

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АВОЗМЕТОВ ЖАСУРБЕК ЭГАМБЕРГАНОВИЧ

**ГЕН-МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН МАҲСУЛОТНИНГ ТАЖРИБАДА
ГЕПАТОБИЛИАР ТИЗИМГА ТАЪСИРИНИНГ МОРФОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

**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)

Авозметов Жасурбек Эгамбергганович

Ген-модификацияланган маҳсулотнинг тажрибада гепатобилиар
тизимга таъсирининг морфологик хусусиятлари 3

Авозметов Жасурбек Эгамбергганович

Морфологические особенности влияния генно-модифицированного
продукта на гепатобилиарную систему в эксперименте 21

Avozmetov Jasurbek Egamberganovich

Morphological features of the effect of a genetically modified product on the
hepatobiliary system in an experiment..... 39

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ
Lists of published works 43

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АВОЗМЕТОВ ЖАСУРБЕК ЭГАМБЕРГАНОВИЧ

ГЕН-МОДИФИКАЦИЯЛАНГАН МАҲСУЛОТНИНГ ТАЖРИБАДА
ГЕПАТОБИЛИАР ТИЗИМГА ТАЪСИРИНИНГ МОРФОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.02 – Морфология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/Tib1393 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	Хасанова Дилноза Ахроровна тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент
Расмий оппонентлар	Рахматова Мукаддас Холтаевна тиббиёт фанлари доктори Азизова Феруза Хусановна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот	Жанубий Қозоғистон тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «28» Октябрь куни соат 12:30 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru.)

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

Диссертация автореферати 2021 йил «11» Октябрь куни тарқатилди.
(2021 йил «11» Октябрь даги 12 рақамли реестр баённомаси).



[Handwritten signature]

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)

Н.А. Нуралiev

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Инсоният олдида турган глобал муаммолардан бири бу озиқ-овқат маҳсулотлари олиш технологияларини такомиллаштириш, янги авлод озиқ-овқат маҳсулотларини тайёрлаш ва узоқ муддат сақлашни таъминлашдир. FAO/WHO, JECFA нинг CODEX ALIMENTARIUS Халқаро комиссияси, ISO озиқ-овқат маҳсулотлари, контаминантлар, қўшимчаларни ўз ичига олган маҳсулотлар хавфсизлигини аниқлаш ва баҳолаш учун халқаро механизм яратган. Кейинги йилларда ген-модификацияланган организмлар яратилиб, «...ген инженерияси ёрдамида озиқ-овқат маҳсулотлари геномида ўзгаришлар қилинмоқда ва янги хусусиятларга эга маҳсулотлар яратилмоқда»¹. Янги технологиялар бўйича олинган озиқ-овқат маҳсулотларида потенциал хавфга эга контаминантлар кўплаб учрайди, уларни аниқлаш ва тиббий-биологик хавфсизлик даражасини баҳолаш эса муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида бугунги кунда соя, пахта, маккажўхори, рапс, буғдой, шоли, беда, папая, ковоқ, картошка, помидор, қанд лавлаги ва қулупнайлар ген-модификацияланган экинлар сифатида кўп миқдорда етиштирилмоқда. АҚШ да улар жами экин майдонларининг 47%, Бразилияда 58%, Аргентинада 61%, Ҳиндистонда 7%, Хитойда 4% ини ташкил қилади. Манбаларда келтирилишича, ген-модификацияланган соя ва маккажўхори истеъмол қилинганда одам буйраги, жигарида патологик ҳолат кузатилган, қонда оқсил аномалия даражасигача камайган, ушбу маҳсулотлар билан боқилган каламушлар репродуктив фаолияти бузилган, аммо, шу маҳсулотларнинг организмга салбий таъсирини инкор қилувчи тадқиқотлар натижалари ҳам мавжуд. Бугунги кунгача ҳам уларнинг одам организми аъзо ва тизимларига таъсир даражаси, шу таъсирларнинг оқибатлари охиригача ўрганилмаган. Шуларни ҳисобга олган ҳолда шу муаммо бўйича тажрибавий тадқиқотларни давом эттириш зарурати ўз долзарблигини йўқотмагани муҳим муаммолардан бири эканлиги аниқланган.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига юқори малакали тиббий ёрдам кўрсатиш, аҳоли саломатлигини таъминлаш, уни озиқ-овқат маҳсулотлари билан таъминлашнинг тиббий-биологик хавфсизлигини ишлаб чиқиш, янги авлод озиқ-овқат маҳсулотларининг республикамизга кириб келишида инсон саломатлиги учун хавфсизлигини аниқлашни такомиллаштириш бўйича улкан ишлар қилинмоқда. Бу борада 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясида «... аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш, соғломлаштириш, бирламчи бўғин тиббиёт муассасалари ҳамда тезкор тиббий ёрдамнинг моддий-техник базасини мустаҳкамлаш, оила, оналик ва болаликни сақлаш сифатини оширишга олиб келувчи...»² омиллар аниқланган.

¹ International Service for the Acquisition of Agri - Biotech Application - ISAAA, 2014

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

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 кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган келтирилган вазифаларни бажаришда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқот ишининг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг истиқболли йўналишларига мослиги. Мазкур иш Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг истиқболли йўналишларига мувофиқ бажарилган VI. «Тиббиёт ва фармакология».

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, ген-модификацияланган организмлар (ГМО) - ўсимлик ёки ҳайвон организми бўлиб, улар генотиби организмга ген инженерияси ёрдамида табиий бўлмаган усулда ўзгартирилган. Гербицидлар, зараркунандалар, касалликлар, шўрланиш, юқори ва паст ҳароратлар таъсирига бардошли бўлиш, ҳосилдорлик ошиши, атроф муҳитни органик ифлосланиш, оғир металлардан тозалаш муаммоларини ҳал қилиш учун, ўсимлик организмда аниқланган бирикмалар синтезини таъминлаб бериш учун шу ўсимликлардан фойдаланилади (Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2013).

Бунда организмга турли янги хусусиятлар берилади, маҳсулот сифати ўзгартирилади. Ўсимликларда айрим бирикмалар синтезини таъминлаш орқали улардан фойдаланиш масалалари ҳал этилади (Усмонов Р.Д. ва ҳаммуал., 2017).

Бугунги кунгача 140 хилдаги ўсимликлар гени модификация қилинган. ГМ-ўсимликларга хос белги - зараркунанда, гербицидларга барқарорлиги. Масалан, колорадо кўнғизини ҳалок қиладиган, ер бактерияси генини ўзида сақлайдиган картошка; чаён гени киритилган қурғоқчиликка чидамли буғдой; денгиз камбаласи гени киритилган помидор, бактерия гени мавжуд соя етиштирилган (ISAAA, 2014).

Ҳозирги вақтда ГМО ни озиқ-овқат маҳсулотлари сифатида ишлатиш муаммоларига катта эътибор қаратилмоқда, чунки уларнинг инсон саломатлиги ва атроф муҳитга салбий таъсири хавфи мавжуд. Генетик хавфсизлик муаммолари билан шуғулланадиган мутахассислар ГМО томонидан таҳдидларнинг 3 турини аниқлайдилар (Gerdes L. et al., 2012): инсон организмга таҳдидлар (аллергик касалликлар, метаболик касалликлар ва бошқалар шаклида); атроф муҳитга таҳдидлар (вегетатив бегона ўтлар,

кимёвий ифлосланиш ва бошқалар шаклида); глобал хатарлар (хавфли вирусларни фаоллаштириш, иқтисодий хавфсизликка таҳдидлар шаклида).

Француз олимлари томонидан олиб борилган бир қатор мета-таҳлиллар ГМО хавфсизлиги бўйича тажрибалар ўтказилганини, бунда одам учун хатарни баҳолаш усулларининг камчиликлари аниқланган, бу озик овқат маҳсулотлари хавфсизлиги бўйича Европа ташкилотига (EFSA) тадқиқ усулларини қайта кўриб чиқиш учун асос бўлган.

Вашингтон университети (АҚШ) қишлоқ хўжалиги ва табиий ресурслар техник марказида тадқиқот ўтказган мутахассислар таъкидлашларича, 1996-2012 йилларда ГМ-экинлар етиштириш кўпайиши натижасида пестицидлардан фойдаланиш 10-12 мартага ошган. Органик ва ўсимлик экинлари турли-туманлиги, кўршапалак, капалак, асалари ва бошқа чанглатувчилар камайганлигидан далолат берган (Report of the Canadian Biotechnology Action Network (CBAN), 2015).

Ўзбекистон Республикасида 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 каламушларга эмбриотоксик, мутаген, гонодотоксик таъсир кўрсатиши аниқланган; улар жигари ва талоғида морфологик ўзгаришлар бўлишига олиб келиши исботланган; ГМ-маҳсулотлар билан организмнинг зарарланишини тиббий-биологик жиҳатдан баҳоловчи таъсир биологик маркёри - иммунотропик индекси; токсик сифатини аниқлаш учун самара биологик маркёри - инфузория поликултуралари ёрдамида биотест ўтказиш тавсия этилган.

Олинган натижалар ГМ-маҳсулотларнинг хавфи одам ва атроф муҳит учун кўпайиб бораётганини кўрсатмоқда. Шу нуқтаи назардан, ушбу 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 118) «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 тажрибавий тадқиқотлар натижасида ген-модификацияланган соянинг гепатобилиар тизим ва ошқозон ости безига таъсири морфологик хусусиятларини аниқлаш ва баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий тадқиқотлар натижасида ген-модификацияланган соянинг гепатобилиар тизимга (жигар) макроскопик ва гистологик таъсирини қиёсий ўрганиш ҳамда морфологик ўзгаришлар даражасини баҳолаш;

тажрибада ген-модификацияланган соянинг лаборатория ҳайвонлари ошқозон ости безига таъсир даражаси морфологик хусусиятларини аниқлаш ҳамда ўзгаришлар даражасини қиёсий баҳолаш;

ген-модификацияланган соя таъсирида тажриба ҳайвонлари жигари ва қони биокимёвий кўрсаткичларидаги ўзгаришлар орасидаги ўзаро боғлиқликликни тажрибада солиштирма ўрганиш;

ген-модификацияланган соянинг гепатобилиар тизим ва ошқозон ости безига таъсири даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи мезонлар яратиш, маҳсулотнинг организмга таъсири хавфини аниқлаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тажрибавий тадқиқотлар ўтказиш мақсадида 90 та эркак жинсига мансуб, 160-180 г оғирликдаги оқ зотсиз каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба ҳайвонларининг (оқ зотсиз каламушлар) жигари, ошқозон ости бези, қони, қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Мақсадни бажариш учун тажрибавий, морфологик, биокимёвий, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат бўлган:

илк бор тажрибада ген-модификацияланган соя таъсирида жигар ўлчамлари катталашиши, структураси, ранги ва консистенцияси ўзгаргани киёсий тадқиқотлар натижасида исботланган, шунингдек, 100 г тана вазнига мос жигарнинг нисбий массаси, уларга мос равишда қондаги жигар ферментлари миқдори ҳам ишонарли ошгани аниқланган;

ген-модификацияланган соя таъсирида тажриба ҳайвонлари жигарида диффуз дистрофик ўзгаришлар, жумладан ёғ дистрофияси, перицеллюляр шиш, гепатоцитлар шишиши ва вакуолизацияси, қон билан тўлган қон томирлар, токсик гепатит белгилари ривожланиши ушбу маҳсулотнинг жигар ҳолати ва структурасига салбий таъсирини кўрсатган;

ген-модификацияланган соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонларида ошқозон ости безининг катталашиши, аъзонинг яққол гипертрофияси, гиперплазияси, секретор функциясининг кучайиши, турғун тўлақонлик ва қон қўйилиш зоналари бўлиши каби патологик ҳолатга оид морфологик хусусиятлар аниқланган;

ген-модификацияланган соянинг тажрибада гепатобилиар тизим ва ошқозон ости безига салбий таъсири морфологик хусусиятлари, ушбу маҳсулотнинг организмга таъсири даражасини баҳоловчи истиқболни белгиловчи мезонлар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат бўлган:

ген-модификацияланган соянинг тажрибада организм гепатобилиар тизими ва ошқозон ости безига салбий таъсири морфологик хусусиятлари борлигининг аниқланиши ушбу маҳсулотнинг организм учун етарли даражадаги хавфга эгаллигини кўрсатган;

ген-модификацияланган соянинг тажрибада гепатобилиар тизим ва ошқозон ости бези ҳолати, структурасига қайтмас салбий таъсири борлигини аниқлаш методикаси ишлаб чиқилган, амалий соғлиқни сақлашда озиқ-овқат маҳсулотлари тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолашда шу методиканинг қўлланилиши ижобий тиббий, иқтисодий самараси асосланган;

ген-модификацияланган соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари жигари ва ошқозон ости безидаги патологияга оид қайтмас морфологик ўзгаришларни ген-модификацияланган маҳсулотнинг организмга таъсирини баҳоловчи прогностик мезонлар сифатида тавсия этилиши санитария-эпидемиология хизмати фаолияти учун самарали бўлиши кўрсатилган.

Тадқиқотдан олинган натижаларнинг ишончлилиги тадқиқотларда замонавий, бир бирини тўлдирувчи тажрибавий, морфологик, биокимёвий, статистик усуллар қўлланилиши, улардан юқори услубий савияда тўғри фойдаланилгани билан тасдиқланган, олинган натижалар тажрибавий тадқиқотлар натижасида аниқланган жигар ва ошқозон ости беши морфологик хусусиятларининг хорижий метод ва ёндашувлар билан қиёсланишига, аниқ хулосаларга асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти тажрибада ген-модификацияланган соя таъсирида жигар ўлчамлари катталаниши, структураси, ранги ва консистенцияси ўзгаргани, 100 г тана вазнига мос жигар нисбий массаси, қондаги жигар ферментлари миқдори ишонарли ошгани аниқланганлиги, жигарда диффуз дистрофик ўзгаришлар кузатилганлиги, ошқозон ости беши катталаниши, аъзонинг гипертрофияси, гиперплазияси, секретор функцияси кучайиши, қон қуйилиш зоналари бўлиши каби патологияга хос морфологик хусусиятлар аниқланганлиги, олинган морфологик кўрсаткичлар ушбу маҳсулотнинг организмга таъсири даражасини баҳоловчи прогностик мезонлар сифатида тавсия этилиши, тажрибада ушбу ўзгаришлар кузатилиши маҳсулотнинг организмга салбий таъсир хавфи «юқори», деб баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ген-модификацияланган соянинг организм учун етарли даражадаги хавфга эгалиги кўрсатиб берилганлиги, тажрибада гепатобилиар тизим ва ошқозон ости беши ҳолати, структурасига таъсирини аниқлаш методикаси ишлаб чиқилганлиги, озиқ-овқат маҳсулотларининг тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолашда ушбу методиканинг қўлланилиши иқтисодий самара берганлиги, жигар ва ошқозон ости бешидаги патологияга хос морфологик ўзгаришларни турли ген-модификацияланган маҳсулотларнинг организмга таъсирини баҳоловчи прогностик мезонлар сифатида тавсия этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ген-модификацияланган маҳсулотнинг тажрибада гепатобилиар тизимга таъсирининг морфологик хусусиятлари бўйича олинган натижалар асосида:

тажрибада лаборатория ҳайвонлари жигари ва ошқозон ости бешига ген-модификацияланган маҳсулот таъсири морфологик кўрсаткичлари ўзгариш даражасига баҳо бериш имконини берган «Тажрибада лаборатория ҳайвонлари жигари ва ошқозон ости беши морфологик кўрсаткичларига ген-модификацияланган маҳсулот таъсирини баҳолаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8н-з/280-сон маълумотномаси);

ген-модификацияланган маҳсулотнинг тажрибада жигар ва ошқозон ости безига таъсирининг морфологик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, аҳоли санитария эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги Хоразм ва Бухоро вилоятлари бошқармалари, аҳоли санитария эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги Хива тумани бўлими фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8н-з/280-сон маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 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 109 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, , тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **«Ген-модификацияланган маҳсулотлар тиббий-биологик хавфсизлиги ва одам организмига таъсирини ўрганиш ва баҳолаш асослари»** ватандош ва хорижий тадқиқотчилар эълон қилган илмий манбалар шарҳи келтирилган. Унда янги технологиялар асосида олинган ГМ-маҳсулотларнинг одам организмига хавф даражаси, ГМО ни ўрганиш бўйича дунё миқёсидаги илмий тадқиқотлар таҳлили, ушбу маҳсулотларнинг тажрибада мутаген, канцероген, эмбриотоксик, гонадотоксик таъсирлари, тажриба ҳайвонлари аъзо ва тўқималарига таъсир даражаси, қон ҳужайралари ҳамда биокимёвий кўрсаткичларга таъсири тўғрисидаги маълумотлар батафсил баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **«Ген-модификацияланган соянинг тажрибада гепато-билиар тизимга таъсирини ўрганиш доирасидаги тадқиқотлар дизайни, кўлами, материал ва усуллари»** тўғрисида

маълумотлар келтирилган. Диссертация ишини амалга ошириш учта босқичда амалга оширилган:

Биринчи босқич. Далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига амал қилган ҳолда тадқиқот ҳажми, объекти ва предмети танланган. Тадқиқотларга жалб қилинган лаборатория ҳайвонлари тасодифий танлаш асосида гуруҳларга ажратилган, қиёсланаётган гуруҳлар бир бирига репрезентатив бўлган. Барча тадқиқотлар рандомизацияланган бўлган. Маълумки, рандомизациянинг вазифаси лаборатория ҳайвонларини шундай танлашки, бунда назорат гуруҳи асосий гуруҳдан фақат битта қиёсланадиган хусусият билан фарқ қилсин. Биринчи босқичда лаборатория ҳайвонларини танлаш, миқдорини белгилаш, улар боқиладиган ГМ-соя ва ГМ-сиз сояни текширувдан ўтказиш, оқ зотсиз каламушларни гуруҳларга (асосий гуруҳ, таққослаш гуруҳи, назорат гуруҳи) ажратиш ва тажриба ўтказишга тайёргарлик кўриш амалга оширилган.

Иккинчи босқич. Лаборатория ҳайвонлари гуруҳларга мос равишда ГМ-соя, ГМ-сиз соя ва умумий виварий рационда 30 кун давомида боқилган. Барча экспериментал, морфологик, биокимёвий тадқиқотлар жигар ва ошқозон ости беши ўзгаришларининг морфологик жиҳатларини, шунингдек оқ зотсиз каламушларда қоннинг биокимёвий параметрларини аниқлаш бўйича ўтказилган. Тажриба ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Этик кўмитасидан ёзма рухсат олинган, лаборатория ҳайвонларини парваришлаш, тажриба ўтказиш ва жонсизлантиришда лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг биологик хавфсизлик қоидалари ва этик жиҳатларига қатъий амал қилинган. Барча бажарилган амаллар кунма кун баённома шаклида расмийлаштирилган.

Учинчи босқич. Баённомаларда қайд этилган барча олинган морфологик ва биокимёвий материаллар таҳлил қилинган, тизимлаштирилган ва статистик таҳлилга тайёрланган. Кейинчалик маълумотлар вариацион статистиканинг анъанавий усуллари ёрдамида статистик ишланган. Статистик ишлашда тиббий-биологик тадқиқотларда фойдаланиладиган «Exsel» дастури қўлланилган. Шу билан бирга, олинган натижалар ишончилиги, асосли хулосалар ва амалий тавсиялар олишга эътибор қаратилган. Олинган барча натижалар диссертант томонидан илмий раҳбар иштирокида шахсан ёзилган.

Тадқиқотлар Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий лаборатория мажмуаси ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий марказининг виварийсида 2019-2020 йилларда амалга оширилган.

Тажрибаларда ГМ-маҳсулот сифатида чет элда этиштирилган ва мамлакатимизга фақат илмий мақсадларда киритилган ГМ-соядан фойдаланилган. Соянинг ГМО эканлиги полимераза занжирли реакция (ПЗР) ёрдамида ўрганилган, унда 35S+FMV промоторининг борлиги аниқланган (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2017; Собирова Д.Р., 2018), бу эса соянинг ГМ-маҳсулот эканлигини исботлаган. Мамлакатимизда этиштирилган ва қиёслаш

учун ишлатилган сояда юқорида келтирилган промотор топилмаган, бу унинг ГМ-махсулот эмаслигини исботлаган.

Экспериментал тадқиқотлар учун 90 та эркак жинсидаги, 160-180 г оғирликдаги оқ зотсиз каламушлар танланган. Барча лаборатория ҳайвонлари битта виварийдан олинган ва бир хил ёшда бўлган. Лаборатория ҳайвонларини боқиш, парваришlash, гуруҳларга ажратиш, улар билан ишлашда биологик хавфсиздик қоидалари ва этик тамойилларга риоя қилиш Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал. (2016) бўйича амалга оширилган.

Барча лаборатория ҳайвонлари 3 гуруҳга бўлинган:

- асосий гуруҳ - умумий виварий рационига ГМ-соя 30 кун давомида 160-180 г оғирликдаги ҳар бир каламуш учун 0,02-0,03 г миқдорда кўшиб, боқилган (n=30);

- таққослаш гуруҳи - умумий виварий рационига ГМ-сиз соя 30 кун давомида 160-180 г оғирликдаги ҳар бир каламуш учун 0,02-0,03 г миқдорда кўшиб, боқилган (n=30);

- назорат гуруҳи - фақат умумий виварий рационига тутилган (ГМ-соя ва ГМ-сиз соя берилмаган) лаборатория ҳайвонлари (n=30).

Лаборатория ҳайвонлари (оқ зотсиз каламушлар) билан тажрибалар ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Этик қўмитасидан рухсатнома олинган (2020 йил 21 сентябрдаги 4/14-1439-сон расмий хат, 2020 йил 26 августдаги 4-сонли баённома).

Лаборатория ҳайвонлари аъзолари морфологик параметрларини ўрганиш учун экспериментал тадқиқотларда кенг қўлланиладиган тадқиқот усуллари қўлланилган (анатомик ёриш). Барча биологик микрообъектлар дастурий таъминотга эга HL-19 моделидаги тринокуляр микроскоп (Хитой) ёрдамида кўрилган. Тадқиқотнинг асосий объектлари оқ зотсиз каламушлар аъзоларидан тайёрланган гистологик препаратлар бўлган. Гистологик препаратларни тайёрлаш 4 босқичдан иборат бўлиб, анъанавий усулларда олиб боилган. Препаратларни тайёрлаш учун микротомдан фойдаланилган, тайёрланган кесмалар гематоксилин ва эозин билан бўялган. Бунинг учун кесмалар 3-5 дақиқа давомида гематоксилин эритмасига солинган, сўнгра сув ёрдамида ювилган. Ядролар бинафша рангга бўялгач (микроскоп остида кузатилади), улар эозин эритмасида 0,5-1,5 дақиқа давомида бўялган, дистилланган сувда ювилган ва сувсизлантириш учун даражаси ошиб борадиган спиртлардан (70° дан 100° гача) фойдаланилган. Спиртни кесмадан кетказиш ва тиндириш учун О-ксилоннинг уч қисмига кетма кет жойлаштирилган ва Канада бальзамига солинган.

АЛАТ, АСАТ, креатинин, мочевиани аниқлаш «Human Gesellschaft Biochemica und Diagnostica» тестидан (Wiesbaden, Germany) фойдаланиб аниқланган. Умумий оқсил, альбумин, глюкоза, қолдиқ азот, умумий, боғланган ва эркин билирубинни аниқлаш анъанавий биокимёвий усуллар ёрдамида олиб борилган.

Олинган материал анъанавий вариацион статистика усуллари билан фойдаланиб амалга оширилган. Қуйидаги параметрлар ҳисобланган: ўртача

арифметик катталиқ (M), ўртача арифметик хато (m), ўртача квадратик оғиш, ишончилиқ оралиғи. Тадқиқотни ташкил қилиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилидан фойдаланилган.

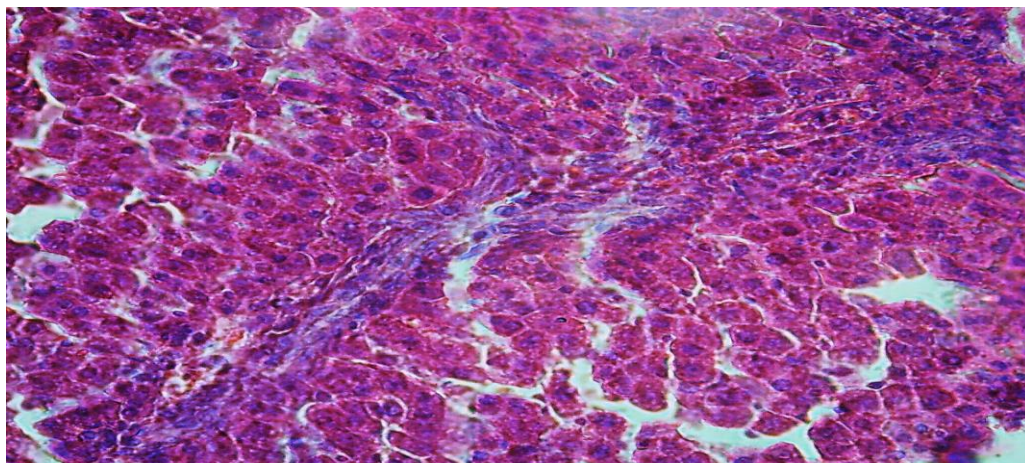
Диссертациянинг учинчи боби «**Лаборатория ҳайвонлари - оқ зотсиз каламушлар жигарининг ёшга боғлиқ морфологик хусусиятлари**» жигар макроскопик ва микроскопик кўринишларини ўрганишга бағишланган. Жигарнинг диафрагма юзасини ярим ой бойлами ўнг ва чап бўлақларга бўлган, унинг кўшни аъзолари жигар юзасида ботик ҳосил қилган. Унинг пастки юзасида иккита сагитал ва битта кўндаланг эгатлар кўрилган, кўндаланг эгат жигар дарвозаси ҳисобланади, у орқали портал вена, ўз жигар артерияси ва нерв толалари жигарга кириб, лимфа томирлари ва умумий жигар оқими чиққан. Ўнг сагиттал эгат олдида ўт пуфағи, унинг орқа қисмида пастки кавак вена ётган. Макроскопик оқ зотсиз каламуш жигари қуйидаги тўртта бўлақдан иборат: ўрта, чап, ўнг ва қуйруқ.

Жигар юзаси ингичка бириктирувчи тўқима капсула (Глиссон капсуласи) ва висцерал қорин пардаси билан қопланган. Бўлақлар олти бурчакли, призматик шаклга эга бўлган жигар паренхимаси структуравий ва функционал бирлигидир. Улар бўлақлараро синусоидал қон капиллярлари ва жигар йўллари орқали ҳосил бўлади. Бўлақлар бир биридан бириктирувчи тўқималарнинг ингичка қатламлари билан ажралиб туради, уларда жигар учбурчаги (портал йўллар) ва бўлақлар ости томирлар жойлашган.

Гепатоцитлардан қурилган жигар йўллари радиал жойлашган. Перифериядан бўлақлар марказига йўналишда улар орасида Диссе перисинусоидал бўшлиқ билан ўралган қон капиллярлари ўтади. Қон плазмасининг таркибий қисмлари бу бўшлиққа, патология ҳолатида эса шаклланган элементларга ҳам тушади. Гепатоцитлар қатори орасида ўз деворига эга бўлмаган ўт капиллярлари мавжуд. Улар гепатоцитларнинг туташган сафро юзалари орқали ҳосил бўлади. Жигар тракти марказий қисмида ўтли капиллярлар бошланади, улар сафрони бўлақларнинг атрофига олиб боради. Капиллярлардан олинган сафро Херингнинг холангиоли деб аталадиган терминал ўт йўлларига киради. Улар ўз навбатида холангиозитлар билан қопланган бўлақлараро ўт йўлларига оқади.

Жигар ҳужайралари тартибсиз кўпбурчак ва кўпинча иккита ядродан иборат. Ҳужайраларнинг аксарияти полиплоиддир. Ядроларда 1-2 та нуклеотид мавжуд. Гепатоцитлар цитоплазмаси донадор бўлиб, нафақат кислотали, балки асосий бўёқлар билан ҳам бўялади ва кўп микдордаги органеллаларни ўз ичига олади. Периферик зонанинг гепатоцитлари моддаларни тўплаш ва зарарсизлантириш жараёнида фаол иштирок этади. Марказий зона ҳужайралари бирикмаларни сафрога чиқариш жараёнида фаолроқ. Синусоидларни қоплаган ҳужайралар тўрт хил турни ўз ичига олади. Эндотелиал ҳужайралар синусоидларни бирлаштирганлиги маълум. Улар базал мембрананинг йўқлиги ва кўплаб фенестрларнинг мавжудлиги билан ажралиб туради, бу эса озуқа моддалари ва макромолекулаларнинг яқин атроф билан тез алмашилишини таъминлайди.

Интакт лаборатория ҳайвонлари жигар тўқимасини гистологик текширишда қуйидаги гистологик расм визуализация қилинган (1-расм).



1-расм. Интакт оқ зотсиз каламушлар жигари тўқимаси гистологик кўриниши (гематоксилин-эозин билан бўялган)

3 ойлик каламушларнинг жигари микроскопик равишда бўлақлар тузилиши билан ажралиб туради. Бўлақларнинг гепатоцитлари аксарият ҳолларда кўп қиррали шаклга эга. Хужайра чегараларини аниқлаш қийин ва цитоплазмада кўп қиррали донадорлик мавжуд. Гепатоцитлар диаметри $11,4 \pm 0,3$ мкм. Жигар хужайралари бўлақнинг атрофидан марказий томир томон йўналган тартибсиз қаторларда жойлашган. Гепатоцитлар ядролари юмалоқланган. Улар аниқ белгиланган кариолеммага эга, нуклеолалар ва хроматин парчаларини ўз ичига олган. Ядроларнинг диаметри $7,1 \pm 0,2$ мкм. 3 ойлик ҳайвонлар жигаридаги бириктирувчи тўқима қатламлари заиф ифодаланган, шу учун бўлақлар орасидаги чегараларни ажратиш бўлмайди.

1 ёшли оқ зотсиз каламушлар жигарининг умумий тузилиши 3 ойлик ҳайвонларга ўхшайди. Гепатоцитлар диаметри олдинги ёш гуруҳидаги гепатоцитлар диаметридан сезиларли даражада фарқ қилмайди ва $13,2 \pm 0,27$ мкм ни ташкил қилади, шу билан бирга, аксарият ҳолларда хужайра чегаралари аниқроқ кўринади.

Гепатоцитлар ядролари диаметрида аниқ фарқ йўқ. 1 ёшли ҳайвонларда бу кўрсаткич $7,5 \pm 0,31$ мкм. Шунингдек, 1 ёшли каламушларда қон қуйилиши сезиларли даражада пастлиги билан ажралиб турадиган синусоидларнинг ўртача диаметри ($8,1 \pm 0,25$ мкм) сезиларли даражада фарқ қилмайди. Синусоидлар контурлари уларни ўраб турган гепатоцитлар чегараларининг катталиги туфайли янада аниқроқ бўлади. Улар жигари ёшга қараб сезиларли морфологик ўзгаришларга учраган.

Шундай қилиб, жигар гистологик текшируви ушбу аъзода ёшга боғлиқ (3 ойлик ва 1 ёш) ўзгаришлар кам учраганини, бошқа тадқиқотчилар натижаларига, тузилиши жиҳатдан одам жигари структурасига яқин эканлиги аниқланган. Бу эса ушбу ҳайвонларда ўтказилган морфологик тадқиқотлар натижаларининг хулосаларини одам организми учун ҳам тадбиқ қилиш мумкинлигини исботлаган.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «Тажрибада ген-модификацияланган соянинг лаборатория ҳайвонлари жигари ва ошқозон ости беши морфологик кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш ва баҳолаш» тажрибавий тадқиқотлар натижалари келтирилган. Лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларини макроскопик текшириш кўкрак қафаси аъзолари - юрак ва ўпкадан бошланган. Лаборатория ҳайвонлари визуал текширувида юрак ўзгаришсиз, ҳажми ва ранги ўзгармаган, ичида қон қуйқалари борлиги, юрак мушаклари гипертрофияга учрамагани, катталашмаганлиги, ранги меъёрда бўлганлиги аниқланган. Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, морфологик жиҳатдан юрак ҳолати экспериментал гуруҳ, таққослаш гуруҳи ва назорат гуруҳининг барча ҳайвонларида амалий жиҳатдан бир хил бўлган. Экспериментал ҳайвонлар ўпкасини макроскопик текширишда кўзга кўринадиган ўзгаришлар топилмаган, иккала ўпка пушти рангда, аъзо паренхимаси ўзгаришсиз қолган, ўпка тузилиши тўлиқ, визуал текширувда дўнгчалар, доғлар, босмалар топилмаган. Ўпканинг бу ҳолати барча ҳайвонларда бир хил бўлган.

Кўкрак қафаси аъзолари морфологик параметрлари бўйича олинган натижалар Собирова Д.Р. нинг (2018) маълумотларига ўхшаш бўлган.

Лаборатория ҳайвонларининг ички аъзоларини макроскопик текшириш ГМ-соя берилган барча лаборатория ҳайвонларининг (n=30) баъзиларида (13,3%; n=4) ошқозон ва ичагида кўринарли ўзгаришлар борлигини кўрсатган, бошқаларида патологик ўзгаришлар кузатилмаган. Назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонлари (n=30) ошқозон ва ичагида кўринадиган патологик аномалиялар кузатилмаган.

Лаборатория ҳайвонлари жигарини макроскопик текширишда таққосланган тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар аниқланган. Асосий гуруҳнинг 76,7±7,7% ҳайвонларида жигар ҳажмининг сезиларли ўсиши аниқланган, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич 13,3±6,1% ни ташкил этган (P<0.001). Назорат гуруҳида жигар катталашмаган (1-жадвал).

1-жадвал

Лаборатория ҳайвонлари жигарини макроскопик текширишнинг қиёсий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=30	Таққослаш гуруҳи, n=30	Асосий гуруҳ, n=30
Жигар катталашган	0	4 / 13,3±6,1 ↑	23 / 76,7±7,7* ↑
Жигар структураси ўзгарган	1 / 3,3±3,2	2 / 6,7±4,6 ↑	24 / 80,0±7,3* ↑
Жигар ранги ўзгарган	0	0	11 / 36,7±8,8 ↑
Жигар консистенцияси ўзгарган	0	0	7 / 23,3±7,7 ↑

Изоҳ: суратда мутлоқ, махражда нисбий (%) параметрлар; * - гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги белгиси. ↑ - кўрсаткичларнинг ўзгариши йўналиши.

Жигар тузилишидаги ўзгаришларда бир хил тенденция кузатилган, параметрлар сезиларли даражада фарқ қилган (P<0,001).

Макроскопик усулда ҳайвонлар жигарида визуал ўзгаришлар кузатилгач, ўртача жигар оғирлиги ва 100 г ҳайвон вазнига нисбатан жигар оғирлиги ўрганилган (2-жадвал).

2-жадвал

Тажриба ҳайвонлари жигари массаси миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=30	Таққослаш гуруҳи, n=30	Асосий гуруҳ, n=30
Жигар ўртача массаси, г	5,23±0,84	5,79±0,95 ↑	8,12±0,93* ↑
Жигар нисбий массаси, ҳайвон танаси 100 г массаси / г	3,05±0,19	3,26±0,11 ↑	4,10±0,27* ↑

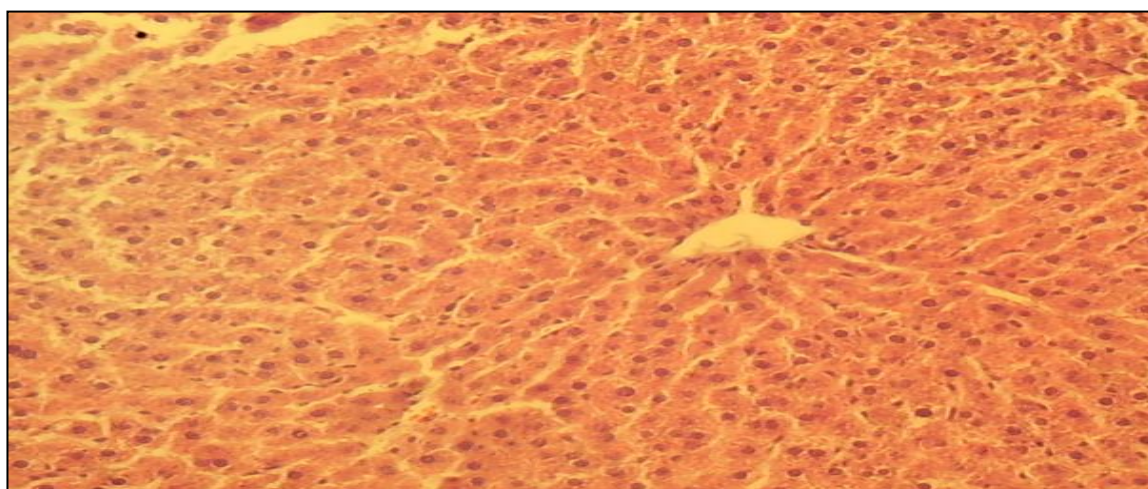
Изоҳ: * - гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилик белгиси; ↑ - кўрсаткичларнинг ўзгариши йўналиши.

Асосий гуруҳ лаборатория ҳайвонларининг юқорида келтирилган иккала кўрсаткичи таққослаш гуруҳи маълумотларидан ва назорат гуруҳи параметрларидан ишонарли фарқ қилган ($P < 0,05$).

Назорат гуруҳи барча ҳайвонларида (n=30) ошқозон ости безини макроскопик текширишда визуал патологик ўзгаришлар кузатилмаган, таққослаш гуруҳи баъзи каламушларида (n=3; 10%) без гипертрофияси қайд этилган. Асосий гуруҳга киритилган 28 та оқ зотсиз каламушда (93,3%) ошқозон ости бези морфологик параметрлари ўзгариши гипертрофияда ифодалангани аниқланган.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичи жигар ва ошқозон ости безини гистологик ўрганиш бўлган.

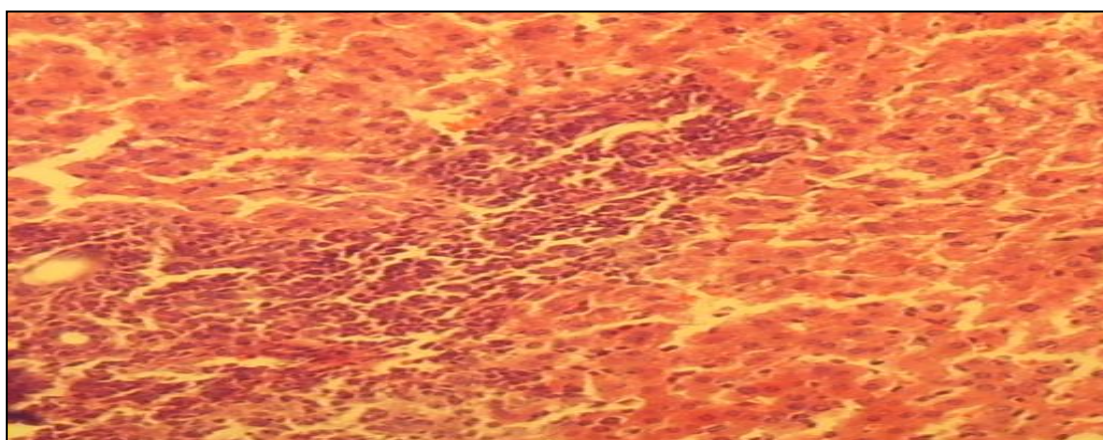
Гистологик препаратларни ўрганиш шуни кўрсатганки, назорат гуруҳи каламушлари жигарида визуал патологик ўзгаришлар кузатилмаган (2-расм).



2-расм. Назорат гуруҳига киритилган оқ зотсиз каламушлар жигари гистологик кўриниши (патологик ўзгаришларсиз, гематоксилин-эозин билан бўялган)

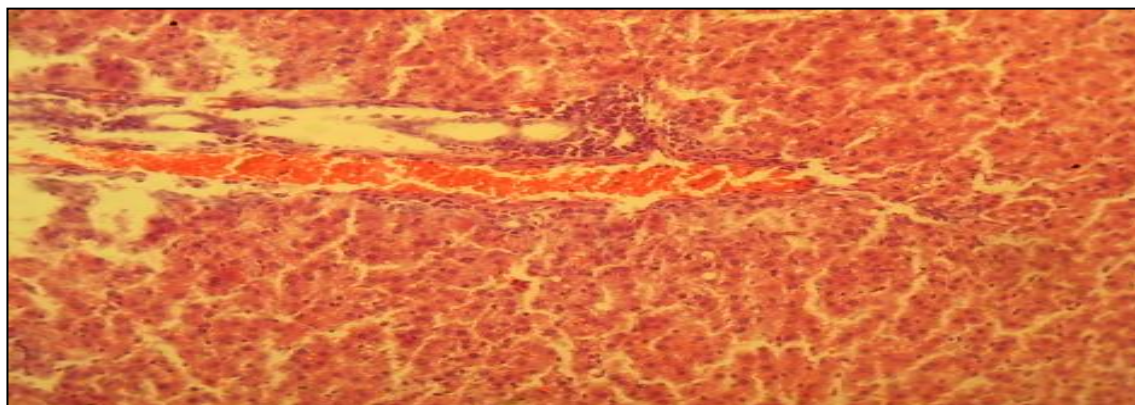
Агар назорат гуруҳидаги экспериментал ҳайвонлар жигарининг гистологик препаратларини ўрганишда патологик ўзгаришлар аниқланмаган бўлса, жигар катталашиши, паренхимаси, гепатоцитлар ва қон томирлари ўзгариши белгилари асосий гуруҳ ҳайвонларида кузатилган. Шу муносабат билан ушбу ҳайвонлар гуруҳлари жигарининг морфологик кўрсаткичлари назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонлари маълумотларидан сезиларли даражада фарқ қилган.

Хусусан, таққослаш гуруҳи экспериментал ҳайвонларининг асосий қисмида (86,7%, n=26) визуал патологик ўзгаришлар бўлмаган, 4 та (13,3%) ҳайвон жигари гистологик препаратларида гиперплазия, ёғли дегенерация кузатилган гепатоцитлар, уяли инфилтрация, жигар йўллари рельефининг бузилиши аниқланган (3-расм).



3-расм. Таққослаш гуруҳи оқ зотсиз каламушлари жигари гистологик кўриниши (гематоксилин-эозин билан бўялган)

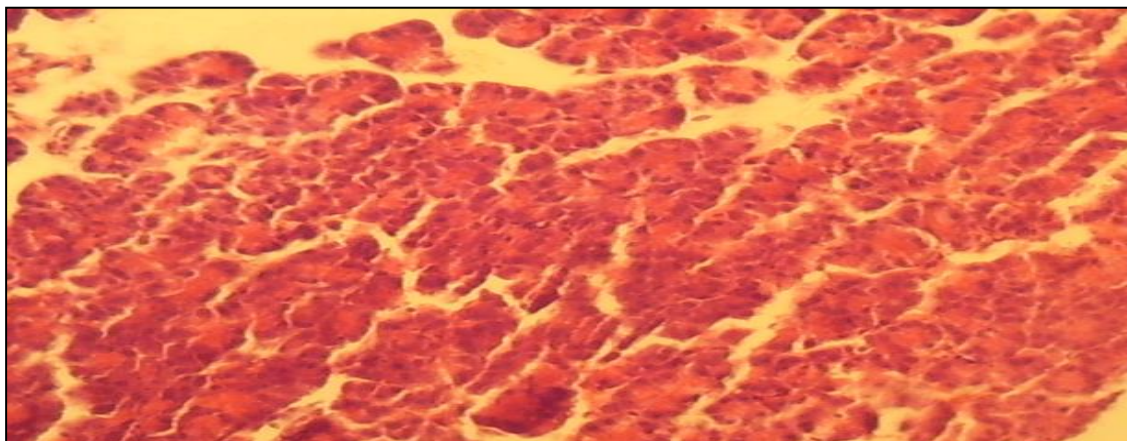
Асосий гуруҳ ҳайвонларида бутунлай бошқача манзара кузатилган. Барча ҳайвонлар (n=30) жигарида аниқ ўзгаришлар аниқланган. Улар жигарида токсик гепатитнинг аниқ белгилари аниқланган: диффуз дистрофик ўзгаришлар - ёғли дегенерация, перицеллюлар шиш, уларнинг вакуолланиши билан гепатоцитларнинг кескин шишиши, қон томирларида турғунлик белгилари билан қон тўлишиши (4-расм).



4-расм. Асосий гуруҳ оқ зотсиз каламушлари жигари гистологик кўриниши (гемаксилин-эозин билан бўялган)

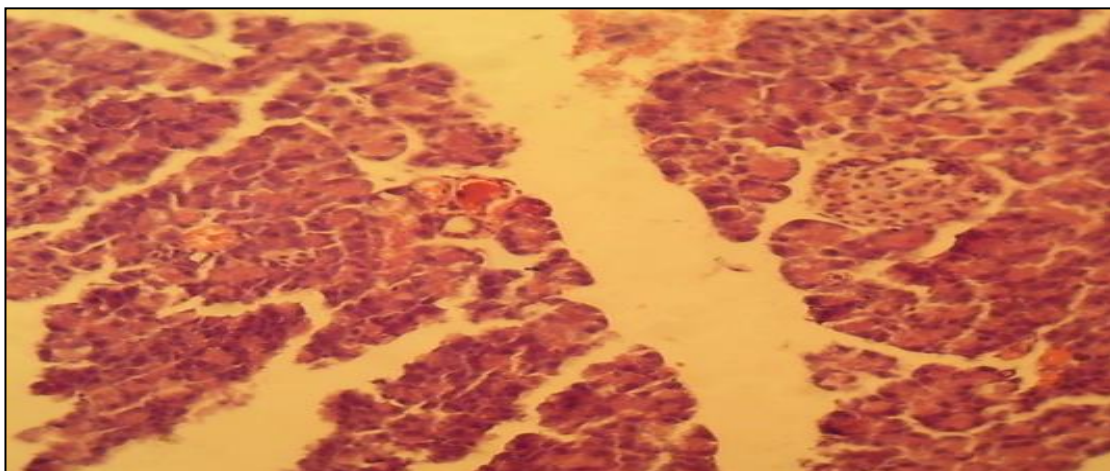
Тажрибанинг навбатдаги босқичи текширилган гуруҳларга мансуб лаборатория ҳайвонлари ошқозон ости беши морфологик хусусиятларини ўрганиш бўлган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатганки, стандарт виварий рационда бўлган, ГМ-соя ва ГМ-сиз соя истеъмол қилмаган назорат гуруҳи лаборатория ҳайвонларида ошқозон ости беши морфологик кўринишида патологик оғишлар бўлмаган (5-расм).



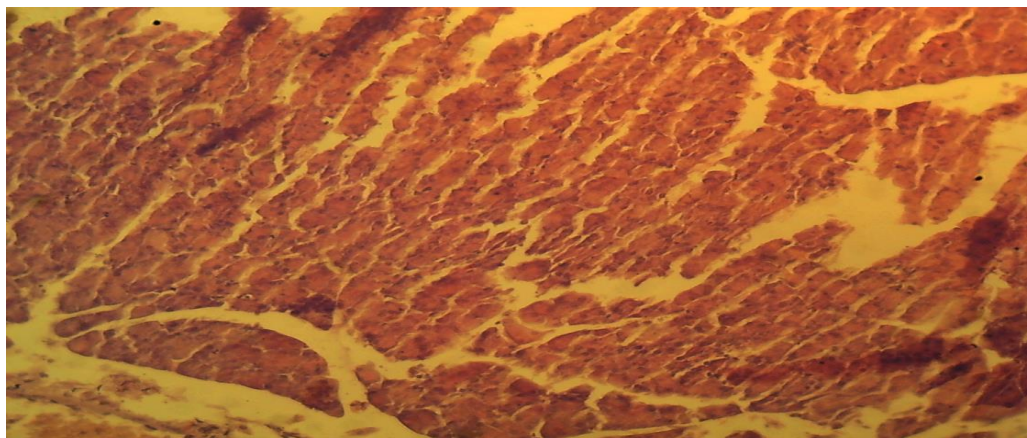
5-расм. Назорат гуруҳи оқ зотсиз каламушлари ошқозон ости беши гистологик кўриниши (патологик ўзгаришларсиз, гематоксилин-эозин билан бўялган)

Овқат рационига озиқ-овқат қўшимчаси сифатида ГМ-сиз соя истеъмол қилган таққослаш гуруҳи лаборатория ҳайвонларида 3 та ҳолатда (10,0%) ошқозон ости бешида баъзи ўзгаришлар аниқланган (6-расм), бу ҳолат мўътадил гипертрофия ва қон томирларининг қон билан тўлишиши билан тавсифланган.



6-расм. Таққослаш гуруҳи оқ зотсиз каламушлари ошқозон ости беши гистологик кўриниши (гемаксилин-эозин билан бўялган)

Овқат рационига ГМ-соя киритилган оқ зотсиз каламушлар (асосий гуруҳ) ошқозон ости беги гистологик препаратларини ўрганиш ушбу аъзонинг морфологик кўриниши юқоридаги гуруҳлар маълумотларидан тубдан фарқ қилганини кўрсатган. Барча лаборатория ҳайвонлари ($n=30$) ошқозон ости бегида патологик ўзгаришлар кузатилган, бу аъзонинг яққол гипертрофияси, без гиперплазияси, секретор фаоллик кучайиши, қон қуйилиш жойлари билан турғун қон тўлишиши билан ифодаланган (7-расм).



7-расм. Асосий гуруҳ оқ зотсиз каламушлари ошқозон ости беги гистологик кўриниши (гематоксилин-эозин билан бўялган)

Тадқиқотнинг кейинги босқичида учала гуруҳ лаборатория ҳайвонлари қони биокимёвий кўрсаткичлари гистологик текширишлар фонида текшириб кўрилган. Аниқланишича, ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари (асосий гуруҳ) қони биокимёвий кўрсаткичларидан АСТ, АЛТ, креатинин, боғланган ҳамда боғланмаган билирубин кўрсаткичлари назорат ва таққослаш гуруҳлари параметрларидан ишонарли юқори бўлгани аниқланган ($P<0,05$). Мочевина, глюкоза, қолдиқ азот, альбумин, умумий билирубин ишонарли даражада ўзгармай қолгани фонида ($P>0,05$), умумий оқсил миқдори ишонарли пасайган ($P<0,05$).

Бу ҳолат жигар гистологик структурасида патологик ҳолатлар кузатилиш фонида аниқланганини ҳисобга олсак, жигарда нафақат структуравий, балки, функционал зўриқиш ҳолати борлигини ҳам исботлаган. Умумий оқсилнинг камайиши унинг жигарда синтез бўлишининг камайиши билан изоҳланган.

ХУЛОСАЛАР

1. ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонларининг 76,7% ида жигар ҳажми катталашгани аниқланди, таққослаш гуруҳида бу 13,3% ни ташкил этди, назорат гуруҳида жигар ҳажми меъёрда бўлди. Ўртача 100 г тана вазнига нисбатан жигарнинг нисбий оғирлиги асосий гуруҳда бошқа гуруҳларга нисбатан ишонарли ошди. Асосий гуруҳ барча ҳайвонлар жигарида диффуз дистрофик ўзгаришлар, ёғли дегенерация, перицелюллар шиш, гепатоцитлар кескин шишиши ва улар вакуолланиши, қон томиларида турғунлик белгилари

билан қон тўлишиши кузатилди. Таққослаш гуруҳи экспериментал ҳайвонларининг асосий қисмида (86,7%) патологик ўзгаришлар бўлмади. Назорат гуруҳида патологик ҳолатлар аниқланмади.

2. Назорат гуруҳи ҳайвонларида ошқозон ости безини макроскопик текширишда визуал патологик ўзгаришлар кузатилмади, таққослаш гуруҳи 10% ида без гипертрофияси қайд этилди. Асосий гуруҳга киритилган 93,3% оқ зотсиз каламушларда ошқозон ости бези гипертрофияси аниқланди. Бу без яққол гипертрофияси, гиперплазияси, секретор фаоллик кучайиши, қон қуйилиш жойлари билан турғун қон тўлишиши билан ифодаланди. Таққослаш гуруҳи ҳайвонларининг 10% ида ошқозон ости безида мўътадил гипертрофия ва қон томирларининг қон билан тўлишиши аниқланди. Назорат гуруҳи каламушлари ошқозон ости бези ўзгаришсиз қолди.

3. ГМ-соя истеъмол қилган лаборатория ҳайвонлари қони биокимёвий кўрсаткичларидан АСТ, АЛТ, креатинин, боғланган ва боғланмаган билирубин кўрсаткичлари назорат ва таққослаш гуруҳлари параметрларидан ишонарли юқори бўлди. Мочевина, глюкоза, қолдиқ азот, альбумин, умумий билирубин ишонарли даражада ўзгармай қолгани фонида, умумий оксил миқдори ишонарли пасайди. Бу ҳолат жигарда нафақат структуравий, балки, функционал зўриқиш ҳолати борлигини ҳам исботлади.

4. ГМ-соя гепатобилиар тизим (жигар) ва ошқозон ости безига салбий таъсири борлиги, биокимёвий кўрсаткичларда шунга боғлиқ равишда ўзгариш бўлиши исботланганлиги тадқиқот натижаларининг ГМ-соянинг тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолашда истиқболни белгиловчи мезонлар сифатида тавсия этилади.

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

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АВОЗМЕТОВ ЖАСУРБЕК ЭГАМБЕРГАНОВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЛИЯНИЯ ГЕННО-
МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОДУКТА НА ГЕПАТОБИЛИАРНУЮ
СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.00.02 – Морфология

**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/Tib1393

Диссертация 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	Хасанова Дилноза Ахроровна доктор философии по медицинским наукам PhD, доцент
Официальные оппоненты	Рахматова Мукаддас Холтаевна доктор медицинских наук Азизова Феруза Хусановна доктор медицинских наук
Ведущая организация	Южно-Казахстанская медицинская академия

Защита диссертации состоится «28» октября 2021 года в 12³⁰ часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. 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 Бухарского государственного медицинского института (№ регистрации 048). Адрес: 200118, г. Бухара, ул. А.Навои, дом 1. Тел/Факс: (+99865) 223-00-50, тел (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru

Автореферат диссертации разослан «11» октября 2021 года
(Реестр протокола рассылки № 12 от «11» октября 2021 года)



[Handwritten signatures in blue ink]

А.Ш.Иноятов
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

Н.А.Нуралиев
председатель Научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одна из глобальных задач, стоящих перед человечеством – это совершенствование технологий производства продуктов питания, приготовление пищевых продуктов нового поколения и обеспечение их длительного хранения. FAO/WHO, JECFA, ISO, Международная комиссия CODEX ALIMENTARIUS создали международный механизм для выявления и оценки безопасности в пищевых продуктах, содержащие загрязнителей и добавок. В последние годы создаются генетически модифицированные организмы, где «...с помощью генной инженерии вносятся изменения в геном пищевых продуктов и создаются продукты с новыми свойствами»¹. Потенциально опасные загрязнители часто встречаются в пищевых продуктах, полученных на основе новых технологий, определение и оценка уровня их медико-биологической безопасности имеют важное значение.

На сегодняшний день соя, хлопок, кукуруза, рапс, пшеница, рис, люцерна, папайя, картофель, помидор, сахарная свекла и клубника в качестве генно-модифицированных растений выращиваются в большом количестве. В США эти культуры составляют 47% от общей посевной площади, в Бразилии - 58%, в Аргентине - 61%, в Индии - 7% и в Китае - 4%. Согласно источникам, при употреблении генетически модифицированных сои и кукурузы наблюдались патологические состояния в почках, печени человека, а также снижение уровня белка в крови до аномальных величин, у лабораторных крыс, получавших в виде корма эти продукты отмечено нарушение репродуктивной деятельности, однако, есть результаты исследований, которые отрицают негативное воздействие этих продуктов на организм. До сегодняшнего времени степень их влияния на органы и системы организма человека и последствия в будущем этих воздействий полностью не изучены. В связи с этим необходимость продолжения экспериментальных исследований по этим вопросам не потеряла своей актуальности.

Сегодня в нашей стране проводятся огромные работы по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи, обеспечению здоровья, разработке медико-биологической безопасности пищевых продуктов для обеспечения населения, по совершенствованию повышения безопасности здоровья населения по импортированным в республику пищевых продуктов нового поколения. 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, материнства и младенчества...»².

¹ International Service for the Acquisition of Agri - Biotech Application - ISAAA, 2014

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению 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 исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Известно, что генетически модифицированные организмы (ГМО) – это растительные или животные организмы, генотип которых был изменен не естественным образом с помощью генной инженерии. Для решения проблем гербицидов, вредителей болезней, засоления, устойчивости к высоким и низким температурам, повышения урожайности, органического загрязнения, очистки тяжелых металлов от окружающей среды и обеспечения синтеза соединений, обнаруженных в растительном организме нужно использование таких растений (Global Status of Commercialized Biotech., GM Crops., 2013).

В этом случае организму передаются различные новые свойства, а также изменяется качество продукта. Вопросы их использования решаются путем обеспечения синтеза некоторых соединений у растений (Усманов Р.Д. и соавт., 2017).

На сегодняшний день генетически модифицировано 140 видов генов растений. Характерная особенность ГМ-растений это устойчивость к вредителям и гербицидам. Например, выращенный картофель с генами почвенных бактерий, устойчивых к колорадскому жуку; засухоустойчивая пшеница, введенным в неё геном скорпиона; помидоры с генами морской камбалы; соя и клубника имеющие в себе геномы бактерий (ISAAA, 2014).

В настоящее время большое внимание уделяется проблемам использования ГМО в продуктах питания, так как существует угроза их воздействия на здоровье человека и окружающую среду. Специалисты, занимающиеся вопросами генетической безопасности, выделяют 3 типа угроз со стороны ГМО (Gerdes L. et al., 2012): угрозы для человеческого организма (в виде аллергических и метаболических заболеваний и другие); угрозы для окружающей среды (в виде вегетативных сорняков, химического загрязнения и другие); глобальные риски (в виде активации опасных вирусов, угрозы экономической безопасности).

Ряд мета-анализов с экспериментами по безопасности ГМО проведенными французскими учеными, показали недостатки в методах оценки человеческого риска, что послужило основой для пересмотра методов исследования Европейской организацией по безопасности пищевых продуктов (EFSA).

Проведенные эксперименты группой исследователей из Технического центра сельского хозяйства и природных ресурсов Вашингтонского университета (США), отмечают, что с 1996 по 2012 года в результате увеличения производства ГМ-культур использование пестицидов увеличилось в 10-12 раз. Из анализов почвы и подземных вод выявлены уменьшение разнообразия органических и растительных культур, а также количества летучих мышей, бабочек, пчел и других опылителей (Report of the Canadian Biotechnology Action Network (CBAN), 2015).

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 белых беспородных крыс, были доказаны, что они вызывают морфологические изменения в печени и селезенке; для медико-биологической оценки поражения организма ГМ-продуктами рекомендован биологический маркер влияния - индекс иммунотропности и для определения токсичности биологический маркер эффективности - биотест с помощью поликультур инфузорий.

Результаты показывают, что опасность риска ГМ-продуктов увеличивается для человека и окружающей среды. В связи с этим исследования в этой 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 плана научно-исследовательских работ (05.2021 PhD 118) «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 морфологических свойств влияние генно-модифицированной сои на гепатобилиарную систему и поджелудочную железу в эксперименте.

Задачи исследования:

изучить и оценить морфологические изменения макроскопического и гистологического влияния генетически модифицированной сои на гепатобилиарную систему (печень) в эксперименте в сравнительном аспекте;

определить морфологические особенности степени влияния и сравнительная оценка степени изменений поджелудочной железы лабораторных животных под воздействием генетически модифицированной сои в эксперименте;

изучить взаимосвязь изменений печени и биохимических показателей крови лабораторных животных под воздействием генетически модифицированной сои в эксперименте в сравнительном аспекте;

разработка прогностических критериев оценки уровня воздействия генетически модифицированной сои на гепатобилиарную систему и поджелудочную железу, разработка рекомендаций по определению риска влияния продукта на организм.

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

Предметом исследования явились печень, поджелудочная железа, кровь, сыворотка крови лабораторных животных (белых беспородных крыс).

Методы исследования. Были использованы экспериментальные, морфологические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в результате сравнительного исследования доказано, что под влиянием генетически модифицированной сои увеличивается объём, изменяется структура, цвет и консистенция печени, достоверно повышена относительная масса печени на 100 г массы тела, количество печеночных ферментов в крови;

наблюдались диффузные дистрофические изменения в печени лабораторных животных под влиянием генетически модифицированной сои, в том числе наличие жировой дистрофии, перицеллюлярного отека, вакуолизации и набухания гепатоцитов, кровенаполнения сосудов, симптомов токсического гепатита показали отрицательное влияние данного продукта на состояние и структуру печени;

выявлены увеличения поджелудочной железы у лабораторных животных, употребивших генетически модифицированную сою, а также определены морфологические изменения, относящиеся к патологическому состоянию - явная гипертрофия и гиперплазия органа, усиление секреторной функции, застойное полнокровие и участки кровоизлияний;

определение морфологических особенностей отрицательного влияния генетически модифицированной сои на гепатобилиарную систему и поджелудочную железу в эксперименте рекомендуются как прогностические критерии для оценки степени воздействия данного продукта на организм, наблюдение этих изменений в эксперименте позволили оценить риск воздействия продукта на организм как «высокий».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявление наличия в эксперименте морфологических особенностей отрицательного влияния на гепатобилиарную систему и поджелудочную железу под воздействием генетически модифицированной сои, указывает, что данный продукт представляет достаточный риск для организма;

разработана методика определения необратимого негативного воздействия генетически модифицированной сои на структуру и состояние гепатобилиарной системы и поджелудочной железы в эксперименте, при

оценке медико-биологической безопасности пищевых продуктов применение данного метода в практическом здравоохранении дало положительный медицинский и экономический эффект;

показана эффективность в деятельности санитарно-эпидемиологической службы рекомендованных в качестве прогностических критериев для оценки влияния генетически модифицированных продуктов на организм необратимых морфологических изменений при патологии печени и поджелудочной железы лабораторных животных, употребляющих генетически модифицированную сою.

Достоверность результатов исследования. Использование в исследованиях современных дополнительных экспериментальных, морфологических, биохимических, статистических методов доказали свою правильность использования на высоком методологическом уровне, полученные результаты по экспериментальным исследованиям на основе достоверных выводов сопоставлены с зарубежными методами и подходами к морфологическим особенностям печени и поджелудочной железы, а также сопоставимость результатов исследования подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования обосновывается тем, что под влиянием генетически модифицированной сои увеличивается объём, изменяется структура, цвет и консистенция печени, средняя масса печени, относительная масса печени на 100 г массы тела, выявлении достоверно повышенных количеств печеночных ферментов в крови, наблюдения диффузных дистрофических изменений в печени, увеличение поджелудочной железы, определении морфологических особенностей патологического состояния гипертрофии и гиперплазии, усиление секреторной функции и застойное полнокровие; полученные морфологические показатели рекомендованы в качестве прогностических критериев для оценки степени воздействия данного продукта на организм, наблюдение за этими изменениями в эксперименте позволили оценить риск воздействия продукта на организм как «высокий».

Практическая значимость исследования обосновывается тем, что генетически модифицированная соя представляет достаточный риск для организма, разработка методики по определению влияния на структуру и состояние гепатобилиарной системы и поджелудочной железы в экспериментах, применение данного метода является экономически эффективным при оценке медицинской и биологической безопасности пищевых продуктов, под воздействием различных генетически модифицированных продуктов на организм рекомендованы в виде прогностических критериев для оценки морфологических изменений патологии печени и поджелудочной железы.

Внедрение результатов исследования:

на основании полученных результатов по морфологическим особенностям воздействия генетически модифицированного продукта на гепатобилиарную систему в эксперименте:

для оценки степени изменения морфологических показателей этих органов, выявленных в экспериментах по методике оценки влияния генетически модифицированных продуктов на печень и поджелудочную железу лабораторных животных утверждены методические рекомендации «Методика оценки влияния генетически модифицированных продуктов на морфологические показатели печени и поджелудочной железы лабораторных животных в эксперименте» (Заключение Министерства здравоохранения от 7 августа 2021 года №8 н-з/280);

полученные научные результаты по морфологическим особенностям воздействия генетически модифицированных продуктов на печень и поджелудочную железу в эксперименте были внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность Хорезмского и Бухарского областных управлений санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья, а также в деятельность отделения санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Хивинского района (Заключение Министерства здравоохранения от 7 августа 2021 года №8 н-з/280).

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 11 научных работ. Из них 5 журнальных статей, в том числе 3 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 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и значимость проведенных исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, выражены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены данные по внедрению в практику результатов исследования, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Основы изучения и оценки медико-биологической безопасности генетически модифицированных пищевых продуктов и влияния их на организм человека»** приведены сведения по обзору научных источников, опубликованных отечественными и зарубежными исследователями. В нем подробно изложены уровень опасности для организма человека ГМ-продуктов, полученных на основе новых технологий, проанализированы научные исследования по ГМО, в том числе, мутагенное, канцерогенное, эмбриотоксическое, гонадотоксическое действие этих продуктов на организм, степень воздействия на органы и ткани, а также, влияние на биохимические параметры и на клетки крови лабораторных животных.

Во второй главе диссертации **«Дизайн, объем, материалы и методы исследования по изучению влияния генетически модифицированной сои на гепато-билиарную систему в эксперименте»** приведены материалы и методы исследования. Диссертационная работа проводилась в три этапа:

Первый этап. На основании принципов доказательной медицины выбран объем, объект и предмет исследования. Лабораторные животные, участвовавшие в исследовании на основе случайного отбора были разделены на группы, при этом сравниваемые группы были репрезентативны между собой. Все исследования были рандомизированными. Известно, что задача рандомизации заключается в отборе лабораторных животных таким образом, чтобы контрольная группа отличалась от основной только одним сопоставимым признаком. На первом этапе были подготовлены к экспериментам белые беспородные крысы и разделены на группы (основная группа, группа сравнения, контрольная группа), отобраны и оценены лабораторные животные по употреблению ими ГМ и не ГМ-сои.

Второй этап. Лабораторных животных в соответствии с группами кормили в течение 30 дней ГМ и не ГМ-соей и обычным рационом в виварии. Все экспериментальные, морфологические, биохимические исследования проводились для определения морфологических аспектов изменений печени и поджелудочной железы, а также биохимических показателей крови у белых беспородных крыс. Получено письменное разрешение от Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на проведение эксперимента. В проведении экспериментов, при уходе за ними и умерщвлении лабораторных животных строго соблюдались правила биологической безопасности и этические принципы работы с ними. Все экспериментальные исследования оформлялись ежедневно в форме протокола.

Третий этап. Занесенные в протоколы все морфологические и биохимические показатели были проанализированы, систематизированы и подготовлены к статистическому анализу. Затем эти данные с помощью использованных традиционных методов вариационной статистики были статистически обработаны. При статистической обработке использовалась программа «Excel», применяемая в медико-биологических исследованиях.

При этом уделялось внимание на достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций. Все полученные результаты были описаны лично диссертантом с участием научного руководителя.

Исследование проводилось в 2019-2020 годах в научно-лабораторном комплексе Бухарского государственного медицинского института и в виварии Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

В экспериментах использовали ГМ-сою, выращенную за рубежом и завезенную в нашу страну только для научных целей. Тот факт, что соя является ГМО, был доказан проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР). В нем было обнаружено наличие промотора 35S+FMV (Нуралиев Н.А. и соавт., 2017; Собирова Д.Р., 2018), что доказывает что, соя является ГМ-продуктом. У выращенной в нашей стране и использованной для сравнения сои вышеупомянутый промотор не был обнаружен, что доказало - это не ГМ-продукт.

Для экспериментальных исследований были выбраны 90 белых беспородных крыс мужского пола, массой 160-180 г. Все лабораторные животные отобраны из одного питомника и были одного возраста. Кормление, уход, группирование лабораторных животных, соблюдение правил биологической безопасности и этических принципов проводились по методике Нуралиева Н.А. и соавт. (2016).

Все лабораторные животные были разделены на 3 группы:

основная группа - в течение 30 дней ГМ-соя включен в общевиварийный рацион по 0,02-0,03 г на каждую крысу массой 160-180 г (n=30);

группа сравнения - в течение 30 дней не ГМ-соя включен в общевиварийный рацион по 0,02-0,03 г на каждую крысу массой 160-180 г (n=30);

группа контроля - находились только в общевиварийном рационе (без добавления ГМ и не ГМ-сои) - n=30.

Получено разрешение от Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на проведение эксперимента по работы с лабораторными животными (белые беспородные крысы), (официальное письмо №4/14-1439 от 21 сентября 2020 г., протокол № 4 от 26 августа 2020 г.).

Для изучения морфологических параметров органов лабораторных животных использовались методы исследования, широко применяемые в экспериментальных исследованиях (анатомическое вскрытие). Все биологические микрообъекты исследованы с помощью тринокулярного микроскопа с программным обеспечением на модели HL-19 (Китай). Основными объектами исследования были гистологические препараты, приготовленные из органов белых беспородных крыс. Подготовка гистологических препаратов состояла из 4 этапов, которые проводились

традиционными методами. Для приготовления препаратов использовали микротом и подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для этого срезы погружали в раствор гематоксилина на 3-5 минут, затем промывали водой. После того, как ядра окрашивались в фиолетовый цвет (наблюдались под микроскопом), их окрашивали в растворе эозина в течение 0,5-1,5 мин, промывали в дистиллированной воде и для обезвоживания использовали повышенные уровни спирта (от 70° до 100°). Для удаления спирта из среза и его отстаивания, последовательно помещали на три части О-ксилола и пропитывали канадским бальзамом.

Определение АЛАТ, АСАТ, креатинина, мочевины проводили с помощью теста «Human Gesellschaft Biochemica und Diagnostica» (Висбаден, Германия). Определение общего белка, альбумина, глюкозы, остаточного азота, общего, связанного и свободного билирубина проводили с использованием традиционных биохимических методов.

Полученный материал выполнен с использованием традиционных методов вариационной статистики. Были рассчитаны следующие параметры: средняя арифметическая величина (M), средняя арифметическая ошибка (m), стандартное отклонение, достоверный интервал. При организации и проведении исследования использовали принципы доказательной медицины.

В третьей главе диссертации **«Морфологические особенности печени в зависимости от возраста лабораторных животных - белых беспородных крыс»** описаны возрастные особенности печени вовлеченных в эксперимент белых беспородных животных.

Диафрагмальная поверхность печени серповидной связкой разделена на правые и левые сегменты, на висцеральной поверхности печени прилежащие органы образуют вдавления. На нижней поверхности видны две сагиттальные и одна поперечные борозды. Поперечная борозда считается воротами печени, через которую воротная вена, печеночная артерия и нервные волокна входят, а лимфатические сосуды и общий печеночный кровоток выходят из органа. В передней части правой сагиттальной борозды лежит желчный пузырь, а за ним нижняя полая вена. Макроскопически печень белой беспородной крысы состоит из следующих четырех частей: среднего, левого, правого и хвостового.

Поверхность печени покрыта тонкой соединительнотканной капсулой (капсула Глиссона) и висцеральным листком брюшины. Печеночные долики представляют собой шестиугольные, призматической формы, которая является структурно-функциональной единицей паренхимы печени. Они образованы печеночными путями и междольковыми синусоидальными капиллярами крови. Долики отделены друг от друга тонкими прослойками соединительной ткани, в котором размещены печеночные триады (портальные тракты) и поддольковые сосуды.

Печеночные балки, состоящие из гепатоцитов, расположены радиально. По направлению от периферии к центру долек между ними проходят кровеносные капилляры, окруженные перисинусоидальным пространством

Диссе. В это пространство попадают компоненты плазмы крови, а при патологии и форменные элементы. Между рядами гепатоцитов располагаются желчные капилляры, которые не имеют собственной стенки. Они образованы соприкасающимися желчными поверхностями гепатоцитов. В центральной части печеночного тракта начинаются желчные капилляры, которые несут желчь к периферии дольки. Желчь из капилляров попадает в конечные желчные каналцы, известные как холангиолы Геринга. Они, в свою очередь, впадают в междольковые желчные протоки, которые выстланы холангиоцитами.

Клетки печени имеют неправильную многоугольную форму и часто содержат два ядра. Большинство клеток полиплоидные. В ядрах содержатся 1-2 нуклеотида. Цитоплазма гепатоцитов зернистая и окрашивается не только кислыми, но и основными красителями и содержит большое количество органелл. Гепатоциты периферической зоны активно участвуют в процессе накопления и обезвреживания веществ. Клетки центральной зоны более активны в процессе выведения соединений с желчью. Клетки, выстилающие синусоиды, включают четыре различных типа. Известно, что эндотелиальные клетки выстилают синусоиды. Они отличаются отсутствием базальной мембраны и наличием множества фенестр, что обеспечивает быстрый обмен питательных веществ и макромолекул с близлежащими гепатоцитами.

При гистологическом исследовании ткани печени интактных лабораторных животных визуализировался следующий гистологический рисунок (рис. 1).

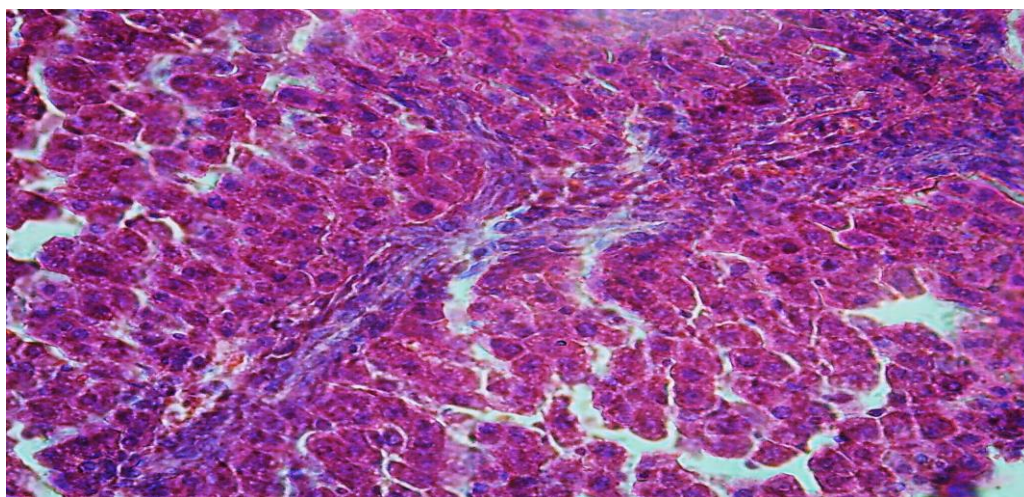


Рис. 1. Гистологическая картина ткани печени у интактных белых беспородных крыс (окраска гематоксилином и эозином)

Печень 3-х месячных крыс микроскопически характеризуется дольчатой структурой. Гепатоциты долек в подавляющем большинстве случаев имеют многогранную форму. Диаметр гепатоцитов $11,4 \pm 0,3$ мкм. Клетки печени расположены беспорядочными рядами вокруг лобулы по направлению к центральному сосуду. Ядра гепатоцитов округлистые. Они имеют четко выраженную кариолемму, содержат ясно видимые нуклеолы и куски

хроматина. Диаметр ядра $7,1 \pm 0,2$ мкм. Слои соединительных тканей в печени 3-месячных животных слабо выражены, поэтому границы между лобулами невозможно различить.

Общая структура печени 1-летних крыс аналогична таковой у 3-месячных животных. Диаметр гепатоцитов существенно не отличается от диаметра гепатоцитов у предыдущей возрастной группы и составляет $13,2 \pm 0,27$ мкм, однако в большинстве случаев границы клеток выражены более отчетливо.

Отсутствует выраженная разница в диаметре ядер гепатоцитов. Данный показатель у 1-летних животных составляет $7,5 \pm 0,31$ мкм. Часто обнаруживаются печеночные клетки, ядра которых не имеют отчетливых контуров. Также существенно не отличается средний диаметр синусоидов ($8,1 \pm 0,25$ мкм), которые у 1-летних крыс характеризуется заметно меньшим наполнением кровью. Контуров синусоидов становятся более отчетливыми благодаря большей выраженности границ, окружающих их гепатоцитов. Печень белых беспородных крыс с возрастом претерпевают заметные морфологические изменения.

Таким образом, гистологическое исследование печени показало, что возрастные изменения в этом органе встречаются редко (3 месяца и 1 год) и полученные результаты близки к результатам других исследователей, а также, выявлено, что структурно он близок к структуре печени человека. Это доказывает, что полученные результаты и выводы по морфологическим исследованиям, проведенных над этими животными, применимы и к человеческому организму.

В четвертой главе диссертации **«Изучение и оценка влияния генетически модифицированных продуктов на морфологические особенности печени и поджелудочной железы лабораторных животных в эксперименте»** приведены результаты экспериментальных исследований.

Макроскопическое исследование внутренних органов лабораторных животных начиналось с органов грудной клетки - сердца и легких. При визуальном осмотре лабораторных животных выявлено, что сердце не изменено, объем и цвет без изменений, встречаются тромбы, сердечная мышца не увеличена, не гипертрофирована, цвет в нормальном состоянии. Сравнительный анализ показал, что морфологическое состояние сердца практически одинаково у всех животных основной группы, группы сравнения и у контрольной группы. Макроскопическое исследование легких у основной группы животных не выявило видимых изменений, так как, оба легких были розовыми, паренхима органа не изменена, структура легких полная, при визуальном осмотре не обнаружено бугорков и пятен. Легкие у всех животных по этим параметрам были одинаковым.

Полученные результаты по морфологическим параметрам органов грудной клетки аналогично данным Сабировой Д.Р. (2018).

Макроскопическое исследование внутренних органов лабораторных животных было продолжено исследованием органов брюшной полости - печени и поджелудочной железы. Из всех лабораторных животных

получивших ГМ-сою, у некоторых обнаружены изменения в желудке и кишечнике (13,3%; n=4), а у других лабораторных животных видимых патологических изменений не наблюдалось. В желудке и кишечнике лабораторных животных контрольной группы патологических изменений не выявлены (n=30).

Макроскопическое исследование печени лабораторных животных выявило различия между сравниваемыми группами. Значительное увеличение объема печени наблюдалось у животных основной группы (76,7±7,7%), а в группе сравнения этот показатель составил 13,3±6,1% (P<0,001). В контрольной группе печень не увеличивалась (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительные показатели макроскопического исследования
печени лабораторных животных**

Показатели	Группа контроля, n=30	Группа сравнения, n=30	Основная группа, n=30
Увеличение печени	0	4 / 13,3±6,1 ↑	23 / 76,7±7,7* ↑
Изменена структура печени	1 / 3,3±3,2	2 / 6,7±4,6 ↑	24 / 80,0±7,3* ↑
Изменен цвет печени	0	0	11 / 36,7±8,8 ↑
Изменена консистенция печени	0	0	7 / 23,3±7,7 ↑

Примечание: в числителе абсолютные, на знаменателе относительные (%) параметры; * - параметр достоверности различия между группами; ↑ - направленность изменений показателей.

Аналогичная тенденция наблюдалась в изменении структуры печени со значительными различиями в параметрах (P<0,001). После определения визуальных изменений в печени у животных, был изучен средний вес печени и масса печени на 100 г веса животного (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительные показатели массы печени экспериментальных
животных**

Показатели	Группа контроля, n=30	Группа сравнения, n=30	Основная группа, n=30
Средняя масса печени, г	5,23±0,84	5,79±0,95 ↑	8,12±0,93* ↑
Масса печени, г (относительно на 100 г массы животного)	3,05±0,19	3,26±0,11 ↑	4,10±0,27* ↑

Примечание: * - параметр достоверности различия между группами; ↑ - направленность изменений показателей.

Приведенные выше два параметра основной группы лабораторных животных достоверно отличаются от данных группы сравнения и группы контроля ($P < 0,05$).

При макроскопическом исследовании поджелудочной железы у всех животных контрольной группы ($n=30$) визуальными патологическими изменениями не выявлено, аналогичное состояние наблюдалось и в группе сравнения, но у некоторых животных этой группы была отмечена железистая гипертрофия ($n=3$; 10,0%). У 28 белых беспородных крыс основной группы (93,3%) наблюдались отражения в гипертрофии по изменениям морфологических показателей поджелудочной железы

Следующим этапом исследования было гистологическое исследование печени и поджелудочной железы.

Изучение гистологических препаратов показало, что в печени белых беспородных крыс контрольной группы визуальными патологическими изменениями не наблюдались (рис. 2).

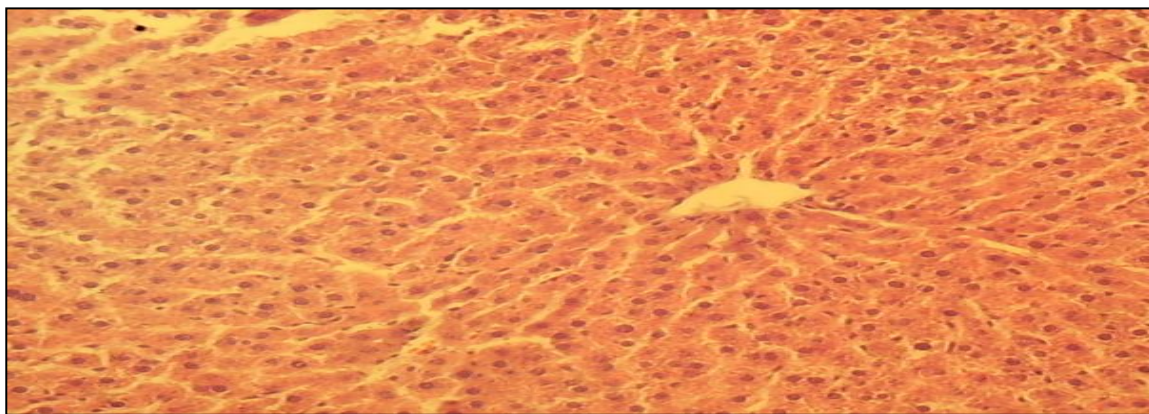


Рис. 2. Гистологическая картина печени у белых беспородных крыс группы контроля (без патологических изменений, окраска гематоксилином и эозином)

Если при исследовании гистологических препаратов печени экспериментальных животных у контрольной группы не выявлено патологических изменений, то у животных основной и сравнительной группы наблюдались признаки увеличения печени, паренхимы, гепатоцитов и изменения кровеносных сосудов. В связи с этим морфологические параметры печени этих групп животных, существенно отличались от данных лабораторных животных контрольной группы.

В частности, у большинства экспериментальных животных группы сравнения (86,7%, $n=26$) визуальными патологическими изменениями не встречались, в 4 (13,3%) гистологических препаратах печени животных выявлены гиперплазия, гепатоциты с жировой дегенерацией, клеточная инфильтрация и нарушение рельефа печеночных путей (рис. 3).

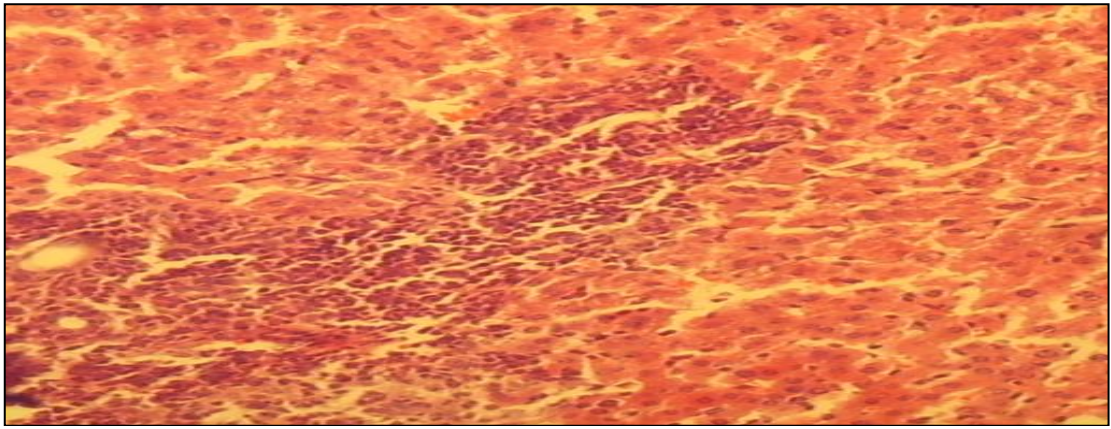


Рис. 3. Гистологическая картина печени у белых беспородных крыс группы сравнения (окраска гематоксилином и эозином)

Совершенно иная картина наблюдалась в основной группе животных. Отчетливые изменения наблюдались в печени всех животных (n=30). Выявлены явные признаки токсического гепатита в печени в том числе, диффузные дистрофические изменения - жировая дистрофия, перипортальный отек, острое набухание гепатоцитов с вакуолизацией, кровоизлияния с признаками застоя в кровеносных сосудах (рис. 4).

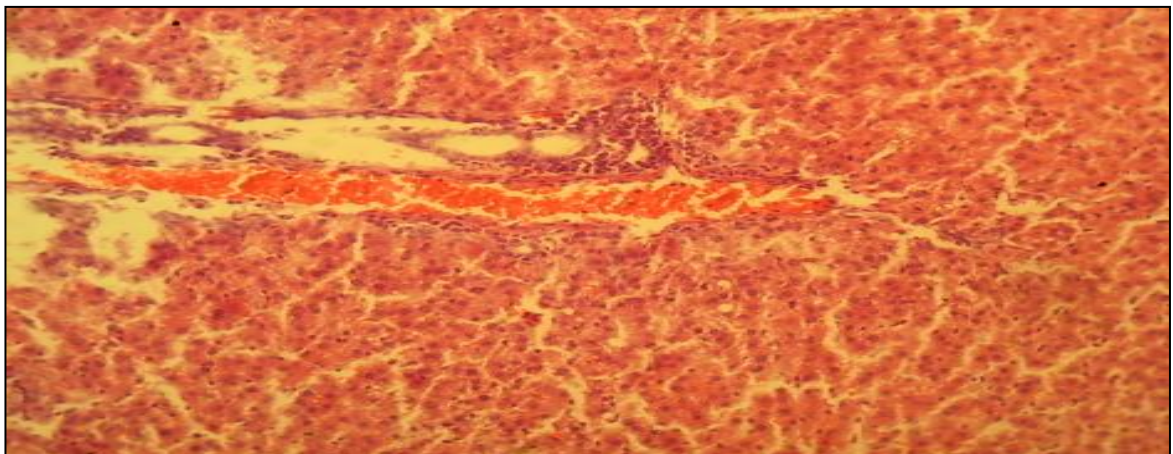


Рис. 4. Гистологическая картина печени белых у беспородных крыс основной группы (окраска гематоксилином и эозином)

Следующим этапом эксперимента было изучение морфологических особенностей поджелудочной железы лабораторных животных у исследуемых групп.

Результаты исследования показали, что контрольная группа лабораторных животных, которые были на рационе стандартного вивария и не употребляли ГМ и не ГМ-сою в морфологическом виде патологические отклонения поджелудочной железы не выявлены (рис. 5).



Рис. 5. Гистологическая картина поджелудочной железы у белых беспородных крыс группы контроля (без патологических изменений, окраска гематоксилином и эозином)

В 3 случаях (10,0%) группы сравнения лабораторных животных, употреблявших не ГМ-сою, были обнаружены некоторые изменения поджелудочной железы, которые выражены умеренной гипертрофией и кровенаполнением артерий (рис. 6).

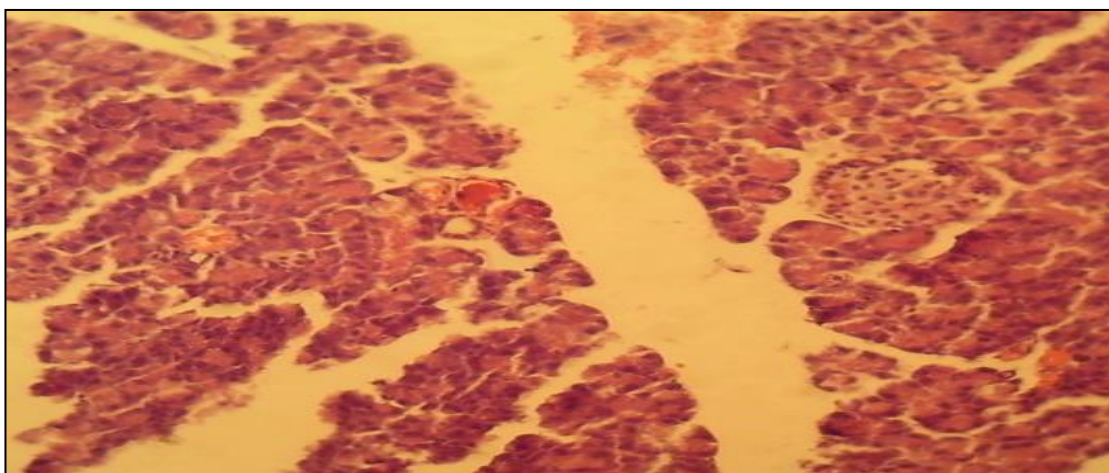


Рис. 6. Гистологическая картина поджелудочной железы у белых беспородных крыс группы сравнения (окраска гематоксилином и эозином)

Изучение гистологических препаратов поджелудочной железы у основной группы белых беспородных крыс, в рацион которых добавлена ГМ-соя, было отмечено, что морфологический вид этого органа кардинально отличался от данных вышеуказанных групп. У всех лабораторных животных (n=30) наблюдались патологические изменения в поджелудочной железе, которые характеризовались выраженной гипертрофией органа, железистой гиперплазией, повышенной секреторной активностью, стойкими кровоизлияниями с местами кровотечения (рис. 7).

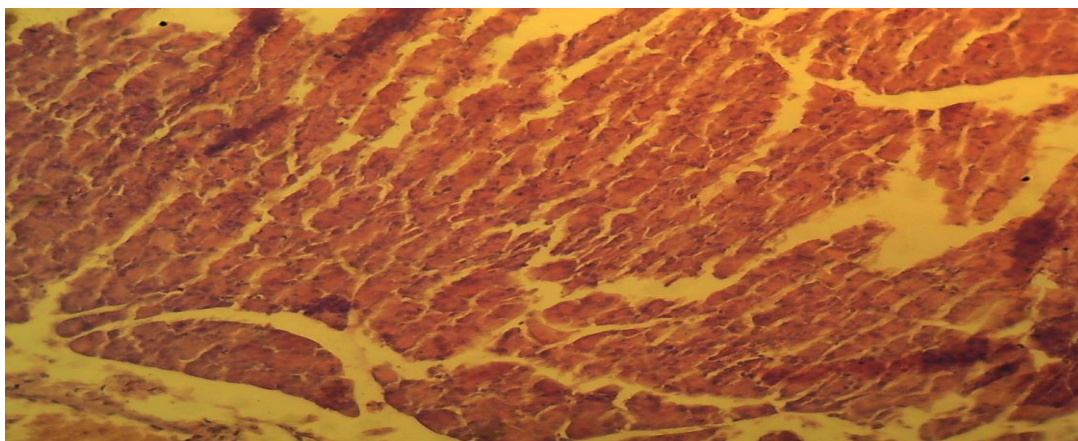


Рис. 7. Гистологический вид поджелудочной железы у белых беспородных крыс основной группы (окраска гематоксилином и эозином)

На следующем этапе, на фоне гистологических исследований обследованы биохимические показатели крови трех групп лабораторных животных. Установлено, что получавшие ГМ-сою (основная группа) лабораторные животные по биохимическим показателям крови - АСТ, АЛТ, креатинин, связанный и свободный билирубин достоверно превышают показатели контрольной группы и группы сравнения ($P < 0,05$). Мочевина, глюкоза, остаточный азот, альбумин, общий билирубин существенно не изменились ($P > 0,05$), а содержание общего белка значительно снизились ($P < 0,05$).

Учитывая, что это состояние наблюдалось на фоне патологических состояний в гистологическом строении печени, доказывает, что печень находится в состоянии не только структурного, но и функционального напряжения. Снижение общего белка объясняется снижением его синтеза в печени.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение печени было выявлено у 76,7% лабораторных животных, употреблявших ГМ-сою, в группе сравнения этот показатель составил 13,3%, а в контрольной группе объем печени было нормальным. По сравнению с другими группами в основной группе значительно увеличилась масса печени лабораторных животных относительно среднего веса на 100 г. У основной группы лабораторных животных наблюдались диффузные дистрофические изменения печени – жировая дегенерация, перипеллюлярный отек, острое набухание гепатоцитов с вакуолизацией, с признаками застоя в кровеносных сосудах. У большинства лабораторных животных группа сравнения (86,7%), патологических изменений не выявлено. В контрольной группе патологических изменений не было.

2. Макроскопическое исследование поджелудочной железы у всех лабораторных животных группы контроля не выявило визуальных патологических изменений, но, у 10,0% лабораторных животных группы

сравнения было отмечена гипертрофия желез. У 93,3% белых беспородных крыс основной группы выявлена гипертрофия поджелудочной железы. Гистологически у них наблюдались выраженная гипертрофия поджелудочной железы, гиперплазия желез, повышения секреторной активности, застойное полнокровие с участками кровоизлияния. В группе сравнения у некоторых животных выявлена умеренная гипертрофия и полнокровие кровеносных сосудов поджелудочной железы. В контрольной группе изменений поджелудочной железы не выявлена.

3. Установлено, что употребившие ГМ-сою лабораторные животные по биохимическим показателям крови - АСТ, АЛТ, креатинин, связанный и свободный билирубин достоверно превышают показателей контрольной группы и группы сравнения. Мочевина, глюкоза, остаточный азот, альбумин, общий билирубин существенно не изменились, а содержание общего белка значительно снизилось. Это состояние доказывает, что печень находится в состоянии не только структурных изменений, но и функционального напряжения.

4. Доказанное негативное влияние ГМ-сои на гепатобилиарную систему (печень) и поджелудочную железу, изменения биохимических показателей связанное с данным состоянием позволили рекомендовать результаты этих исследований в качестве прогностических критериев для оценки медико-биологической безопасности ГМ-сои.

**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

AVOZMETOV JASURBEK EGAMBERGANOVICH

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EFFECT OF A GENETICALLY
MODIFIED PRODUCT ON THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN AN
EXPERIMENT**

14.00.02 – Morphology

**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 B2020.2.PhD/Tib1252

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 advisers	Khasanova Dilnoza Akhrorovna Doctor of philosophy (PhD), Associate Professor
Official opponents	Rachmatova Mukaddas Choltaevna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Azizova Feruza Husanovna Doctor of Medical Sciences
Leading organization	South Kazakhstan Medical Academy

The dissertation will be defended on «28» 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. (Address: 200118, 1 A.Navoi street, Bukhara city, 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 (registered under №048). Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 2230050) e-mail: buhme@mail.ru).

The abstract of dissertation sent out «11» OUTASP 2021 year
(Protocol of maining № 12 from «11» OUTASP 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

N.A. Nuraliev
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research as a result of experimental studies to identify and evaluate the morphological features of the effect of genetically modified soy on the hepato biliary system and pancreas.

The object of the research 90 non-white white rats of different breeds weighing 160-180 g were obtained for experimental research.

Research method. Experimental, morphological, biochemical, statistical methods were used to achieve the goal.

Scientific novelty of the research which consisted of the following:

in the first experiment, comparative studies showed that the size, structure, color and consistency of the liver changed under the influence of genetically modified soy, as well as the average mass of the liver, the relative mass of the liver per 100 g of body weight, the amount of liver enzymes in the blood. found to be convincingly increased;

diffuse dystrophic changes in the liver of experimental animals under the influence of genetically modified soy, including fatty dystrophy, pericellular edema, swelling and vacuolation of hepatocytes, blood-filled blood vessels, the development of toxic hepatitis symptoms;

pathological conditions such as enlargement of the pancreas were detected in 93.3% of laboratory animals consuming genetically modified soy, as well as morphological features of the pathological condition with obvious hypertrophy, hyperplasia, increased secretory function, stable fullness and bleeding zones;

experimental determination of the morphological features of the adverse effects of genetically modified soy on the hepatobiliary system and pancreas is recommended as a prospective criterion for assessing the level of exposure of this food to the body.

Implementation of research results

scientific results on the morphological features of the effect of genetically modified products on the liver and pancreas in practice can be applied to practical health, in particular, Bukhara Regional Department of Sanitary Epidemiology and Public Health, Sanitary Epidemiology and Public Health Khorezm Regional Department of Sanitary Epidemiology and Public Health health is applied to the activities of the Khiva district department.

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 109 page.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Авозметов Ж.Э. Вероятное отрицательное влияние генно-модифицированных продуктов на здоровье человека // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2020. - №3 (31). - С.713-74 (14.00.00; №22)
2. Avozmetov J.E. Influence of a Genetically Modified Organism on the rat's hepatobiliary system // European journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. - Volume 7, Issue 8. – P.1235-1237. (Scopus)
3. Khasanova D.A., Avozmetov J.E. Risks of exposure of a genetically modified product on the rat's hepatobiliary system // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - USA, 2021. – Volume 11, N 9. – P.21-24. (14.00.00; №2).
4. Авозметов Ж.Э. Structural and morphological changes in the pancreas of rats after the introduction of a genetically modified product // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2021. - №2. – С.13-17 (14.00.00; №3).
5. Авозметов Ж.Э., Хасанова Д.А. Особенности гистологического строения поджелудочной железы крыс при введении ГМ-продукта // Тиббиётда янги кун. - Бухоро, 2021. - №3(35). – С.111-116 (14.00.00; №22)

II бўлим (II часть; II part)

6. Авозметов Ж.Э. Особенности изменений внутренних органов экспериментальных животных, получавших генно-модифицированный продукт // Тиббиёт талабалари ва ёш олимларнинг II-халқаро анжумани материаллари тўплами. - Бухоро, 2020. - 283-285 б.
7. Авозметов Ж.Э. Оценка влияния генетически модифицированных продуктов питания на организм человека // Сборник статей 6-международной научно-практической конференции «Наука и современное общество: Актуальные вопросы, достижения и инновации». - Пенза, 2021. - С.116-118.
8. Авозметов Ж.Э. Морфологические особенности воздействия, генно-модифицированного продукта на печень в эксперименте // Сборник статей LI международной научно-практической конференции «Наука и современное общество: Актуальные вопросы, достижения и инновации». - Пенза, 2021. - С.153-155.
9. Авозметов Ж.Э. Оценка влияния генно-модифицированной сои на морфологические показатели печени и поджелудочной железы лабораторных животных в эксперименте // Материалы III-Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Бухара, 2021. – С.149.
10. Avozmetov J.E. Evaluation of the effect of a genetically modified product on the morphological parameters of the liver of laboratory animals // is Published

Online in a Conference Special Issue-IMSCGT-2021, in Archive of Conferences International Database. - Berlin, Germany, 2021. – P.114-117.

11. Авозметов Ж.Э, Нуралиев Н.А. Способ оценки влияния генно-модифицированного продукта на морфологические показатели печени и поджелудочной железы лабораторных животных в эксперименте // Методические рекомендации. - Бухара, 2020. - 21 с.