

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАСИРОВА САБИНА ЗАУРОВНА

**ПОЛИПРАГМАЗИЯ ШАРОИТИДА ИНГИЧКА ИЧАК ЛИМФОИД
ТУГУНЧАЛАРИНИНГ МОРФОМЕТРИК ЎЗГАРИШЛАРИ**

14.00.02 - Морфология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро - 2022

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Насирова Сабина Зауровна

Полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг
морфометрик ўзгаришлари 5

Насирова Сабина Зауровна

Изменение морфометрического состояния лимфоидных узелков тонкой
кишки в условиях полипрагмазии 21

Nasirova Sabina Zaurovna

Changes in the morphometric state of the lymphoid nodules of the small intestine
in conditions of polypharmacy..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
Lists of published works 43

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАСИРОВА САБИНА ЗАУРОВНА

**ПОЛИПРАГМАЗИЯ ШАРОИТИДА ИНГИЧКА ИЧАК ЛИМФОИД
ТУГУНЧАЛАРИНИНГ МОРФОМЕТРИК ЎЗГАРИШЛАРИ**

14.00.02 - Морфология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро - 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси** ҳузуридаги **Олий аттестация комиссиясида № В2021.1.PhD/Tib 1621** рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Тешаев Шухрат Жумаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Ахмедова Сайёра Мухамадовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот

Астрахан давлат тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.04.2022 Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «26» сентябр куни соат 14³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (017 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2022 йил «12» сентябр куни тарқатилди.
(2022 йил «12» сентябр даги 11 рақамли реестр баённомаси)



[Signature]
А.Ш.Иноятов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

[Signature]
А.Н.Ачилова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

[Signature]
Н.А.Нуралиев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, XX аср муамоларидан бири бу полипрагмазиядир. Полипрагмазия таъсирида ошқозон ичак тизими касалликлари ҳозирги кунда етакчи ўринни эгаллайди. Бу асосан назоратсиз, сабабсиз, кўп миқдорда, асоссиз дориларни қабул қилиш билан боғлиқ. Ҳозирги кунда яллиғланишга қарши дорилар тиббиётда энг кўп ишлатиладиган дори гуруҳлардан биридир. Улардан кўп фойдаланиш сабаби антипиретик, яллиғланишга қарши ва аналгетик хусусиятлари борлигидадир. Бироқ яллиғланишга қарши дорилар, ичак трактида жиддий асоратларни келтириб чиқариши мумкин. «...ёши катта одамларда битта дори воситасини қабул қилганда ножўя реакциялар 10%, ўнта дори воситаларини қабул қилганда 100% ҳолларда юзага келади, ўлим эса 10% ташкил этади»¹. Айни пайтда, полипрагмазия ятрогения натижаси бўлиб, соғлиқни сақлашнинг жиддий муаммосига айланиб, клиник фармакотерапия самарадорлигини пасайиши ва оғир дори реакцияларини ривожланиши, шунингдек, соғлиқни сақлаш харажатларининг сезиларли даражада ошиши билан намоён бўлади. Бу эса полипрагмазия муаммоси нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммолигини ва унинг ечимини топиш долзарб вазифа эканлигини кўрсатади.

Дунё миқёсида ҳозирги вақтда энтеропатия, яллиғланишга қарши дорилар билан терапиянинг энг кенг тарқалган жиддий асоратларидан бири сифатида тан олинган. Кўплаб ўтказилаётган тадқиқотлар натижасида яллиғланишга қарши дори воситаларини қабул қилган одамлар орасида ичак перфорацияси, ичак ярасидан қон кетиш натижасида ўлим курсатгичи 15%ни ташкил этади. Аммо ушбу дориларнинг ичак иммун тизимига қандай таъсир қилишикатта қизиқиш уйғотади. Чунки ичак деворида жойлашган якка тартибдаги, гуруҳли лимфоид тугунчалар иммун жавобни шакллантириб, бутун организмни антигенлардан ҳимоя вазифасини бажаради. Дори воситалар таъсирида ичак лимфоид тўқимасида буладиган салбий таъсирлар токсемиянинг ривожланиши, иммунитетнинг пасайиши ва гомеостазнинг бузилишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун дори воситалар полипрагмазиясида ингичка ичакдаги лимфоид тўқимасини морфометрик ўзгариш даражасини аниқлаш, ташҳислаш ва даволаш тадбирларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш хизматини тубдан такомиллаштириш, жумладан сабабсиз дори воситаларни қабул қилишумумий организмга таъсири ҳар томонлама чуқур ўрганилган, асосли натижалар олинган. Бу борада Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат

¹Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., & Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – Москва, 2016. – N 88 (12). – С. 94-102.

кўрсатиш сифатини ошириш, аҳолида соғлом турмуш тарзини шакллантириш»² каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу муаммоларни ҳал қилиш эса дориларни назоратсиз кўп микдорда қабул қилиш натижасида ривожланаётган ичак касалликларидан ногиронлик даражасини камайтириш, замонавий тиббий хизмат сифатини, диагностика ва даволашни янги даражага кўтариш, замонавий технологиялардан фойдаланишни янада такомиллаштиришни тақозо этган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика соҳасида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4554-сон қарори, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлар, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

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 даражаси. Polympragmasia (Poly- юнонча куп, прагма ҳаракати) - бир вақтнинг ўзида (кўпинча асосиз) кўплаб дори дармонларни қабул қилиш. Сўнгги ўн йилликларни ўрганиш натижасида ингичка ичак шиллиқ қавати ва ичак билан боғланган лимфоид тўқималарнинг иммун тизимининг структуравий ва функционал хусусиятлари аниқланган. (Гусеинов Т.С., Гусеинова С.Т., 2017). Замонавий позициялардан ошқозон-ичак тракти организмнинг химоя функциясини бажарадиган энг муҳим аъзо ва умумий иммунитет тизимининг муҳим таркибий қисми сифатида қаралади (Тешаев Ш.Ж., 2001; Ражабов А.Б., 2003).

Бир ёки бир нечта патологиядан келиб чиққан ҳар қандай зарар ингичка ичакнинг химоя тўсиқлари, токсемиянинг ривожланиши, иммунитетнинг пасайиши ва гомеостазнинг бузилишига олиб келади (Пермяков П.К., Паркхоменко Ю.Г., 2015). Ҳозирги вақтда ичак тўсиғига ва ичак микрофлорасининг транслокациясига олиб келадиган куйидаги омиллар мавжуд: шартли патоген микроорганизмлар ва уларнинг токсинлари; вируслар; шиллиқ қаватга детарген таъсир кўрсатадиган дорилар (Урсова Н.

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

И., 2011). Ушбу дорилар гуруҳларининг ён таъсири ошқозон-ичак тракти шиллик қаватининг шикастланиши билан боғлиқ (Елясин П.А., Залавина С.В., 2018).

Яллиғланишга қарши дори воситалар ҳозирги кунда энг куп қўлланиладиган дори воситалар гуруҳидир. Уларнинг ичак ичак шиллик қаватига таъсири кўп вақтлардан бери ўрганилиб келмоқда (Colucci R., Pellegrini C., Fornai M., 2018). Яллиғланишга қарши дорилар таъсири нафакат ошқозон ичак тизими шиллик қаватига (Маев И.В., Андреев Д.Н., 2017), балки буйрақлар (Короткова В.А., Семенова В.И., 2021), юрак (Шемеровский К.А., Фирова Е.М., 2020) ва бутун организмга (Софронов В.Г., Ауксадиева З.Ф., 2021) салбий таъсир курсатиши мумкин. Шундай қилиб, яллиғланишга қарши дори воситалар қабул қилиш натижасида юзага келадиган ингичка ичак шикастланиши ҳаётга ҳавф солувчи, иммунитетнинг пасайишига олиб келадиган вазият яратиши мумкин (Евсеев М.А., 2015).

Шунингдек, кўп адабиётларда Пейер тугунларига, лимфоид тугунчалар структурасига тасир килувчи кўпгина омиллар, масалан дегидротация (Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., 2011), постспленэктомик синдром (Фаязов Р.Р., Чанышев Б.Ф., 2011), токсик тасирга эга моддалар: кўрғошин ацетати (Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., 2017), которан (Тухсанова Н.Э., Хасанова Д.А., 2017), циклофосфан (Морозова Е.Н., Мозоров В.Н., 2021) таъсирлари ўрганилмоқда. Мавжуд адабиётларнинг ўрганилиши полипрагмазияни ингичка ичак, аниқроғи лимфоид тузилмасига таъсири тўғрисидаги маълумотларнинг камлигини кўрсатган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг «COVID-19 инфекциясидан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси соғлиғига таъсир килувчи организмнинг патологик ҳолатини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишга янги ёндашувларини ишлаб чиқиш (2022-2026 й.)» илмий тадқиқот режаси асосида амалга оширилган.

Тадқиқот мақсади тажрибада полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг морфометрик ўзгаришларни аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

беш ойлик оқ зотсиз каламушларнинг интраэпителиал лимфоцитларининг морфологик параметрларини нормал шароитда ва икки, уч, тўртта ва бешта яллиғланишга қарши дорилар қўллаганда ўрганиш;

оқ зотсиз каламушларнинг якка тартибдаги лимфоид тугунларининг морфометрик кўрсаткичларини нормал шароитда ва бештагача ҳар хил турдаги яллиғланишга қарши дори воситаларини бир вақтда қўллаганда аниқлаш;

ингичка ичакнинг агрегатланган тугунлардаги лимфоид тугунчаларнинг морфометрик кўрсаткичларини беш ойлик оқ каламушларда нормал шароитда ва яллиғланишга қарши дори воситалар полипрагмазиясида ўрганиш;

нормал шароитда ва беш хил яллиғланишга қарши дориларни бир вақтнинг ўзида қўллаганда оқ каламушларнинг ингичка ичак агрегирланган лимфоид тугунларнинг ўзгаришларни аниқлаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 250 та оқ зотсиз эркак каламушлардан фойдаланилган. Оғирлиги 200-250 г. ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба остидаги оқ зотсиз эркак каламушлар ингичка ичакнинг учта қисмдан олинган гистологик материаллар хизмат қилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишини бажариш мақсадида морфологик, морфометрик, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

оқ зотсиз каламушларда ҳар хилтурдаги яллиғланишга қарши дори воситалар фонида ингичка ичак интраэпителиал лимфоцитлар сони кўпайиши, ингичка ичак ворсинкалари инфилтрацияланиши аниқланган;

яллиғланишга қарши дори воситалар билан полипрагмазия оқ зотсиз каламушларнинг ингичка ичакдаги яқка тартибдаги лимфоид тунчаларининг сони, ўлчамини камайтириб, салбий таъсири аниқланган;

полипрагмазия шароитида ингичка ичак агрегатланган тугунлардаги лимфоид тугунчаларда ҳамчуқур бузилишлар аниқланиб, тугунчалар сонининг сийраклашиши, ўлчамлари камайиши ва тугунчалараро масофанинг узайиши кўрсатиб берилган;

фармакодинамик таъсири ўхшаш бўлган уч турдан ортик дори воситаларини қўллашдан сўнг, назорат гуруҳидан фарқли ўларок, ингичка ичакнинг лимфоид тугунчалар билан қопланиш майдонининг пасайиши аниқланган бу эса полипрагмазия таъсирида ичак лимфоид тўқималарининг функционал фаоллиги пасайишига олиб келган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

полипрагмазия фонида ингичка ичакнинг лимфоид тугунчаларида макро- ва микроскопик ўзгаришларни ўрганиш натижалари: фармакодинамикаси ўхшаш бўлган дорилар сонини тўғри танлашга, дори воситаларининг салбий реакциялари эрта босқичларда аниқлаш, олдини олишга ёрдам берган;

уч ва ундан ортик дорилар таъсирида ингичка ичакдаги структуравий ўзгаришларни ўрганиш ушбу дориларнинг энг хавфли комбинацияларини аниқлашга имкон берган;

яллиғланишга қарши дори воситалар билан полипрагмазияси таъсирида ингичка ичак лимфоид тўқимасидаги салбий ўзгаришлар соғлиқни сақлаш амалиётида касалликларни даволаш тактикасини тўғри белгилашда эътиборга олиниши асосланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарлилиги, тадқиқотда замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи тажрибавий, морфометрик,

лаборатор ва статистик текширув усулларидан фойдаланилганлиги, ингичка ичак лимфоид тугунлар тузилмаларининг морфологик ва функционал параметрлари ўзгаришларининг хусусиятларини баҳолаш бўйича натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти организмда яллиғланишга қарши дори воситалар билан полипрагмазияси таъсирида юзага келадиган иммун жараёнларнинг мураккаб ўзгариш механизмларини очиб берилганлиги, лимфоид тугунчалар морфологияси ва унинг структур ўзгаришлари тўғрисидаги назарий билимлар даражасини кенгайтиришга имкон бериши ва илмий тадқиқотнинг турли соҳаларида қўлланилиши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти полипрагмазия фонидида ингичка ичак лимфоид тўқимасида морфометрик ўзгаришларининг асосий тамойиллари аниқланганлиги, олинган маълумотлар полипрагмазияга йул қўймаслик, хавфсиз дорилар кимбинацияларини танлашга ва илмий асосланган самарали даволаш тактикасини ишлаб чиқишга қўмаклашиши, ўз навбатида, илмий лабораторияларда полипрагмазия таъсирида ингичка ичак иммун тизими касалликлари тажриба модели сифатида фойдаланиши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг морфометрик ўзгаришлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

тажрибада полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг морфометрик параметрларини аниқлаш имконини берувчи «Яллиғланишга қарши дори воситалар полипрагмазияси фонидида ингичка ичакнинг ягона лимфоид тугунларида таркибий ўзгаришларни аниқлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 сентябрдаги 8н-р/787-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг морфологик ўзгаришларини баҳолаш имконини берган;

полипрагмазия шароитида ингичка ичак агрегатланган лимфоид тугунлари ва фолликулаларида морфологик ўзгаришларни аниқлаш имконини берувчи «Полипрагмазия шароитида ингичка ичакнинг агрегатланган лимфоид тугунлари ва фолликулаларида морфологик ва морфометрик ўзгаришларни аниқлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 сентябрдаги 8н-р/788-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома тажриба ҳайвонлари ингичка ичаги агрегатланган лимфоид тугунларида морфологик ўзгаришлар даражасига баҳо бериш имконини берган;

ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг полипрагмазия шароитида морфометрик ўзгаришлар самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Бухоро шаҳар 1-сон

оилавий поликлиникаси, Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 декабрдаги 08-09/21258-сон хулосаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши полипрагмазия фонида ингичка ичак лимфоид тугунларининг морфологик гуруҳлаштирилган миқдори ва ўлчамлари, улардаги тугунлар сони, умумий майдони, ингичка ичак умумий майдонига лимфоид тугунлари умумий майдонининг нисбатини фойдалардаги ифодаси бўйича аъзо патологияларининг ривожланишини эрта ташхислаш, полипрагмазияни олдинини олиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, учта боб, хотима, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети аниқланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги 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 биринчи бобида **«Ичакка ҳос бўлган лимфоид тўқималарнинг морфофункционал хусусиятлари»** хорижий ва маҳаллий адабиётлар материаллари таҳлил қилинган. Унда одам ва ҳайвонлар ингичка ичак лимфоид тўқималарининг тараққий қилиши, анатомик ва гистологик тузилиши ҳамда вазифаларига бағишланган материаллари кенг қамровли тартибда ёритилган. Оддий шароитларда ичак лимфоид тўқималарнинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарининг тузилиши ва функциясига таъсир этувчи турли экстремал омиллар таҳлили баён этилган. Полипрагмазия ҳолати, дори воситаларининг ўзаро таъсири ва ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарининг функционал ҳолатига таъсир қилувчи ножўя реакцияларнинг ривожланиши баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «Назорат ва экспериментал гуруҳларда ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарининг морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни баҳолаш учун материаллар ва усуллар» тадқиқот материаллари ва усуллари батафсил баён этилган. Тажриба виварий шароитида 250 та беш ойлик оқ зотсиз эркак каламушларда ўтказилди. Каламушларнинг оғирлиги 200-250 г. ташкил этган. Тажрибанинг бошида барча жинсий етук каламушлар 21 кун давомида карантинга олинган, соматик ёки юқумли касалликларни истисно қилгандан сўнг, улар кунига 2 марта овқатланиш билан одатдаги виварий режимига ўтказилган.

Ҳайвонларнинг экспериментал гуруҳларида полипрагамазия таъсирини ўрганиш учун қуйидаги яллиғланишга қарши дорилар қўлланилган: Аспирин (стероид бўлмаган яллиғланишга қарши воситалар гуруҳи - салицил кислотаси ҳосилалари); Парацетамол (стероид бўлмаган яллиғланишга қарши воситалар гуруҳи - анилидлар ҳосилалари); Ибупрофен (стероид бўлмаган яллиғланишга қарши воситалар гуруҳи - пропион кислотаси ҳосилалари); Дексаметазон (синтетик глюкокортикостероид); Плаквинил сульфат (яллиғланишга қарши таъсирга ега, безгакка қарши восита).

Оқ каламушлар 5 гуруҳга бўлинган ($n = 250$): I гуруҳ - назорат ($n = 50$); II-гуруҳ - 2 турдаги яллиғланишга қарши дори: парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг олган каламушлар ($n = 50$); III - гуруҳ - 3 турдаги яллиғланишга қарши дори воситаларни қабул қилган оқ каламушлар: парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг ($n = 50$); IV гуруҳ - 4 турдаги яллиғланишга қарши дори воситаларни қабул қилган оқ каламушлар: парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг, дексаметазон 0,1 мг/кг. ($n = 50$); V гуруҳ - 5 турдаги яллиғланишга қарши дори воситаларни қабул қилган оқ каламушлар: парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг, дексаметазон 0,1 мг/кг, гидроксихлорохин сульфат 6,5 мг/кг ($n = 50$).

Ушбу дори дозалари эмпирик тарзда ҳисоблаб чиқилган ва 10 кун давомида эритма сифатида ҳар куни интрагастрал йўл билан металл зонд ёрдамида юборилган. 141 кундан 150 кунгача (5 ойлик) каламушларга 10 кун давомида 0,5 мл дистилланган сув (назорат гуруҳи) ва турли комбинацияларда яллиғланишга қарши дорилар (тажриба гуруҳлари) интрагастрал юборилган.

Тажриба жараёнида каламушларнинг тана вазнининг динамикаси, уларнинг умумий ҳолати ва хатти-ҳаракатлари бўйича кузатишлар ўтказилган. Ҳайвонларнинг умумий ҳолати ва хатти-ҳаракатларида ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмаган. Тажриба муддати тугагандан сўнг, биотиббийёт тадқиқотлари бўйича халқаро тавсияларга мувофиқ оқ каламушларнинг бўйин қисмидан, эфир наркози ёрдамида беҳушлик остида жонсизлантирилган.

Оқ каламушларда ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарини ўрганиш учун органометрик, гистологик, хистоморфометрик ва микроскопик

усуллардан фойдаланилган. Тадқиқот натижаларини қайта ишлаш учун статистик маълумотлардан фойдаланилган.

Ингичка ичакни қорин бўшлиғидан олиб қўйгандан сўнг, абзонинг узунлиги ва кенлиги, 0,05 мм аниқликдаги миллиметрли лента ёрдамида ўлчанган. Олинган натижалар ёзиб олиниб, далолатнома тузилган.

Ингичка ичак макропрепаратлари Хеллман (1921) усули бўйича бўялган. Препарат 30 дақиқа давомида сув билан ювилган (2- кунгача бўлиши мумкин). Макропрепаратлар сирка кислотасининг 3% ли эритмасига 18 соатга солинган (2-5 кунгача солиш мумкин), эритма тиниқ бўлмагунча. Кейин яна 2 соат давомида оқар сув билан ювилган. Ювиб бўлгач, 1% ли Гаррис гематоксилин эритмасига (99 мл сув + 1 мл Гаррис гематоксилини) солиб, 48 соат давомида бўялган. Оқар сувда 30 дақиқа ювилгандан сўнг 2 соат сирка кислотасининг 2% ли эритмасига солинган, оқар сувда яна 30 дақиқа ювилгандан сўнг, мушак ва сероз пардалар ажратилиб, препарат микроскоп остида кўрилган.

50 та ингичка ичак макропрепаратларидан 25 таси макроскопик текшириш учун ишлатилган, 25 тасида эса ингичка ичакнинг бошланғич, ўрта ва охири қисмларидан бўлақлар олиниб, нейтрал формалиннинг 10% ли эритмасида фиксацияланган. Фиксациядан сўнг, препаратлар бир соат давомида оқар сувда ювилган. Материаллар стандарт техникага мувофиқ ҳар хил концентрацияли спиртлардан ўтказилган, кейин намуналар парафин блокларига жойлаштирилган. Кейинчалик, МС-2 микротоми ёрдамида қалинлиги 4-6 мкм бўлган парафин кесимлари тайёрланган, гематоксилин ва эозин билан бўялган. Кесимлар морфометрик усулда окуляр микрометр DN - 107Т / Модел NLCD-307В (Novel, Хитой) ёрдамида, лимфоид тугунлар ва тугунчалар-аро зоналарнинг ўлчами, Пейер тугунлари текширилган.

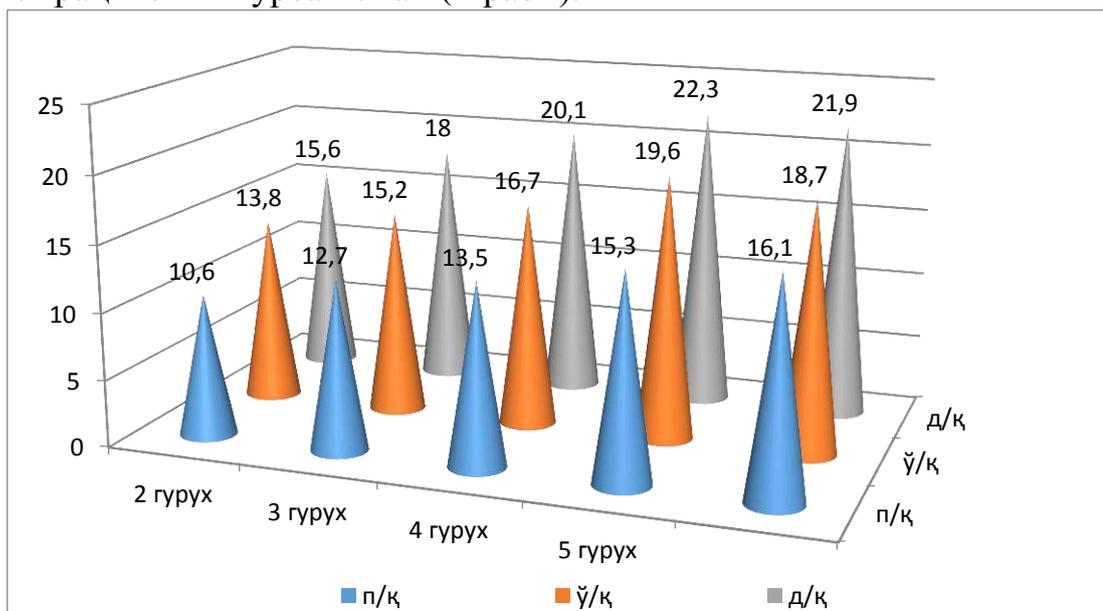
Гисто ва цитоморфологик маълумотлар статистик ишланган, унда Pentium-IV персонал компьютерида Microsoft Office дастурлар тўплами Excel 7.0 умумий матрицасидан бевосита «STTGRAPH 5.1» дастурининг имкониятларини жалб қилган ҳолда, ўрта квадрат оғишлари ва репрезентатив хатоларининг кўрсаткичларини аниқлаб, амалга оширилган.

Диссертациянинг учинчи боби «Оқ зотсиз каламушлар ингичка ичак лимфоид тўқимаси меъйёрда ва полипрагмазия шароитида морфологик ва морфометрик хусусиятлари»ни ўрганиш ва баҳолашга бағишланган.

Экспериментал ҳайвонларда ингичка ичакнинг лимфоид тўқимасининг асосий қисмларида гистоморфометрик параметрларининг ўзгариши кузатишган.

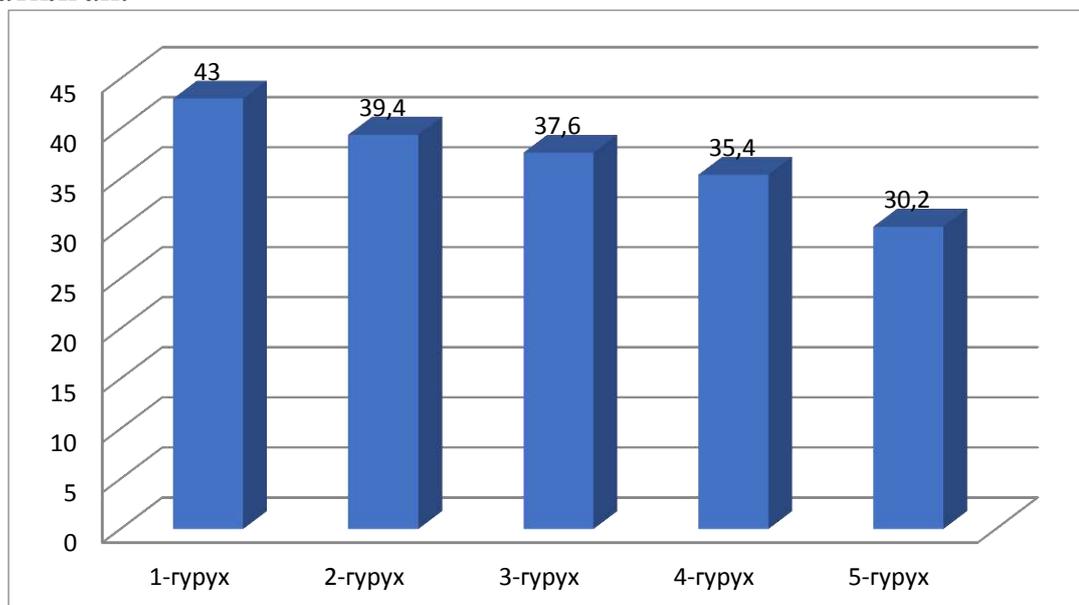
Назорат гуруҳида ингичка ичакнинг проксимал қисмидаги ворсинкаларнинг 100 эпителий хужайраларида интраэпителиал лимфоцитлар сони ўртача $10,6 \pm 0,6$ дона, ўрта қисмида $13,8 \pm 0,3$ дона, дистал қисмида $15,6 \pm 0,4$ ни ташкил қилган. Иккинчи ва учинчи гуруҳлардаги динамикада интраэпителиал лимфоцитлар сонининг аниқ ўсиши аниқланмаган, лекин 4 ва 5 гуруҳларда интраэпителиал лимфоцитлар, кўпроқ даражада ингичка

ичакнинг дистал қисмида 21% ва 34% га ошган. Бу лимфоцитлар томонидан ингичка ичак шиллик қаватига миграциясини, шиллик қават инфилтрациясини кўрсатилган (1-расм).



1-расм. Назорат ва экспериментал гуруҳлардаги оқ каламушларда интраэпителиал лимфоцитларнинг ўртача сони, ингичка ичак 100 эпителий хужайраларида, дона.

Ингичка ичакнинг шиллик ости қаватида якка тартибдаги лимфоид тугунлар сонининг ўзгариши кузатилган. Назорат гуруҳда якка тартибдаги лимфоид тугунлар сони ингичка ичакнинг проксимал қисмидан дистал қисмига қараб кўпайиши аниқланган. 2-расмда ингичка ичакдаги якка тартибдаги лимфоид тугунлар сонининг гуруҳларга мос равишда ўзгариши кўрсатилган.



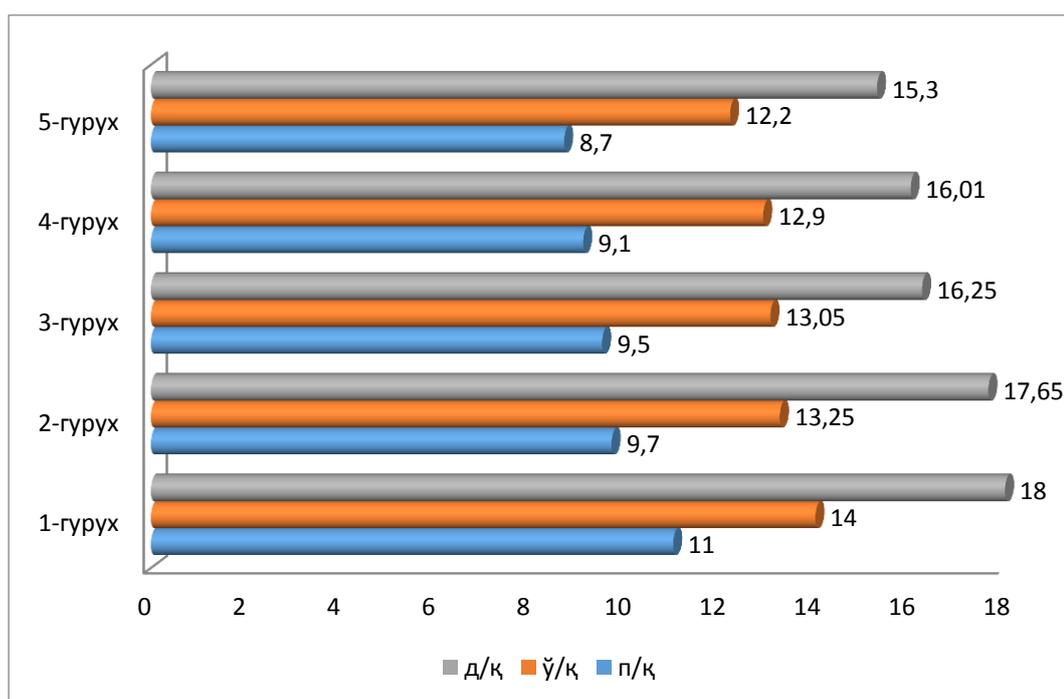
2-расм. Назорат ва экспериментал гуруҳлардаги оқ каламушларда бутун ингичка ичак бўйлаб якка тартибдаги лимфоид тугунлар сонининг ўзгариши, дона.

Ингичка ичакнинг проксимал қисмида назорат гуруҳда якка тартибдаги лимфоид тугунчалар сони $11 \pm 0,3$ дона, 5-тажриба гуруҳида эса, 5 турдаги

яллиғланишга қарши дори воситаларидан фойдалангандан сўнг, якка тартибдаги лимфоид тугунлар миқдори ўртача - $8,7 \pm 0,14$ гача камайган, бу биринчи гуруҳга нисбатан 20% га кам. 4-гуруҳда якка тартибдаги лимфоид тугунлар сони 17% га камайган ва $9,1 \pm 0,21$ дона ташкил этдган. 3-гуруҳда якка тартибдаги лимфоид тугунлар мос равишда 13,6% га, 2-гуруҳда 11,8% га камайган.

Каламушларнинг ингичка ичаг ўрта қисмидаги якка тартибдаги лимфоид тугунларининг ўртача миқдори $14 \pm 0,32$ га тенг. Тадқиқот гуруҳларида ингичка ичакнинг ўрта қисмида якка тартибдаги лимфоид тугунларининг миқдори қўлланилаётган дорилар миқдорига қараб, яъни 5 гуруҳда 12.8%, 4 гуруҳда 7.8%, 3 гуруҳда 6.8% ва 2 гуруҳда 5% га камайган.

Тадқиқот гуруҳларида ингичка ичакнинг дистал қисмида якка тартибдаги лимфоид тугунларининг сони ҳам 5 гуруҳда 15% га, 4 гуруҳда 11% га, 3 гуруҳда 9.7% га ва 2 гуруҳда 1.9% га камайган (3-расм).



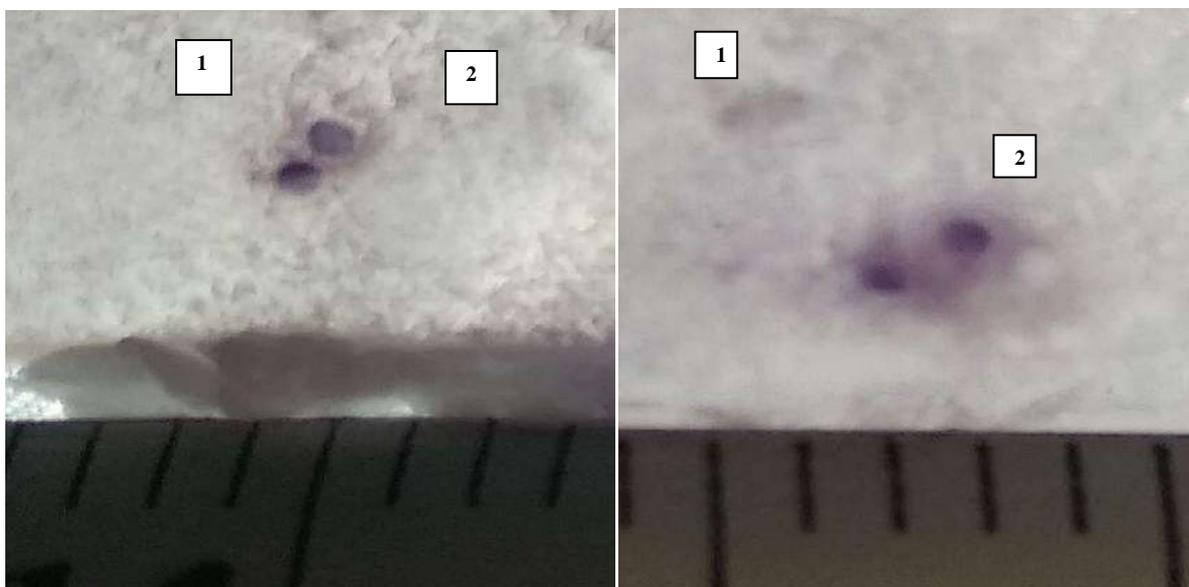
3-расм. Назорат ва тажриба гуруҳларда якка тартибдаги лимфоид тугунларнинг ингичка ичак қисмларига қараб ўртача миқдори, см²

Экспериментал оқ каламушларда ингичка ичак препаратларини макроскопик текширганда якка тартибдаги лимфоид тугунларининг ўлчами ва улар орасидаги масофани ўзгариши аниқланган. Динамикада 5- ва 4-гуруҳларида ингичка ичакнинг проксимал қисмида якка тартибдаги лимфоид тугунлар орасидаги масофа 3,3% га узайиши аниқланган, 3- ва 2-гуруҳларида якка тартибдаги лимфоид тугунлар орасидаги масофа сезиларли даражада камаймаган (4-расм).

Ингичка ичакнинг лимфоид тугунларни ўрганганда, яллиғланишга қарши дориларнинг таъсири натижасида ингичка ичакнинг лимфоид

тугунлар сонида сезиларли ўзгаришлар содир бўлмагани аниқланган, яъни биринчи гуруҳда улар $18,4 \pm 0,32$ дона, иккинчи гуруҳда $18,5 \pm 0,3$ дона, учинчи гуруҳда $17,5 \pm 0,35$ дона, тўртинчи гуруҳда $17,8 \pm 0,21$ ва бешинчи гуруҳда $18,02 \pm 0,21$ донани ташкил этилган.

Тадқиқот натижасига кўра, лимфоид тугунлар ўлчамларининг камайиши аниқланган. Назорат гуруҳда, ингичка ичакнинг проксимал қисмида лимфоид тугунларнинг ўлчами ўртача $2,9 \times 3,25$ мм ташкил этган, аммо 2 гуруҳда $2,8 \times 3,15$ мм, 3 гуруҳда $2,6 \times 3,08$ мм, 4 гуруҳда $2,5 \times 3,0$ мм ва 5-гуруҳда $2,2 \times 2,8$ мм. га тенг бўлган. Ўрта қисмида лимфоид тугунлар ўлчамлари унинг проксимал қисмидаги лимфоид тугунларга қараганда каттарок, экспериментал гуруҳларда ингичка ичакнинг ўрта қисмида лимфоид тугунлар ўлчамлари қуйидагича пасайиши аниқланган, яъни биринчи гуруҳда ўртача лимфоид тугунларнинг ўлчами $3,36 \times 4,25$ мм, 2-гуруҳда $3,24 \times 4,24$ мм, 3-гуруҳда $3,2 \times 4,2$ мм 4-гуруҳда $3,1 \times 4,0$ мм ва 5-чи гуруҳда $3,0 \times 3,9$ мм. ташкил этилган.



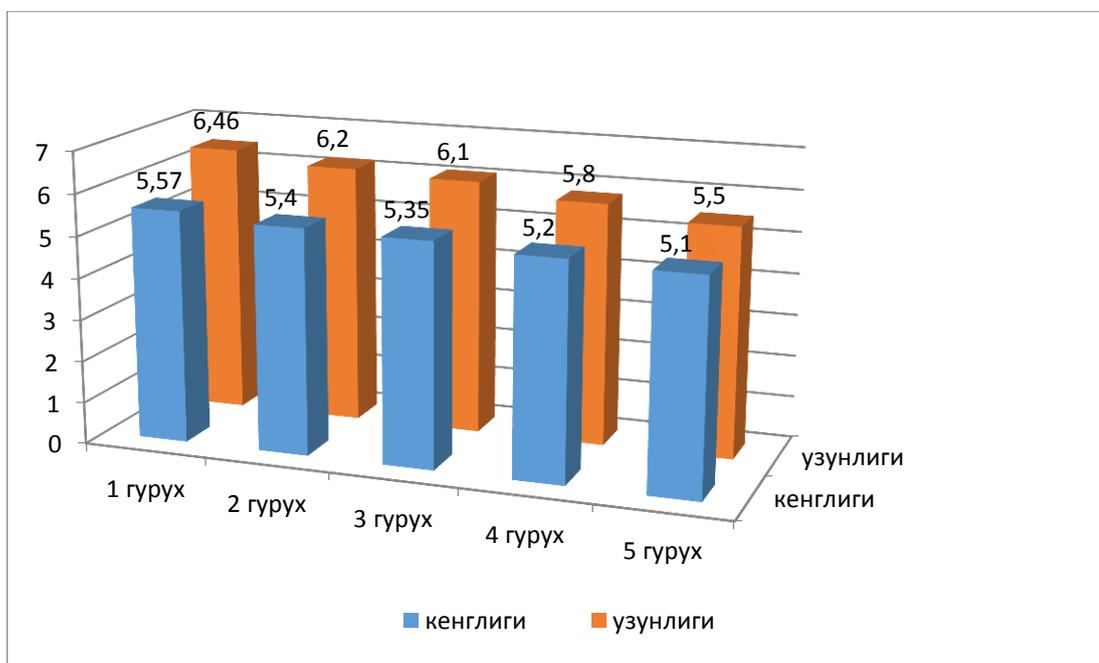
4-расм. Назорат ва полипрагмазия гуруҳдаги 5 ойлик каламушнинг ингичка ичакдаги якка тартибдаги лимфоид тугунлари. Хелман бўйича бўялган. 13 марта катталаштирилган.

1 - ингичка ичак девори, 2 - лимфоид тугун.

Энг катта ўлчамли лимфоид тугунлар ингичка ичакнинг дистал қисмида жойлашганлиги аниқланган. Уларнинг ўлчамлари қуйидаги тартибда ўзгарган: биринчи гуруҳда $5,57 \times 6,46$ мм., 2-гуруҳда $5,05 \times 6,12$ мм., 3-гуруҳда $5,0 \times 6,01$ мм., 4 гуруҳда $5,0 \times 5,8$ мм., ва 5-гуруҳда $4,9 \times 5,5$ мм. Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, 5 дан ортиқ дори воситалари таъсирида лимфоид тугунлар ўлчами нормага нисбатан 1,2 баробарга камайган.

Текшириш натижаларига кўра, тугунлар орасидаги масофанинг ошиши аниқланган. Ингичка ичакнинг проксимал қисмида тугунлар орасидаги масофа назорат гуруҳига нисбатдан 2-гуруҳда 17,2% га, 3-гуруҳда 21,4% га,

4-гурухда 27,3% га ва 5-гурухда 37,7% га ортган. Ингичка ичакнинг ўрта қисмида тугунлар орасидаги масофа иккинчи гуруҳда 2,1% га учинчи гуруҳда 5% га тўртинчи гуруҳда 8,8% ва бешинчи гуруҳда мос равишда 25,2% га ортган.

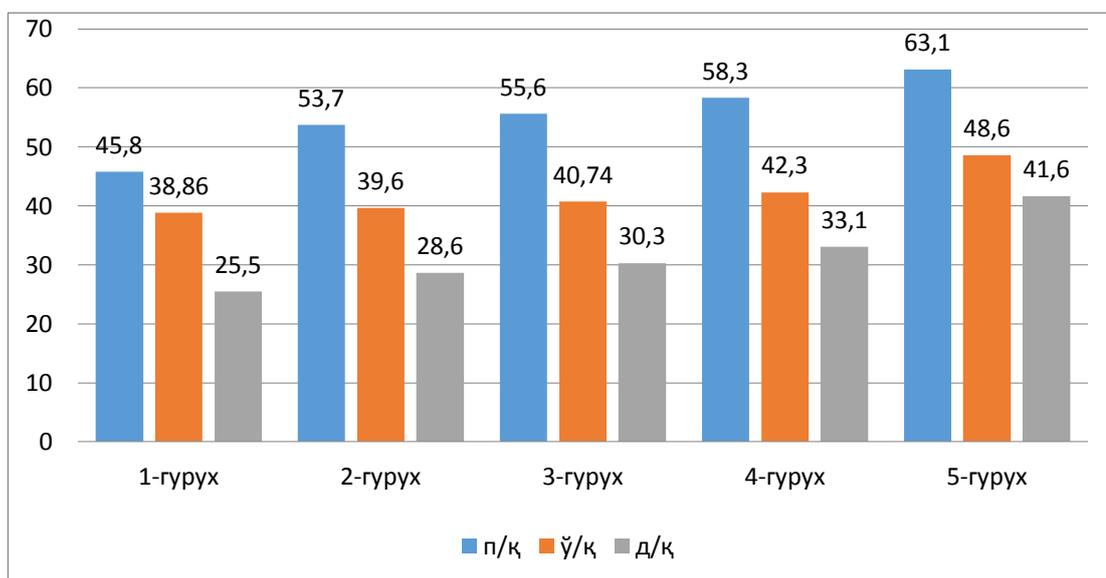


5-расм. Назорат ва экспериментал гуруҳ каламушларида ингичка ичакнинг дистал қисмидаги лимфоид бляшкаларнинг ўлчамлари, мм.

Дистал қисмда назорат гуруҳида тугунлар орасидаги масофа ўртача $25,46 \pm 0,59$ мм га тенг, иккинчи гуруҳда тугунлар орасидаги масофа узайиб ўртача $28,6 \pm 0,65$, учинчи гуруҳда $30,3 \pm 0,59$, тўртинчи гуруҳда $33,1 \pm 0,57$ ва бешинчи охири гуруҳда $41,6 \pm 0,93$ мм гача ортган (6-расм).

Аниқланган маълумотларга кўра, ингичка ичак деворларидаги агрегирланган лимфоид тугунлар таркибидаги тугунчаларда ҳам сезиларли ўзгаришлар аниқланган. Лимфоид тугунчалар сони назорат гуруҳидаги тугунлар сони билан солиштирганда уларнинг сони, ўлчамлари камайганлиги аниқланди. Тугунчалар аро масофа эса сезиларли даражада узайди, бу ингичка ичакнинг дистал қисмидаги лимфоид тугунларда аниқ намоён бўлган. (6-расм).

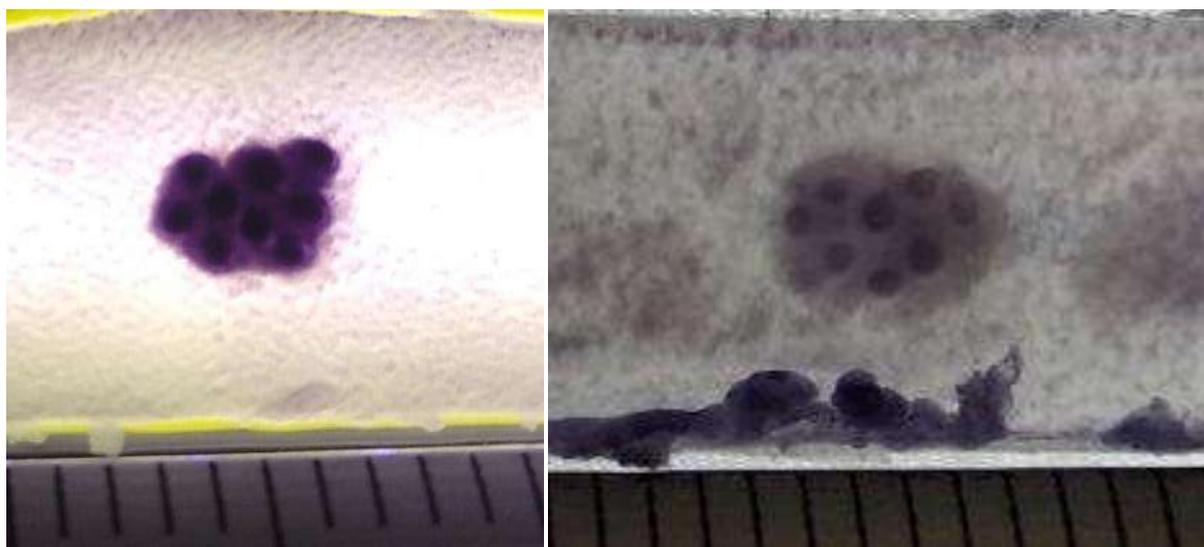
Шунингдек, лимфоид тугунчаларнинг ўлчамлари ҳам ўзгарган. Назорат гуруҳида проксимал қисмида лимфоид тугунчаларнинг ўртача ўлчамлари $0,86 \times 0,9$ мм. Лимфоид тугунчалар ўлчамлари яллиғланишга қарши дориларнинг сонига қараб, қуйидагича ўзгарган, иккинчигуруҳда $0,85 \times 0,88$ мм, учинчи гуруҳда $0,76 \times 0,85$ мм, тўртинчи гуруҳда $0,7 \times 0,8$ мм ва бешинчи гуруҳда $0,65 \times 0,75$ мм гача камайган.



6-расм. Назорат ва экспериментал гуруҳлардаги ингичка ичак лимфоид тугунлар орасидаги масофанинг динамикада ўзгариши, мм.

Ингичка ичакнинг ўрта қисмида лимфоид тугунчаларнинг ўлчамлари: биринчи гуруҳда 0,76x0,86 мм, иккинчи гуруҳда 0,72x0,83 мм, учинчи гуруҳда 0,62x0,74 мм, тўртинчи гуруҳда 0,6x0,7 мм ва бешинчи гуруҳда 0,54x0,68 мм ташкил этган (7-расм).

Ингичка ичакнинг дистал қисмида назорат гуруҳда лимфоид тугунчаларнинг ўртача ўлчамлари 0,76x0,89 мм.ни ташкил этган, иккинчи гуруҳда 0,7x0,82 мм, учинчи гуруҳда 0,65x0,8 мм, тўртинчи гуруҳда 0,62x0,75 мм ва бешинчи гуруҳда 0,6x0,71 мм гача камайган.



7-расм. Назорат ва тўртинчи гуруҳдаги 5 ойлик каламушнинг ингичка ичакнинг ўрта қисмида агрегирланган лимфоид тугунлар. Хелман бўйича бўялган. 6 марта катталаштирилган. Лимфоид тугунчаларнинг кичрайиши ва тугунчалар аро масофанинг узайиши кузатилган.

Тадқиқот натижаларида тугунчалар орасидаги масофанинг ўзгариши ва тугунчаларо зонанинг узайиши аниқланган. 2-гуруҳда ингичка ичакнинг

проксимал қисмида тугунчалараро зона 19% га, 3-гуруҳда 33,3%, 4-гуруҳда 47,6% ва 5-гуруҳда 61,9% га узайган. Тугунчалар орасидаги масофа худди шу кетмакетликда, яни 2-гуруҳда 3,1% га, 3-гуруҳда 7,3% га 4-гуруҳда 13,7% ва 5-гуруҳда 36,8% га узайган.

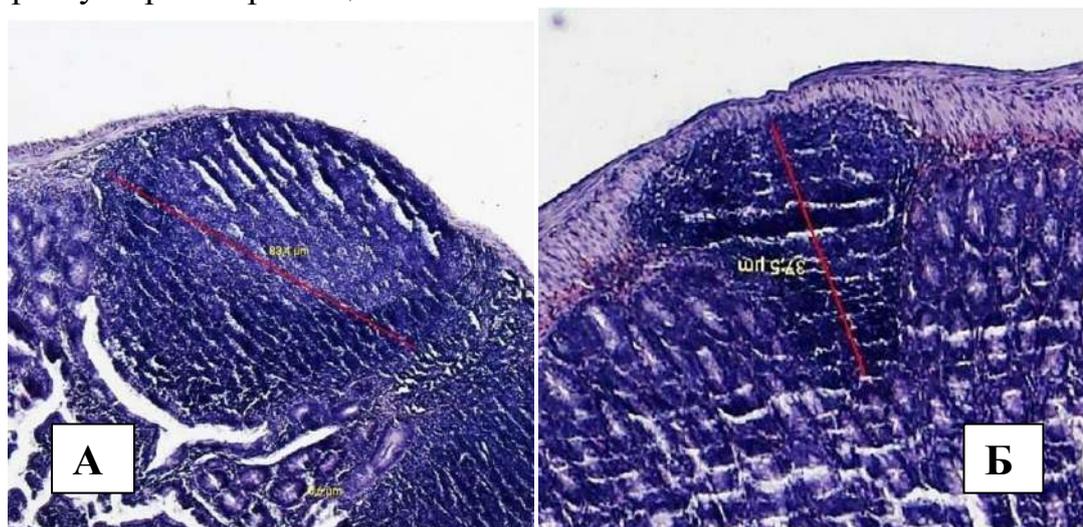
Ингичка ичакнинг ўрта қисмида тугунчалараро зона ва тугунчалар орасидаги масофа иккинчи гуруҳда 5,4% -6% га, учинчи гуруҳда 13,5% - 11,1% га, тўртинчи гуруҳда 29,7%- 21,2% га, ва 5-гуруҳда мос равишда 35,1% -31,3% га ошган. Дистал қисмида тугунчалараро зона ва тугунчалар орасидаги масофа қуйидаги тартибда ўзгарган, иккинчи гуруҳда тугунчалараро зона ва тугунчалар орасидаги масофа 5,2% -7,3% га, учинчи гуруҳда 10,5% -15,7% га, тўртинчи гуруҳда 26,3% ва бешинчи гуруҳда мос равишда 36,8% га ўсган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, биринчи назорат гуруҳидаги ингичка ичакнинг лимфоид тугунлари овал (61,2%), юмалоқ (32,9%) ва тартибсиз (5,9%) шаклга эга. Йиғилган лимфоид тугунларнинг умумий майдони ингичка ичакнинг умумий майдонининг 5,06% ни ташкил қилган. Иккинчи гуруҳдаги ингичка ичакнинг йиғилган лимфоид тугунлар овал (59,3%) ва юмалоқ (34,6%), камроқ тўртбурчаклар ва тартибсиз шаклларга эга (6,1%), йиғилган лимфоид тугунлар умумий майдони ингичка ичакнинг умумий майдонининг 4,03% ни ташкил қилган. Учинчи гуруҳда йиғилган лимфоид тугунлар овал (50,5%) ва юмалоқ (36,0%), тўртбурчаклар ва тартибсиз шаклларга (13,5%) эга, йиғилган лимфоид тугунлар умумий майдони ингичка ичакнинг умумий майдонининг 3,69% ни ташкил қилган. Тўртинчи гуруҳда йиғилган лимфоид тугунлар овал (45,2%) ва юмалоқ (37,5%), тўртбурчаклар ва тартибсиз (17,3%), йиғилган лимфоид тугунлар умумий майдони ингичка ичакнинг умумий майдонининг 3,28% ни ташкил қилган. Бешинчи гуруҳдаги ингичка ичакнинг йиғилган лимфоид тугунлар овал (40,3%), юмалоқ (40,1%), тўртбурчак ва тартибсиз шаклларда (19,6%), йиғилган лимфоид тугунлар умумий майдони ингичка ичакнинг умумий майдонининг 2,85% ни ташкил қилган (8-расм).

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатдики, ҳар хил миқдордаги дори воситалар билан таъсир қилишда ингичка ичак лимфоид тўқима турли даражадаги морфологик ва морфометрик ўзгаришларга сабаб бўлган. Оқ каламушларда яллиғланишга қарши дориларни ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарига таъсири экспериментал тарзда ўрганилган. Яллиғланишга қарши дориларнинг учдан ортиқ тури таъсир қилгандан сўнг, ингичка ичак иммун фаоллиги сезиларли даражада пасайиши аниқланган.

Ингичка ичакнинг лимфоид тузилишига полипрагмазиянинг таъсири мавжудлигини аниқлаш, полипрагмазиянинг организм учун етарлича хавф даражасига эга эканлигини кўрсатган. Шунингдек, учинчи ва тўртинчи

тадқиқот гуруҳларида агрегирланган лимфоид тугунлари ва тугунчаларда сезиларли ўзгаришлар аниқланган.



8-расм. Биринчи ва полипрагмазия гуруҳдаги 5 ойлик каламушда якка тартибдаги лимфоид тугунчанинг кўриниши. Гематоксилин-эозин.

А.1- гуруҳ овал шаклидаги лимфоид тугунча (Ок. 10, об. 10.);

Б.3 - гуруҳ учбурчак шаклидаги лимфоид тугунча (Ок. 10, об. 40.)

Дори воситалар сони қанчалик кўп қўлланилса, ингичка ичакнинг лимфоид тўқималарида патологик таъсир шунчалик аниқ бўлиши исботланган. Яллиғланишга қарши дорилар томонидан полипрагмазиянинг ингичка ичакнинг лимфоид тузилишига таъсири мавжудлигини аниқлаш, полипрагмазиянинг иммун реакциясига зарарли таъсир кўрсатиши, иммун тизим фаоллиги пасайиши ва организм учун етарли даражада хавф мавжудлигини кўрсатган.

ХУЛОСА

«Полипрагмазия шароитида ингичка ичак лимфоид тугунчаларининг морфометрик ўзгаришлари» диссертация тадқиқоти асосида қуйидаги хулосалар келтирилган:

1. Назорат гуруҳида ингичка ичакдаги дистал қисми шилликқават 100 эпителий хужайраларида интраэпителиал лимфоцитлар сони ўртача $15,6 \pm 0,6$ ни ташкил қилади. Иккинчи ва учинчи экспериментал гуруҳларидаги ўзгаришлар сезиларли даражада ўзгармади, лекин 4- ва 5-гуруҳларда интраэпителиал лимфоцитлар 21% ва 34% га ошди. Бу шилик қавати лимфоцитлар билан инфильтрацияланиши билан далолат беради.

2. Яллиғланишга қарши дорилар билан полипрагмазиясида якка тартибдаги лимфоид тугунчалар сонининг ўзгариши кузатилди. Яллиғланишга қарши дорилар сони қанча кўп бўлса, якка тартибдаги лимфоид тугунларнинг сони ва ўлчамлари шунчалик кичик бўлади. Якка тартибдаги лимфоид тугунлар ўлчамлари назорат гуруҳига нисбатан 7% дан (2 гр.) 30% гача (5 гр.) камайди.

3. Экспериментал оқ каламушларда ингичка ичакни макроскопик текширишда агрегирланган лимфoid тугунлар таркибидаги лимфoid тугунчалар ўлчамларининг камайиши аниқланди(4 гуруҳда 28%, 5 гуруҳда 34%га), хамда тугунчалар орасидаги масофони ортиши кузатилди (29-35%).

4. Полипрагмазия фонида беш ойлик оқ зотсиз каламуш ингичка ичак агрегирланган лимфoid тугунлар сони назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камаймади, аммо 4- ва 5-гуруҳларда лимфoid тугунлар ўлчамлари 8,3-11,7% га камайди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ПОПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НАСИРОВА САБИНА ЗАУРОВНА

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ
ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ ТОНКОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ
ПОЛИПРАГМАЗИИ

14.00.02 - Морфология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

Бухара - 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib 1621

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net)

Научный руководитель

Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
доктор медицинских наук

Ахмедова Сайёра Мухамадовна
доктор медицинских наук

Ведущее учреждение

**Астраханский государственный
медицинский университет**
(Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «26» сентября 2022 г. в 12³⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел. (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 017). Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «12» сентября 2022 г.
(реестр протокола рассылки № 11 от «12» сентября 2022 г.)



А.Ш.Иноятов

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

А.Н.Ачилова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

Н.А.Нуралиев

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, одна из глобальных проблем XX века – полипрагмазия. Это связано с неконтролируемым, необоснованным приемом большого количества лекарственных средств. Сегодня противовоспалительные препараты - одна из наиболее широко используемых лекарственных средств. Их широкое использование связано с их жаропонижающими, противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Однако противовоспалительные препараты могут вызвать серьезные осложнения в желудочно - кишечном тракте. «...нежелательные лекарственные реакции при приеме одного лекарственного средства у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10%»¹. В настоящее время полипрагмазия как результат ятрогении, является серьезной проблемой здравоохранения, так как клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов в здравоохранении.

Энтеропатия, признана одним из наиболее частых и серьезных осложнений терапии, противовоспалительными препаратами. Многочисленные исследования по всему миру показали, что на перфорацию кишечника и смертность от кишечных язв приходится 15% людей, принимающих противовоспалительные препараты. Но, как эти препараты влияют на иммунную систему кишечника, представляет большой интерес. Это связано с тем, что одиночные и сгруппированные лимфоидные узелки, расположенные в стенке кишечника, формируют иммунный ответ и защищают весь организм от антигенов. Неблагоприятное воздействие на лимфоидную ткань кишечника, под действием лекарственных препаратов может привести к развитию токсемии, снижению иммунитета и нарушению гомеостаза. Поэтому, определение степени морфометрических изменений лимфоидной ткани тонкой кишки при полипрагмазии и разработка правильных лечебных мероприятий, приобретают важное значение.

В нашем государстве осуществляется коренное улучшение системы здравоохранения, в том числе всесторонне изучено влияние полипрагмазии на организм, получены обоснованные результаты. Стратегией действий по развитию Республики Узбекистан, обозначены важные задачи, направленные на «...повышение качества оказания населению медицинских и социально-медицинских услуг, формирование у населения здорового образа жизни». Для решения этих проблем, необходимо создание возможности уменьшения уровня смертности и инвалидности от без контрольного назначения лекарственных средств, поднятие на новый уровень качества, современного

¹ Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., & Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – Москва, 2016. – N 88 (12). – С. 94-102.

медицинского сервиса, диагностики и лечения, улучшение использования современных технологий².

Постановления Президента Республики Узбекистан от 30 декабря 2019 года № ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы Государственного управления сферой здравоохранения», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» а также другие нормативно-правовые документы, касающиеся деятельности в данном направлении являются основой для реализации поставленных задач данной диссертационной работы.

Соответствие исследования, приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено соответственно приоритетному направлению развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Polympragmasia (Poly - много, pragma - действие) одновременное (нередко необоснованное) назначение множества лекарственных средств. В результате исследования последних десятилетий, установлены структурно-функциональные особенности иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки, кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани (Т.С. Гусейнов, С.Т. Гусейнова, 2017). С современных позиций, желудочно-кишечный тракт рассматривают как важнейший орган, выполняющий защитную функцию организма и как существенный компонент общей иммунной системы (Ш.Ж.Тешаев, 2001; А.Б. Раджабов 2003).

Любое повреждение, обусловленное той или иной патологией, приводит к нарушению защитного барьера тонкого кишечника, развитию токсемии, снижению иммунитета и нарушению гомеостаза (П.К. Пермяков, Ю.Г. Пархоменко, 2015). В настоящее время выделяют следующие факторы, приводящие к повреждению кишечного барьера и транслокации кишечной микрофлоры: условно-патогенные микроорганизмы и их токсины; вирусы; лекарственные средства оказывающие детергентный эффект на слизистую оболочку (Н.И. Урсова, 2011). Побочные эффекты данных групп лекарственных средств, закономерно ассоциируются прежде всего, с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (П.А. Елясин, С.В. Залавина, 2018).

Противовоспалительные препараты, сегодня являются наиболее широко используемой группой лекарств. Влияние противовоспалительных средств на

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

слизистую оболочку кишечника, изучаются очень давно (R. Colucci, S. Pellegrini, M. Fornai, 2018). Противовоспалительные препараты действуют не только на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (И.В. Маев, Д.Н. Андреев, 2017), но и на почки (В.А. Короткова, В.И. Семенова, 2021), сердце (К.А. Шемеровский, Е.М. Фирова, 2020) и на весь организм в целом, оказывая негативное влияние. (В.Г. Софронов, З.Ф. Ауксадиева, 2021) Так, отнюдь не редки ситуации, когда именно тонко кишечные повреждения, индуцированные приемом НПВП, являются причиной развития жизни угрожающих состояний, снижению иммунной реакции организма (М.А. Евсеев 2015).

В литературе, так же изучаются структурные изменения Пейеровой бляшки, лимфоидных узелков тонкой кишки на фоне влияния дегидратации (Т.С. Гусейнов, С.Т. Гусейнова, 2011), постспленэктомическом синдроме (Р.Р.Фаязов, Б.Ф.Чанышев, 2011), а так же изучаются влияние токсических веществ, как ацетата свенца (В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, 2017), которана (Н.Э.Тухсанова, Д.А. Хасанова, 2017), циклофосфана (Е.Н. Морозова, В.Н. Мозоров, А.В. Тверская, 2021). Изучение доступных литературных данных, позволило выявить недостаток информации, о влиянии полипрагмазии противовоспалительных лекарственных средств на лимфоидную структуру тонкой кишки.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сина в рамках плана научно-исследовательских работ на тему «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и пофилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19 (2022-2026 гг.)».

Цель исследования. Изучить изменения морфометрического состояния лимфоидных узелков тонкой кишки в условиях полипрагмазии.

Задачи исследования:

изучить морфологические параметры интра эпителиальных лимфоцитов пятимесячных белых крыс в норме и при одновременном использовании двух, трех, четырех лекарственных средств и при полипрагмазии противовоспалительными средствами;

выявить морфометрические изменения одиночных лимфоидных узелков белых крыс в норме, и при одновременном использовании двух, трех, четырех и пяти видов противовоспалительных лекарственных средств;

исследовать количество, размер и меж узелковое расстояние лимфоидных узелков, в агрегированных бляшках тонкой кишки, пятимесячных белых крыс в норме, и при одновременном использовании до пяти видов противовоспалительных лекарственных средств;

установить изменения лимфоидных бляшек тонкой кишки белых крыс в норме, и при одновременном использовании до пяти видов противовоспалительных лекарственных средств.

Объект исследования. В исследовании использовано 250 белых без породных крыс 5-месячного возраста, массой 200-250г.

Предметом исследования послужил тотальный макропрепарат тонкой кишки и гистологический материал, полученный с различных отделов тонкой кишки подопытных крыс.

Методы исследования. Для решения вышеуказанных задач и достижения целей, применены экспериментальные, макроскопические, гистологические, общеморфологические, морфометрические, а также статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у белых беспородных крыс, на фоне применения различных противовоспалительных препаратов, обнаружено увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов и инфильтрации ворсинок;

доказано, неблагоприятное влияние противовоспалительных препаратов, на количество и размер единичных лимфоидных узелков, в тонкой кишке у белых крыс;

доказано, что полипрагмазия отрицательно влияет на лимфоидные образования тонкой кишки, которые проявляются уменьшением количества лимфоидных узелков, в агрегированных бляшках;

доказано, что после использования более трех видов схожих с фармакодинамическими эффектами лекарственных средств, выявляется уменьшение площади покрытия тонкой кишки, с одиночными и группированными лимфоидными узелками, в отличие от контрольной группы, что свидетельствует о снижении функциональной активности лимфоидной ткани кишки, после воздействия полипрагмазии;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Результаты изучения макро- и микроскопических изменений лимфоидных образований тонкой кишки на фоне полипрагмазии, помогут раскрытию правильности выбора количества лекарственных средств, со схожей фармакодинамикой, снижению нежелательных лекарственных реакций и меж лекарственных взаимодействий;

Исследование структурных изменений тонкого кишечника при воздействии 3 и более лекарственных средств, позволит установить, наиболее критические комбинации этих препаратов;

Полученные данные, о негативном влиянии полипрагмазии на лимфоидную ткань тонкой кишки, внесут определенный вклад в здравоохранении, в определение правильной тактики лечения;

Достоверность результатов исследования обосновывается использованными в исследовании, теоретического подхода и методов, методологической верностью проведенных исследований, достаточным

количеством подопытных животных, современными взаимодополняющими экспериментальными, морфометрическими, лабораторными, статистическими методами исследования, сравнением результатов, оценки морфофункциональных особенностей лимфоидной ткани тонкой кишки при полипрагмазии противовоспалительными средствами, местных исследований с международными, подтверждением полученных результатов, выводов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что она раскрывает механизмы сложных изменений иммунных процессов, под воздействием полипрагмазии противовоспалительными препаратами, возможности расширения уровня теоретических знаний, о структурных изменениях и лимфоидных узелках тонкой кишки, применением результатов научного исследования в различных областях.

Практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении основных принципов морфометрических изменений лимфоидной ткани тонкой кишки, на фоне полипрагмазии противовоспалительными средствами, способствуют разработке научно обоснованной, эффективной тактики лечения, правильного подбора лекарственных средств и методов прогноза, в свою очередь, экспериментальной модели по изучению больных с заболеваниями пищеварительной системы под влиянием полипрагмазии в научных лабораториях, использование в учебном процессе медицинских вузов, при проведении лекций и практических занятий по предметам анатомия, гистологии, патанатомии, фармакологии и клинической фармакологии студентами, в качестве нового источника, информации при самостоятельной работе.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов морфофункциональных особенностей лимфоидных узелков тонкой кишки в условиях полипрагмазии:

утверждена методическая рекомендация «Способ определения структурных изменений одиночных лимфоидных узелков тонкой кишки при полипрагмазии противовоспалительными средствами» позволяющая определить морфометрические параметры лимфоидных узлов тонкой кишки в условиях полипрагмазии в эксперименте (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-р/787 от 18.09.2021г.). Данная методическая рекомендация дала возможность выявить структурные изменения одиночных лимфоидных узелков тонкой кишки при полипрагмазии;

утверждена методическая рекомендация «Методика определения морфологических и морфометрических изменений агрегированных лимфоидных узелков и фолликулов тонкой кишки при полипрагмазии» позволяющая определить морфологические изменения в агрегированных лимфоидных узелках и фолликулах тонкой кишки в условиях полипрагмазии (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-р/788 от 18.09.2021г.) Данная методическая рекомендация позволила выявить на практике степень

морфологических изменений агрегированных лимфоидных узелков тонкой кишки;

Полученные научные результаты по изучению морфофункциональных особенностей и морфометрических изменений в лимфоидных структурах при полипрагмазии внедрены в практическую деятельность семейной поликлиники №1 города Бухары, и Бухарского городского медицинского объединения. (Заключение Министерства здравоохранения 08-09/21258 от 29.12.2021г.). Внедрение полученных данных исследования позволило ранней диагностике, выявить нарушение иммунной системы, и в профилактике развития органопатологии по морфологическим показателям АЛУ, количеству лимфоидных узелочков в них, размерам АЛУ и размерам лимфоидных узелочков в них, общей площади лимфоидных узелков и её процентное соотношение к общей площади брыжеечной части тонкой кишки, улучшению качества жизни, уменьшению числа осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 4-х научных конференциях, из них, на 2-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в общем 21 научных работ, из них в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных достижений диссертаций - 8 статей, в том числе 3 в республиканских и 5 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение посвящено обоснованию актуальности и востребованности исследования, описанию целей и задач исследования, объекта и предмета. Указаны соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, описаны научная новизна и практические результаты исследования, разъясняется научная и практическая значимость полученных результатов, перечислены результаты внедренных исследований, указана информация об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе, описан анализ материалов зарубежной и отечественной литературы. Он охватывает широкий спектр материалов о развитии, анатомическом и гистологическом строении и функциях тонкой кишки человека и животных. Приведены современные данные о структуре кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани в норме, описан анализ различных экстремальных факторов воздействующие на структуру и функцию лимфоидной ткани тонкой кишки, описана характеристика

противовосполительных лекарственных средств. Состояние полипрагмазии, лекарственных взаимодействий и развитие серьезных нежелательных побочных реакций, которые отражаются на функциональном состоянии лимфоидной ткани тонкой кишки.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы оценки морфологических и морфометрических показателей лимфоидной ткани тонкой кишки в контрольной и экспериментальных группах» подробно описаны материалы и методы исследования. Изучение макро- и микроморфологии лимфоидных узелков, одиночных лимфоидных узелков и лимфоидных бляшек в стенке кишки, проводили на 250 белых без породных крыс в возрасте 5 месяцев, находящихся в обычных условиях вивария. В начале эксперимента все половозрелые крысы в течение недели находились на карантине, а после исключения соматических или инфекционных заболеваний переводились на обычный режим вивария с дачей корма 3 раза в сутки. В подопытных группах животных для изучения влияния полипрагмазии были использованы следующие противовоспалительные средства: Аспирин (НПВС -производные салициловой кислоты); Парацетамол (НПВС - производные анилидов); Ибупрофен (НПВС - производные пропионовой кислоты); Дексаметазон (синтетический глюкокортикостероид); Плаквенил (гидроксихлорохина сульфат противомаларийное средство с противовоспалительным эффектом). Животные были разделены на 5 групп (n=250): I-группа – (интактная) контрольная (n=50); II-группа – крысы, получавшие 2 вида противовоспалительных средств, парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг(n=50); III –группа – крысы, получавшие 3 вида противовоспалительных средств, парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг (n=50); IV– группа – крысы, получавшие 4 вида противовоспалительных средств, парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг, дексаметазон 0,1 мг/кг. (n=50); V– крысы, получавшие 5 вида противовоспалительных средств, парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, ибупрофен 6 мг/кг, дексаметазон 0,1 мг/кг,гидроксихлорихинин сульфат 6,5 мг/кг (n=50). Данные дозировки препаратов были рассчитаны эмпирическим путем и вводились с помощью металлического зонда ежедневно внутривентриально в виде раствора в течении 10 дней.Крысам начиная с 141 дня до 150 дня (5-месячного возраста) в течении 10 дней водили дистиллированную воду в объёме 0,5 мл (контрольная группа) и противовоспалительные лекарственные средства в различной комбинации (экспериментальные группы).

В ходе эксперимента проводились наблюдения за динамикой массы тела крыс, их общим состоянием и поведением. Отклонений в общем состоянии и поведении животных не было выявлено. По истечении сроков эксперимента животных декапитировали под эфирным масочным наркозом.

Методы исследования включали в себя органомерический, гистологический, гистоморфометрический и статистический методы.

Органометрический, гистологический, гистоморфометрический и микроскопический методы использовали для изучения лимфоидной ткани тонкой кишки у белых крыс. Статистические результаты использовались для обработки исследования.

После извлечения тонкой кишки измеряли длину, ширину органа с помощью миллиметровой ленты с точностью до 0,05 мм. Полученные результаты регистрировали в протоколах забора материала.

Макропрепараты тонкой кишки окрашивали по методике Гелльмана (1921 г.). Промывали препарат проточной водой 30 минут (можно 2-3 дня). Помещали макропрепараты в 3 % раствор уксусной кислоты в течение 18 ч (можно до 2-5 дней). Пока раствор не стал прозрачным. Далее опять промывали проточной водой около 2 часа. После промывки помещали в 1 % раствор гематоксилина по Гаррису (1 мл гематоксилина по Гаррису на 99 мл воды) и окрашивали 48 ч. После промывки в проточной воде 30 минут, поместили в 2 % раствор уксусной кислоты на 2 ч. После очередной промывки в проточной воде в течении 30 минут, отделяли мышечную и серозную оболочку и просматривали препарат в проходящем свете. Гематоксин по Гаррису мы готовили следующим образом: 1 г. гематоксилина растворили в 10 см³ абсолютного спирта. 20 г. калийных квасцов растворили в 200 см³ дистиллированной воды. Через 24 часа оба раствора соединили и прибавили 0,5 г. красной окиси ртути. Нагрели до кипения, остудили, через 24 ч фильтровали.

Из 50 макропрепаратов тонкой кишки 25 использовали для макроскопического исследования и у 25 взяли кусочки из начальной, средней и конечной части тонкой кишки и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации препараты промывали в проточной воде в течение часа. Проводку материала осуществляли по стандартной методике, которая включает в себя дегидратацию в спиртах восходящей концентрации, затем проводилась заливка образцов в парафиновые блоки. Далее на микротоме МС-2 изготавливали парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Срезы исследовали морфометрически, с помощью окуляр микрометра DN-107Т/ Модель NLCD-307В (Novel, Китай) измеряли в пределах Пейеровых бляшек размер лимфоидных узелков и меж узелковой зоны.

Статистическую обработку гисто- и цитоморфологических данных производили непосредственно из общей матрицы программного пакета Microsoft Office данных «Excel 7,0» на персональном компьютере Pentium – IV с привлечением возможностей программы «STTGRAPH 5.1» определяли показатели среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности.

Третья глава диссертации «Морфологические иморфометрические особенности лимфоидной ткани тонкой кишки в норме и при полипрагмазии» посвящена изучению и оценке этой проблемы.

У экспериментальных животных, наблюдались изменения параметров гистоморфометрии основных структурных частей лимфоидной ткани.

В контрольной группе на 100 эпителиальных клеток ворсинок в проксимальном отделе тонкой кишки количество интра эпителиальных лимфоцитов составляет в среднем $10,6 \pm 0,6$ шт., в средней части $13,8 \pm 0,3$ шт, в дистальной части $15,6 \pm 0,4$ шт. В динамике во второй и третьей группах увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов было не достоверно, но в 4 и 5 группах интра эпителиальные лимфоциты в большей степени в дистальной части тонкой кишки увеличились на 21% и 34%. Что свидетельствует о миграции и инфильтрации лимфоцитами слизистой оболочки (рис.1).

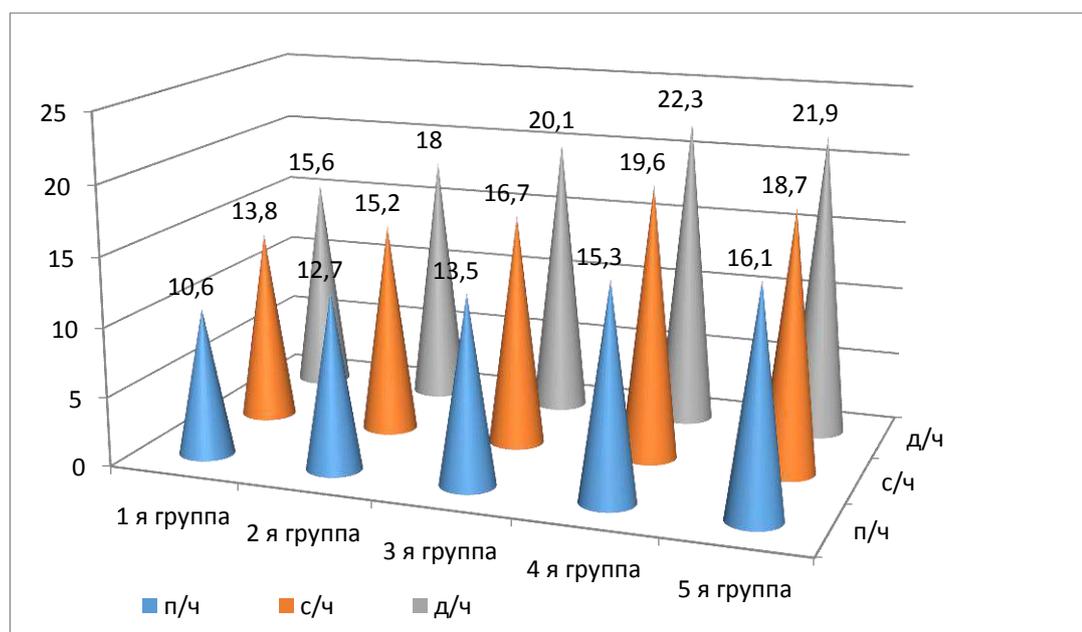


Рис.1. Среднее количество интра эпителиальных лимфоцитов у белых крыс в контрольной и экспериментальных группах, на 100 эпителиальных клеток ворсинок тонкой кишки, шт.

На тотальных препаратах тонкой кишки нами проведены наблюдения характера выраженных изменений количества одиночных лимфоидных узелков. Было выявлено что число одиночных лимфоидных узелков увеличивается от проксимальной части тонкой кишки к дистальной. Так же увеличивался размер ОЛУ в контрольной группе. На рисунке 2 показано изменения числа ОЛУ на всем протяжении тонкой кишки.

После использования 5 видов противовоспалительных средств в 5-й опытной группе в проксимальной части тонкой кишки количество ОЛУ колеблется в среднем – $8,7 \pm 0,14$ это на 20% менее чем в первой группе. В 4-й группе число ОЛУ уменьшилось на 17% составило $9,1 \pm 0,21$ шт. В 3-й группе ОЛУ уменьшились на 13,6%, во 2-й группе на 11,8% (рис. 2).

ОЛУ среднего отдела брыжеечной части тонкой кишки крыс находится в среднем $14 \pm 0,32$. В средней части брыжеечного отдела тонкой кишки в группах исследования количество ОЛУ уменьшалось в зависимости от

количества используемых лекарственных средств, а именно в 5-й группе на 12,8%, в 4-й группе на 7,8%, в 3-й группе на 6,8% и во 2-й группе на 5%.

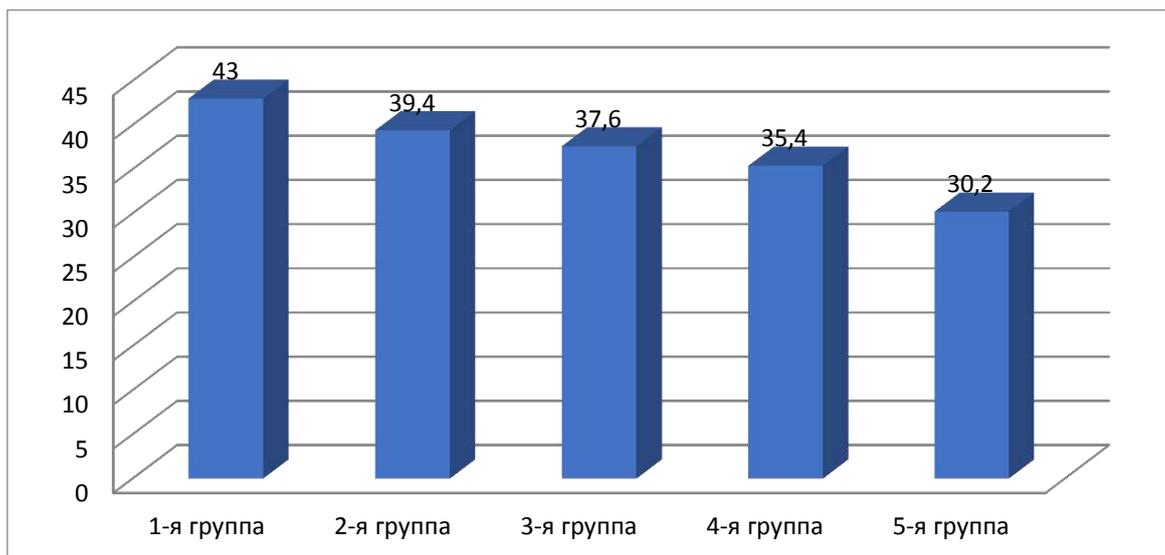


Рис. 2. Количественная характеристика ОЛУ тонкой кишки белых крыс контрольной и экспериментальных групп.

В дистальной части брыжеечного отдела тонкой кишки в группах исследования количество ОЛУ на 1 см² площади так же уменьшились в 5-й группе на 15%, в 4-й группе на 11%, в 3-й группе на 9,7% и во 2-й группе на 1,9% (рис.3).

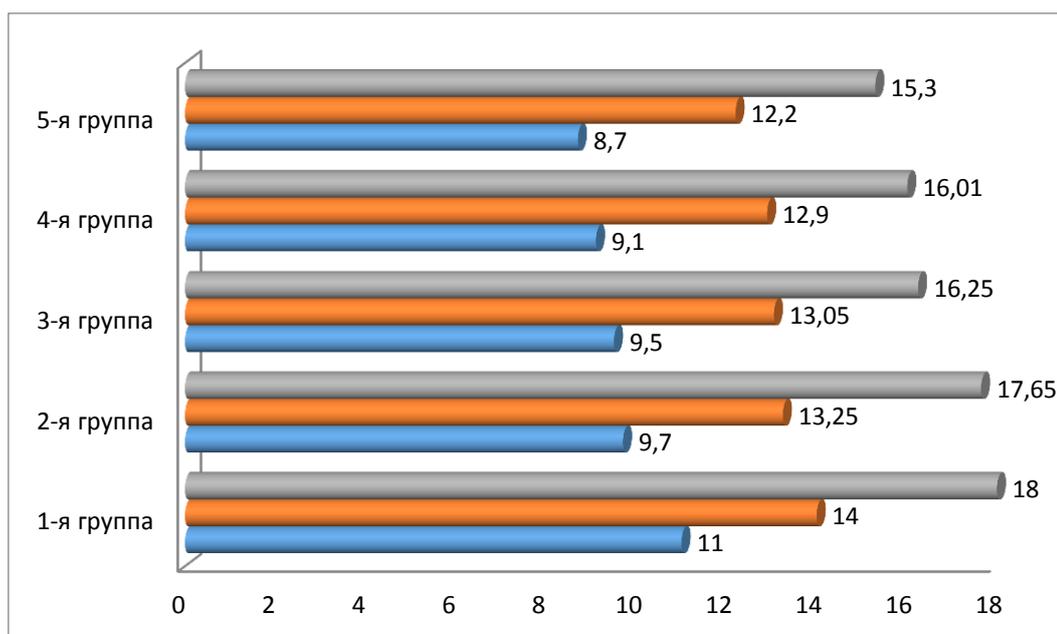
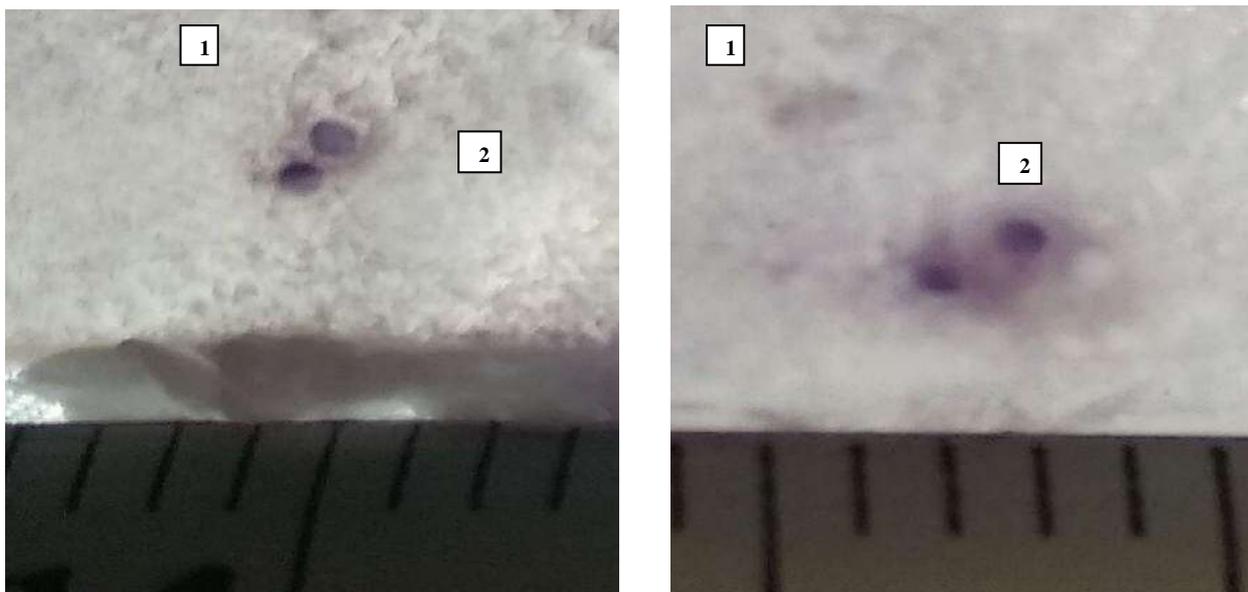


Рис. 3. Среднее количество одиночных лимфоидных узелков в зависимости от части тонкой кишки у крыс в контрольной и экспериментальных группах, шт.

При макроскопическом исследовании препаратов тонкой кишки у экспериментальных белых крыс выявлены изменения в размерах и в расстоянии между ОЛУ. В динамике было выявлено уменьшение ширины

ОЛУ в проксимальной части тонкой кишки в 5-й и в 4-й группах на 3,3%, в 3-й и во 2-й группах ширина ОЛУ уменьшилась не достоверно (рис. 4).



**Рис.4. Одиночные лимфоидные узелки тонкой кишки 5-ти месячной крысы контрольной и второй группы. Окраска по Хельману. Ув. 13 раз.
1 – стенка тонкой кишки, 2 - лимфоидный узелок.**

При исследовании лимфоидных бляшек тонкой кишки установлено, что в результате действия противовоспалительных лекарственных средств у белых крыс значительные изменения в количестве лимфоидных бляшек тонкой кишки не происходили, а именно в 1-й группе они составляют $18,4 \pm 0,32$ шт., во 2-й группе $18,5 \pm 0,3$ в 3-й группе $17,5 \pm 0,35$ в 4-й группе $17,8 \pm 0,21$ а в 5-й группе $18,02 \pm 0,21$ шт.

Установлено, уменьшения размеров лимфоидных бляшек. В норме в проксимальной части тонкой кишки размеры лимфоидных бляшек составил в среднем $2,9 \times 3,25$ мм., во 2-й группе $2,8 \times 3,15$ мм., в 3-й группе $2,6 \times 3,08$ мм., в 4-й группе $2,5 \times 3,0$ мм., а в 5-й группе $2,2 \times 2,8$ мм. В средней части размеры лимфоидных бляшек были больше, чем в проксимальной ее части, но в экспериментальных группах так же была тенденция к снижению, а именно в первой группе в среднем размер лимфоидных бляшек составил $3,36 \times 4,25$ мм., во 2-й группе $3,24 \times 4,24$ мм., в 3-й группе $3,2 \times 4,2$ мм., в 4-й группе $3,1 \times 4,0$ мм., а в 5-й группе $3,0 \times 3,9$ мм.

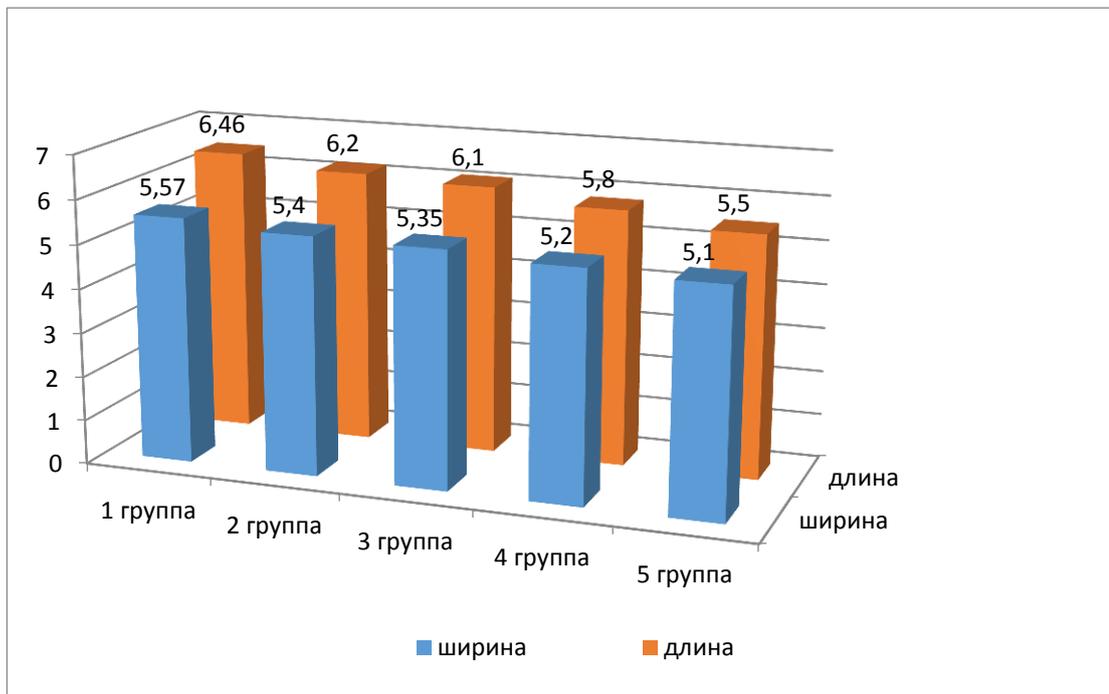


Рис. 5. Размеры лимфоидных бляшек дистальной части тонкой кишки у крыс контрольной и экспериментальных групп, мм

Самые объемные лимфоидные бляшки локализовались в дистальной части тонкой кишки и размеры их менялись в следующем порядке в первой группе составлял 5,57х6,46мм., во 2-й группе 5,4х6,2 мм., в 3-й группе 5,35х6,1мм., в 4-й группе 5,2х5,8мм., а в 5-й группе 5,1х5,5 мм. Из приведенных данных видно, что размеры лимфоидных бляшек при влиянии более 5-х препаратов значительно уменьшаются почти в 1,2 раза в сравнении с нормой.

Выраженные изменения были в увеличении расстояния между бляшками. Во 2-й группе расстояние было увеличено на 17,2%, в 3-й группе на 21,4%, в 4-й группе на 27,3%, а в 5-й группе на 37,7% в проксимальной части тонкой кишки. В средней части тонкой кишки расстояния между бляшками была увеличена во второй группе на 2,1%, в 3-й группе на 5%, в 4-й группе на 8,8%, а в 5-й группе на 25,2%. В дистальной части расстояния между бляшками в контрольной группе составляет в среднем $25,46 \pm 0,59$ мм, во второй группе расстояния между бляшками увеличивается и составляет в среднем $28,6 \pm 0,65$, в третьей группе $30,3 \pm 0,59$, в четвертой группе $33,1 \pm 0,57$, и в пятой группе увеличивается до $41,6 \pm 0,93$ мм (рис. 6).

По нашим данным, наиболее заметные изменения в стенках тонкой кишки претерпевают структурные компоненты лимфоидной бляшки, а именно узелки. Количество лимфоидных узелков, содержащиеся в бляшках, заметно уменьшаются по сравнению с контролем, уменьшается и их размер. Заметно увеличивается расстояние между узелками которых значительно больше в бляшках дистальной части тонкой кишки.

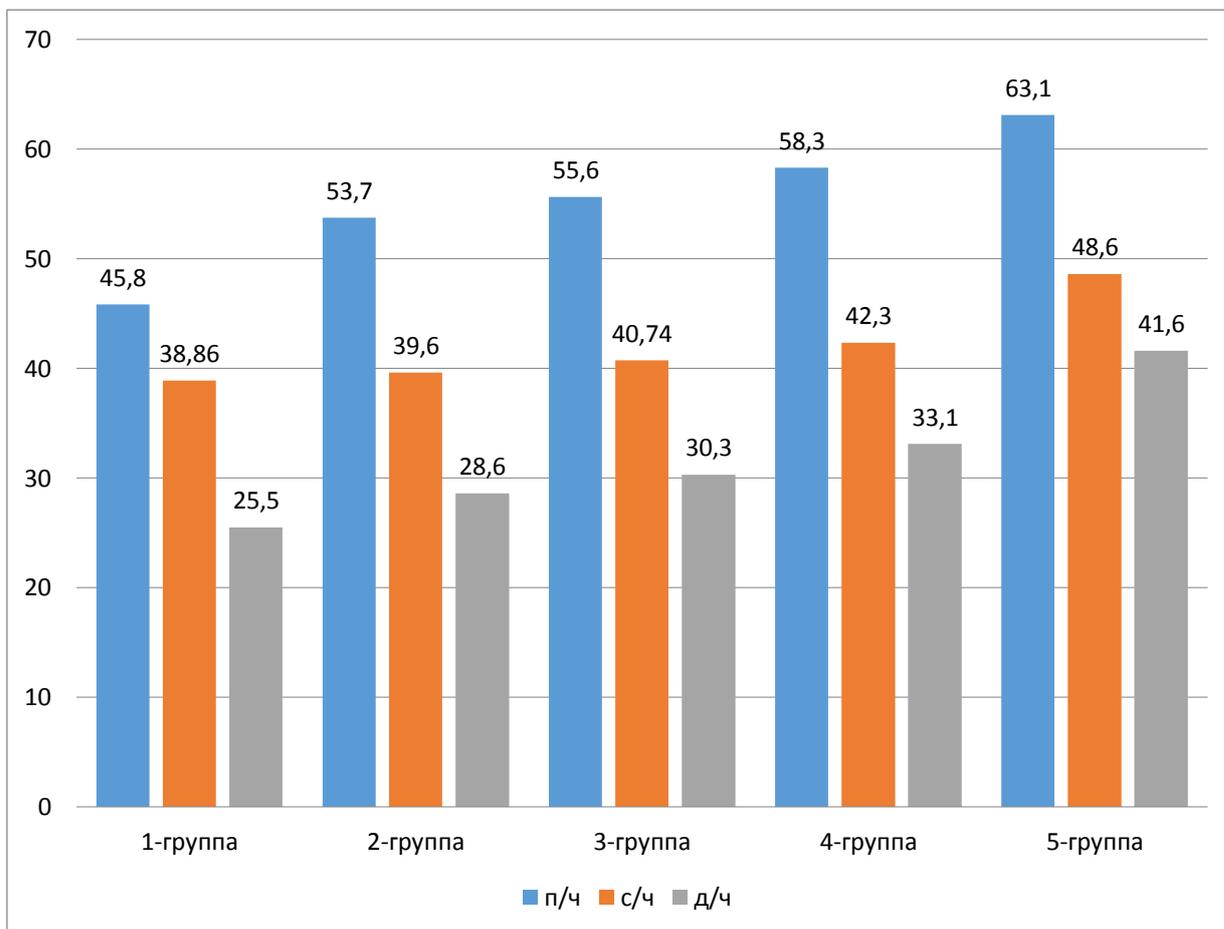


Рис. 6. Изменения длины меж узлового расстояния Пейеровых бляшек тонкой кишки у крыс в контрольной и экспериментальных группах в динамике, мм

Так же претерпели изменения размеры узелков в лимфоидных бляшках, которые в проксимальной части были в среднем $0,86 \times 0,9$ мм, в контрольной группе их размеры уменьшались в зависимости от использования числа противовоспалительных средств, а именно во второй группе средний размер узелков составил $0,85 \times 0,88$ мм, в третьей группе $0,76 \times 0,85$ мм, в четвертой группе $0,7 \times 0,8$ мм, и в пятой группе уменьшились до $0,65 \times 0,75$ мм. В средней части тонкой кишки размеры уменьшались следующим образом: в первой группе они составили $0,76 \times 0,86$ мм, во второй группе средний размер узелков составил $0,72 \times 0,83$ мм, в третьей группе $0,62 \times 0,74$ мм, в четвертой группе $0,6 \times 0,7$ мм, и в пятой группе уменьшились до $0,54 \times 0,68$ мм (рис.5).

Так же отмечалось уменьшения размеров и в дистальной части тонкой кишки, в первой группе средний размер узелков составил $0,76 \times 0,89$ мм, во второй группе $0,7 \times 0,82$ мм, в третьей группе $0,65 \times 0,8$ мм, в четвертой группе $0,62 \times 0,75$ мм, и в пятой группе уменьшились до размера $0,6 \times 0,71$ мм.

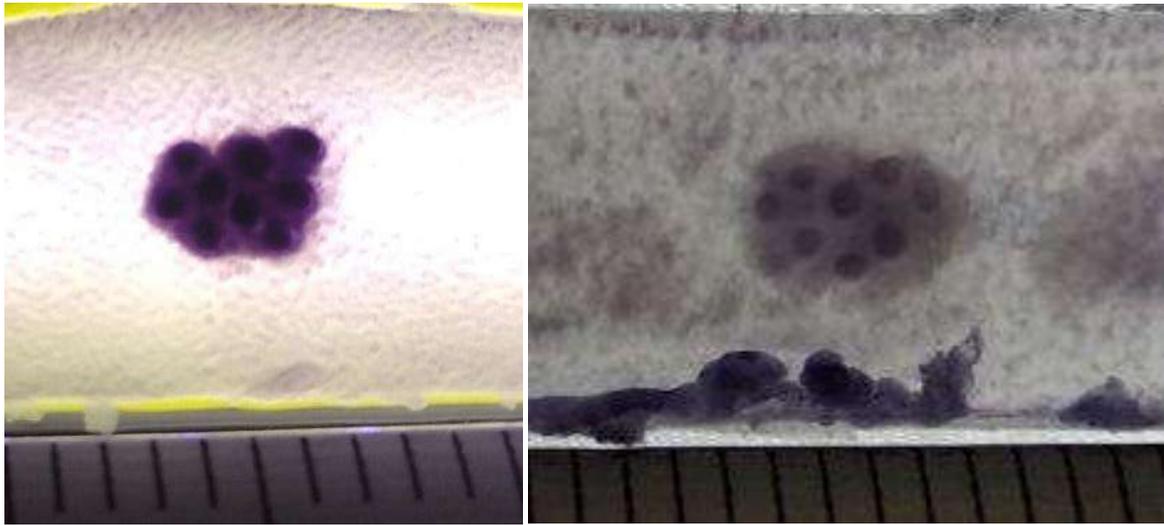


Рис.7. Агрегированные лимфоидные узелки средней части тонкой кишки 5-ти месячной крысы первой и четвертой группы. Окраска по Хельману. Ув 6 раз. Наблюдается уменьшение размеров лимфоидных узелков и увеличение меж узелковых зон.

В наших экспериментах наблюдается изменения расстояния и увеличение меж узелковой зоны. Во 2-й группе меж узелковая зона была увеличена на 19%, в 3-й группе на 33,3%, в 4-й группе на 47,6%, а в 5-й группе на 61,9% в проксимальной части тонкой кишки. Меж узелковое расстояние менялось в той же тенденции 2-й группе на 3,1%, в 3-й группе на 7,3%, в 4-й группе на 13,7%, а в 5-й группе на 36,8%. В средней части тонкой кишки меж узелковая зона и расстояние между узелками были увеличены во второй группе на 5,4%-6%, в 3-й группе на 13,5%-11,1%, в 4-й группе на 29,7%-21,2%, а в 5-й группе на 35,1%-31,3%. В дистальной части меж узелковая зона и расстояние между узелками увеличивались в следующем порядке: во второй группе меж узелковая зона и расстояние между узелками увеличились на 5,2%-7,3%, в третьей группе на 10,5%-15,7%, в четвертой группе на 26,3%, и в пятой группе увеличились на 36,8% соответственно.

Исследованием установлено, что лимфоидные бляшки тонкой кишки первой контрольной группы имеют овальную (61,2%), округлую (32,9%) и реже неправильную (5,9%) формы. Общая площадь АЛУ составляет 5,06% от общей площади тонкой кишки.

АЛУ тонкой кишки второй группы имеют овальную (59,3%) и округлую (34,6%), реже четырехугольную и неправильную формы (6,1%), общая площадь АЛУ составляет 4,03% от общей площади тонкой кишки. В третьей группе АЛУ имеют овальную (50,5%) и округлую (36,0%), четырехугольную и неправильную формы (13,5%), общая площадь АЛУ составляет 3,69% от общей площади тонкой кишки. В четвертой группе АЛУ имеют овальную (45,2%) и округлую (37,5%), четырехугольную и неправильную формы (17,3%), общая площадь АЛУ составляет 3,28% от общей площади тонкой кишки.

АЛУ тонкой кишки пятой группы имеют овальную (40,3%), округлую (40,1%), четырехугольную и неправильную формы (19,6%), общая площадь АЛУ составляет 2,85% от общей площади тонкой кишки(рис.8).

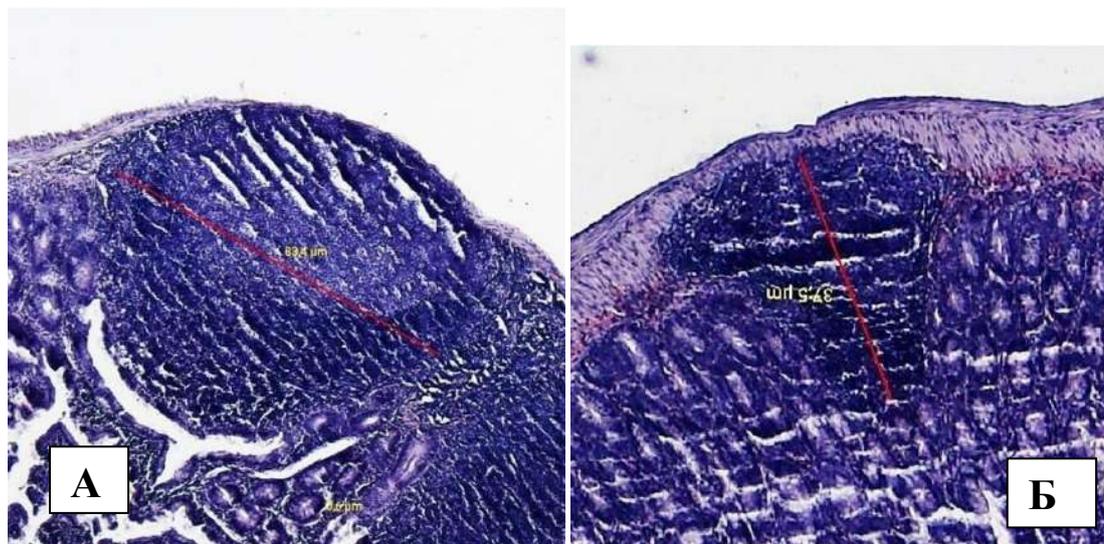


Рис.8. Одиночный лимфоидный узелок подвздошной кишки 5-месячной крысы первой и третьей группы. Окраска: гематоксилин-эозин. А-1 группа лимфоидный узелок овальной формы Б- третья группа лимфоидный узелок треугольной формы (Ок. 10, об. 40.)

Таким образом, полученные результаты показали, что отмечается разная степень морфологических и морфометрических изменений при воздействии разных количеств лекарственных средств. Экспериментально изучено действие противовоспалительных лекарственных средств на лимфоидную ткань тонкой кишки у белых без породных крыс. Установлено, что после воздействия более трех видов противовоспалительных средств заметно уменьшается иммунная активность организма. Определено влияние полипрагмазии на лимфоидную структуру тонкой кишки и свидетельствуют о том, что полипрагмазия имеет достаточный уровень риска для организма. Так же выявлено выраженные изменения агрегированных лимфатических узелков и фолликулов в третьей, четвертой группах исследования. Доказано, чем больше использовано лекарственных средств тем более выражен патологический эффект в лимфоидной ткани тонкой кишки. Выявление влияния полипрагмазии противовоспалительными средствами на лимфоидную структуру тонкой кишки свидетельствуют о том, что полипрагмазия пагубно влияет на иммунный ответ, снижает иммунную активность и имеет достаточный уровень риска для организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании диссертационного исследования «Изменение морфометрического состояния лимфоидных узелков тонкой кишки в условиях полипрагмазии» представлены следующие выводы:

1. В контрольной группе на 100 эпителиальных клеток ворсинок в дистальном отделе тонкой кишки количество интра-эпителиальных лимфоцитов составляет в среднем $15,6 \pm 0,6$. В динамике в экспериментальных группах исследования во второй и третьей группах изменения были не достоверными, но в 4 и 5 группах число интра-эпителиальные лимфоцитов увеличилось на 21 и 34%. Что свидетельствует о инфильтрации слизистой лимфоцитами.

2. При полипрагмазии противовоспалительными средствами наблюдается изменение количества и размеров одиночных лимфоидных узелков. Чем больше количество противовоспалительных лекарственных средств, тем меньше количество и размер одиночных лимфоидных узелков. Размер ОЛУ по сравнению с контрольной группы уменьшилось от 7%(2 гр.) до 30%(5 гр.).

3. Полипрагмазия приводит к уменьшению количества узелков в лимфоидных бляшках в 4 группе на 28% и в 5 группе на 34 %. Так же установлено увеличение меж узелковой зоны (29-35%), что является обеднением лимфоидной ткани в тонкой кишке.

4. Доказано, что число агрегированных лимфоидных бляшек в группе 5 месячных крысят с полипрагмазией по сравнению с контрольной группой уменьшается не достоверно, но размер уменьшается в 4 и 5 группах на 8,3-11,7%.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

NASIROVA SABINA ZAUROVNA

**CHANGES IN THE MORPHOMETRIC STATE OF THE LYMPHOID
NODULES OF THE SMALL INTESTINE IN CONDITIONS OF
POLYPHARMACY**

14.00.02 - Morphology

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

Bukhara – 2022

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2021.1.PhD/Tib 1621

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz)

Scientific supervisor

Teshayev Shukhrat Jumayevich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents

Rasulov Hamidulla Abdullaevich
Doctor of Medical Sciences

Akhmedova Sayyora Mukhamadovna
Doctor of Medical Sciences

The leading organization

Astrakhan state medical university
(Russian Federation)

Defense will take place on «26» september 2022 at 12 30 at the meeting of Scientific Council DSc.04.30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number №014). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «12» september 2022 year
(mailing report № 11 on «12» september 2022 year)



A.Sh. Inoyatov
Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.N. Achilova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy (PhD), docent

N.A. Nuraliyev
Chairman of the scientific seminar of the scientific council awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work To study changes in the morphometric state of the lymphoid nodules of the small intestine in conditions of polypharmacy.

The object of the scientific research is 250 white outbred male rats, 5 months of age.

The scientific novelty of the research work is as follows:

in white outbred rats, against the background of the use of various anti-inflammatory drugs, an increase in the number of intraepithelial lymphocytes and infiltration of villi was found;

it has been proven that anti-inflammatory drugs have an adverse effect on the number and size of single lymphoid nodules in the small intestine of white rats;

it has been proven that polypharmacy has a negative effect on the lymphoid formations of the small intestine, which are manifested by a decrease in the number of lymphoid nodules in aggregated plaques;

it has been proven that after using more than three types of drugs similar to the pharmacodynamic effects, a decrease in the coverage area of the small intestine, with single and aggregated lymphoid nodules, in contrast to the control group, is revealed, which indicates a decrease in the functional activity of the intestinal lymphoid tissue after exposure to polypharmacy;

Implementation of the research results.

Based on the obtained scientific results, the morphofunctional features of the lymphoid formations of the small intestine in white outbred rats with polypharmacy:

The methodological recommendations "Method for determining the structural changes of single lymphoid nodules of the small intestine with polypharmacy with anti-inflammatory drugs" were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №. 8 nr/787 dated 09.18.2021). These recommendations made it possible to identify structural changes in single lymphoid nodules of the small intestine with anti-inflammatory drugs polypharmacy;

Approved methodological recommendations "Methodology for determining morphological and morphometric changes in aggregated lymphoid nodules and follicles of the small intestine with polypharmacy" conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №. 8 nr/788 dated 09.18.2021) These methodological recommendations made it possible to identify morphological changes in the lymphoid structures of the small intestine with polypharmacy, systematically organize the procedure for treatment and prevention of adverse drug reactions;

The obtained scientific results on the study of morphological and functional characteristics and morphometric changes in lymphoid structures in polypharmacy have been introduced into the practice of the Bukhara regional medical association, the family polyclinic No. 1 of the city of Bukhara, and the Bukhara city medical association. (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 08-09/21258 dated 29.12.2021). The introduction of the obtained research data

allowed early diagnosis, to reveal a violation of the immune system, and in the prevention of the development of organopathology by morphological indicators (by the number of aggregated lymphoid nodules, the number of lymphoid nodules in them, the size of aggregated lymphoid nodules and the size of lymphoid nodules in them, the total area of lymphoid nodules and its percentage ratio to the total area of the mesenteric part of the small intestine), improving the quality of life, reducing the number of complications.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, practical recommendations, a list of references and applications. The dissertation is presented on 115 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Nasirova S.Z. Changes in morphometric parameters of the lymphoid tissue of the small intestine in the conditions of polypragmasia // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2021. - N11(10). - P.673-677. (14.00.00; №2)

2. Насирова С.З., Кличова Ф.К. Полипрагмазия нестероидными противовоспалительными препаратами как наиболее часто встречаемая проблема // Терапевтический вестник Узбекистана. - Тошкент, 2021. - N1. - С.158-162. (14.00.00; №7)

3. Nasirova S.Z., Norova N.K., Samadov A.T. Change in the morphological structure of the small intestinal of the polypragmasia // Тиббиётда янги кун. - Бухоро, 2021. - 2(34). - P. 49-54. (14.00.00; №22)

4. Насирова С.З., Тешаев Ш.Ж. Иммунная защита тонкой кишки и воздействующие на нее химические факторы // Терапевтический вестник Узбекистана. - Тошкент, 2021. - N1. - С.177-181. (14.00.00; №7)

5. Nasirova S.Z. Polypharmacy as an actual problem of pharmacotherapy // The American Journal of medical sciences and pharmaceutical research. - 2021. - volume 03. - P.1-5. (IF-5.3)

6. Насирова С.З., Тешаев Ш.Ж. Иммунная защита тонкой кишки и воздействующие на нее химические факторы // International journal of research in economics and social sciences. - Delhi. India, 2020. - Volume 10. - P.158-172. (IF-7.07)

7. Nasirova S.Z. Morphometric parameters of the lymphoid tissue of the small intestine when using anti-inflammatory drugs // Asian journal of pharmaceutical and biological research. - Delhi. India, 2022. - Volume 11. - P.328-332. (IF-7.)

8. Nasirova S.Z. Changes in the structural components of lymphoid tissue in the small intestine with the use of a large number of anti-inflammatory drugs // Asian journal of pharmaceutical and biological research. - Delhi. India, 2022. - Volume 11. - P.333-340. (IF-7.)

II бўлим (II часть; II part)

9. Nasirova S.Z., Samadov A.T. Changes in morphometric parameters of the small intestine in the conditions of polypragmasia // Тиббиётда янги кун. - Бухара, 2021. - 2(34/1). - P. 28-33.

10. Nasirova S.Z. Effect of anti-inflammatory medicines on the morphometric structure of the peyer's patches on the small intestine // Modern views and research. International scientific and practical Conference Egham. - England, 2021. - P.85-86.

11. Nasirova S.Z. Influence of polypharmacy with anti-inflammatory drugs on the morphometric structure of solitary lymphoid nodules in the small intestine // Engineering and technology. - Egypt, 2021. - P.115-116.

12. Nasirova S.Z. The effect of polypharmacy with anti-inflammatory drugs on morphometric parameters of lymphoid plaques in the small intestine // Theoretical and empirical scientific research: concept and trends, with proceedings of the III international scientific and practical conference. - Oxford, UK, 2021. - December 10. - P. 75-76.

13. Nasirova S.Z. Immune protection of the small intestinal and chemical factors affecting it // The pharmaceutical and chemical journal. - 2021. - 8(1). - P. 98-101.

14. Nasirova S.Z., Norova N.K., Samadov A.T. Change of morphometric parameters of the lymphoid tissue of the small intestine on polypharmacy with anti-inflammatory agents // Topical issues of new medicines development. - Xarciv, 2021. - 18-19 march. - P.309-310.

15. Насирова С.З., Мусаева Д.М. Изменение морфометрических параметров лимфоидной ткани тонкого кишечника на фоне полипрагмазии противовоспалительными средствами // Modern approach of experimental and preclinical pharmacology. - Xarciv, 2021. - 19 february. - P.144-145.

16. Насирова С.З., Норова Н.К. Изменение стенки тонкого кишечника в условиях полипрагмазии // Химия в современной формации от молекулы к лекарству. Фундаментальные и прикладные аспекты. - Оренбург, 2021. - 25 февраля. - P.48-49.

17. Nasirova S.Z., Musaeva D.M. Characteristics of changes morphometric structures of the lymphoid nodes in the small intestine at polypragmasy // “Актуальные вопросы фармакологии от разработки лекарств до их рационального применения”. - Бухара, 2021. - 6-7 мая. - С.103-104.

18. Nasirova S.Z. Polypharmacy as an actual problem of pharmacotherapy // World medicine journal. - Bukhara, 2021. - volume2(2). - P.615.

19. Насирова С.З., Мусаева Д.М., Жалилова Ф.С., Шарипова Э.Г., Норова Н.К. Полипрагмазия шароитида ингичка ичак морфометрик кўрсаткичларининг тавсифини ўрганиш учун дастур // Тошкент, 17.05.2021. - № DGU 11600.

20. Насирова С.З., Тешаев Ш.Ж. Способ определения структурных изменений одиночных лимфоидных узелков тонкой кишки при полипрагмазии противовоспалительными средствами // Методические рекомендации. - Бухара, 2021. – С.16.

21. Насирова С.З., Тешаев Ш.Ж. Методика определения морфологических и морфометрических изменений агрегированных лимфоидных узелков и фолликулов тонкой кишки при полипрагмазии // Методические рекомендации. - Бухара, 2021. – С.17.

