаришлар ҳам шундай сценарий орқали ривожланиб боради. Жигарнинг сурункали токсик жароҳатида Пп ларда кечадиған ушбу иммуноморфологик қайта қурилишлар ва иммун тизимининг Т- ва В-хужайралари орасида дисбалансининг пайдо булишининг табиати мураккаб бўлиб, бир томонлама тушунтирилиши мумкин эмас. СС₄ ёрдамида чақирилған тажрибавий сурункали гепатитга бағишланған илмий ишларда жигарнинг захарли моддалар билан жароҳатланиши натижасида организмда бир томондан иммуностимулловчи, иккинчи томондан эса иммуносупрессорлик хусусиятларга эга бўлған омиллар пайдо бўлади. (Медведева С.Ю., 2014;

Воробьева О.В, 2009; Michael M., 2016). Чунончи, CCl_4 ёрдамида сурункали токсик гепатит чақирилган тажрибавий ҳайвонлардан А.И Конопля ва ҳаммуаллифлар гликопротеид ва рибонуклеопротеид табиатга эга бўлган моддалар ажратиб олдилар. Ушбу моддалар талокдан ёки деструктив ўзгарган гепатоцитлардан ажралиб чиқувчи кўпгина протеазалар ҳисобига ҳосил бўлиши мумкин. Т.М. Брызгина ва ҳаммуаллифлар таъкидлашича, тажриба қуёнларига CCl_4 инъекция қилинганда, у иммунокомпетент ҳужайраларнинг хелперлик ва супрессорлик фаоллигини сўндиради. Ушбу жараён жигар циррози ривожланишининг муҳим омили ҳисобланиб, бир вақтнинг ўзида гепатоцитларнинг регенерациясини сўнгдириб, жигар паренхимасида бириктирувчи тўқиманинг ривожланишига сабаб бўлади.

Кўпгина муаллифлар фикрига кўра сурункали гепатит шароитида ажралиб чиқувчи гуморал моддалар Т-лимфоцитларнинг супрессорлик самарасини сусайтиrsa, Т-хелперларнинг В-ҳужайравий иммунитетга кўрсатган таъсирини оширади. Бунинг асосида шу хулосага келиш мумкин-ки, биз томондан аниқланган В-соҳаларнинг гиперплазияси иммунокомпетент органлар антитаначалар ҳосил бўлишининг кучайиши ҳисобига кечади. Меъёридан ортиқ ишлаб чиқарилган антитаначалар, биринчи ўринда гепатоцитларга қарши йўналтирилган бўлади. Гепатитнинг сурункали кечиши одатда Т-супрессорлар популяциясининг камайиши ва Т-хелперларнинг сонининг оз миқдорда камайиши фонида кечади (Апросина З.Г, 2001; Блюм Х.Е., 2005; Воробьева О.В., 2009; Мирхайдаров Р.Ш., 2015). Иммунитетнинг Т-лимфоцитлари орасида дисбаланснинг ривожланиши плазмоцитар қатордаги антитанача ҳосил қилувчи ҳужайраларнинг назоратсиз кўпайишига олиб келади ва клиник амалиётда сурункали гепатит ва жигар циррози билан оғриган касалларда оксилларнинг гамма-глобулинлар фракцияси ва иммуноглобулинлар IgG турининг ошиши сифатида намоён бўлади. (Shiffman M.L.,2010; Gonzalez V.D.,2010). Иммуноглобулинларнинг меъёрдан ортиқ ҳосил бўлиши иммун комплексларнинг шаклланишига, бу эса ўз навбатида шакли элементларнинг лизисига, қон ивишининг кучайишига, жигарда микроциркуляциянинг бузилишига ва гепатоцитларнинг гипоксиясига олиб келиши мумкин (Zhang X., 2009; Longhi MS, 2010).

Қатор муаллифлар фикрига кўра, иммун жавоб реакциясининг кучайишига сабаб жигар макрофаглари фаолиятининг, яъни жигарга келган антигенларни анча қисмини патоген бўлмаган фрагментларгача парчалашининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (Гончарова И.А, 2004; Дергунова М.А., 2007; Шевалдин А.Г., 2010; Шаврина Е. Ю., 2012).

Жигар ва меъда-ичак тракти ўзаро умумий портал тизими билан боғланган бўлиб, бирида кечадиган патологик ўзгаришлар албатта иккинчисига таъсир қилмасдан турмайди. Меъда-ичак трактидаги кўпчилик озик-моддалар ва бактериал оксиллар - потенциал аллергенлардир. Физиологик шароитларда меъда-ичак трактининг иммун тизими унинг бўшлиғига тушган антигенлар фаолиятини пайсайтиради, шу билан бир

каторда уларни иммунокомпетент хужайралар – макрофаглар, Т- ва В-лимфоцитлар билан бўлган мулоқотини, яъни маҳаллий иммунитетни ривожланишини таъминлайди. Маҳаллий иммунитет асосан секретор IgA ҳисобига амалга оширилади. У шиллиқ қават юзасидан вируслар, бактериялар, паразитлар ва бошқа аллергенларнинг ўтишига тўсқинлик қилади. Натижада аллерген билан IgA-антителолар комплекси ҳосил бўлади, у лимфа орқали жигарга етиб келади ва шу ерда парчаланadi. Меъда-ичак трактининг маҳаллий иммун реакциялари ичак шиллиқ қавати хусусий пластинкасида иммуноглобулин синтезловчи хужайралар сонининг кўпайиши, цитотоксик фаол иммунокомпетент хужайраларнинг пролиферациясининг ошиб кетиши ва уларнинг супрессорлик хусусиятларининг чекланиши билан амалга оширилади (Reboldi A., Cyster J.G., 2016; Thierry G.R. et al., 2018).

Шундай қилиб, ҳазм тизими аъзоларининг жароҳатланишида Т- ва В-лимфоцитлар ва улар субпопуляциясида функционал иккиламчи ўзгаришларнинг вужудга келиши ва бунинг натижасида аллергия, аутоиммун ва иммунодефицит ҳолатларнинг ривожланиши кузатилади (Лобзин Ю.В., 2005; Аскарров Т.А., 2007; Ашурова С.А., 2008; Куликова Д.С., 2017).

Бизнинг изланишларимиз шуни кўрсатдики, сурункали гелиотрин гепатит натижасида Пплар В-га тоъбе соҳаларнинг гиперплазияси, шу билан бир вақтда Т-га тоъбе соҳаларнинг гипоплазияси юзага келади. Шу жиҳатдан Пплар лимфоид тўқимасининг пролифератив фаоллиги механизми алоҳида аҳамият касб этади. Сурункали гелиотрин гепатит Пплар соҳалари пролифератив фаоллигида катта ўзгаришлар вужудга келишига олиб келди. Биринчи ўринда, герминатив марказлар, фолликуляр соҳа ва гумбаз соҳада нишон хужайраларнинг абсолют ҳамда нисбий кўрсаткичларининг прогрессив ошгани кузатилди. Тажрибанинг 40-кунига келиб В-га тоъбе соҳаларда НЯИ (нишонланган ядро индекси) герминатив марказлар, фолликуляр соҳа ва гумбаз соҳада мос равишда 16, 37 ва 91% назорат кўрсаткичларидан ошгани аниқланди. Шу билан бирга ушбу кўрсаткич фолликулалараро соҳада деярли ўзгаришсиз қолди. Унинг кам миқдорда кўпайиши хужайралар умумий сонининг камайиши ҳисобига кечди. Тажрибанинг 60-кунига келиб, юқорида қайд этилган В-га тоъбе соҳаларида пролиферацияга учраган хужайралар сонининг янада кўпроқ ошиши кузатилди. Хусусан, уларнинг сони герминатив марказларда 59%, фолликуляр соҳада 62% га назорат гуруҳи кўрсаткичларидан устун келди. Гумбаз соҳада НЯИ 3 баробар ошди. Т-га тоъбе фолликулалараро соҳада нишонланган хужайраларнинг абсолют кўрсаткичлари камайишга мойиллик кўрсатди, НЯИнинг ошиши хужайралар умумий сонининг камайиши ҳисобига амалга ошди. Баён этилган миқдорий ўзгаришлар тажрибанинг 90-кунига келиб ҳам сақланиб қолди. Бунда В-га тоъбе соҳаларда, нишонланган хужайраларнинг абсолют ва нисбий кўрсаткичларининг назорат гуруҳига нисбатан 1,7-3 маротаба ошгани, Т-га тоъбе фолликулалараро соҳада нишонланган хужайраларнинг абсолют сони ўрта даражада камайса-да, НЯИ

кўрсаткичи назорат гурухи кўрсаткичидан юқорилиги қайд этилди, бу эса хужайралар умумий сонининг камайиши ҳисобига кечди.

Юқорида баён этилганларнинг асосида қуйидаги хулосага келиш мумкин: сурункали гелиотрин гепатит динамикасида маълум биологик фаол моддалар ишлаб чиқарилади ва улар Т-хужайравий иммунитетнинг пролифератив фаоллигини сусайтиради. Бунинг сабаби бизнинг лабораториямиз ходимлари текширишлари натижасига кўра, тимус ва бошқа иммун аъзолар Т-га тоъбе соҳалари хужайраларининг пролифератив фаоллигини пасайишининг натижаси ҳисобланади.

Шундай қилиб, сурункали гелиотрин гепатит динамикасида иммун тизимида яққол ифодаланган дисбаланс вужудга келиб, у организмнинг лимфоид тўқимасида хужайралар дифференцилланиши, пролиферацияси ва деструкцияси жараёнларини ўзгартириб юборади. Ушбу ҳолат биз томондан юқорида келтирилган сурункали гелиотринли гепатит динамикасида вужудга келган иммуноморфологик ўзгаришларни қатор биологик фаол моддалар ёрдамида коррекция қилиш учун асос бўлди. Ҳозирги пайтга келиб, иммуномодуляторлар орасида кенг тарқалган ва ҳайвон организми тимусидан олинадиган пептидлардан фойдаланиб келинмоқда. Иммун ўзгаришларни коррекция қилиш учун биз тактивин, тималин ва сплениндан фойдаландик.

Тимус гормонларидан яхши ўрганилганлари тактивин ва тималин ҳисобланади (Венедиктова М.Г., 2004; Н.М.Калинин и др., 2008; Ашурова С.А., 2008; Мехтиев Т.В., 2009; Киселева Н.М., 2010).

Ушбу иммуномодуляторларни сурункали гепатит шароитида Ппнинг структур-функционал соҳаларининг тикланишига бир хил таъсир қилмади.

Тимус гормонларининг таъсири лимфоцитларнинг Т-тизимининг барча хужайраларига полипотент ўзак хужайрадан тортиб, периферик иммун аъзолар ва қондаги етук Т-лимфоцитларгача бирдек таъсир қилади. Бунда баъзи тимус гормонларнинг турли нишон хужайраларга нисбатан танлаб таъсири қилиши ҳам исботланган. Кўрсатилганидек, тажрибавий сурункали гепатитда тактивин ва тималин тимус хужайраларининг пролиферациясини кучайтириб, иммун аъзолар хужайраларининг деструкциясини камайишига ёрдам беради (Рахматова М.Х., 1998; Абдурахманов М.А., 2002; Махмудова М.М., 2004). Юқорида келтирилган тимус гормонларининг маълум ижобий таъсирига қарамай лимфоид қатордаги хужайраларда у ёки бу субмикроскопик ўзгаришлар сақланиб қолди. Тималин препарати эса хужайралар структурасига кўрсатган ижобий таъсирига қарамай, уларнинг тўла тикланишига олиб келмади.

Спленин – биологик фаол модда бўлиб, талокдан ажратиб олинган. Адабиётлардаги маълумотларга қараганда у иммунитетнинг Т- ва В-тизимига регулятор ва стабиллаштирувчи таъсир кўрсатади (Корпачев В.В., 1998; Конопля А.И., 1991; Фролов В.М., 1993; Ешимбетова Г.З., 1998). Спленин тажриба натижаларига кўра сурункали гелиотрин гепатитга чалинган ҳайвонлар Ппларининг морфологик ўзгаришларига деярли ҳеч қандай таъсир

кўрсатмади. Иммунокоррекциясиз назорат гурухига нисбатан олганда, ушбу препарат Ппнинг Т- ва В-соҳалари хужайраларининг пролиферацияси ва деструкциясига сезиларли таъсир кўрсатмади.

Шундай қилиб, сурункали гелиотрин гепатит интоксикацияси, бизнинг маълумотларга кўра, Ппларда қатор структур қайта қурилишларга олиб келди. Уларда В- га тоъбе соҳалари прогрессив гиперплазияси ва Т-га тоъбе соҳаларнинг гипоплазияси тенденцияси кузатилиши билан бирга, деярли барча структур-функционал соҳаларда лимфоцитар-плазмоцитар қатор хужайраларининг функционал зўриқиши ва хужайралар деструкцияси даражасининг ошиб бориши қайд қилинди. Тимик гормонлар, айниқса активин деструктив ўзгаришларнинг камайишига, фолликулалараро соҳа хужайралари пролифератив фаоллигининг ошишига ҳамда В-га тоъбе соҳа хужайралари гиперплазияси даражасининг камайишига олиб келди.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали токсик гепатит ва иммунокоррекцияда пейер пиллакчаларининг структур-функционал хусусиятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали гелиотрин гепатитнинг бошланғич босқичида (40-кун) пейер пиллакчаларида асосан гемомикроциркулятор ўзгаришлар қайд этилди; иммуноморфологик қайта қурилишларнинг шаклланиш босқичи (60-кун) тимусга тоъбе (фолликулалараро) соҳа майдонининг прогрессив камайиши ва шу билан бир қаторда В-га тоъбе соҳалари (фолликуляр ва гумбаз соҳаси) майдонининг кенгайиши билан кечди; иммуноморфологик қайта қурилишларнинг стабиллашуви босқичи (90-кун) пейер пиллакчаларнинг тимусга боғлиқ ва тимусга боғлиқ бўлмаган (В-га тоъбе соҳа) соҳалари орасидаги ўзаро нисбати бузилишининг сақланиб қолиши ва кейинги авж олиши билан тавсифланди.

2. Пейер пиллакчаларининг турли структур соҳалари кўрсаткичларнинг миқдорий ўзгаришлари сурункали гелиотрин гепатитнинг 60-, 90- кунларига келиб прогрессив тарзда давом этди. Ушбу ўзгаришлар фолликулалараро ҳона хужайралари умумий сонининг, асосан лимфоцитлар ҳисобига камайиши, гумбаз, фолликулалараро зоналарида эса макрофаглар, плазмоцитлар ва деструктив хужайралар сонининг кўпайиши билан кечди.

3. Пейер пиллакчаларининг турли структур-функционал соҳалари электрон-микроскопик текширувлари, уларнинг лимфоцитар-макрофагал қаторига кирувчи хужайралар ва микромуҳит яратувчи хужайраларида функционал зўриқиш белгилари ҳамда деструктив ўзгаришлар борлиги аниқланди.

4. Пейер пиллакчаларининг Т-га тоъбе соҳалари гипоплазияси асосида ушбу соҳа хужайраларининг пролифератив фаоллигининг камайиши, шу вақтнинг ўзида уларда апоптоз ва деструкция даражасининг ўсиши аниқланди; тимусга боғлиқ бўлмаган (В-га тоъбе) соҳалари хужайраларининг

пролиферация даражасининг ошиб кетиши, ушбу сохалар хужайралари деструкциясининг кўпайишига қарамай, бу сохаларнинг гиперплазияси кузатилди;

5. Тимус препаратлари тактивин, тималин сурункали гелиотрин гепатитда иммуногенез бузилишига модуллаштирувчи эффект кўрсатди; спленин препарати шу шароитда аксинча пейер пиллакчаларнинг структур-функционал ҳолатига деярли ҳеч қандай таъсир кўрсатмади. Сурункали токсик гепатитда тимус препаратларининг модуллаштирувчи таъсири замирида фолликулалараро соҳа хужайралари пролиферациясининг кучайиши, деструкция даражасининг камайиши ётиб, бу ҳолат Т- ва В-га тоъбе соҳа хужайраларининг бир мунча тикланишига олиб келди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ОТАЖАНОВА АЗИЗА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

14.00.02 – Морфология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2. PhD/Tib835.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Азизова Феруза Хусановна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Орипов Фирдавс Суръатович**
доктор медицинских наук, доцент

Садридинов Асомиддин Фаязович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущее учреждение: Ташкентский Государственный стоматологический институт

Защита докторской диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, дом 2. Зал заседания 4-этажа, 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебной корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел / факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2020 г.)

Г.И. Шайхова
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

Н.Ж. Эрматов
Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

Р.Д. Усманов
Председатель Разового научного семинара
при Научном совете по присуждению учёных
степеней, д.м.н., доцент

ВВЕДЕНИЕ (диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Иммуной системе принадлежит важная роль в поддержании постоянства внутренней среды организма: «... вовлекается во многие патологические процессы, в том числе происходящие в печени, где играет важную роль в патогенезе заболевания и является определяющей его течение ...»¹. Нарушение в иммунной системе при гепатитах вирусной этиологии «... особенно типа В, С и D приводит к образованию аутоантител и иммунных комплексов, тем самым, способствуют хронизации процесса и развитию фиброза печени ...»². К настоящему времени накоплено большое число исследований, посвященных иммунному статусу организма при острых и хронических гепатитах в условиях клиники и эксперимента, которые «... свидетельствуют о развитии дисбаланса между Т- и В-системами иммунитета и изменениях в соотношениях между субпопуляциями лимфоцитов при гепатитах вирусной и другой этиологии ...»³. Вместе с тем, в этих работах главным образом исследованы иммунологические показатели периферической крови, а процессы, происходящие в периферических органах иммунной системы, освещены крайне скудно. Одним из важнейших органов периферической иммунной системы являются сгруппированные лимфоидные фолликулы или бляшки Пейера (пейеровые бляшки, Пб) тонкой кишки, играющие ведущую роль в поддержании естественного микробиоценоза организма и нейтрализации различных экзо- и эндогенных антигенов. Физиологическая близость тонкой кишки и ее иммунных образований с печенью, предполагают активную их роль при различных патологиях печени, в том числе при острых и хронических гепатитах вирусной или другой этиологии. Однако до настоящего времени структурно-функциональное состояние пейеровых бляшек при различных поражениях печени, остается практически не исследованным. Имеются многочисленные сообщения о положительном влиянии иммуностропных веществ на иммунный статус организма при токсических и вирусных гепатитах и в эксперименте. При условии, что структурные механизмы действия этих препаратов на отдельные звенья иммунной системы, в частности на пейеровых бляшек, в условиях хронического поражения печени остаются не выясненными.

Во всем мире проводятся исследования, посвященные изучению структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хронических токсических гепатитах и иммунокоррекции. В этой связи наша работа посвящена научному обоснованию морфологических,

¹ Особенности иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом / Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н. и др. // Клиническая геронтология, 2015. – С. 7-8.

² Adaptive immunity in the liver / Z. Shuai [et al.] // Cellular & Molecular Immunology 2016. – Vol. 13 (3). – P. 354–368.

³ Jakab L. The liver and the immune system / L. Jakab // OrvosiHetilap. – 2015. – Vol. 156 (30). – P. 1203–1213.

морфометрических, электрономикроскопических и радиоавтографических структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите, а также оценке влияния некоторых лекарственных средств, таких как тактивин, тималин, спленин на структурное состояние пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите.

Наше государство определило ряд задач, направленных на развитие медицинской сферы, приведение медицинской системы в соответствие с международными стандартами, снижение хронического токсического гепатита и его осложнений. Перед нами стоят такие задачи как, «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажных служб и диспансерного управления...»⁴. Эти задачи помогут повысить уровень современной медицинской помощи при своевременной диагностике и лечении заболевания, снизить уровень заболеваемости и смертности от осложнений за счет улучшения использования современных технологий в качественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по радикальному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Пейеровы бляшки являются важнейшим компонентом иммунной системы организма. Вопросам постнатального онтогенеза, микроскопической и субмикроскопической структуре Пб посвящены многие научные труды (Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю., 2001; Сапин М.Р., 2004; Brandtzaeg P., 2009; Akande J., 2010). Накопленные в литературе сведения позволяют составить относительно целостное представление о строении пейеровых бляшек. По имеющимся

⁴Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по радикальному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

данным можно прийти к выводу об их важной роли в формировании предшественников антителообразующих клеток. (Елаева Э.Б., 2002; Иванова Е.А., 2009; Морозова Е.Н., Морозов В.Н., 2013; Hoorweg K., 2008). Однако механизмы структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите остаются не изученными. Хронический токсический гепатит, вызванный гелиотрином, сопровождается морфологическими перестройками в органах иммунной системы. Известно, что при хронических заболеваниях печени наблюдаются нарушения между Т- и В-системами иммунитета, которые приводят к образованию аутоантител против ткани печени (Блюм Х.Е., 2005; Дудка В.Т., 2009; Ichiki Y., 2005; Jakab L., 2015). В связи с этим, в клинической практике, используются как природные, так и искусственно разработанные иммуномодуляторы (Змушко Е.И., 2001; Колесников А.П., 2001; Касимова Г.Г., 2002; Kelliçi S., 2009; Santos M., 2010; Dobson B.J., 2010).

В Узбекистане были проведены ряд исследований, посвященных изучению морфологии различных органов и систем. При гепатитах, вызванных гелиотрином, происходят структурные перестройки в органах иммунной системы (Рахматова М.Х., 2018; Юлдашева М.Т., 2018; Ахмедова С.М., 2017; Зокирова Н.Б., 2018). Однако структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите выяснены не достаточно.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках проектов Ташкентской медицинской академии по плану научно-исследовательской работы на тему: «Изучение морфологических основ адаптивных реакций органов иммунной, пищеварительной и выделительной системы в постнатальном онтогенезе при действии экотоксических факторов» (2014–2018).

Целью исследования явилось усовершенствование оценки структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите и в условиях иммунокоррекции.

Задачи исследования:

оценить морфологические особенности пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите;

оценить морфометрические изменения пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите;

оценить ультрамикроскопические свойства пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите;

оценить пролиферативную активность клеток пейеровых бляшек при хроническом гелиотринном гепатите;

оценить влияние некоторых препаратов (тактивин, тималин, спленин) на структурное состояние пейеровых бляшек в условиях хронического гепатита в эксперименте.

Объектом исследования: 128 белых половозрелых лабораторных крыс-самцов с исходной массой 150-200 г.

Предметом исследования явилось комплексное изучение структурных и функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы световая микроскопия, морфометрия, трансмиссионная электронная микроскопия, радиоавтография и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано прогрессирующее уменьшение площади и плотности распределения клеток межфолликулярных (Т-зависимых) зон органа, обусловленное снижением степени клеточной пролиферации и усилением деструкции клеток в этих зонах;

доказано, что наряду с увеличением размеров площадей лимфоидных фолликулов с формированием широких герминативных центров в них, происходит повышение степени клеточной пролиферации в них,

доказано развитие выраженного дисбаланса между Т- и В-зонами пейеровых бляшек в условиях хронического гелиотринного гепатита;

доказано, что использование тактивина и тималина способствовало усилению клеточной пролиферации, уменьшению степени деструкции в межфолликулярных зонах, что приводило к некоторому восстановлению соотношений Т- и В-зависимых зон органа.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что пейеровы бляшки играют важную роль в патогенезе хронического токсического гепатита;

иммуноморфологические перестройки, протекающие в пейеровых бляшках при хроническом токсическом гепатите, дают возможность глубже понять механизм развития данной патологии, и обосновывают основание для разработки патогенетической коррекции;

биологически активные вещества, полученные из тимуса, положительно влияют на повреждения иммунной системы при хронических заболеваниях печени, что даёт возможность использовать их в комплексной терапии хронических повреждений печени.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных взаимодополняющих морфологических, морфометрических, ультрамикроскопических, радиоавтографических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных лабораторных животных, использованием широко апробированных, взаимно дополняющих друг друга методов исследований, а также их корректным применением. Заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что данные об иммуноморфологических перестройках пейеровых бляшек способствуют более углубленному пониманию иммунных механизмов развития хронических токсических гепатитов и могут служить обоснованием разработки способов их патогенетической коррекции.

Практическая значимость заключается в том, что выявленный иммуномодулирующий эффект биологически активных препаратов из тимуса тактивин и тималин на состояние пейеровых бляшек позволяет считать целесообразным использование их при лечении хронических заболеваний печени, сопровождающихся иммунными нарушениями. Полученные результаты будут учтены при разработке научно-обоснованных методов диагностики, лечения и реабилитации патологий печени. Создаёт возможность раннего выявления больных с хроническим токсическим гепатитом, а также лечение их патогенетически обоснованными лекарственными препаратами.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции:

разработана методическая рекомендация «Методы коррекции иммунного статуса при хроническом токсическом гепатите» (заключение № 8н-р/285 Министерства здравоохранения РУз от 25 ноября 2019 года). Данная методическая рекомендация даёт возможность на основании сравнительного анализа оценить структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции;

научные результаты работы по оценке структурно-функциональных особенностей пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции внедрены в практику здравоохранения, в частности в межвузовскую научно-исследовательскую лабораторию Ташкентского педиатрического медицинского института, а также в медико-биологическую лабораторию научно-исследовательского института Санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний (заклучение № 8н-д/230 Министерства Здравоохранения РУз от 12 декабря 2019 года). Внедрение научных результатов в практику способствовало разработке путей патогенетической профилактики и лечения больных, с нарушениями иммунной системы при хронических заболеваниях печени.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы обсуждены и одобрены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них: 6 журнальных статей, в том числе 5

в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертации доктора философии.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект, и предмет исследования, 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 **«Современное представление о структуре и функции пейеровых бляшек»** изложен анализ материалов отечественной и зарубежной литературы, в котором обсуждены литературные источники, посвященные структурным особенностям пейеровых бляшек в норме и в условиях патологии. иммунологическим и иммуноморфологическим аспектам патогенеза острых и хронических гепатитов, современное состояние вопроса фармакологической иммунокоррекции.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования по оценке морфологии пейеровых бляшек»** освещены материалы и методы исследования. Под наблюдением находились лабораторные животные – 128 половозрелых крыс-самцов, подразделенные на следующие экспериментальные группы (смотрите Таблицу 1).

До начала эксперимента животные находились на карантине, и после исключения соматических или инфекционных заболеваний переводились на обычный лабораторный режим. Модель хронического токсического гепатита воспроизводили введением гелиотрина в течение 6 недель в дозе 0,05 мг/г по схеме. Контрольная группа получала соответствующий объем стерильного физиологического раствора. Для оценки влияния некоторых иммуномодулирующих препаратов на течение хронического токсического гепатита, начиная с 60-х суток эксперимента животным подкожно вводили тактивин (1,4 мкг/г)/тималин (0,14 мг/кг)/спленин (0,1 мл/кг) в течение 10 дней. Группа, получавшая равный объем стерильного физиологического раствора, служила контролем. Забой опытных животных проводили в соответствующие сутки, в утренние часы, натощак, под легким эфирным наркозом. Кусочки тонкой кишки в местах скопления Пб для светооптических исследований фиксировали в жидкости Карнуа и после

соответствующей проводки заливали в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином-эозином. На полученных препаратах морфометрическим методом Г.А. Автондилова определяли абсолютную (ммк²) и относительную (в %) площадь различных структурно-функциональных зон Пб с помощью морфометрической сетки. Подсчет клеточных элементов структурных зон Пб осуществляли на эпонаралдитовых полутонких срезах, окрашенных метиленовым-синим и основным фуксином.

Таблица 1

Характеристика экспериментального материала

№ гр.	Группа эксперимента	Кол-во животных	Срок исследования, (сут)
I	Хронический гелиотринный гепатит	16	40
II	Хронический гелиотринный гепатит	16	60
III	Хронический гелиотринный гепатит	16	90
IV	Контрольная группа без хронического гелиотринного гепатита	16	60
V	Хронический гелиотринный гепатит + Тактивин	16	71
VI	Хронический гелиотринный гепатит + Тималин	16	71
VII	Хронический гелиотринный гепатит + Спленин	16	71
VIII	Контрольная группа хронический гелиотринный гепатит без коррекции	16	60

Для электрономикроскопических исследований кусочки Пб фиксировали в 1,25% растворе глутарового альдегида с дофиксацией в 1% растворе осмиевой кислоты на фосфатном буфере (рН-7,3). После обезвоживания материал заливали в смесь аралдит-эпон. Ультратонкие срезы последовательно контрастировали уранил-ацетатом, цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100SX.

Для радиоавтографических исследований в указанные выше сроки опытов животным внутрибрюшинно вводили Н³-тимидин из расчета 0,5 мк Кюри на 1 кг массы. Через 1 час после инъекции животных забивали. Депарафинизированные срезы толщиной 5–7 мкм покрывали жидкой фотоэмульсией типа «М», в течение 24 суток в темноте. После экспозиции срезы проявляли в амидиловом проявителе и окрашивали гематоксилин – эозином. Результаты выражали в % и обозначали как индекс меченых ядер (ИМЯ).

Все цифровые данные обрабатывали по критериям Фишера-Стьюдента, достоверными считались различия, удовлетворяющие $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации «Результаты собственных исследований» приведены собственные результаты по изучению морфологических, морфометрических и ультраструктурных характеристик Пб интактных крыс,

структурно-функциональные особенности Пб в динамике ХГГ и после введения некоторых иммуномодулирующих препаратов.

По данным ряда авторов уже на 40-е сутки после начала введения гелиотрина в печени обнаруживаются все морфологические проявления активного гепатита, которые даже по прекращении дачи препарата прогрессировали и приводили к развитию цирроза печени (Абдурахманов М.А., 2002; Хасанов Р.Р., 2002). Инфильтрация портальных трактов на 60-е сутки опытов приобрела еще более выраженный характер. При этом отмечалось появление грубых прослоек соединительной ткани особенно вокруг междольковых артерий и вен. На 90-е сутки опытов в печени обнаружена типичная морфологическая картина цирроза. Паренхима печени представлялась уменьшенным в центрах дольками, сокращенными пучками соединительной ткани. Обращало на себя внимание формирование «ложных» долек в результате интенсивного фиброза.

На 40-е сутки экспериментов микроскопически в Пб выявлены изменения в основном гемомикроциркуляторного, деструктивного характера, в ряде случаев целостность эпителия местами нарушен за счет экстррузии эпителиальных клеток. Количество интраэпителиальных лимфоцитов визуально увеличено по сравнению с интактными животными, субэпителиальная зона часто выглядит отечной, значительно расширенной. Практически повсеместно определяется расширение капилляров и венул со стазом эритроцитов в них, во всех зонах обнаружены участки локальной деструкции и лизиса клеток. Уже в этот срок исследования наблюдалась тенденция к гиперплазии лимфатических фолликулов Пб. Большинство из них содержат герминативные центры разных размеров. Межфолликулярная зона, чаще содержит деструктивные клетки и участки лизиса. Практически во всех зонах макрофаги располагаются в тесном контакте со стромальными и лимфоидными клетками. Контакты макрофагов с лимфоцитами и плазматическими клетками чаще обнаруживались в лимфатических фолликулах. Здесь же нередко выявлялись своеобразные островки, состоящие из нескольких плазматических клеток. Дальнейшие наши исследования показали, что по мере удлинения срока экспериментов происходит прогрессивное повышение степени морфометрических и ультраструктурных изменений Пб.

Указанные изменения в целом сохранялись и на 60-е сутки экспериментов. Гемомикроциркуляторные изменения несколько регрессировали. Отмечался умеренный отек субэпителиальной области, где выявлялись фибробласты, макрофаги, малые и средние лимфоциты и единичные гранулоциты. Обращает на себя внимание значительное увеличение размеров и числа лимфоидных узелков, некоторые из них содержали герминативные центры различных размеров, в отдельных лимфатических узелках наблюдались деструкция клеток и локальный лизис.

Межфолликулярная зона в основном была отечной, с рыхлым распределением лимфоцитов, макрофагов и отдельных плазматических клеток. Местами отличались просветленные участки, возникшие за счет деструкции и лизиса клеток.

Изложенные микроскопические изменения Пб ещё больше прогрессировали на 90-е сутки экспериментов, при этом экстрюзия и инфильтрация эпителия лимфоцитами имела более выразительный характер. Деструкция клеток и появление лизиса участков в лимфатических узелках и в межфолликулярной зоне встречались чаще и иногда носили обширный характер.

Исследования показали, что ХГГ сопровождается существенными изменениями площадей различных структурных зон Пб. Начиная с 40-х суток, достоверно увеличиваются площади лимфоидных узелков. При этом площадь лимфоидных узелков с герминативным центром более чем в 1,2 раза превышали показатели контроля, тогда как площадь лимфатических фолликулов без герминативных центров не отличались от показателей контроля. В этот же срок исследования достоверного уменьшения как абсолютной, так и относительной площади межфолликулярной Т-зависимой зоны по сравнению с контролем не отмечалось.

Площадь зоны купола на 40-е сутки оставалась без достоверных изменений. Тенденция к прогрессирующему увеличению площади лимфоидных узелков с герминативными центрами и без них сохранялась на 60-, 90-е сутки экспериментов. В эти сроки площади лимфоидных узелков с герминативными центрами соответственно 1,8-2,3 раза превышали контрольные показатели.

Площади занимаемой межфолликулярной зоной продолжались снижаться и на 60-, 90-е сутки соответственно на 68 и 73% были ниже контрольных показателей. Абсолютная площадь зоны купола в эти сроки незначительно увеличилась, однако эти изменения оказались статистическими не достоверными.

Изложенное показывает, что в динамике хронического гелиотринного гепатита закономерно повышаются площади занимаемые В-зависимыми структурными компонентами (лимфатические фолликулы, купол), в тоже время как относительные площади Т-зависимой зоны (межфолликулярная зона) проявляют тенденцию к уменьшению.

По нашим данным, ХГГ оказывает свое влияние и на показания клеточного состава различных структурно-функциональных зон Пб. На 40-е сутки ХГГ (смотрите Таблицу 2) выявлено, что практически во всех зонах Пб происходит увеличение количества лимфобластов, которое достоверно превышает показатели контрольных животных. При этом наибольшее увеличение лимфобластов (на 55%) наблюдается в герминативных центрах, а в лимфоидных фолликулах и куполе их число соответственно на 50 и 72%

превышает показатели контроля. Тогда как, в межфолликулярной зоне их число проявляло тенденцию к уменьшению и на 60-, 90-е сутки соответственно на 80 и 89% соответственно меньше показателей контроля.

Таблица 2

Распределение клеток в различных структурно-функциональных зонах Пб на 40-е сутки хронического токсического гепатита ($M \pm m$)

Типы клеток	Герминативный центр	Фолликулярная зона	Межфолликулярная зона	Купол
Лимфобласты	612,2±16,56	164,8±4,65	49,9±1,32	68,5±1,97
Средние лимфоциты	295,3±6,13	403,1±10,44	208,7±5,99	107,6±2,12
Малые лимфоциты	794,5±12,36	2148,5±55,87	654,0±14,13	86,3±1,83
Плазматические клетки.	6,2±0,13	497,4±10	17,6±0,42	138,0±2,27
Макрофаги	65,6±1,67	48,9±1,18	7,3±0,17	159,4±4,50
Эозинофилы	7,3±0,17	13,5±0,38	3,2±0,07	7,8±0,20
Нейтрофилы	0	0	9,6±0,27	4,0±0,08
Ретикулярные клетки	218,1±6,62	351,6±5,78	229,9±4,76	105,8±2,42
Деструктивные клетки	36,2±0,74	68,3±1,93	59,3±1,61	63,5±1,53
Неидентифицируемые клетки	33,5±0,77	32,6±0,68	27,3±0,62	104,3±3,03
Всего	2069	3369	1267	1311

Как видно из таблицы, во всех зонах достоверно повышается количество макрофагов, причём в межфолликулярной зоне они впервые появлялись у опытных животных и составляли до 0,5% всех клеток. Число макрофагов в лимфоидных фолликулах и области купола более чем в 6–8 раз превышало контрольные показатели. Обращало на себя внимание достоверное повышение числа плазматических клеток в межфолликулярной зоне и в области купола. Причём в последней зоне, гранулоциты в 1,2 раза превышали показатели контроля. Определённые изменения претерпело количество лимфоцитов, причём эти изменения наиболее отчетливо и достоверно проявлялись в межфолликулярной зоне. В этой зоне выявлено достоверное снижение числа больших и средних лимфоцитов соответственно на 89 и 72% от контрольных показателей, тогда как число малых лимфоцитов повышалось на 54% от контроля.

Во всех остальных зонах количество больших, средних и малых лимфоцитов проявляло тенденцию к повышению, однако только лишь в зоне купола увеличение числа больших и малых лимфоцитов было статистически значительным.

Необходимо подчеркнуть, что в динамике хронического гелиотринного гепатита, начиная с 40-х суток, во всех зонах появлялись деструктивные лимфоидные клетки. Наибольшее их число обнаружено в зоне купола, где они составляли до 4,8 % всех клеток, тогда как в других зонах они не превышали 1,5–4,6 % всех клеток. И наконец, на 40-е сутки ХГГ отмечалось изменение суммарного количества клеток отдельных структурно-функциональных зон. Если в лимфоидных фолликулах, герминативных центрах и в области купола оно достоверно увеличивалось на 69 и 73% относительно контроля, то в межфолликулярной зоне наблюдалось его уменьшение на 69% от контрольных показателей. В межфолликулярной зоне Пб оно проявлялось в виде уменьшения числа больших и средних лимфоцитов и общего количества клеток данной зоны, в то время как в остальных зонах выявлена тенденция к увеличению суммарного количества клеток. Во всех зонах увеличивалось число лимфобластов, макрофагов и появлялись дистрофические клетки.

Таким образом, ХГГ на 40-е сутки приводил к определённым изменениям клеточного состава различных структурно-функциональных зон.

Дальнейшее прогрессирование ХГГ на 60-е, 90-е сутки способствовало к еще более выраженным количественным сдвигам клеточного состава различных структурно функциональных зон Пб. На 60-е сутки наблюдаемая тенденция к увеличению числа лимфобластов во всех зонах становится выраженной. Количество лимфобластов в лимфоидных фолликулах и герминативных центрах более чем в 2 раза, а в области купола на 64% превышает контрольные показатели. В межфолликулярной же зоне число указанных клеток уменьшилось на 81%. На 90-е сутки в герминативных центрах и лимфоидных фолликулах в 2,5-2,6 раза, а в области купола на 55% превышало контрольные цифры. В межфолликулярной зоне отмечалось дальнейшее уменьшение лимфобластов на 76 и 82%.

Практически во всех зонах выявлено дальнейшее увеличение числа плазматических клеток. Наибольшее их число обнаружено в лимфоидных фолликулах, которые на 60-, 90-е сутки в 3 раза превышало показатели контрольных животных. В остальных зонах увеличение числа плазматических клеток составляло от 1,6 до 3,8 раз по сравнению с контролем.

Аналогичным образом отмечено дальнейшее увеличение числа макрофагов во всех структурно-функциональных зонах Пб. Наибольшее их число было обнаружено в лимфоидных фолликулах и области купола, где в 10–17 раз превышало число макрофагов контрольных животных. В межфолликулярной зоне макрофаги, практически отсутствовавшие у контрольных животных на 60-, 90-е сутки ХГГ, составили соответственно 2,6 и 3,7% всех клеток. Количество больших, средних и малых лимфоцитов в лимфоидных фолликулах и межфолликулярной зоне продолжало снижаться,

в зоне купола и герминативных центрах и напротив выявлена тенденция к их увеличению, особенно наглядно снижение числа лимфоцитов отмечено в межфолликулярной зоне. В данной зоне число малых лимфоцитов на 60-е сутки хронического гелиотринного гепатита уменьшалось на 56%, а на 90-е сутки на 78% относительно контрольных показателей.

Число гранулоцитов в большинстве зон Пб, за исключением фолликулярной зоны и герминативного центра проявило тенденцию к дальнейшему повышению. В межфолликулярной зоне на 60-е, 90-е сутки ХГГ их количество уменьшилось на 36 и 64% соответственно относительно контроля.

Во всех зонах Пб, особенно в межфолликулярной зоне обнаружено нарастание числа деструктивных клеток по сравнению с предыдущим сроком. Кроме межфолликулярной зоны во всех остальных структурно-функциональных зонах наблюдалось достоверное увеличение суммарного количества клеток по сравнению с контролем и предыдущим сроком экспериментов. В межфолликулярной же зоне этот показатель уменьшился соответственно на 27 и 30 % по сравнению с контролем.

Таким образом, количественные сдвиги различных зон Пб прогрессировали на 60-, 90-е сутки хронического гелиотринного гепатита и проявлялись в виде уменьшения числа клеток межфолликулярной зоны, преимущественно за счет лимфоцитов, увлечения числа, макрофагов, плазмочитов и деструктивных клеток во всех зонах Пб.

Изложенное выше свидетельствует о гиперплазии клеток В-зависимых и напротив гипоплазии клеток Т-зависимых зон Пб, и в полной мере коррелирует с результатами исследований площадей различных структурно-функциональных зон органа.

Электронномикроскопические исследования различных структурно-функциональных зон Пб позволили установить, признаки функциональной напряженности и деструктивных изменений клеток лимфоцитарно-макрофагального рядов и клеток микроокружения. В лимфоцитах и ретикулярных клетках межфолликулярной зоны субмикроскопические изменения проявлялись в виде набухания митохондрий с просветлением их матрикса (смотрите Рисунок 1). Нередко матрикс митохондрий был полностью лизирован и содержал умеренное количество миелиноподобные структуры. Часто обнаруживались клетки, имеющие признаки апоптоза и деструкции. Апоптозные клетки в большинстве случаев располагались в крупной фагоцитарной вакуоле, содержащей вторичные лизосомы и остатки ядерно-цитоплазмных структур поглощенной клетки. Аналогичные апоптозные и деструктивно-измененные клетки лимфоцитарного ряда обнаруживались в цитоплазме макрофагов, где можно было наблюдать их контакты с первичными лизосомами (смотрите Рисунок 2). Нужно особо отметить, что плазматические клетки находились в тесном контакте с

лимфоцитами и макрофагами и часто располагались группами из нескольких клеток, образуя островки.

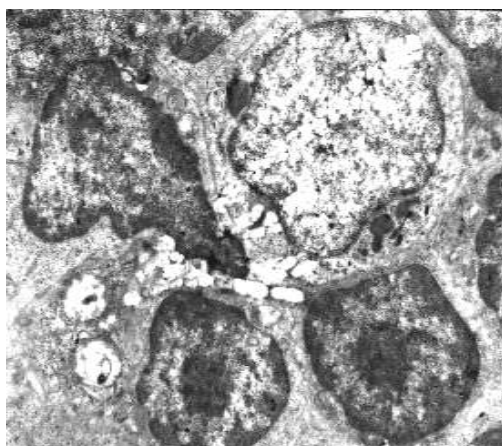


Рис. 1. Лимфоциты и ретикулярные клетки межфолликулярной зоны Пб на 60-е сутки ХГГ. Лизис и вакуолизация митохондрий. ТМЭ x15000.

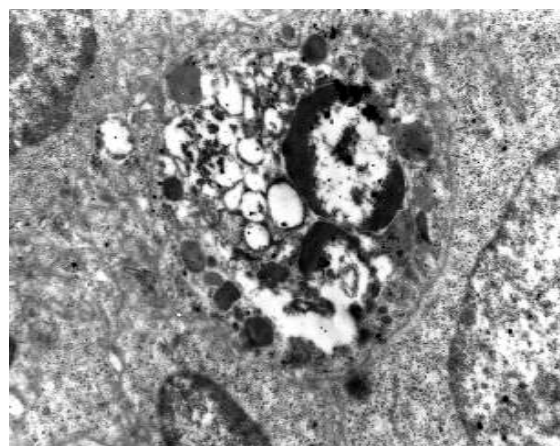


Рис. 2. Макрофаг межфолликулярной зоны Пб на 60-сутки ХГГ. Фагоцитарная вакуоль, содержащая деструктивный гранулоцит с лизисом ядра и цитоплазмы. ТМЭx15000.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что хронический гелиотринный гепатит в динамике характеризуется прогрессирующей гиперплазией В-зависимых, при умеренной тенденции к гипоплазии Т-зависимой межфолликулярных зон Пб.

Ранее проведенные в нашей лаборатории исследования показали, что иммуноморфологические перестройки в периферических лимфоидных органах в динамике хронического токсического гепатита в принципе имеют общие закономерности (Азизов Е.Х., 1998; Махмудова М.М., 2004). Как в мезентериальных лимфатических узлах, так и в селезенке, отмечается гиперплазия тимус-независимых зон при умеренной гипоплазии тимус-зависимых зон органов. Также данные показали, что изменения в Пб в динамике ХГГ развиваются по тому же сценарию. Эти иммуноморфологические перестройки Пб в виде дисбаланса между Т- и В-системами иммунитета при токсических поражениях печени, имеют сложную природу и не могут быть объяснены однозначно. В работах с экспериментальным ХГ, вызванным CCl_4 показано, что в процессе поражения печени токсином возникают факторы, обладающие как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессорными эффектами (Апросина З.Г., 2001; Воробьева О.В, 2009; Mason D., 2001; Michaël M., 2016). Так, у экспериментальных животных с хроническим поражением печени, CCl_4 некоторые ученые выделили вещества гликопротеидной и рибонуклеиновой природы (Конопля А.И., 1991). Эти вещества могут выделяться из селезенки, или же образовываться в результате высвобождения большого количества протеаз из деструктивно измененных гепатоцитов. Т.М.Брызгиной и соавторами показано, что инъекция CCl_4

кроликам угнетает хелперную и супрессорную активность иммунокомпетентных клеток. За последние годы установлено, что в условиях экспериментальных хронических гепатитов и циррозов печени, вызванных СС₁₄, селезенка является основным источником особого трансформирующего фактора роста бета-1 (Смахтин М.Ю., 2003, Bowman E.P., 2002; Воробьева О.В., 2009). Этот фактор играет важную роль в патогенезе развития цирроза печени, подавляя процесс регенерации гепатоцитов и одновременно ускоряя разрастание соединительной ткани в паренхиме печени. Отмечено, что спленэктомия, способствуя уменьшению или полному прекращению выделения данного фактора, может тормозить развитие патологического процесса в печени.

По мнению многих авторов, гуморальные вещества, выделяющиеся из селезенки в условиях ХГ ослабляют супрессорный эффект Т-лимфоцитов, увеличивая воздействие Т-хелперов на В-клеточный иммунитет. На основании этого можно заключить, что обнаруженная нами гиперплазия В-зависимых зон является одним из проявлений усиленного антителогенеза в иммунокомпетентных органах. Антитела, образующиеся в избыточном количестве, в первую очередь направлены против гепатоцитов. Хроническое течение гепатита часто сопровождается снижением популяции Т-супрессоров на фоне незначительного снижения количества Т-хелперов (Апросина З.Г., 2001; Блюм Х.Е., 2005; Воробьева О.В., 2009; Мирхайдаров Р.Ш., 2015). Этот дисбаланс субпопуляций Т-клеточного иммунитета, приводит к бесконтрольному увеличению антител образующих клеток плазмоцитарного ряда, что часто проявляется в клинической практике в виде увеличения гамма-глобулиновой фракции белков и иммуноглобулинов класса IgG у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени (Shiffman M.L., 2010; Gonzalez V.D., 2010). Избыточное образование иммуноглобулинов приводит к формированию циркулирующих иммунных комплексов, что в свою очередь могут послужить причиной лизиса форменных элементов, повышению свертываемости крови, нарушению микроциркуляции в печени и гипоксии гепатоцитов (Zhang X., 2009; Longhi M.S., 2010).

Ряд авторов считает, что причинами усиления иммунного ответа могут быть нарушения функции печеночных макрофагов, расщепляющих значительную часть молекул антигена до непатогенных фрагментов (Гончарова И.А., 2004; Дергунова М.А., 2007; Шаврина Е.Ю., 2012).

Так как печень и ЖКТ связаны единой портальной системой, патологические изменения в одном из них непосредственно отражаются в другом. Большинство пищевых и бактериальных белков, присутствующих в ЖКТ – потенциальные аллергены. Иммунная система ЖКТ в физиологических условиях снижает антигенную активность проникающих в него чужеродных веществ, их контакт с иммунокомпетентными клетками – макрофагами, Т- и В-лимфоцитами индуцируют развитие локального

иммунного ответа. Местный иммунитет осуществляется преимущественно секреторным IgA, который препятствует проникновению с поверхности слизистой вирусов, бактерий, паразитов и других аллергенов. В результате образуются комплексы аллергенов с IgA-антителами, которые через лимфу попадают в печень, где и разрушаются. Местные иммунные реакции ЖКТ характеризуются увеличением числа иммуноглобулин синтезирующих клеток в собственной стенке слизистой оболочки кишечника, повышением пролиферации цитотоксически активных иммунокомпетентных клеток, угнетением их супрессорных свойств и др.

Таким образом, при поражениях органов пищеварения возникают вторичные изменения функциональных свойств Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, что приводит к развитию аллергии, а также аутоиммунным и иммунодефицитным состояниям (Касымова Г.Г., 2002; Ярилин А.А., 2003; Лобзин Ю.В., 2005; Аскарров Т.А., 2007; Ашурова С.А., 2008).

Наши исследования показали, что хронический гелиотринный гепатит приводит к гиперплазии В-зависимых зон, в то время как Т-зависимые зоны Пб имели тенденцию к гипоплазии. В связи с этим представляет интерес о механизмах пролиферативной активности клеток лимфоидной ткани Пб. ХГГ существенно изменил пролиферативную активность клеток зон Пб. Прежде всего, наблюдалось прогрессивное увеличение как абсолютного, так относительного числа меченых клеток в герминативных центрах, фолликулярной зоне и зоне купола. На 40-е сутки экспериментов ИМЯ в В-зависимых зонах, т.е. в герминативных центрах, фолликулярной зоне и куполе соответственно на 16, 37, 91% превышали показатели контроля. В то же время в межфолликулярной зоне данный показатель практически оставался без изменений. Небольшое повышение его было обусловлено уменьшением общего количества клеток. На 60-е сутки в выше указанных В-зависимых зонах наблюдалось еще большее увеличения числа пролиферативных клеток. В частности, их число в герминативных центрах на 59%, в фолликулярной зоне на 62% превышало показатели контроля, а в зоне купола ИМЯ более чем в 3 раза увеличился. В Т-зависимой межфолликулярной зоне абсолютное число меченых клеток проявило тенденцию к снижению, а увеличение ИМЯ обуславливалось снижением общего количества клеток. Изложенные количественные изменения сохранялись и на 90-е сутки экспериментов. При этом в В-зависимых зонах, как абсолютные, так и относительные показатели меченых клеток в 1,7–3 раза превышали контрольные цифры, а в Т-зависимой межфолликулярной зоне абсолютное число меченых клеток умеренно снижалось, хотя ИМЯ оказался выше контроля за счет уменьшения общего количества клеток.

На основании изложенного выше можно прийти к выводу, что в динамике хронического гелиотринного гепатита образуются определенные биологически активные вещества, которые ингибируют пролиферативную

активность Т-клеточного иммунитета, что по данным сотрудников нашей лаборатории, является следствием снижения пролиферативной активности клеток тимуса и Т-зависимых зон других органов иммунной защиты.

Таким образом, в динамике хронического гелиотринного гепатита, наблюдается выраженный дисбаланс в иммунной системе в виде нарушения процессов дифференцировки, пролиферации и деструкции клеток лимфоидной ткани организма. Это обстоятельство послужило для нас основанием к использованию ряда биологически активных веществ, для коррекции иммуноморфологических нарушений, наблюдаемых в динамике хронического гелиотринного гепатита. В настоящее время среди иммуномодуляторов широко используются пептиды, получаемые из тимуса животных. С целью коррекции иммунных нарушений нами были использованы тактивин и тималин.

Среди гормонов тимуса наиболее изученными является фракция тактивина и тималина (Венедиктова М.Г., 2004; Калинин Н.М. и др., 2008; Ашурова С.А., 2008; Мехтиев Т.В., 2009; Киселева Н.М., 2010).

Применение указанных иммуномодулирующих препаратов выявил, неодинаковое их влияние на процессы восстановления различных структурно-функциональных зон Пб при хроническом гелиотринном гепатите. Эффект действия препаратов тимуса распространяется на все звенья Т-системы лимфоцитов, начиная с полипотентной стволовой клетки и кончая зрелыми Т-клетками периферических органов иммунной системы и крови, при этом доказано наличие семейства гормонов тимуса, действующих избирательно на различные клетки-мишени в общем пуле Т-лимфоцитов. При экспериментальном хроническом гепатите показано, что тактивин и тималин способствуют усилению пролиферации клеток тимуса и снижению степени деструкции клеток в органах иммунной системы (Рахматова М.Х., 1998; Абдурахманов М.А., 2002; Махмудова М.М., 2004). Несмотря на определенный положительный эффект использованных препаратов, те или иные субмикроскопические изменения клеток лимфоидного ряда сохранялись. Тималин оказывая благоприятное влияние на структуру клеток, но не способствовал полному восстановлению их субмикроскопической организации.

Спленин – является биологически активным веществом, выделенным из селезенки. По данным литературы, он обладает регуляторным и стабилизирующим действием на Т- и В-системы иммунитета. Клинические и экспериментальные исследования показали, что спленин, помимо регулирующего влияния на иммунную систему, оказывает мембраностабилизирующее влияние на гепатоциты и усиливает антитоксическую функцию печени при острых и хронических гепатитах (Корпачев В.В., 1998; Конопля А.И., 1991; Фролов В.М., 1993; Ешимбетова Г.З., 1998). Результаты опытов после введения животным с хронического

гелиотринного гепатита Спленина показали, что данный вид препарата практически не повлиял на морфологические изменения в Пб по сравнению с группой без лечения. Данный препарат не оказал существенного влияния на процессы пролиферации и деструкции клеток как в В-, так и Т-зависимых зон Пб.

Таким образом, хроническая гелиотринная интоксикация, по нашим данным, привела к развитию ряда структурно-функциональных перестроек в Пб. Они проявляются в виде прогрессирующей гиперплазии В-зависимых зон, при тенденции к гипоплазии Т-зависимых зон, повышения степени функциональной напряженности и деструктивных изменений клеток лимфацитарно-плазмацитарного рядов практически во всех зонах Пб. Тимические гормоны, особенно тактивин способствовали снижению деструктивных изменений и повышению пролиферативной активности клеток межфолликулярной зоны, а также снижению степени гиперплазии В-зависимых зон Пб.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции» сделаны следующие выводы:

1. В начальной стадии хронического токсического гепатита (40-е сутки) в пейеровых бляшках отмечаются преимущественно гемомикроциркуляторные изменения. Стадия формирования иммуноморфологических перестроек (60-е сутки) сопровождается прогрессирующим уменьшением площадей тимус-зависимых (межфолликулярных) зон, при одновременном увеличении площадей тимус-независимых зон (фолликулярной зоны и зоны купола). Стадия стабилизации иммуноморфологических перестроек (90-е сутки) характеризуется сохранением и дальнейшим углублением нарушенных соотношений между тимус-зависимыми и тимус-независимыми зонами пейеровых бляшек.

2. Количественные сдвиги различных зон пейеровых бляшек, прогрессирующие на 60-, 90-е сутки хронического токсического гепатита, проявлялись уменьшением количеством клеток межфолликулярной зоны, преимущественно за счет лимфоцитов, увлечением количества макрофагов, плазмоцитов и деструктивных клеток во всех зонах органа. За исключением межфолликулярной зоны, во всех остальных зонах суммарное количество клеток проявляло выраженную тенденцию к увеличению.

3. Электрономикроскопические исследования различных структурно-функциональных зон пейеровых бляшек позволили установить признаки

функциональной напряженности и деструктивных изменений клеток лимфоцитарно-макрофагального рядов и клеток микроокружения.

4. В основе гипоплазии Т-зависимых зон бляшек лежит уменьшение пролиферативной активности, в то же время усиление апоптоза и степени деструкции клеток этих зон органа; в тимус-независимых (В-зон) зонах, несмотря на деструктивные изменения, усиление пролиферативной активности клеток, наблюдались гиперплазия и увеличение площади данных зон.

5. Препараты тимуса тактивин, тималин при хроническом токсическом гепатите оказали модулирующий эффект на нарушение иммуногенеза, в частности на структурно-функциональное состояние пейеровых бляшек; препарат спленин, напротив, в этих условиях практически не оказал никакого действия. В основе модулирующего эффекта препаратов тимуса лежит усиление пролиферации, уменьшение степени деструкции клеток межфолликулярной зоны, что привело к некоторому восстановлению соотношения Т- и В-зависимых зон органа.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

OTAJANOVA AZIZA NIGMATULLAEVNA

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES PAYER'S PATCHES
UNDER CONDITIONS OF CHRONIC
TOXIC HEPATITIS AND IMMUNE CORRECTION**

14.00.02 - Morphology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2019.2. PhD /Tib835

The doctoral dissertation is carried out at Tashkent Medical Academy

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is placed on the web page of Scientific Council (www.tma.uz) and in information-educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz)

Scientific leader:

Azizova Feruza Khusanovna
doctor of medical sciences, docent

Official opponents:

Oripov Firdavs Suratovich
doctor of medical sciences, docent

Sadriddinov Asomiddin Fayozovich
doctor of medical sciences, docent

Leading organization:

Tashkent State Dental Institute

Defense will be held « ____ » _____ 2020 y., at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy.

Phone/Fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out « ____ » _____ 2020 year.

(Protocol of maining № ____ from « ____ » _____ 2020 year).

G.I. Shaykhova

Chairman of the Scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, professor

N.J. Ermatov

Secretary of the Scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, docent

R.J. Usmanov

Chairman of the academic seminar under
the Scientific council awarding scientific
degrees, Doctor of Medical Sciences,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: improve the assessment of the structural and functional properties of Peyer's patches in conditions of chronic heliotrin hepatitis and immunocorrection.

The object of the scientific research work: the object of the study was 128 white sexually mature laboratory male rats with an initial weight of 150-200 g.

The scientific novelty of the research work is:

a progressive decrease in the area of the intrafollicular (T-dependent) zone and the distribution density of cells due to the structural rearrangement of Peyer's patches in chronic toxic hepatitis due to increased cell proliferation and increased destruction;

an increase in the area occupied by lymphoid follicles, with the formation of extensive germination centers, as well as increased cell proliferation;

the development of a clear imbalance between the T and B zones of Peyer's patches in chronic heliotrin hepatitis was proven;

it was shown that the use of thymus preparations, namely, tactivin and thymalin, increases the proliferation of cells of the follicular zones, reduces the level of their destruction and restores the interaction of the T and B zones of Peyer's patches.

Implementation of the research results. Based on the obtained data on the study of the structural features of Peyer's patches in chronic toxic hepatitis:

approved and put into practice the methodological recommendation "Methods of correction of the immune status in chronic toxic hepatitis" (conclusion No. 8H-p/285 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 25, 2019);

the scientific results of a comparative analysis of the structural changes in patients with Peyer's patches in chronic toxic hepatitis are being introduced into research works and educational institutions of higher medical education - the Tashkent Pediatric Medical Academy and the Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases (Conclusion No. 8H-d/230 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 12.12.2019). Their introduction into practice contributed to the development of pathogenetic prophylaxis and treatment of patients with chronic liver diseases.

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Сагдуллаев Н.Х., Ишанджанова С.Х. Сравнительное изучение влияния препаратов биогенного происхождения на структурное состояние пейеровых бляшек в условиях хронического токсического гепатита // Вестник Ташкентской медицинской академии, № 2, 2011. – С. 24–26 (14.00.00; №13).

2. Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Тухтаев К.Р. Влияние тактивина на структурное состояние пейеровых бляшек у животных с хроническим токсическим гепатитом // Вестник ташкентской медицинской академии, № 2, 2014. – С. 39–41 (14.00.00; №13).

3. Азизова Ф.Х., Расулев К.И., Отажонова А.Н., Ишанжанова С.Х., Сагдуллаев Н.Х., Мейлиев О. Строение и морфогенез иммунной системы тонкой кишки в раннем постнатальном периоде онтогенеза // Журнал теоретической и клинической медицины, № 4, 2015. – С. 52–55 (14.00.00; №3).

4. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Ишанджанова С.Х., Махмудова Ш.И., Худойберганаева Ш.Ш. Возрастные особенности реакции иммунной системы тонкой кишки на сальмонеллезное воздействие // Журнал теоретической и клинической медицины, 2017, № 3 – С. 6–9 (14.00.00; №3).

5. Отажанова А.Н. Микроскопические и субмикроскопические особенности пейеровых бляшек при экспериментальном хроническом гелиотринном гепатите // Вестник Ташкентской медицинской академии, № 3, 2017. – С.32–34 (14.00.00; №13).

6. Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Салимова Н.Д., Назарова М.М., Утепова Н.Б. Морфологические особенности пейеровых бляшек при экспериментальном гелиотринном гепатите // Журнал Медицинские новости, Белоруссия, № 12, 2019. – С. 74–75 (14.00.00; №82).

II бўлим (II часть, II part)

7. Абдурахманов М.А., Тухтаев К.Р., Рахматова М.Х., Отажанова А.Н. Сурункали гелиотрин гепатитда иммун-эндокрин муносабатларнинг морфологик асослари // Журнал «Патология», №2, 1997. – С. 7-8.

8. Тухтаев Н.Қ., Отажанова А.Н., Маматназарова М.Ф., Тўхтаева Р.А. Сурункали тажрибавий гепатитда рўй берадиган панцитопениянинг баъзи патогенетик механизмлари // Журнал «Патология», №3, 1998. – С. 27–29.

9. Абдурахманов М.А., Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Тухтаев К.Р. Сурункали токсик гепатитда мезентериал лимфа тугунлари ва пейер

пилакчалари хужайраларининг пролифератив фаоллиги //Журнал «Патология», № 1, 1999. – С. 11–13.

10. Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Тухтаев К.Р., Салимов И.Ж. Сурункали токсик гепатитда пейер пилакчаларнинг морфометрик хусусиятлари // Журнал «Патология», № 2, 2005. – С. 9–11.

11. Азизова Ф.Х., Отажоновна А.Н., Ишанджанова С.Х. Структурные особенности реакции иммунной системы тонкой кишки на антигенное воздействие в различные периоды постнатального онтогенеза // Журнал «Биолог. Научный фонд», № 3, 2014. – С. 23–26.

12. Abdurakhmanov M.A., Tukhtaeva R.A., Otajanova A.N. and Tukhtaev K.R. Cell proliferation of the B- and T-zone of immune Organs at the chronic hepatitis // The Turkish Journal of Gastroenterology., 14 th national gastroenterology congress, 28 september–3 october 1997, Mersin. – P. 103.

13. Отажанова А.Н. Структурно-функциональные основы реакции Пейеровых бляшек при экспериментальном хроническом токсическом гепатите // Ибн Сино илмий-амалий халкаро журнали, № 1-2, 2005. – 44 б.

14. Азизова Ф.Х., Рахматова М.Х., Отажанова А.Н., Исаева А.С., Ахмедова Г.М. Раннее постнатальное формирование органов иммунной системы в условиях хронического токсического гепатита у матери // Материалы VIII Конгресса Международной ассоциации морфологов. Журнал «Морфология», Том 129, (4), 2006. – С. 6.

15. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Рахматова М.Х., Ахмедова Г.М. Динамика структурных изменений селезенки крыс в постнатальном онтогенезе в условиях токсического воздействия на организм матери // Материалы IX Конгресса Международной ассоциации морфологов. Журнал Морфология, Том 133, (2), 2008. – С. 7.

16. Отажанова А.Н., Тўраева С.Х., Ахмедова Г.М. Она организмига экотоксик таъсир ўтказилганда олинган авлодда пейер пилакчаларнинг илк постнатал онтогенези даврида морфологик хусусиятлари // «Зоология ва гистологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий конференция материаллари. Тошкент, 2008. – 91-92 бетлар.

17. Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Тулеметов С.К., Ахмедова Г.М. Морфологические особенности пейеровых бляшек тонкой кишки в раннем постнатальном онтогенезе в условиях экотоксического воздействия на организм матери // Журнал Проблемы биологии и медицины, № 1(51), 2008. – 53-54 с.

18. Азизова Ф.Х., Тухтаев Н.К., Отажоновна А.Н., Турдиева Г.Х., Ишанджанова С.Х., Ботиралиева Г.К. Раннее постнатальное становление периферических органов иммунной системы в условиях хронического токсического воздействия на организм матери // Проблемы биологии и медицины, 2013, № 3 (74). – 8-9 с.

19. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Ишанджанова С.Х., Расулов К.И., Мадаминова Ф.А. Структурные особенности постнатального становления иммунной системы тонкой кишки крыс в условиях внутриутробного воздействия пестицидов // Журнал Морфология, 2014, 145, № 3. С.11.

20. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н., Ишанджанова С.Х. Реакция иммунной системы тонкой кишки на хроническую интоксикацию в онтогенезе // Аллергология и иммунология, том 15, № 3, 2014. – 224-225 с.

21. Отажанова А.Н. Особенности морфологических и морфометрических показателей пейеровых бляшек при хроническом токсическом гепатите и иммунокоррекции // Ургенч филиали ташкил килинганинг 25 йиллигига бағишланган «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани тўплами. Ургенч. 2017. 37-38 бет.

22. Азизова Ф.Х., Юлдашева М.Т., Отажанова А.Н., Ишанджанова С.Х., Махмудова Ш.И., Миртолипова М.А. Морфологические особенности тимуса при экспериментальном гипертиреозе, вызванном в препубертатном периоде // Журнал Морфология, 2018, № 3. – С. 12.

23. Азизова А.Н., Отажанова А.Н., Ишанджанова С.Х., Миртолипова М.А., Жуманиёзова Г.С. Морфологические особенности реакции иммунной системы тонкой кишки на антигенное воздействие // «Клиникагача бўлган фанларнинг тиббий таълимдаги ўрни. Илғор хорижий тажриба» / Ҳалқаро илмий-амалий анжуман материаллари. Термез, 2019.

24. Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н. Методы коррекции иммунного статуса при хроническом токсическом гепатите. Методическая рекомендация. Ташкент. – 2019. – 36 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди
(7 январ 2020 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 07 февраля 2020 года
Объем – 2,64 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0554 - 2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru