

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АЛЛАНАЗАРОВ АЛЛАНАЗАР ХУДАШКУРОВИЧ

ТАЖРИБАДА ГЕН-МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН
МАҲСУЛОТЛАРНИНГ ИММУН ТИЗИМИГА ТАЪСИРИ
ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШГА МАЖМУАВИЙ ЁНДОШИШ

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Бухоро – 2021

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

Алланазаров Алланазар Худашкурович

Тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотларнинг иммун тизимига таъсири хусусиятларини баҳолашга мажмуавий ёндошиш..... 3

Алланазаров Алланазар Худашкурович

Комплексный подход к оценке особенностей влияния генно-модифицированных продуктов на иммунную систему в эксперименте..... 22

Allanazarov Allanazar Khudashkurovich

Complex approach towards the evaluation of features of the gen-modified product effect on the immune system in studies 41

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ

Lists of published works..... 44

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМӢ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМӢ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АЛЛАНАЗАРОВ АЛЛАНАЗАР ХУДАШКУРОВИЧ

ТАЖРИБАДА ГЕН-МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН
МАҲСУЛОТЛАРНИНГ ИММУН ТИЗИМИГА ТАЪСИРИ
ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШГА МАЖМУАВИЙ ЁНДОШИШ

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Бухоро – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD/Tib1456. рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилган.

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


Илмий раҳбар	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар	Файзуллаева Нигора Яхъевна тиббиёт фанлари доктори, профессор Федоськова Татьяна Германовна тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)
Етакчи ташкилот	Андижон давлат тиббиёт институти

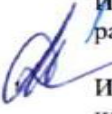
Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «7» октябрь кuni соат 12³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоний кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru.)


Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (048 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоний кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50)

Диссертация автореферати 2021 йил «17» сентябрь кuni таркатилди.
(2021 йил «17» сентябрь даги 18 рақамли реестр баённомаси).




А.Ш. Иноятов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор


Д.Н. Ачилова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)


Қ.Э. Шомуродов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёнинг кўплаб мамлакатлари озиқ-овқат маҳсулотларининг тиббий-биологик хавфсизлигини амалга ошириш ҳам ҳозирги кунда барча мамлакатлар орасидаги жиддий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Кўпчилик мутахассислар фикрича, озиқ-овқат танқислиги муаммосини ҳал этишнинг энг мақбул йўлларида бири бу ген-модификацияланган маҳсулотлар етиштириш ва улар миқдорини оширишдир. Ген-модификацияланган организмлар «...ўсимлик ёки ҳайвон организмлари бўлиб, улар генотиби организмга янги хусусиятларни бериш учун ген инженерияси ёрдамида табиий бўлмаган усулда ўзгартирилган, улар дунёдаги экин майдонларининг 13% ини ташкил қилади»¹. Аммо, бугунги кунда ушбу маҳсулотларнинг одам организмга таъсир даражаси охиригача ўрганилмаган, олинган натижаларда эса қарама қарши билдирилган фикрлар талайгина. Профилактик йўналишнинг устувор ривожланиши билан аҳолига ёрдам кўрсатишда овқатланиш маданияти бўйича доимий анъаналарни ўзгартириш зарурияти бирламчи аҳамиятга эгадир.

Жаҳон миқёсида ген инженерияси ёрдамида ўсимлик ва ҳайвон геномида ўзгаришлар қилиш, ген-модификацияланган организмларни етиштиришни кўпайтириш, уларни озиқ-овқат маҳсулотлари сифатида истеъмол қилишга даъват этиш тобора кенгайиб бормоқда. Шу билан бирга ушбу янги маҳсулотларнинг организм аъзо ва тўқималарига таъсир даражасини ўрганиш бўйича тажрибавий тадқиқотлар ҳам ўтказилмоқда. Уларнинг эмбриотоксик, гонадотоксик, канцероген таъсирлари, аъзолар морфологик структураси, қондаги гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларга, лаборатория ҳайвонларининг иккинчи ва учинчи авлодларига таъсирини ўрганиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда. Ушбу маҳсулотларнинг салбий таъсири борлиги ва умуман бундай таъсир йўқлиги тўғрисидаги қарама қарши маълумотлар келтирилган, одам организми иммун тизимига таъсири, унинг оқибатлари охиригача ўрганилмаган. Шу сабабли ушбу муаммо бўйича тажрибавий тадқиқотларни давом эттириш зарурати мавжуд.

Мамлакатимизда аҳолига юқори малакали тиббий ёрдам кўрсатиш, янги технологиялар асосида озиқ-овқат ресурсларинини кўпайтириш, озиқ-овқат маҳсулотлари тиббий-биологик хавфсизлигини таъминлаш ва баҳолаш бўйича катта ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш, соғломлаштириш, бирламчи бўгин тиббиёт муассасалари ҳамда тез тиббий ёрдамнинг моддий-техник базасини мустаҳкамлаш, оила, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш...»² вазифалари белгиланган. Тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизими асосий кўрсаткичларига таъсирини тажрибада қиёсий ўрганиш, бирламчи ва иккиламчи

¹Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2014

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ислоҳ қилиш Стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947 сон Фармони

профилактика усуллари мужассамлашган мажмуавий ташхислаш ва даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ген-модификацияланган организмлардан (ГМО) гербицид, зараркунанда, касалликлар, шўрланиш, юқори ва паст ҳароратлар таъсирига бардошлилик, ҳосилдорликнинг ошиши, атроф муҳитни органик ифлосланишлардан тозалаш муаммоларини ҳал қилиш мақсадида ўсимлик организмида аниқланган бирикмалар синтезини таъминлаш учун фойдаланилади (Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2014). Бугунги кунгача 140 хилдаги ўсимликлар гени модификация қилинган. ГМ-ўсимликларга хос белги - уларнинг зараркунанда, гербицидларга барқарорлигидир. ГМ таъсирида маҳсулот сифати - ранги, таркиби, сақлаш ва етилиш муддати ҳам ўзгартирилади. Органик ифлослантувчилардан атроф муҳитни тозалаш муаммолари, ўсимлик организмида айрим бирикмалар синтезини таъминлаш орқали ушбу ўсимликлардан фойдаланиш масалалари ҳал этилади (International Service for the Acquisition of AgriBiotech Application - ISAAA, 2014).

Ҳозирги вақтда соя, пахта, маккажўхори, рапс каби ГМ-экинлар кўп миқдорда экилиши билан ажралиб турибди. Бундан ташқари буғдой, шоли, қовоқ, картошка, помидор, қулупнай ҳам борган сари кўп экилмоқда. ISAAA (2014) маълумотларига кўра АҚШ да ГМ-экинлар экин майдонларининг 47%, Бразилияда 58%, Аргентинада 61% ида етиштирилади, Хитойда ГМ-ўсимликлар экин майдонларининг 4% ини ташкил қилади. Аниқланишича, 1996-2012 йилларда ГМ-экинлар етиштириш кўпайиши натижасида пестицидлардан фойдаланиш 10-12 мартага ошган, органик ва ўсимлик экинлари турли-туманлиги камайган, чанглатувчи ҳашаротлар камайган (Report of the Canadian Biotechnology Action Network (CBAN), 2015).

Иммунология соҳасида америкалик олимларнинг ГМО нинг озиқ-овқат маҳсулотларига киритилиши одамлар орасида қандли диабет ва семизликни келтириб чиқариши билан боғлиқ эканлиги тўғрисидаги тадқиқот 2012 йили Италияда мукофотга сазовор бўлган (Latham J., 2015). ГМО нинг сут эмизувчилар организмига салбий таъсири Пуштай А. (2005) тадқиқотларида

кўрсатиб берилган. Муаллиф аниқлашича, ГМ-картошка билан боқилган каламушларда интакт каламушларга нисбатан иммун тизими фаолияти пасайган, ички аъзолар (жигар, талоқ, қалқонсимон без) зарарланган, мия ҳажми кичрайган. Шунга ўхшаш натижаларни E. Van Driesschel et al., (2004) ҳам олган. Шунингдек, ГМ-картошка таъсири натижасида каламушлар тана вазни камайиши, анемия ва гепатоцитлар дистрофик ўзгаришлари ҳам аниқланган (Ермакова И.В., 2005).

ГМ-маҳсулот олиш учун фойдаланиладиган гулкарам мозаикаси вируси каламушлар хужайраларига зарарловчи таъсир кўрсатгани аниқланган. У тинч ҳолатда бўлган хавfli вирусларни кўзғатиши мумкин, деб ҳисоблайди муаллиф (Лобов В.П. ва ҳаммуал., 2010). Шу билан бирга ГМ-соя лаборатория ҳайвонларининг ички аъзоларида патологик ўзгаришлар чақирмаганилиги тўғрисида ҳам маълумотлар бор (Павловская Н.Е. ва ҳаммуал., 2018). Тиббий ва биологик илмий манбалар базасидаги (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 42 та манбада тажрибавий тадқиқотлар натижасида ГМ-маҳсулотларнинг йирик шохли ҳайвонлар, чўчқалар, уй паррандалари, балиқ, лаборатория ҳайвонларидан каламуш ва сичқонларда шу маҳсулотнинг сезиларли таъсири борлиги исботланмаган.

Мамлакатимизда илк бор ГМ-соянинг организмга таъсирини ўрганиш бўйича тажрибавий тадқиқотлар ҳам ўтказилган (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2017; Собирова Д.Р., 2018). Бунинг натижасида биринчи марта ГМ-соянинг оқ зотсиз каламушлар биринчи ва иккинчи авлодларига эмбриотоксик, мутаген, гонодотоксик таъсир кўрсатиши аниқланган; улар жигари ва талоғида морфологик ўзгаришлар бўлиши исботланган.

Барча олинган натижалар ГМ-маҳсулотларнинг хавfli одам ва атроф муҳит учун кўпайиб бораётганини кўрсатмоқда, аммо ўтказилган тадқиқотлар тарқоқ бўлиб, мажмуавий тадқиқотлар ўтказилмаган. Шу нуқтаи назардан, шу йўналишдаги тадқиқотларни ўтказиш бугунги кун талабларига жавоб беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2021 PhD 117) «Бухоро ҳудуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотнинг (соя мисолида) иммун тизимига таъсири хусусиятларини аниқлаш ва баҳолашга мажмуавий ёндошишдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизими асосий кўрсаткичларига таъсирини тажрибада қиёсий ўрганиш;

ген-модификацияланган соянинг лаборатория ҳайвонлари иммунокомпетент хужайраларига таъсир даражасини қиёсий баҳолаш;

тажрибада ген-модификацияланган соянинг суяк кўмиги гемопоестик хужайраларига цитогенетик таъсирини қиёсий ўрганиш ва баҳолаш;

ген-модификацияланган соянинг иммун тизимига таъсирини баҳолашга мажмуавий ёндошиш натижасида истиқболни белгиловчи мезонлар яратиш орқали ушбу маҳсулотнинг организмга таъсири хавфини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида вояга етган, эркак жинсига мансуб оқ зотсиз каламушларнинг 160-180 грамм оғирликдаги 90 таси олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба ҳайвонларининг (оқ зотсиз каламушлар) қони, қон зардоби, суяк кўмиги олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган мақсад ва вазифаларни бажариш учун тажрибавий, иммунологик, цитогенетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизим ҳужайралари микдорий ва нисбий кўрсаткичларига салбий таъсир этиши, бунинг оқибатида организм иммун тизимида иммунологик дисбаланс вужудга келиши аниқланган;

тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммунокомпетент ҳужайраларга таъсир даражаси ҳужайралараро қиёсий аниқланган;

ген-модификацияланган соянинг тажрибада суяк кўмиги ҳужайраларига таъсири даражаси митоз патологияси, хромосома абберрациялари пайдо бўлиши ҳамда митотик фаоллик пасайиши кўринишида ифодаланиши қиёсий тарзда исботланган;

ген-модификацияланган соя таъсирида тажриба ҳайвонлари иммун тизими кўрсаткичлари ўзгаришлари даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи тажрибавий иммунодефицит индекси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат бўлади:

ген-модификацияланган соя мисолида ушбу маҳсулотларнинг тажрибада иммунокомпетент ҳужайраларига салбий таъсири борлигининг аниқланиши уларнинг организм иммун тизими микдорий ҳамда нисбий кўрсаткичлари учун етарли даражадаги хавфга эгаллиги аниқланган;

ген-модификацияланган соянинг тажрибада организм иммун тизимига таъсири даражасини аниқлаш шу маҳсулотларнинг ушбу тизимга таъсир даражасини ўрганиш бўйича тажрибавий тадқиқотлар ўтказишнинг қадамба-қадам усули оптималлаштирилган;

ген-модификацияланган соянинг суяк кўмиги ҳужайраларига таъсирини аниқлаш баробарида ушбу цитогенетик усул ген-модификацияланган маҳсулотларнинг организмга таъсир хавфи даражасини баҳолаш учун истиқболли усул сифатида фойдаланилиши тавсия этилган;

тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизими кўрсаткичларига таъсири даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи ишлаб чиқилган мезон - тажрибавий иммунодефицит индекси самараси исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи тажрибавий, иммунологик, цитогенетик ва статистик усуллар қўлланилганлиги, етарли микдордаги экспериментал материалдан фойдаланилганлиги, олинган натижаларнинг назарий ҳамда амалий жиҳатдан тасдиқланганлиги, уларнинг маҳаллий ва шунга ўхшаш хорижий муаллифлар томонидан олинган маълумотлар бўйича қиёсланганда

ишончлилиги, келтирилган хулосаларнинг асосланганлиги, шунингдек ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизим ҳужайралари миқдорий ва нисбий кўрсаткичларига салбий таъсири борлиги аниқланганлиги, иммунологик дисбаланс кузатилганлиги, иммунокомпетент ҳужайраларга таъсир даражаси ҳужайралараро қиёсий аниқланганлиги, суяк кўмиги ҳужайраларига салбий таъсири даражаси митоз патологияси, хромосома абберрациялари пайдо бўлиши ҳамда митотик фаоллик пасайиши кўринишида қиёсий тарзда исботланганлиги, тажриба ҳайвонлари иммун тизими кўрсаткичларига таъсири даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи тажрибавий иммунодефицит индекси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ген-модификацияланган соя мисолида ушбу маҳсулотларнинг иммун тизими фаолияти учун етарли даражада хавфга эгалиги тажрибада аниқланганлиги, ушбу маҳсулотларнинг шу тизимга таъсир даражасини аниқлаш бўйича тажрибавий тадқиқот ўтказишнинг қадамба-қадам усули мукаммаллаштирилганлиги, цитогенетик усул ген-модификацияланган маҳсулотларнинг организмга таъсир хавфи даражасини баҳолаш учун истиқболли усул сифатида фойдаланилиши тавсия этилганлиги, ген-модификацияланган соянинг иммун тизими параметрларига таъсири даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи ишлаб чиқилган мезоннинг самараси исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизимига таъсири хусусиятларини аниқлаш ва баҳолаш бўйича олинган илмий натижаларга асосланиб:

ген-модификацияланган маҳсулотнинг (соя) суяк кўмиги ҳужайраларига таъсир даражасини аниқлаш услубини мувофиқлаштириш имконини берган «Ген-модификацияланган маҳсулот истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги ҳужайраларидаги цитогенетик ўзгаришларни ўрганиш ва баҳолаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-р/88-сон маълумотномаси).

ген-модификацияланган соянинг тажрибада организм иммунокомпетент ҳужайраларга таъсир даражасини аниқлаш ва баҳолаш имконини берган «Тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотларнинг иммун тизими кўрсаткичларига таъсирини қиёсий баҳолаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 июндаги 8н-р/463-сон маълумотномаси).

тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотнинг иммун тизимига таъсири хусусиятларини аниқлаш ва баҳолашга мажмуавий ёндошиш бўйича олинган илмий натижалар амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, Бухоро вилояти санитария-эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги бошқармасига, Хоразм вилояти санитария-эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги бошқармасига, Ҳазорасп тумани санитария-эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги бўлимига тадбиқ

этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 мартдаги 8н-д/109 - сонли маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 112 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг биринчи бобида **«Ген-модификацияланган маҳсулотларнинг организмга таъсирига замонавий қарашлар»** тўғрисидаги ватандош ва хорижий тадқиқотчилар илмий-тадқиқот ишлари якунлари батафсил таҳлил қилинган. Ушбу бобда ген-модификацион маҳсулотлар, шу жумладан соянинг дунё бўйича етиштирилиши кўрсаткичлари, унинг озиқ-овқат саноатида тутган ўрни, ушбу маҳсулотларнинг организмга таъсир даражасини турли лаборатория ҳайвонлари мисолида тажрибада ўрганилганлиги, организм аъзо ва тўқималаридаги морфологик ўзгаришлар, уларнинг эмбриотоксик, мутаган, гонадотоксик таъсири, тажриба ҳайвонлари агрессивлигини ошириши тўғрисидаги ахборотлар таҳлил қилинган ва баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **«Ген-модификацияланган соянинг иммуно-цитогенетик жиҳатларини ўрганиш бўйича тажрибавий тадқиқотлар материал ва усуллари»** тадқиқот материаллари ва усуллари ёритилган.

Маданий соя (*Glycine Mach*) Шарқий Осиё, шимолий Хитойдан келиб чиққан кўп йиллик ўсимлик бўлиб, Шарқий Осиё халқлари учун озиқ-овқат оқсиллари манбаи, XX аср бошларидан Америкада ҳам маданий экин сифатида пайдо бўлган. Қуруқ соя уруғлари ўртача 40% протеин ва 20% ёғни ўз ичига олади. Соя маҳсулотлари, буйрак касалликлари ва захарланишда даволаш учун самарали восита сифатида, доривор мақсадларда ишлатилган.

Полимераза-занжирли реакция (ПЗР) ёрдамида тадқиқот учун олинган соянинг ГМ-маҳсулот эканлиги аниқланган. Бунда 35S+FMV промоторининг

борлиги исбот сифатида тақдим этилган (Нуралиев Н.А., Собирова Д.Р., 2017). Таққослаш мақсадида мамлакатимизда етиштирилган ГМ-махсулот эмаслиги ПЗР ёрдамида исботланган соя унидан фойдаланилган.

ГМ-соянинг организмга таъсирини ўрганиш учун оқ зотсиз каламушларда тажирибавий тадқиқотлар ўтказилган. Вояга етган, эркак жинсига мансуб оқ зотсиз каламушларнинг оғирлиги 160-180 г ни ташкил этган, улар нисбий намлик (50-60%), ҳарорат (19-22⁰С) ва ёруғлик режимида (12 соат қоронғулик ва ёруғлик режимида) стандарт виварий шароитида пластик қафасларда (ҳар қафасда 5 тадан) сақланган. Тадқиқот давомида лаборатория ҳайвонлари билан ишлашда биологик хавфсизлик қоидалари ва этик тамойилларга риоя қилинган (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2016).

Барча лаборатория ҳайвонлари уч гуруҳга ажратилган:

назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонлари (n=30) стандарт умумий виварий рацион ва ичимлик суви - *ab libitum* (лотинча «ўз хоҳишига кўра») билан боқилган, улар рационига ГМ-ли ва ГМ-сиз соя кўшилмаган;

таққослаш гуруҳи ҳайвонларига (n=30) таркибида ГМ-сиз соя уни озуқа кўшимчаси ҳар бир лаборатория ҳайвонига 0,02-0,03 граммдан 30 сутка давомида рационга кўшилган;

асосий гуруҳ ҳайвонлари (n=30) таркибида ГМ-соя озуқа кўшимчаси ҳар бир лаборатория ҳайвонига 0,02-0,03 граммдан 30 сутка давомида рационга кўшилган.

Иммунокомпетент ҳужайралар иммунофлюоресценция тестида аниқланган. Бўялган ҳужайралар флюоресцент микроскоп ёрдамида текширилган, бу ҳолатда ҳужайралар аралаштирилган, эритма қоплагич ойна билан қопланган буюм ойначасига ўтказилган, препарат флюоресцент микроскопда (объектив x90) иммерсион ёғ остида кўрилган. 200 та лимфоцитлар саналганда люминесценция бўлган ҳужайралардан манфий назорат препаратда кузатилган люминесцент ҳужайраларни айириш йўли билан аниқланган. Худди шундай тарзда тайёрланган препаратлар ҳам салбий назорат сифатида ишлатилган. Манфий назорат сифатида моноклонал антителолар ўрнига ҳужайралар Хенкс эритмаси ёки сичқон Ig билан ишлов берилган.

Лейкоцитлар миқдори микроскоп билан Горяев камерасида саналган.

Нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги (НФФ) улар микроорганизмларни ютиш хусусиятига қараб аниқланган. Буни аниқлаш учун 0,05 мл қонга шу миқдорда *Staphylococcus aureus* нинг қиздириш йўли билан ўлдирилган бир кунлик культураси суюлтирилмаси кўшилган. Аралашма термостатда (37⁰С) 30 минутда қолдирилган, шу давр мобайнида ресуспензия қилинган, суртма тайёрлаб микроскоп остида кўрилган. Фагоцитловчи нейтрофил деб, бир ва ундан ортиқ *Staphylococcus aureus* ни ютган нейтрофиллар ҳисобланган.

Цитогенетик тадқиқотлар учун лаборатория ҳайвонлари найсимон суякларидан суяк кўмиги олинган. Тадқиқотларни ўтказишда ўсиш муҳитлари ва препаратлари билан ишлашда барча операциялар стерил шароитда ламинар боксда амалга оширилган. Оқ зотсиз каламушлар суяк кўмиги ҳужайраларида цитогенетик ўзгаришлар бевосита усул ёрдамида ўрганилган. Турли босқичлар ёрдамида олинган чўкма буюм ойначасига суртилган ва Гимза бўёқлари билан бўялган. Метафазалар «Leica»

(Германия) микроскопида 200 марта катталаштиришда, метафаза пластинкалари 1000 марта катталаштиришда ўрганилган, ҳар бир намунада метафаза пластинкалари бўлган 15 дан 25 гача ҳужайралар таҳлил қилинган. Препаратларда бўлинадиган ҳужайралар сони микроскоп остида ҳисобланган ва митотик индекс формуласи ёрдамида ҳисоблаб чиқилган.

Барча натижалар анъанавий вариацион статистика усуллари ёрдамида ишланган. Бунинг учун ўртача арифметик катталиқ (M), ўртача арифметик хато (m), нисбий кўрсаткичлар (%) ҳисобланган. Фарқлар аҳамияти Фишер-Стьюдент мезони бўйича (P) аниқланган. Статистик ишлаш «Pentium IV» процессори асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Тадқиқотларни ташкил қилиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига амал қилинган.

Диссертациянинг учинчи боби «Тажрибада ген-модификацияланган соянинг иммун тизими кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш ва қиёсий баҳолаш» натижалари таҳлиliga бағишланган. Бунда тажрибавий тадқиқотлар асосида лаборатория ҳайвонлари иммун тизим асосий кўрсаткичларига ГМ-соя таъсири қиёсий ўрганилган ва баҳоланган.

Олинган натижаларни қиёсий таҳлил қилиш қулай бўлиши учун аввало ГМ- ва ГМ-сиз соя билан боқилмаган, интакт оқ зотсиз каламушлар (назорат гуруҳи) иммун тизими асосий иммунокомпетент ҳужайралари микдорий кўрсаткичларига таъриф берилган (1-жадвал).

Тажрибага жалб қилинган интакт оқ зотсиз каламушлар иммун тизими ҳужайраларининг нисбий ва мутлоқ микдорларини меъёр кўрсаткичлари сифатида қабул қилиш ва ГМ-маҳсулот истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари маълумотлари билан солиштириб, таҳлил қилиш ҳамда ГМ-маҳсулотнинг тажриба ҳайвонлари иммун тизимига таъсирини қиёсий ўрганиш бўйича хулосалар қилиш имконини берган.

1-жадвал

Назорат гуруҳидаги (интакт) оқ зотсиз каламушлар иммун тизими асосий параметрлари кўрсаткичлари, n=30

Кўрсаткичлар	Олинган натижалар	
	% да	1 мкл қонда
Лейкоцитлар, 10 ⁹ /л	6620±52	
Лимфоцитлар	55,6±0,9	3681±60
СД3+-ҳужайралар	46,8±0,7	1723±26
СД4+-ҳужайралар	45,2±0,8	1663±29
СД8+-ҳужайралар	5,2±0,3	191±11
ИРИ (СД4+/СД8+), бирлик	8,7±0,2	8,7±0,2
СД20+-ҳужайралар	15,8±0,8	582±29
СД16+-ҳужайралар	13,6±1,0	501±37
СД95+-ҳужайралар	25,2±1,1	928±40
НФФ, %	51,4±1,7	

Тадқиқотнинг кейинги босқичида назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонлари иммун тизими кўрсаткичлари ва ГМ-соя истеъмол қилган тажриба ҳайвонлари параметрлари солиштирилган ва таҳлил қилинган.

ГМ-соя истеъмол қилган (асосий гуруҳ) ва қилмаган (назорат гуруҳи) лаборатория ҳайвонлари иммун тизим параметрлари миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўрганилган 9 та параметрнинг 7 тасида (77,8%) ишонарли ўзгаришлар аниқланган, улар турли йўналишларда бўлиб, иммун тизимга таъсир даржасини белгилаб берган. Асосан Т-лимфоцитлар тизимида ишонарли ўзгаришлар кузатилиб, В-лимфоцитлар миқдорий кўрсаткичларида ўзгаришлар кузатилмаган. Табиий киллерлар (CD16+-хужайралар) ва хужайраларнинг апоптозга тайёрлиги маркёрларини тутувчи лимфоцитлар (CD95+-хужайралар) миқдорлари ҳам ишонарли пасайган. Бу олинган кўрсаткичларга қараб иккиламчи иммунодефицит ривожланганлиги тўғрисида фикр юритиб бўлмаса ҳам, иммун тизимида зўриқиш борлиги яққол кўриниб турибди.

Ўрганилган асосий ва назорат гуруҳлари тажриба ҳайвонлари иммун тизими нисбий кўрсаткичлари таҳлил қилинганда мутлоқ сонлар ўзгаришларига ўхшашлик намоён бўлган. Рақамлар ўзгаришлари тенденцияси ва гуруҳлар орасидаги тафовутлар миқдорий ўзгаришлар параметрларига мос бўлган (2-жадвал).

Лаборатория ҳайвонларида визуал патологик ҳолат белгилари намоён бўлмаган бўлса ҳам, иммун тизимидаги ўзига хос ўзгаришлар патология олди ҳолати вужудга келганини кўрсатмоқда. Т-лимфоцитлар тизимидаги бундай ўзгаришларни тажрибада ГМ-маҳсулотнинг организмга тиббий-биологик хавфи таъсирини баҳолаш учун баҳоловчи мезон сифатида тавсия этилган.

Иммунокомпетент хужайралар функционал ҳолатини баҳолаш имконини берадиган нисбий кўрсаткичлар ўзгариш тенденцияси шу хужайралар миқдорий кўрсаткичлари ўзгаришлари билан амалий жиҳатдан бир хил бўлган. CD3+-, CD4+-, CD16+-, CD95+-хужайралар дефицити ва CD8+-хужайраларнинг нисбатан ошиши иммун тизим кўрсаткичларида дисбаланс борлигини кўрсатган. Бу ҳолатни ИРИ ва НФФ нинг ишонарли пасайиши ҳам тасдиқлаган. CD20+-хужайраларнинг кузатув даври мобайнида қиёсланадиган гуруҳлар орасида ўзгаришсиз қолиши ушбу жараённинг уларга таъсири йўқлигидан далолатдир.

2-жадвал

ГМ-соя истеъмол қилган ва қилмаган оқ зотсиз каламушлар иммун тизими параметрларининг солиштирма нисбий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, %	Асосий гуруҳ, %
Лимфоцитлар	55,6±0,9	51,2±1,1* ↓
CD3+-хужайралар	46,8±0,7	41,1±1,0* ↓
CD4+-хужайралар	45,2±0,8	40,4±1,1* ↓
CD8+-хужайралар	5,2±0,3	8,8±0,7* ↑
ИРИ, (CD4+/CD8+), бирлик	8,7±0,2	4,6±0,1* ↓
CD20+-хужайралар	15,8±0,8	17,1±1,3 ↔
CD16+-хужайралар	13,6±1,0	9,2±1,4* ↓
CD95+-хужайралар	25,2±1,1	14,5±1,3* ↓
НФФ	51,4±1,7	36,2±1,9* ↓

Эслатма: * - назорат ва асосий гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги ишонарли фарқ; ↑, ↓, - ўзгаришлар йўналишлари; ↔ - ишонарли фарқ йўқ.

Таққослаш гуруҳи натижалари шуни кўрсатганки, ўрганилган 9 та кўрсаткичдан фақат 2 тасида (22,2%) ишонарли фарқлар аниқланган. ГМ-сиз соя истеъмол қилган (таққослаш гуруҳи) ва қилмаган (назорат гуруҳи) оқ зотсиз каламушлар иммун тизими микдорий кўрсаткичларини (1 мкл қонда) қиёсий ўрганиш шуни кўрсатдики, овқат рационига ГМ-сиз соя қўшилиши иммун тизимида амалий жиҳатдан назорат гуруҳидан фарқ қилувчи ўзгаришларни кўрсатмаган. Кузатув даврида иммун тизимининг асосий кўрсаткичлари микдорий параметрлари ишонарли ўзгармаган ушбу тизимда зўриқиш йўқлигидан, организмда бўлса патология олди ва патологик ҳолатларлар кузатилмаётганининг бир белгиси бўлиб ҳисобланади.

Худди шундай таҳлил иммун тизими кўрсаткичларининг нисбий параметрлари билан ҳам ўтказилган. Натижалар 3-жадвалда келтирилган.

Солиштирилаётган кўрсаткичлар бўйича фақатгина НФФ да сезиларли ўзгаришлар аниқланган. Маълум бўлишича, таққослаш гуруҳининг баъзи индивидуал кўрсаткичлари юқори бўлгани учун ўртача параметр назорат гуруҳи ўртача кўрсаткичларидан юқори бўлган. Бу лаборатория ҳайвонларида патологик ҳолат борлигини билдирувчи, визуал намоён бўлувчи клиник кўринишлар билан тасдиқланмаган, НФФ нисбатан ошиши патологияга боғлиқ бўлмаган носпецифик ҳолат сифатида баҳоланган.

Барча тажриба гуруҳлари бўйича олинган натижалар бир бири билан солиштирилиб, келтирилган рақамларга таъриф берилгач, гуруҳлар бўйича баён этилган маълумотларни қиёсий таҳлил этиш зарурати туғилган.

3-жадвал

ГМ-сиз соя истеъмол қилган ва қилмаган оқ зотсиз каламушлар иммун тизими қиёсий кўрсаткичлари, %

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=30	Таққослаш гуруҳи, n=30
Лимфоцитлар	55,6±0,9	54,2±1,2 ↔
СД3+-хужайралар	46,8±0,7	45,1±1,0 ↔
СД4+-хужайралар	45,2±0,8	44,4±1,0 ↔
СД8+-хужайралар	5,2±0,3	5,8±0,5 ↔
ИРИ, (СД4+/СД8+), бирлик	8,7±0,2	7,7±0,1* ↓
СД20+-хужайралар	15,8±0,8	15,9±1,1 ↔
СД16+-хужайралар	13,6±1,0	12,4±1,3 ↔
СД95+-хужайралар	25,2±1,1	23,9±1,3 ↔
НФФ	51,4±1,7	46,8±1,7* ↓

Эслатма: * - назорат ва асосий гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги ишонарли фарқ; ↑, ↓, - ўзгаришлар йўналишлари; ↔ - ишонарли фарқ йўқ.

Гуруҳлар орасидаги фарқ рақамларни бир бирига нисбатан қиёслаб ўрганганда аниқ кўринган, шунингдек кўрсаткичлардаги ўзгаришлар ҳолатига, иммунодефицит чуқурлилик даражасига баҳо бериш мумкин.

Иммунокомпетент хужайраларнинг функционал фаолиятига улар нисбий параметрлари орқали баҳо бериш қулай бўлганлиги сабабли нисбий кўрсаткичлар солиштирама ўрганилган (4-жадвал).

Нисбий кўрсаткичлар бир бирига нисбати қуйидагича кўриниш олган: лимфоцитлар - 1,0 : 0,97 : 0,92; СД3+-хужайралар - 1,0 : 0,96 : 0,88; СД4+-

хужайралар - 1,0 : 0,98 : 0,89; СД8+-хужайралар - 1,0 : 1,12 : 1,69; СД20+-хужайралар - 1,0 : 1,01 : 1,08; СД16+-хужайралар - 1,0 : 0,91 : 0,68; СД95+-хужайралар - 1,0 : 0,95 : 0,58; НФФ - 1,0 : 0,91 : 0,70.

4-жадвал

ГМ-ли ва ГМ-сиз соя истеъмол қилган ва қилмаган оқ зотсиз каламушлар иммун тизим параметрлари нисбий (%) кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Тажриба гуруҳлари		
	назорат, n=30	таққослаш, n=30	асосий, n=30
Лимфоцитлар	55,6±0,9	54,2±1,2 ↔	51,2±1,1* ↓
СД3+-хужайралар	46,8±0,7	45,1±1,0 ↔	41,1±1,0* ↓
СД4+-хужайралар	45,2±0,8	44,4±1,0 ↔	40,4±1,1* ↓
СД8+-хужайралар	5,2±0,3	5,8±0,5 ↔	8,8±0,7* ↑
ИРИ, (СД4+/СД8+), бирлик	8,7±0,2	7,7±0,1* ↓	4,6±0,1* ↓
СД20+- хужайралар	15,8±0,8	15,9±1,1 ↔	17,1±1,3* ↑
СД16+- хужайралар	13,6±1,0	12,4±1,3 ↔	9,2±1,4* ↓
СД95+- хужайралар	25,2±1,1	23,9±1,3 ↔	14,5±1,3* ↓
НФФ	51,4±1,7	46,8±1,7* ↓	36,2±1,9* ↓

Эслатма: * - назорат ва асосий гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги ишонарли фарқ; ↑, ↓, - ўзгаришлар йўналишлари; ↔ - ишонарли фарқ йўқ.

Тажрибада иммунодефицит чуқурлилик даражасини баҳолаш усули ёрдамида ГМ-соя таъсири яққол кузатилган иммунокомпетент хужайралар - «нишон хужайралар» қуйидагилар эканлиги аниқланган: СД3+-, СД8+-, СД16+-, СД95+-хужайралар ва НФФ.

Тажрибавий тадқиқотлар натижасида ГМ-маҳсулотнинг иммун тизим фаолияти, иммунокомпетент хужайралар микдорий ва сифатий кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш учун иммунологик параметрлардан СД3+-, СД8+-, СД16+-, СД95+-хужайралар ва НФФ нисбий кўрсаткичларини аниқлаш етарли, деб ҳисобланган. Ушбу параметрлардаги ўзгаришлар иммун тизимидаги дефицитни кўрсатиб берувчи иммунологик дисбаланс ва иммунодефицит чуқурлилик даражасини аниқлаш ва баҳолаш имконини бериши исботланди.

Имунодефицит чуқурлилик даражасини аниқлаш ҳамда баҳолаш усулларида яна бири Нуралиев Н.А. (2001) томонидан тавсия этилган иммунодефицит индекси (ИДИ) ҳисобланади. ИДИ нинг пасайиши иммун тизим фаолиятининг пасайганидан далолатдир (ИНДР 9800249/DF сонли ихтиро, 20.04.1999 йил, 1439-рақамли гувоҳнома).

Аммо, тажрибавий тадқиқотларда ушбу индексни тўғридан тўғри қўллашнинг имкони бўлмаганлиги сабабли унинг модификация қилинган варианты тавсия этилган. Унда тўғриловчи коэффициент интакт оқ зотсиз каламушлар конидаги Т-лимфоцитлар ва НФФ нисбий микдорлари (%) ўртача кўрсаткичларидан фойдаланилган, бу рақам 50 ни ташкил этган ва тавсия этилаётган формула қуйидаги кўринишни олган:

$$\text{ТИДИ (тажрибавий иммунодефицит индекси)} = \text{T} + \text{Ф} / 50$$

Меъёрда ТИДИ 2 га тенглигича қолган.

Таққосланаётган гуруҳларнинг ТИДИ си аниқланган:

ТИДИ = $46,8 + 51,4 / 50 = 1,96$ (назорат гуруҳи);

ТИДИ = $45,1 + 46,8 / 50 = 1,84$ (таққослаш гуруҳи);

ТИДИ = $41,1 + 36,2 / 50 = 1,55$ (асосий гуруҳ).

Олинган натижалардан гуруҳлар орасидаги тафовут яққол кўриниб турибди, бундай ҳолат ривожланган иммунодефицит чуқурлилик даражасини баҳолаш имконини берган.

Шундай қилиб, ГМ-маҳсулотларнинг организм иммун тизими фаолияти ҳамда иммунокомпетент хужайралар миқдорий кўрсаткичларига таъсирини тажрибада баҳолаш учун ТИДИ тавсия этилган. Бу индекс иммунодефицит чуқурлилик даражасини баҳолаш имконини берган. Меъёрда ТИДИ 2 га тенг, ундан камайиш эса иммунодефицит ривожланганлигини ва унинг чуқурлилик даражасини ифодалаган.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Тажрибада ген-модификацияланган соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмигидан олинган хужайралар цитогенетик ўзгаришларини ўрганиш ва баҳолаш» га бағишланган. Ушбу бобнинг мақсади ГМ-сояни истеъмол қилган ва истеъмол қилмаган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайраларида цитогенетик ўзгаришларни таққослаш аспектида ўрганиш ва баҳолаш бўлган.

Таҳлил қилиш учун митоз аппарати элементлари аниқланган кизил суяк кўмиги хужайралари ишлатилган. Прометафаза охирида хромосомалар ипининг экваториал текислигида бўлинишнинг иккала кутбидан тахминан бир хил масофада жойлашган бўлиб, метафаза пластинкасини ҳосил қилади.

Метафаза пластинкалари хромосомалар бўлиниш ўқиға перпендикуляр бўлган текисликда тўпланиши (экваториал текислик), бу ерда хромосомалар экваториал равишда митоз метафазасида жойлашган (соматик хужайралар бўлинишининг иккинчи босқичи). Одатда, каламушларда хромосомалар сони 42 га тенг (диплоид тўплами).

Таҳлиллар асосий гуруҳдаги суяк кўмиги хужайраларида митоз фаоллиги пастлиги, фақат 30% лаборатория ҳайвонларида суяк кўмиги намуналарида метафаза пластинкалари аниқланган (5-жадвал).

5-жадвал

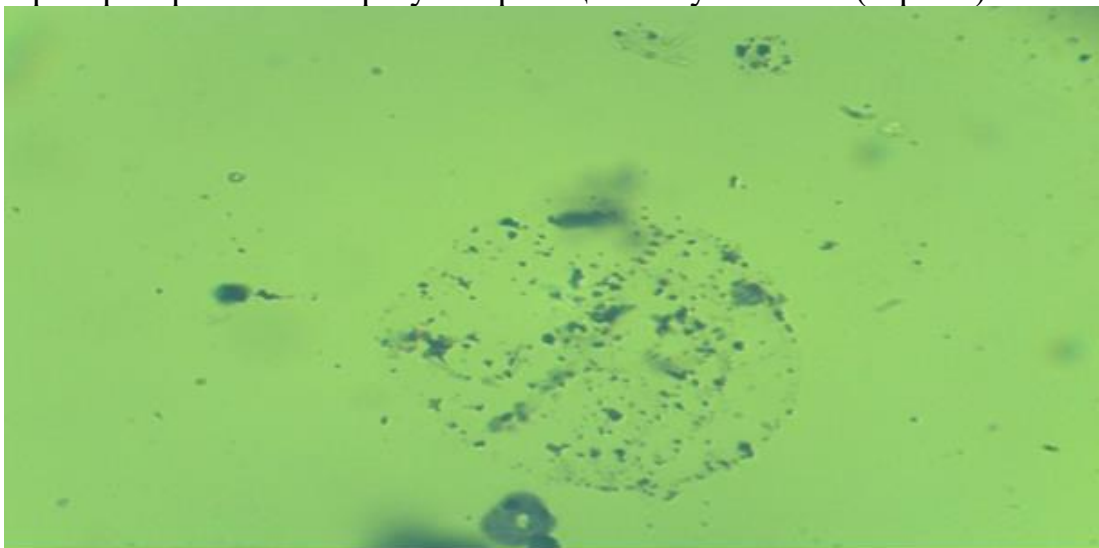
ГМ-соя истеъмол қилган ва қилмаган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайраларидаги цитогенетик ўзгаришлар кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Аберрациялар турлари		
	Полиплоидия	Анеуплоидия	Митоз патологияси
Асосий	5,35±2,6%	5,35±2,6%	Хромосомалар сочилиши, Хромосомалар пульверизацияси, Профазада кечиктирилган митоз
Таққослаш	Мавжуд эмас	Мавжуд эмас	Хромосомалар пульверизацияси, К-митоз
Назорат	Мавжуд эмас	Мавжуд эмас	Мавжуд эмас

Асосий гуруҳ лаборатория ҳайвонларида таҳлил қилинган барча метафазалардан (жами 75) 10,7% таркибида полиплоидия - полиплоид

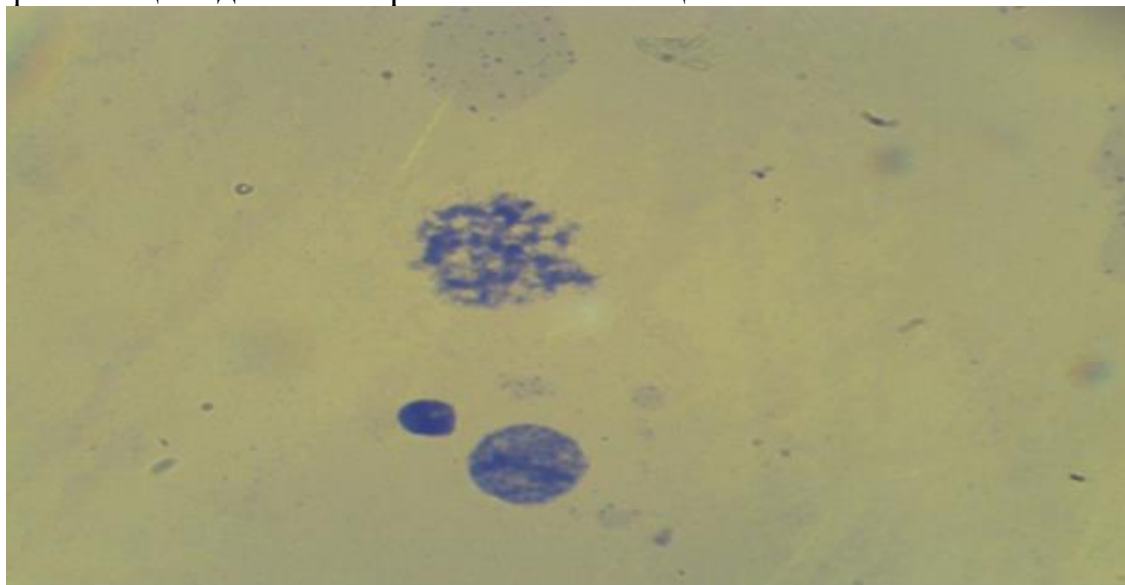
хужайралар борлиги аниқланган (хужайрада гаплоид тўпламининг бир нечта 5,35% дан ортиқ хромосомалар тўплами мавжуд). Бундан ташқари, анеуплоидия - анеуплоид хужайралар (хромосомалар сони гаплоид тўплами кам ёки кўпроғини ўз ичига олган хужайралар - 5,35%) кариотиплар аниқланган. Метафаза пластинкаларининг 89,3% ида оддий (42 хромосома) кариотип борлиги аниқланган. Шунингддек, асосий гуруҳдаги лаборатория ҳайвонларида митознинг қуйидаги патологиялари топилган: хромосома сочилиши, хромосома пульверизацияси ва митоз профазанинг кечикиши.

Асосий гуруҳда оқ зотсиз каламушларнинг қолган (70%) суяк кўмиги намуналарида метафаз пластинкалари бўлмаган, аммо бласт хужайралар (митоздан олдинги босқичдаги хужайралар) ва митотик патологияга эга хужайралар - хромосомалар пульверизацияси кузатилган (1-расм).



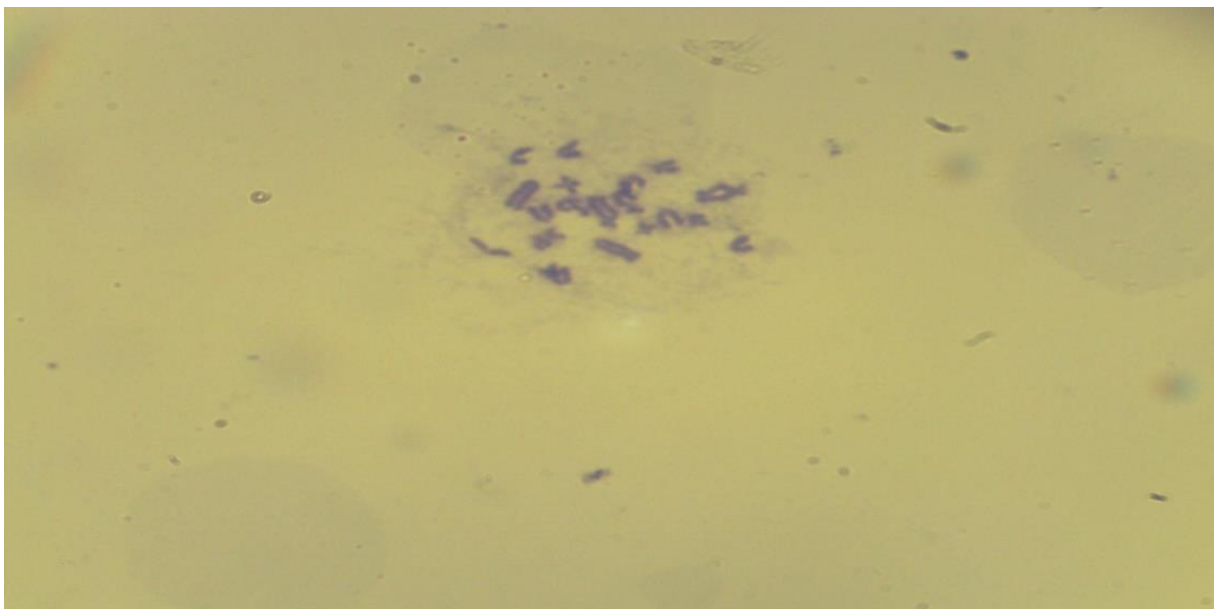
1-расм. ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайралари (хромосомалар пульверизацияси)

Бундан ташқари, тадқиқотлар давомида митознинг бошқа патологиялари бўлган хужайралар ҳам топилган - хромосомалар спирализацияси ва деспирализацияси бузилган (2-расм), хромосомалар эрта спирализацияси, профаза босқичида кечиктирилган митоз аниқланган.



2-расм. ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайралари (хромосомалар спирализацияси бузилиши ва деспирализацияси).

Шу гуруҳ лаборатория ҳайвонларида қизил суяк кўмигини ўрганиш натижасида хромосома анеуплоидияси ҳам аниқланган (3-расм).



3-расм. ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги ҳужайралари (хромосомалар анеуплоидияси).

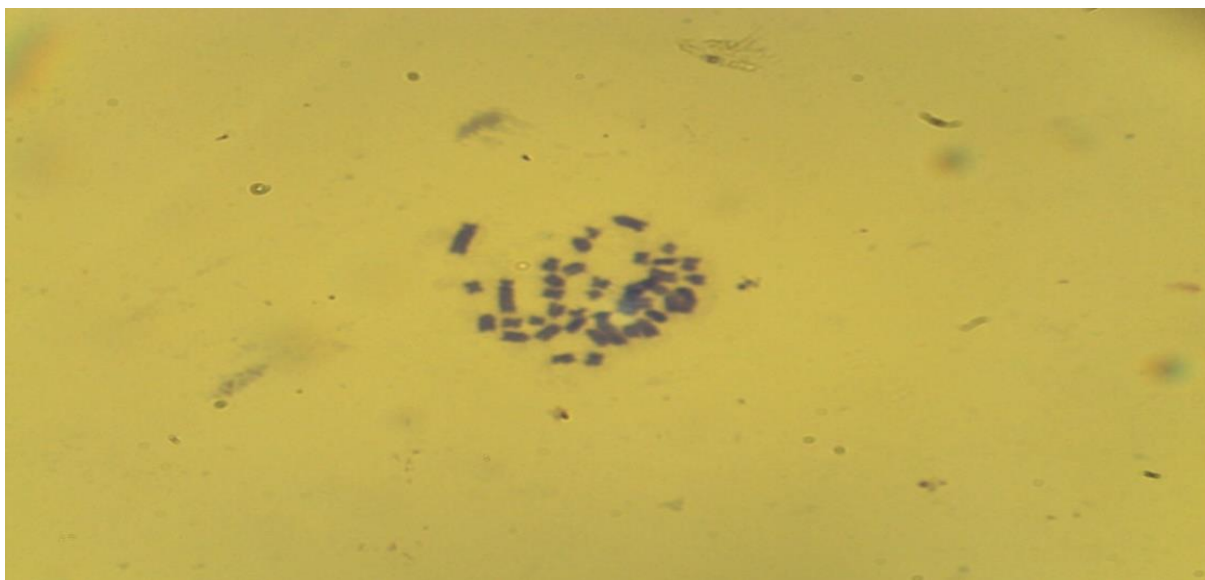
Тадқиқотлар натижасида исбот қилинишича, ГМ-соя қизил суяк кўмиги каби юқори пролиферацияга эга тўқималар ҳужайраларида цитогенетик ўзгаришларга олиб келган. Цитотоксик таъсир натижасида қизил суяк кўмиги ҳужайраларининг қисман ингибицияси кузатилган, бу эса ўз навбатида цитопенияга олиб келиши мумкин.

ГМ-сиз соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушлар (таққослаш гуруҳи) қизил суяк кўмигининг метафаза пластинкаларида полиплоид (полиплоидия) ва анеуплоид (анеуплоидия) кариотиплари топилмаган. Барча (жами 75) таҳлил қилинган метафазаларда кариотип ўзгармаган, оғиш кузатилмаган. Ҳужайралар геномик анормалликларни ўз ичига олмаган, барча метафазалар нормал кариотипга эга бўлган (42 хромосома).

Бирок, таққослаш гуруҳида 1 та ҳолатда митоз патологияли ҳужайралар (хромосомалар пульверизацияси, К-митоз) топилган. Бу факт оқ зотсиз каламушларнинг ўзлари учун нотаниш бўлган сояни овқат сифатида истеъмол қилганликлари билан изоҳланган. Аммо умуман олганда цитогенетик ўзгаришлар кузатилмаган ва оддий кариотип топилган.

Назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонларида қизил суяк кўмиги барча намуналари ҳужайраларида фақат нормал кариотипли метафаза пластинкалари аниқланган (4-расм).

Шундай қилиб, лаборатория ҳайвонлари қизил суяк кўмигидаги цитогенетик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ГМ-соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушларда (асосий гуруҳ) турли митотик патологиялар аниқланган – хромосомалар сочилиши, хромосомалар пульверизацияси ва профазада кечиктирилган митоз. ГМ-соя истеъмол қилмаган лаборатория ҳайвонларида (таққослаш ва назорат гуруҳлари) бундай цитогенетик ўзгаришлар кузатилмаган, оддий кариотип топилган.



4-расм. ГМ-сиз соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайралари (оддий кариотип)

Олинган натижалар шуни кўрсатганки, назорат гуруҳидаги оқ зотсиз каламушлар суяк кўмиги хужайраларининг митотик фаоллиги, яъни митотик индекс (МИ) бошқа тажриба гуруҳларига қараганда юқори бўлган – мос равишда МИ - 9% га қарши асосий гуруҳда МИ - 3% ва таққослаш гуруҳида МИ - 5% (6-жадвал).

6-жадвал

Лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайраларининг митотик фаоллиги солиштирма кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Микдор	
	Ажратувчи/хужайралар	МИ, %
Асосий гуруҳ	30/1000	3
Таққослаш гуруҳи	50/1000	5
Назорат гуруҳи	90/1000	9

Шундай қилиб, ГМ-соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушларда митотик фаоллик пасайиши аниқланган, бу МИ пасайиши билан ифодаланган.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари суяк кўмиги хужайраларидаги цитогенетик ўзгаришлар экспериментал тадқиқотларда лаборатория ҳайвонларининг қизил суяк кўмиги хужайраларида цитогенетик ўзгаришларни ўрганиш ва баҳолаш усули самарадорлигини ошириш учун берилган тавсиялардан фойдаланиш имконини берган.

ХУЛОСАЛАР

1. ГМ-соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушлар иммун тизими иммунокомпетент хужайралари функционал ҳолатини баҳолаш имконини берадиган нисбий кўрсаткичлар ўзгариш тенденцияси микдорий ўзгаришлар

билан бир хил бўлди. СД3+-, СД4+-, СД16+-, СД95+-хужайралар дефицити ва СД8+-хужайралар нисбатан ошиши иммун тизим кўрсаткичларида дисбаланс борлигини кўрсатди. Бу ҳолатни ИРИ ва НФФ ишонарли равишда пасайиши ҳам тасдиқлади. СД20+-хужайраларнинг кузатув даври мобайнида ўзгаришсиз қолиши шу жараённинг уларга таъсири йўқлигидан далолатдир.

2. ГМ-сиз соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушлар иммун тизими миқдорий кўрсаткичларида назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонлари иммун тизими хужайралари миқдорий ва нисбий параметрларидан тафовутланувчи ўзгаришлар кузатилмади. Бу ҳолат ушбу тизимда зўриқиш йўқлигидан, организмда патология олди ва патологик ҳолатлар кузатилмаётганининг бир белгиси бўлиб ҳисобланади. НФФ нисбатан ошиши патологияга боғлиқ бўлмаган носпецифик ҳолат сифатида баҳоланди.

3. ГМ-соя истеъмол қилган оқ зотсиз каламушлар гуруҳида цитопенияга олиб келиши мумкин бўлган хужайралар кўпайишини қисман ингибациялашда ифодаланган қизил суяк кўмиги хужайраларида цитогенетик ўзгаришлар топилган - полиплоидия (5,35%) ва анеуплоидия (5,35%). Митотик патология сифатида хромосомалар сочилиши, пульверизацияси, спирализацияси бузилиши ва деспирализация, эрта спирализация, порофаза босқичида кечиктирилган митозга эга хужайралар аниқланди. Таққослаш ва назорат гуруҳларида барча метафазаларда нормал кариотип бўлди. Назорат гуруҳидаги суяк кўмиги хужайраларининг митотик фаоллиги (МИ - 9%) тажриба гуруҳларига қараганда юқори - асосий гуруҳда - 3% ва таққослаш гуруҳида - 5 %.

4. Тажрибада иммунодефицит чуқурлилик даражасини баҳолаш усули ёрдамида ГМ-соя таъсири яққол кузатилган «нишон хужайралар» - иммунокомпетент хужайралар аниқланди: СД3+-, СД8+-, СД16+-, СД95+-хужайралар ва НФФ. Ушбу параметрлардаги ўзгаришлар иммун тизимидаги дефицитни кўрсатиб берувчи иммунологик дисбаланс, иммунодефицит чуқурлилик даражасини аниқлаш ва баҳолаш имконини бериши исботланди. ГМ-сояннинг тажрибада организм иммун тизими фаолиятига таъсирини баҳолаш учун тажрибавий иммунодефицит индекси тавсия этилди. Бу индекс иммунодефицит чуқурлилик даражасини баҳолаш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АЛЛАНАЗАРОВ АЛЛАНАЗАР ХУДАШКУРОВИЧ

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ
ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ НА ИММУННУЮ
СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Бухара – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.3.PhD/Tib1456

Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).


Научный руководитель	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Файзуллаева Нигора Яхъевна доктор медицинских наук, профессор Федоськова Татьяна Германовна доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)
Ведущая организация	Андижанский государственный медицинский институт


Защита диссертации состоится « 7 » Октябрь 2021 года в 12 ³⁰ часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, проспект А.Навои, дом-1. Тел/факс.: (+99865) 223-00-50, тел: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарском государственном медицинском институте (Зарегистрированный номером №046). Адрес: 200118, г. Бухара, проспект А.Навои. Тел/Факс: (+99865) 223-00-50, тел (+99865) 223-17-53)

Автореферат диссертации разослан « 17 » Сентябрь 2021 года
(Реестр протокола рассылки № 18 от « 17 » Сентябрь 2021 года)




А.Ш.Иноят
председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор


Д.Н.Ачилова
ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
философии (PhD) по медицинским наукам


К.Э.Шомуродов
заместитель председателя Научного
семинара при Научном совете по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук (DSc)

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день, осуществление медико-биологической безопасности пищевых продуктов среди стран планеты остается одной из самых важных проблем. По мнению многих экспертов, один из оптимальных способов решения проблем дефицита продовольственных продуктов, это выращивание и увеличение количеств генетически модифицированных продуктов. Генетически модифицированные организмы это «... растительные или животные организмы, генотип которых был изменен неестественным способом с помощью генной инженерии, для внесения новых свойств организму, которые составляют 13% всех орошаемых земель в мире»¹. Однако, на сегодняшний день степень влияния этих продуктов на организм человека до конца не изучена, а полученные результаты довольно противоречивы друг к другу. В перспективном развитии профилактического направления для помощи населению первоочередное значение имеет изменение постоянных традиций в культуре питания.

Во всем мире все более распространяются призывы к поддержанию внесения изменений в геномы растений и животных с помощью генной инженерии, увеличение выращивание генетически модифицированных организмов и употребления их как продовольственный продукт. В то же время проводятся экспериментальные исследования по изучению их влияния на органы и ткани организма. Также, ведутся работы по изучению их эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного, канцерогенного действия, морфологического строения органов, гематологических и биохимических показателей крови, влияния на второе и третье поколения лабораторных животных. При этом одни показывают, что эти продукты имеют отрицательное влияние, а другие утверждают, что их нет. Хотя, их влияние и последствия на иммунную систему о конца не изучены. Необходимость продолжения исследований не теряет своей актуальности.

В нашей стране проводится большая работа по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи населению, увеличению продовольственных ресурсов на основе новых технологий, обеспечению и оценке медико-биологической безопасности пищевых продуктов. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены факторы которые «...приводят к повышению оказания медицинской помощи населению, укрепления материально-технической базы учреждений первичной и неотложной медицинской помощи, улучшению качества семьи, охраны материнства и детства...»². Они послужили к повышению качества и

¹ Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2014

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

эффективности медицинской помощи населения, внедрению высокотехнологичных методов в диагностике и лечения, укреплению здорового образа жизни в стране.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит осуществлению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 10 ноября 2020 года ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и от 12 ноября 2020 года ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Генетически модифицированные организмы (ГМО) используются для обеспечения синтеза соединений, обнаруженных в растительном организме, с целью решения проблем гербицидов, вредителей, болезней, засоления, устойчивости к высоким и низким температурам, повышения урожайности, очистки от органического загрязнения окружающую среду (Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2014). До сегодняшнего дня генетически модифицировано 140 видов растений. Характерная особенность ГМ-растений – устойчивость их к вредителям и гербицидам. Под воздействием генетической модификации изменяется качество продукта - цвет, состав, сроки годности и созревания. Вопросы их использования данных растений будут рассматриваться как решение путей обеспечения синтеза некоторых соединений в растительном организме, а также, для очистки окружающей среды от органических загрязнителей (International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Application - ISAAA, 2014).

В настоящее время соя, хлопчатник, кукуруза и рапс являются наиболее часто высеваемыми растениями. Также, к ним добавляются пшеница, рис, тыква, картофель, помидор, клубника. По данным ISAAA (2014) в США ГМ-культуры выращиваются на 47%, в Бразилии 58%, в Аргентине 61% от общей посевной площади, а в Китае эти культуры составляют 4% от общей посевной площади. Отмечено, что с 1996 по 2012 года в результате увеличения ГМ-культур использование пестицидов увеличилось на 10-12 раз, уменьшены разнообразия органических и растительных культур, а также

количества насекомых-опылителей (Report of the Canadian Biotechnology Action Network (CBAN), 2015).

В 2012 году в Италии исследовательские работы американских ученых в области иммунологии, которые выявили связь между введением ГМО в пищу и развитием диабета и ожирения у людей был удостоен награждения (Latham J., 2015). Отрицательное влияние ГМО на млекопитающих представлены в исследованиях Пуштай А. (2005). По определению автора, у крыс употреблявших ГМ-картофель, активность иммунной системы снижена по сравнению с интактными крысами, поражены внутренние органы (печень, селезенка, щитовидная железа), уменьшен объем мозга. Аналогичные результаты были получены E. Van Driesschel et al. (2004). Также потерю веса, анемию и дистрофические изменения гепатоцитов у крыс употреблявших ГМ-картофель наблюдали другие авторы (Ермакова И.В., 2005).

Обнаружено, что вирус мозаики цветной капусты, используемый для получения ГМ-продукта, оказывает вредное влияние на клетки крыс. Автор считает, что это может спровоцировать опасные вирусы, находящиеся в покое (Лобов В.П. и соавт., 2010). Однако, имеются сведения, что ГМ-соя не вызывает патологических изменений внутренних органов лабораторных животных (Павловская Н.Е. и соавт., 2018). В большинстве из 42 научных источников на базе данных медико-биологических научных исследований (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) в результате экспериментальных исследований не было доказано, что ГМ-продукты оказывают существенные влияния на крупный рогатый скот, свиней, домашних птиц, рыб, лабораторных животных, в том числе крыс и мышей.

Впервые в нашей стране проведены экспериментальные исследования по изучению воздействия ГМ-сои на организм (Нуралиев Н.А. и соавт., 2017; Собирова Д.Р., 2018). В результате впервые были определены, что ГМ-соя оказывает эмбриотоксическое, мутагенное, гонодотоксическое действие на первое и второе поколения белых беспородных крыс, были доказаны, что они вызывают морфологические изменения в печени и селезенке.

Результаты показывают, что опасность риска ГМ-продуктов увеличивается для человека и окружающей среды, хотя проведенные исследования разрозненны и комплексных исследований не проводились. В связи с этим исследования в данной области соответствуют требованиям сегодняшнего дня.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте в рамках планов научно-исследовательских работ (05.2021 PhD 117) на тему «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике предпатологических и патологических состояний в условиях жаркого климата Бухарской области (2017-2021 гг.)».

Целью исследования явилось определение и оценка комплексного подхода особенностей влияния генно-модифицированных продуктов на иммунную систему в эксперименте (на примере сои).

Задачи исследования:

изучить в эксперименте влияние генно-модифицированной сои на основные показатели иммунной системы в сравнительном аспекте;

оценить степень влияния генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки лабораторных животных в сравнительном аспекте;

изучить и оценить цитогенетическое воздействие генно-модифицированной сои на гемопоэтические стволовые клетки костного мозга в эксперименте;

определить риск влияния на организм генно-модифицированных продуктов путем разработки прогностических критериев для комплексного подхода оценки уровня воздействия генно-модифицированной сои на иммунную систему.

Объект исследования. В качестве объекта исследований выбраны 90 белых беспородных крыс мужского пола, массой 160-180 г.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови и костный мозг экспериментальных животных (белые беспородные крысы).

Методы исследования. Для достижения поставленной цели и задач использовались экспериментальные, иммунологические, цитогенетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определено отрицательное влияние генно-модифицированной сои на абсолютные и относительные показатели клеток иммунной системы в эксперименте, в результате чего в иммунной системе организма развивался иммунологический дисбаланс;

определена степень влияния генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки в межклеточном сравнении;

доказана степень цитогенетического влияния генно-модифицированной сои на клетки костного мозга в виде появления патологии митоза, хромосомных aberrаций и снижения митотической активности в сравнительном аспекте;

разработан экспериментальный индекс иммунодефицита, определяющий прогностическую оценку степени изменений показателей иммунной системы экспериментальных животных под влиянием генно-модифицированной сои.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определен достаточный риск для абсолютных и относительных показателей иммунной системы организма генно-модифицированных продуктов, которая доказано отрицательным влиянием генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки в эксперименте;

оптимизирован пошаговый метод проведения экспериментальных исследований по определению степени влияния генно-модифицированной сои на иммунную систему организма в эксперименте;

рекомендовано использование цитогенетического метода как перспективного метода оценки уровня риска воздействия генно-модифицированных продуктов на организм в эксперименте с учетом определения влияния генно-модифицированной сои на клетки костного мозга;

доказана эффективность разработанного критерия прогностической оценки влияния генно-модифицированной сои на показатели иммунной системы – экспериментального индекса иммунодефицита.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обосновывается использованием в исследованиях современных экспериментальных, иммунологических, цитогенетических и статистических методов, достаточным количеством экспериментального материала, теоретическим и практическим подтверждением полученных результатов, достоверностью их при сравнении с данными отечественных и зарубежных авторов, сделанными выводами, а также утвержден соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования обосновывается тем, что генно-модифицированная соя отрицательно влияет на абсолютные и относительные показатели иммунной системы, с развитием дисбаланса в иммунной системе, определением степени влияния генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки в межклеточном сравнении, доказанием степени цитогенетического влияния генно-модифицированной сои на клетки костного мозга в виде появления патологии митоза, хромосомных aberrаций и снижения митотической активности, разработкой экспериментального индекса иммунодефицита, определяющий прогностическую оценку степени изменений показателей иммунной системы экспериментальных животных.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определен достаточный риск для абсолютных и относительных показателей иммунной системы организма генно-модифицированных продуктов, которая доказано отрицательным влиянием генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки в эксперименте, оптимизирован пошаговый метод проведения экспериментальных исследований по определению степени влияния генно-модифицированной сои на иммунную систему организма, рекомендован использование цитогенетического метода как перспективный метода оценки уровня риска воздействия генно-модифицированных продуктов на организм в эксперименте, доказана эффективность критерия прогностической оценки влияния генно-модифицированной сои на показатели иммунной системы - экспериментального индекса иммунодефицита.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по определению и оценки комплексного подхода особенностей влияния генетически модифицированной сои на иммунную систему в эксперименте:

утверждены методические рекомендации, позволившие оптимизировать методику определения уровня влияния генно-модифицированного продукта (сои) на клетки костного мозга «Методика изучения и оценки цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, получавших генно-модифицированный продукт» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/88 от 29 января 2021 г.);

утверждены методические рекомендации, позволившие в эксперименте определить и оценить степень влияния генно-модифицированной сои на иммунокомпетентные клетки организма «Методика сравнительной оценки влияния генетически модифицированных продуктов на параметры иммунной системы в эксперименте» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/463 от 07 июня 2021 г.);

полученные научные результаты по определению и оценки комплексного подхода особенностей влияния генно-модифицированной сои на иммунную систему в эксперименте были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в деятельность Бухарского областного управления службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья, Хорезмского областного управления службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья, а также в деятельность отделения службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Хазараспского района (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/109 от 19 марта 2021 г.).

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ. Из них 6 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторской диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении охарактеризованы актуальность и востребованность, цели и задачи, объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, выражены научная новизна и практические результаты

исследования, выявлены научная и практическая значимость полученных результатов, приведены данные по внедрению в практику результатов исследования, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд влияния генно-модифицированных продуктов на организм»** представлены подробный анализ результатов научно-исследовательских работы отечественных и зарубежных исследователей. В этой главе рассмотрены и проанализированы ГМ-продукты, включая производство сои по всему миру, ее роль в пищевой промышленности, о степени влияния данных продуктов на организм на примере различных лабораторных животных, морфологические изменения органов и тканей, их эмбриотоксическое, мутагенное, гонадотоксическое действие, повышении агрессивности экспериментальных животных.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы экспериментальных исследований по изучению иммуноцитогенетических аспектов генетически модифицированной сои»** подробно описаны материалы и методы исследования.

Соя (*Glycine Mach*) – многолетнее растение, родом из Восточной Азии и северного Китая, источник пищевых белков для народов Восточной Азии, с начала двадцатого века которое и в Америке стало культурным растением. Сухие семена сои содержат в среднем 40% белка и 20% жира. Соевые продукты использовались в лечебных целях, как эффективное средство для лечения заболеваний почек и отравлений.

Используя метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР), определено что полученный для исследования соя как является ГМ-продуктом. Это доказано наличием промотора 35S+FMV (Нуралиев Н.А., Собирова Д.Р., 2017). Для сравнения использована соя, выращенная в нашей стране, которая доказано, что она не является ГМ-продуктом методом ПЦР.

Проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных (белые беспородные крысы) с целью изучения влияния на организм ГМ-сои. Все белые беспородные крысы обоих полов, со средней массой 160-180 граммов содержались в стандартных условиях вивария, в пластиковых клетках (по 5 в каждой клетке), при относительной влажности (50–60%), температуре (19-22°C) и свете (в режиме по 12 часов темноты и яркости). В ходе исследования соблюдались правила биологической безопасности и этические принципы при работе с лабораторными животными (Нуралиев Н.А. и соавт., 2016).

Все лабораторные животные были разделены на три группы:

контрольная группа (n=30) – кормление общим стандартным рационом вивария и питьевой водой - *ab libitum* (по латински «по своему желанию»), в рацион которых не добавлялись ГМ- и без ГМ-сои;

группа сравнения (n=30) - в общий стандартный рацион вивария в течение 30 дней в качестве добавки добавлялся из расчёта по 0,02-0,03 г на каждую крысу не содержащая ГМ-сои;

основная группа (n=30) - в общий стандартный рацион вивария в течение 30 дней в качестве добавки добавлялся из расчёта по 0,02-0,03 г на каждую крысу ГМ-соя.

Иммунокомпетентные клетки иммунной системы выявлены с помощью иммуофлуоресцентного теста. Окрашенные клетки исследованы с помощью флуоресцентного микроскопа, в этом случае клетки смешивались, раствор переносен на предметное стекло, покрытое покровным стеклом и препарат наблюдали под иммерсионным маслом на флуоресцентном микроскопе (объектив x90). При подсчете 200 лимфоцитов наблюдались клетки с люминесценцией, который определялся делением флуоресцентных клеток. Препараты, приготовленные таким же образом, также использовались в качестве отрицательного контроля. Вместо моноклональных антител в качестве отрицательного контроля клетки обрабатывались раствором Хенкса или мышинным Ig.

Количество лейкоцитов подсчитали на камере Горяева.

Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) определялся способностью их поглощать микроорганизмы. Для этого на 0,05 мл крови прибавляли разбавленный таким же количеством однодневной культуры *Staphylococcus aureus*, растиранный до нагревания. Смесь оставляли в термостате (37°C) на 30 минут, в течение которых ее ресуспендировали, затем приготовили мазок и исследовали под микроскопом. Фагоцитирующими нейтрофилами считаются, нейтрофилы, которые поглощают одну или более *Staphylococcus aureus*.

Для цитогенетических исследований брали костный мозг, который получен из трубчатых костей лабораторных животных. В исследованиях при работе с питательными средами и препаратами все операции выполнялись в ламинарном боксе, в стерильных условиях. Цитогенетические изменения в клетках костного мозга у белых беспородных крыс изучались прямым методом. Осадок, полученный на разных этапах, растираны по предметному стеклу и окрашены краской Гимза. Метафазы изучали под микроскопом «Leica» (Германия) при увеличении 200 раз, а метафазные пластинки изучены при увеличении 1000 раз, в каждом образце проанализированы от 15 до 25 клеток метафазных пластинок. Количество делящихся клеток в препаратах считали под микроскопом, который рассчитывали по формуле митотического индекса.

Все результаты обрабатывались традиционными методами вариационной статистики. Для этого рассчитали среднюю арифметическую величина (M), среднюю арифметическую ошибку (m) и относительные значения (%). Достоверность различий определяли по критерию Фишера-Стьюдента (P). Статистическая обработка выполнялась на персональном компьютере с процессором Pentium IV с использованием программного обеспечения для медико-биологических исследований. При организации и проведении исследований соблюдались принципы доказательной медицины.

В третьей главе диссертации «Изучение и сравнительная оценка влияния генно-модифицированной сои на параметры иммунной системы в эксперименте» приведены результаты экспериментальных исследований по определению показателей иммунной системы лабораторных животных.

Для удобства сравнительного анализа полученных результатов вначале были описаны количественные показатели основных иммунокомпетентных клеток иммунной системы интактных белых беспородных крыс (контрольная группа), не получивших ГМ-продукты (табл. 1).

Таблица 1

Показатели основных параметров иммунной системы белых беспородных крыс контрольной группы (интактных), n = 30

Показатели	Полученные результаты	
	в %	1 мкл в крови
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6620±52	
Лимфоциты	55,6±0,9	3681±60
СД3+-клетки	46,8±0,7	1723±26
СД4+-клетки	45,2±0,8	1663±29
СД8+-клетки	5,2±0,3	191±11
ИРИ (СД4+/СД8+), величина	8,7±0,2	8,7±0,2
СД20+- клетки	15,8±0,8	582±29
СД16+- клетки	13,6±1,0	501±37
СД95+- клетки	25,2±1,1	928±40
ФАН, %	51,4±1,7	

Полученные относительные и абсолютные параметры клеток иммунной системы интактных белых беспородных крыс, задействованных в эксперименте, а также сравнение их с данными лабораторных животных, получивших ГМ-сою позволили сделать выводы о том, что данные показатели можно использовать в качестве нормативных показателей.

На следующем этапе сравнительно проанализированы параметры иммунной системы лабораторных животных получивших ГМ-сою.

Сравнительное исследования абсолютных показателей параметров иммунной системы у лабораторных животных, употребляющих ГМ-сою (основная группа) и не употребляемых ГМ-сою (контрольная группа), показало, что достоверные изменения были выявлены у 7 (77,8%) из 9 изучаемых параметров, которые были разнонаправленными и показали степень воздействия на иммунную систему. В целом достоверные изменения наблюдались в системе Т-лимфоцитов, а существенных изменений в количественных показателях В-лимфоцитов не наблюдалось. Также значительно уменьшилось количество естественных киллеров (СД16+-клетки) и лимфоцитов содержащих маркеры готовности клеток к апоптозу (СД95+-клетки). Хотя на основании этих данных нельзя рассуждать о

развитии вторичного иммунодефицита, отчётливо видно, что иммунная система находится в напряженном состоянии.

У основных и контрольных групп изученные относительные показатели иммунной системы экспериментальных животных, показали сходство с изменениями в абсолютных числах. Тенденция изменений численности и различия между группами соответствовали параметрам количественного изменения (табл. 2).

Хотя у лабораторных животных не наблюдались признаки визуальных патологических отклонений, специфические изменения в иммунной системе указывают на наличие предпатологического состояния. Подобные изменения в системе Т-лимфоцитов рекомендуются в качестве оценочного критерия оценки влияния ГМ-продукта для определения медико-биологического риска для организма в эксперименте.

Таблица 2

Сравнительные относительные показатели параметров иммунной системы белых беспородных крыс, употреблявших и не употреблявших генетически модифицированную сою

Показатели	Контрольная группа, %	Основная группа, %
Лимфоциты	55,6±0,9	51,2±1,1* ↓
СД3+-клетки	46,8±0,7	41,1±1,0* ↓
СД4+-клетки	45,2±0,8	40,4±1,1* ↓
СД8+-клетки	5,2±0,3	8,8±0,7* ↑
ИРИ, (СД4+/СД8+), единица	8,7±0,2	4,6±0,1* ↓
СД20+-клетки	15,8±0,8	17,1±1,3 ↔
СД16+-клетки	13,6±1,0	9,2±1,4* ↓
СД95+-клетки	25,2±1,1	14,5±1,3* ↓
ФАН	51,4±1,7	36,2±1,9* ↓

Примечание: * - параметр достоверности различия между контрольной и основной группой; ↑, ↓, - направленность изменений; ↔ - нет достоверных различий.

Тенденция изменений относительных показателей, позволяющих оценить функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, практически не отличалась от изменений количественных показателей этих клеток. Дефицит СД3+-, СД4+-, СД16+-, СД95+-клеток и относительное увеличение СД8+-клеток свидетельствует о дисбалансе параметров иммунной системы. Это также подтверждается достоверным снижением параметров ИРИ и ФАН. Тот факт, что СД20+-клетки остаются без достоверных отличий между сравниваемыми группами в течение периода наблюдения, указывает на то, что данный процесс на них не влияет.

Полученные результаты по абсолютным показателям группы сравнения проанализированы как и предыдущих группах. Из полученных результатов видно, что только в 2 (22,2%) из 9 изученных показателей определены

достоверные различия. Сравнительное исследование абсолютных показателей иммунной системы (1 мкл в крови) белых беспородных крыс, употреблявших сою без ГМ (группа сравнения) и не употреблявших (контрольная группа), показали, что параметры группы сравнения практически не отличались от данных контрольной группы. Достоверно не изменены абсолютных параметров основных показателей иммунной системы за период наблюдения, так как отсутствию в организме напряжения иммунной системы дают предположения, что предпатологические и патологические состояния в этой системе не наблюдаются.

Такой же анализ был проведен и с относительными параметрами показателей иммунной системы. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Только ФАН показала существенные изменения по сравниваемым показателям. Наблюдения показали, из-за некоторых высоких индивидуальных показателей в группе сравнения, средний параметр был выше, чем средние показатели контрольной группы. Это не подтверждается визуальными клиническими проявлениями, свидетельствующими о наличии патологического состояния у лабораторных животных и относительное увеличение ФАН оценивались как неспецифическое состояние, не связанное с патологией.

Таблица 3

Сравнительные показатели иммунной системы белых беспородных крыс, употреблявших и не употреблявших не генно-модифицированную сою, %

Показатели	Контрольная группа, n=30	Группа сравнения, n=30
Лимфоциты	55,6±0,9	54,2±1,2 ↔
СД3+-клетки	46,8±0,7	45,1±1,0 ↔
СД4+-клетки	45,2±0,8	44,4±1,0 ↔
СД8+-клетки	5,2±0,3	5,8±0,5 ↔
ИРИ, (СД4+/СД8+), единица	8,7±0,2	7,7±0,1* ↓
СД20+-клетки	15,8±0,8	15,9±1,1 ↔
СД16+-клетки	13,6±1,0	12,4±1,3 ↔
СД95+-клетки	25,2±1,1	23,9±1,3 ↔
ФАН	51,4±1,7	46,8±1,7* ↓

Примечание: * - параметр достоверности различия между контрольной группой и группой сравнения; ↑, ↓ - направленность изменений; ↔ - нет достоверных различий.

После сравнения результатов, полученных между всеми экспериментальными группами и описания приведенных цифр, возникла необходимость в сравнительном анализе данных, представленных для групп.

При сравнительном изучении разницы относительных цифр между группами имеется возможность оценки состояния изменения показателей и степени глубины иммунодефицита.

Из-за удобства оценки относительных параметров функциональной активности иммунокомпетентных клеток, сравнительно изучены их относительные показатели (табл. 4).

Соотношение относительных показателей между собой следующее: лимфоциты - 1,0 : 0,97 : 0,92; CD3+-клетки - 1,0 : 0,96 : 0,88; CD4+-клетки - 1,0 : 0,98 : 0,89; CD8+-клетки - 1,0 : 1,12 : 1,69; CD20+-клетки - 1,0 : 1,01 : 1,08; CD16+-клетки - 1,0 : 0,91 : 0,68; CD95+-клетки - 1,0 : 0,95 : 0,58; ФАН - 1,0 : 0,91 : 0,70.

В эксперименте используя методику оценки уровня глубины иммунодефицита после влияния ГМ-сои, определены следующие иммунокомпетентные клетки - «клетки-мишени»: CD3+-, CD8+-, CD16+-, CD95+-клетки и ФАН.

При экспериментальных исследованиях с целью изучения влияния ГМ-продукта на деятельность иммунной системы, количественных и качественных показателей иммунокомпетентных клеток считается достаточным определение относительных показателей CD3+-, CD8+-, CD16+-, CD95+- клеток и ФАН. Исходя из этого, доказано, что изменения этих параметров позволяют определять и оценивать степень иммунологического дисбаланса и глубины иммунодефицита, указывающий на дефицит иммунной системы.

Таблица 4

Относительные показатели параметров иммунной системы белых беспородных крыс, употреблявших и не употреблявших генетически модифицированную сою, %

Параметры	Группы эксперимента		
	Контрольная группа, n=30	Группа сравнения, n=30	Основная группа, n=30
Лимфоциты	55,6±0,9	54,2±1,2 ↔	51,2±1,1* ↓
CD3+-клетки	46,8±0,7	45,1±1,0 ↔	41,1±1,0* ↓
CD4+-клетки	45,2±0,8	44,4±1,0 ↔	40,4±1,1* ↓
CD8+-клетки	5,2±0,3	5,8±0,5 ↔	8,8±0,7* ↑
ИРИ, (CD4+/CD8+), ед.	8,7±0,2	7,7±0,1* ↓	4,6±0,1* ↓
CD20+- клетки	15,8±0,8	15,9±1,1 ↔	17,1±1,3* ↑
CD16+- клетки	13,6±1,0	12,4±1,3 ↔	9,2±1,4* ↓
CD95+- клетки	25,2±1,1	23,9±1,3 ↔	14,5±1,3* ↓
ФАН	51,4±1,7	46,8±1,7* ↓	36,2±1,9* ↓

Примечание: * - параметр достоверности различия между контрольной и другими группами; ↑, ↓ - направленность изменений; ↔ - нет достоверных различий.

Еще один метод определения и оценки глубины иммунодефицита рекомендованный Нуралиевым Н.А. (2001) - индекс иммунодефицита (ИДИ). Снижение ИДИ свидетельствует о снижении активности иммунной системы (Изобретение INDP 9800249/DF, от 20.04.1999 года, свидетельство №1439).

Однако в экспериментальных исследованиях была предложена модифицированная версия этого индекса, поскольку его нельзя применить напрямую. В нем использован поправочный коэффициент - средние значения Т-лимфоцитов и относительные количества ФАН в крови интактных лабораторных животных (белых беспородных крыс), который равен к 50, а предложенная формула представлена ниже:

$$\text{ЭИИД (экспериментальный индекс иммунодефицита)} = T + \Phi / 50$$

В норме ЭИИД равен 2 единицам.

Определение ЭИИД сравниваемых групп:

$$\text{ЭИИД} = 46,8 + 51,4 / 50 = 1,96 \text{ (группа контроля);}$$

$$\text{ЭИИД} = 45,1 + 46,8 / 50 = 1,84 \text{ (группа сравнения);}$$

$$\text{ЭИИД} = 41,1 + 36,2 / 50 = 1,55 \text{ (основная группа).}$$

Из полученных результатов очевидна разница между группами, что позволило оценить степень глубины развитого иммунодефицита.

Таким образом, ЭИИД (экспериментальный индекс иммунодефицита) рекомендуется для экспериментальной оценки влияния ГМ-продуктов на активность иммунной системы организма и количественных показателей иммунокомпетентных клеток. Этот индекс позволил оценить степень глубины иммунодефицита. В норме ЭИИД равен 2, его уменьшение указывает на развитие иммунодефицита и степень его глубины.

Четвертая глава диссертации **«Изучение и оценка цитогенетических изменений клеток костного мозга лабораторных животных, употребляющих генетически модифицированную сою в эксперименте»** посвящено цитогенетическим исследованиям костного мозга исследованных групп. Целью этой главы является изучение и оценка в сравнительном аспекте цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, употреблявших и не употреблявших ГМ-сою.

Для исследований использовали клетки красного костного мозга, идентифицированные по элементам митотического аппарата. В конце прометафазы хромосомы расположены примерно на равном расстоянии от обоих полюсов деления в экваториальной плоскости нити, образуя метафазную пластинку.

Метафазные пластинки накапливаются в плоскости, перпендикулярной оси деления хромосом (экваториальная плоскость), где хромосомы расположены экваториально в митотической метафазе (вторая стадия деления соматических клеток). Обычно количество хромосом у крыс составляет 42 (диплоидный набор).

Анализы показали, что клетки костного мозга в основной группе имели низкую митотическую активность, а метафазные пластинки были обнаружены в образцах костного мозга только у 30% лабораторных животных (табл. 5).

Из проанализированных метафаз (всего 75) в основной группе лабораторных животных обнаружено, что 10,7% случаях обнаружена полиплоидия – наличие полиплоидных клеток (клетка содержит более 5,35% гаплоидного набора хромосом). Кроме того, были выявлены кариотипы анеуплоидии - анеуплоидные клетки (клетки с меньшим или большим гаплоидным набором хромосом - 5,35%). Установлено, что 89,3% метафазных пластинок имеют простой (42 хромосомы) кариотип. Кроме того, у лабораторных животных основной группы обнаружены следующие патологии митоза: рассеивание хромосом, пульверизация хромосом и задержка митотической профазы.

Таблица 5

Показатели цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, употреблявших и неупотреблявших генетически модифицированную сою

Группы	Виды aberrаций		
	Полиплоидия	Анеуплоидия	Патология митоза
Основная	5,35±2,6%	5,35±2,6%	Рассеивание хромосом, Пульверизация хромосом, Замедленный митоз в профазе
Сравнительная	Нет	Нет	Пульверизация хромосом, К-митоз
Контрольная	Нет	Нет	Нет

В основной группе оставшиеся (70%) образцы костного мозга белых беспородных крыс не имели метафазных пластинок, но наблюдались бластные клетки (клетки в премитотической стадии) и клетки с митотической патологией - пульверизация хромосом (рис. 1).

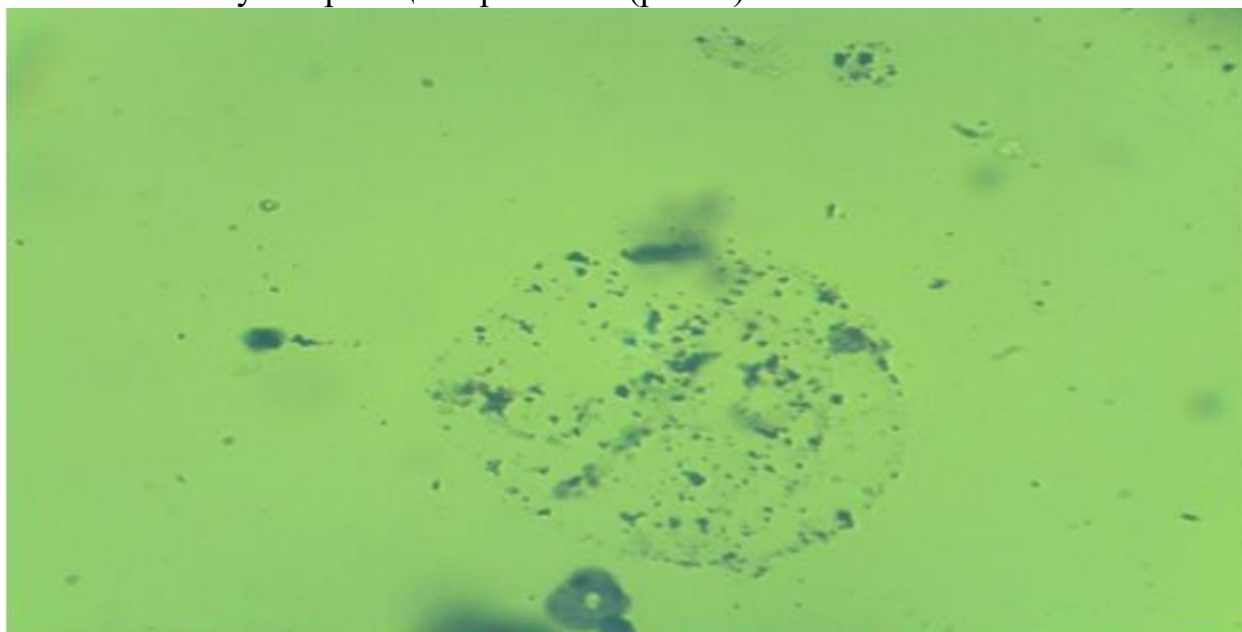


Рис. 1. Клетки костного мозга лабораторных животных, употребляющих генетически модифицированную сою (пульверизация хромосом)

Кроме того, в ходе исследования были обнаружены клетки с другими патологиями митоза - нарушение спирализации хромосом и деспирализация (рис. 2), а также ранняя спирализация хромосом, задержка митоза на стадии профазы.

Исследование красного костного мозга у этой группы лабораторных животных выявило хромосомную анеуплоидию (рис. 3).

Исследования показали, что генетически модифицированная соя, полученные в лаборатории, приводят к цитогенетическим изменениям в тканевых клетках с высокой пролиферацией, таких как красный костный мозг. В результате цитотоксического действия наблюдалось частичное угнетение клеток красного костного мозга, что в свою очередь может привести к цитопении.

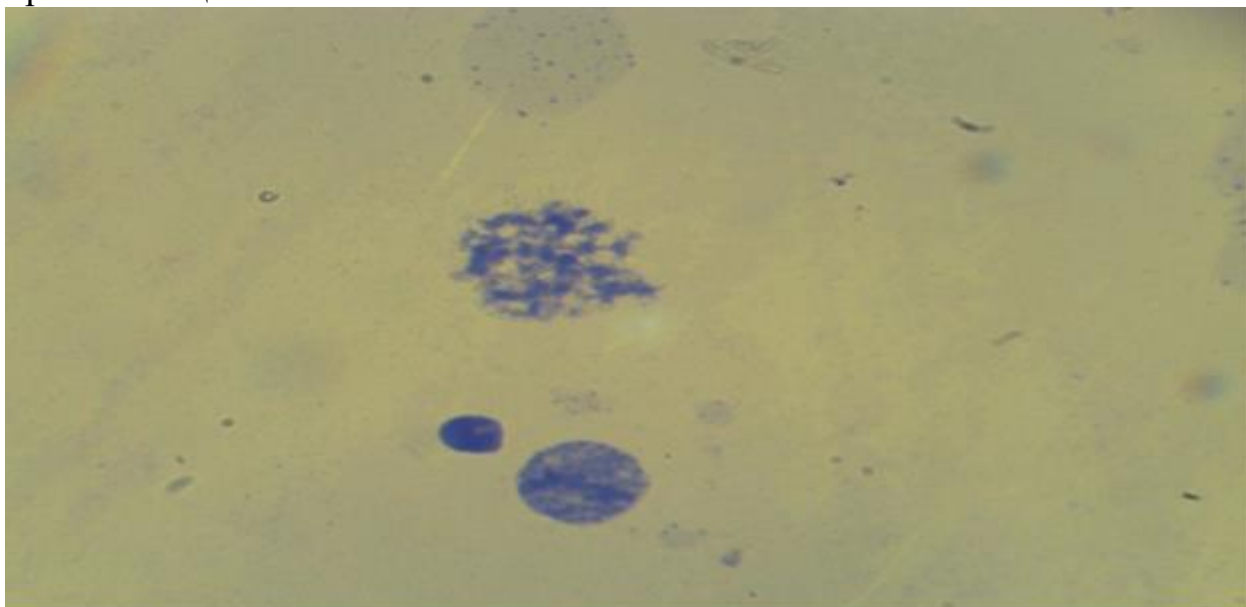


Рис. 2. Клетки костного мозга лабораторных животных, употребляющих генетически модифицированную сою (нарушение спирализации хромосом и деспирализация).

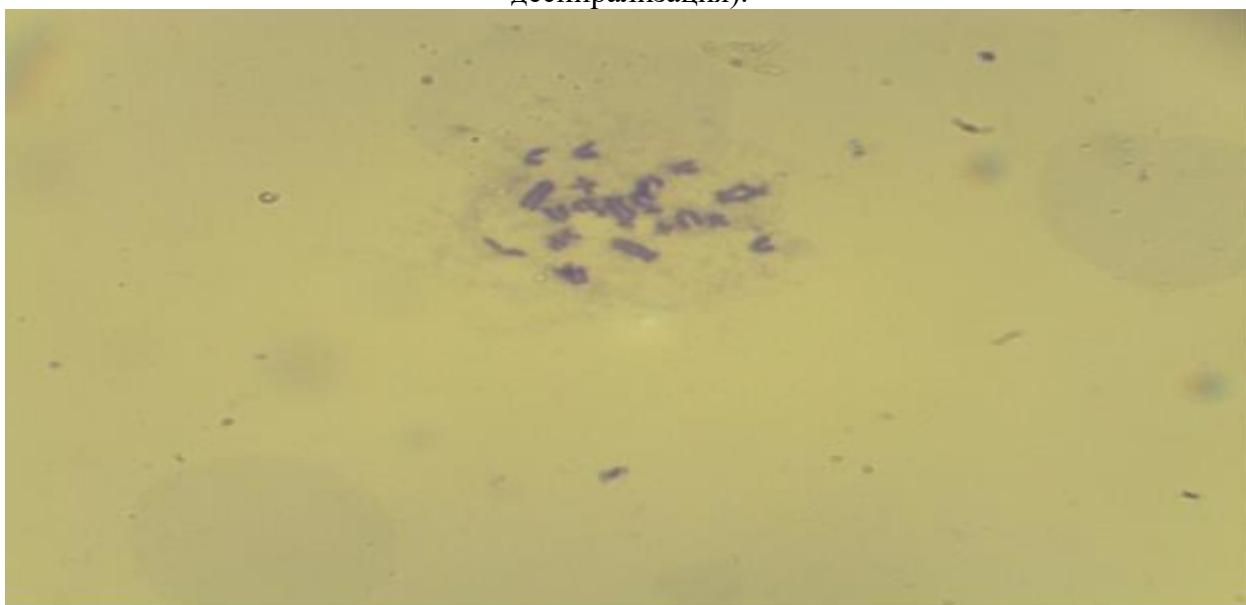


Рис. 3. Клетки костного мозга лабораторных животных, употребляющих генетически модифицированную сою (хромосомная анеуплоидия)

В метафазных пластинах красного костного мозга белых беспородных крыс, употреблявших без ГМ-сою (группа сравнения), полиплоидный (полиплоидия) и анеуплоидный (анеуплоидия) кариотипы не обнаружены. Во всех проанализированных метафазах (всего 75) кариотип не изменился, отклонений не наблюдалось. Клетки не содержали геномных аномалий, все метафазы имели нормальный кариотип (42 хромосомы).

Однако клетки с митотической патологией (рассеивание хромосом, К-митоз) был обнаружен в 1 случае в группе сравнения. Этот факт объясняется тем, что белые беспородные крысы поедали незнакомую им сою. Однако в целом цитогенетических изменений не наблюдалось и был обнаружен простой кариотип.

У лабораторных животных контрольной группы в клетках всех образцов красного костного мозга выявлялись только нормальные метафазные пластинки кариотипа (рис. 4).

Таким образом, цитогенетические исследования красного костного мозга лабораторных животных показали, что у белых беспородных крыс, употребляющих ГМ-сою (основная группа), выявлены различные митотические патологии - рассеивание хромосом, пульверизация хромосом и замедленный митоз в профазе. У лабораторных животных, не потреблявших ГМ-сою (группа сравнения и контрольная группа) таких цитогенетических изменений не наблюдалось, выявлен простой кариотип.

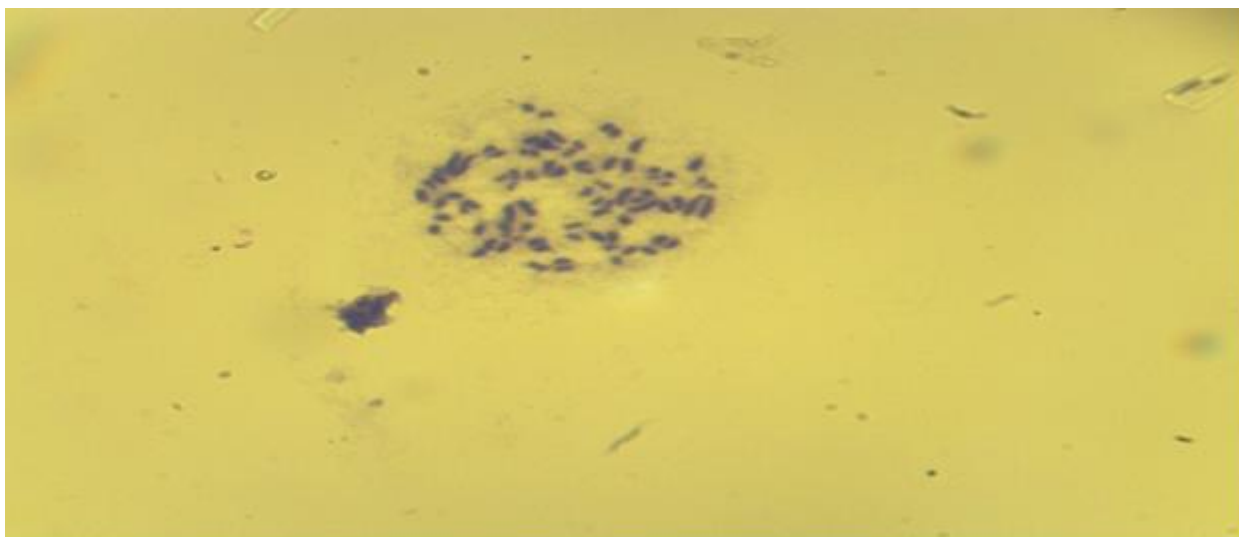


Рис. 4. Контрольная группа клеток костного мозга лабораторных животных (простой кариотип)

Результаты показали, что митотическая активность клеток костного мозга белых беспородных крыс в контрольной группе, то есть митотический индекс (МИ), была выше, чем в других экспериментальных группах - МИ - 9%, соответственно, в основной группе МИ - 3% и в группе сравнения МИ - 5% (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительные показатели митотической активности клеток костного мозга лабораторных животных

Группы	Количество	
	Разделитель/клетки	МИ, %
Основная группа	30/1000	3
Группа сравнения	50/1000	5
Группа контроля	90/1000	9

Таким образом, у белых беспородных крыс, употребляющих ГМ-сою, обнаружено снижение митотической активности, которое характеризовалось снижением МИ.

По результатам проведенных исследований цитогенетические изменения в клетках костного мозга лабораторных животных, употребляющих ГМ-сою, позволили рекомендовать данный метод для повышения эффективности метода изучения и оценки цитогенетических изменений клеток красного костного мозга лабораторных животных в эксперименте.

ВЫВОДЫ

1. Тенденция изменений относительных показателей, позволяющие оценивать функциональное состояние иммунокомпетентных клеток иммунной системы употреблявших ГМ-сою белых беспородных крыс была одинаковой с абсолютными параметрами. Дефицит СД3+-, СД4+-, СД16+-, СД95+-клеток и относительное увеличение СД8+-клеток показал дисбаланс в параметрах иммунной системы. Это также подтверждалось достоверным уменьшением ИРИ и ФАН. Тот факт, что СД20+-клетки оставались без изменений в течение периода наблюдения, указывает на то, что этот процесс на них не влияет.

2. В абсолютных и относительных параметрах иммунной системы белых беспородных крыс, употреблявших без ГМ-сою не обнаружены достоверные отличия с данными контрольной группы. Это состояние указывает, что в иммунной системе нет напряжения, которая является признаком отсутствия предпатологических и патологических состояний. Относительное увеличение ФАН оценивается как неспецифическое состояние, не связанное с патологией.

3. В клетках красного костного мозга белых беспородных крыс, употреблявших ГМ-сою обнаружены цитогенетические изменения, выражающиеся в частичном ингибировании пролиферации клеток, который может привести к цитопении - полиплоидия (5,35%) и анеуплоидия (5,35%). В качестве митотической патологии обнаружены: рассеивание хромосом, их пульверизация, нарушение спирализации и деспирализация, ранняя

спирализация, отсроченный митоз на стадии профазы. В группах сравнения и контроля все метафазы имели нормальный кариотип. Митотическая активность клеток костного мозга в контрольной группе была выше (МИ - 9%), чем в основной группе 3% и в группе сравнения 5%.

4. В экспериментах с помощью метода оценки глубины иммунодефицита были определены «клетки-мишени» - иммунокомпетентные клетки, в которых отчетливо наблюдался влияние ГМ-сои: CD3⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD95⁺-клетки и ФАН. Доказано, что изменения этих параметров позволяют определить и оценить степень иммунологического дисбаланса и глубину иммунодефицита, что указывает на недостаточность иммунной системы. Экспериментальный индекс иммунодефицита был рекомендован для оценки влияния ГМ-сои на активность иммунной системы в эксперименте. Этот индекс позволил оценить степень глубины иммунодефицита.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

ALLANAZAROV ALLANAZAR KHUDASHKUROVICH

**COMPLEX APPROACH TOWARDS THE EVALUATION OF FEATURES
OF THE GEN-MODIFIED PRODUCT EFFECT ON THE IMMUNE
SYSTEM IN STUDIES**

14.00.36 – Allergology and immunology

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

Bukhara – 2021

The theme of doctoral dissertation (PhD) was registered at Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.3.PhD/Tib1456

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Bukhara state medical institute and Urgench branch of Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian and english (summary)) is available on the website of the Scientific council (www.bsmi.uz) in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).


Scientific adviser	Nuraliev Nekkadam Abdullaevich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents	Fayzullaeva Nigora Yakhyevna Doctor of Medical Sciences, Professor Fedoskova Tatyana Germanovna Doctor of Medical Sciences, Professor (Russian Federation)
Leading organization	Andijan State Medical Institute


The dissertation will be defended on «7» october 2021, at 12³⁰ at hours at a meeting of the Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at Bukhara state medical institute. (Adress: 200118, Bukhara city, A.Navoi street №1, Tel, fax: (+99865)2230050) e-mail:buhmi@mail.ru).


The doctoral dissertation can be looked in the Information Resource Center of Bukhara state medical institute (registred under № 046). (Adress: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 2230050) e-mail:buhme@mail.ru).

The abstract of dissertation sent out «17» september 2021 year
(Protocol of maining № 18 from «17» september 2021 year)




A.Sh. Inoyatov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, professor


D.N. Achilova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, PhD


Q.E. Shomurodov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, DSc

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to provide a comprehensive approach to the identification and evaluation of the effects of genetically modified products on the immune system in practice (in the shadow example).

The object of the study were 90 white non-breeding rats of different breeds weighing 160-180 grams.

Research methods. Immunological, cytogenetic, experimental and statistical methods were used to achieve the set goals and objectives.

The scientific novelty of the research is:

for the first time in an experiment, it was found that genetically modified soy has a negative effect on the quantitative and relative performance of immune system cells;

in experiments, the degree of effect of genetically modified soy on immunocompetent cells was determined by intercellular comparison and showed the main "target cells" (CD3+-, CD8+-, CD16+-, CD95+-cells and phagocytic activity of neutrophils);

the degree of cytogenetic effect of genetically modified and non-genetically modified soy on bone marrow cells has been comparatively proven;

an experimental immunodeficiency index was developed to determine the prospect, which assesses the degree of impact on the indicators of the immune system of experimental animals under the influence of genetically modified shadows.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained in the experiment on a comprehensive approach to identifying and evaluating the properties of genetically modified soy on the immune system:

Scientific results of a comprehensive approach to the identification and evaluation of the effects of genetically modified products on the immune system in practice, To the Department of Sanitary-Epidemiological Peace and Public Health of Bukhara region, to the Department of Sanitary-Epidemiological Peace and Public Health of Khorezm region, To the department of sanitary-epidemiological tranquility and public health of Hazarasp district applied.

Publication of research results. A total of 14 scientific papers on the topic of the dissertation were published, including 6 articles in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 4 in national and 2 in foreign journals.

The scope and structure of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Алланазаров А.Х., Нуралиев Н.А., Жабборова О.И. Особенности влияния генно-модифицированного продукта на морфологические, биохимические и гематологические показатели в эксперименте // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2019. - №4 (115). - 182-186 б. (14.00.00; №19).

2. Нуралиев Н.А., Алланазаров А.Х. Изучение и оценка цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, получавших генномодифицированный продукт // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2020. - №5 (122). - 206-211б. (14.00.00; №19).

3. Nuraliyev N.A., Allanazarov A.Kh., Gildiyeva M.S., Sobirova D.R. Methods for studying and assessing cytogenetic changes in bone marrow cells of laboratory animals receiving gene-modified // Psychology and education. – 2021. – N 58(2). - P.4988-4995. (Scopus).

4. Nuraliyev N.A., Allanazarov A.Kh. Estimation and assessment of cytogenetic changes in bone marrow cells of laboratory animals received a gene-modified product // Annals of Romanian Society for Cell Biology. - 2021. - Vol. 25, Issue 1. - P.401-411. (Scopus).

5. Алланазаров А.Х. Нуралиева Х.О. Ген-модификацияланган соянинг лаборатория ҳайвонлари иммун тизими кўрсаткичларига таъсирини қиёсий баҳолаш // Жамият ва инновациялар. - Тошкент, 2021. - №3. - 413-422 б. (14.00.00).

6. Нуралиев Н.А., Алланазаров А.Х., Нуралиева Х.О. Тажрибада ген-модификацияланган соя таъсирида иммунокомпетент ҳужайралар микдорий ўзгаришлари тавсифи // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2021. - №2. – С.13-17 (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

7. Алланазаров А.Х., Нуралиев Н.А. Изучение и оценка цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, получавших генномодифицированный продукт // International Scientific Practical video conference Abu Ali ibn Sino (Avicena): Human health and ecology. – Ургенч, 2020. - С.166-167.

8. Нуралиев Н.А., Алланазаров А.Х., Ражабов Р.Р. Наш опыт изучения и оценки цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, получавших генно-модифицированный продукт // Материалы научно-практической конференции «Инновационные подходы и актуальные проблемы преподавания фундаментальных дисциплин». – Фергана, 2021. – С.289-291.

9. Нуралиев Н.А., Алланазаров А.Х. Тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотларнинг Т-лимфоцитлар тизимига таъсири // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией Covid-19». – Ургенч, 2021. – С.245-246.

10. Нуралиев Н.А., Алланазаров А.Х. Тажрибада ген-модификацияланган соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонларида олиб борилган цитогенетик тадқиқотлар натижалари // «Scientific Forum: Theory and practice of research» I International Scientific and Theoretical Conference. - Valencia, 2021. - Vol. 2. – P.149-150.

11. Алланазаров А.Х. Ген-модификацияланган соянинг иммунокомпетент ҳужайралар микдорига таъсирини тажрибада қиёсий ўрганиш натижалари // Ёш олимлар ва талабалар III Халқаро илмий-амалий конференцияси материаллари. - Бухоро, 2021. - 149 б.

12. Allanazarov A.Kh. Results of a comparative study of gen-modified-shadow effects on the immune system of laboratory animals in experiment // II International scientific conference "Technologies, tools and strategies for the implementation of scientific research". - Lviv, Ukraine, 2021. - P.23-24.

13. Алланазаров А.Х. Методика изучения и оценки цитогенетических изменений в клетках костного мозга лабораторных животных, получавших генно-модифицированный продукт // Методические рекомендации. - Бухара, 2021. - 22 б.

14. Алланазаров А.Х. Тажрибада ген-модификацияланган маҳсулотларнинг иммун тизими кўрсаткичларига таъсирини қиёсий баҳолаш усули // Услубий тавсиянома. - Бухоро, 2021. - 23 б.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус
хамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 14.09.2021. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма
Усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.0.
Адади 100 нусха. Буюртма №293.

Гувоҳнома АІ № 178. 08.12.2010.
“Sadriiddin Salim Vuxoriy” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45.

