

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

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЧИН�ЕВА МАРИНА ИЛЬИНИЧНА

**ОҚСИЛ ГОМЕОСТАЗИ БОШҚАРИЛИШИДА БУЙРАКНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ ТИЗИМЛАРИ ИНТЕГРАЦИЯСИНИНГ СТРУКТУР
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Чиниева Марина Ильинична

Оқсил гомеостази бошқарилишида буйракнинг функционал тизимлари
интеграциясининг структур механизмлари..... 5

Чиниева Марина Ильинична

Структурные механизмы интеграции функциональных систем почки
при белковом гомеостазе..... 23

Chinieva Marina Ilinichna

Structural mechanisms of integration of the functional systems of the
kidneys in regulation of protein homeostasis.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works43

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

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЧИН�ЕВА МАРИНА ИЛЬИНИЧНА

**ОҚСИЛ ГОМЕОСТАЗИ БОШҚАРИЛИШИДА БУЙРАКНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ ТИЗИМЛАРИ ИНТЕГРАЦИЯСИНИНГ СТРУКТУР
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.02 – Морфология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017/3/PhD/Tib330 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент стоматология институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Юлдашев Акрам Юлдашевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Миршарапов Уткур Миршарапович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шатманов Сўйналы Токтоназарович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат Тиббиёт Институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б.Саидов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда буйрак патологиясининг кенг тарқалган симптомлар орасида протеинуриянинг учраш даражаси юқори ўринларни эгаллаб келмоқда. Протеинурия ўткир ва сурункали диффуз гломерулонефрит, сурункали пиелонефрит, тизимли васкулитлар ва коллагенозларда буйрак шикастланиши, ҳомиладор аёллар нефропатияси ва бошқа кенг тарқалган буйрак касалликлари билан бирга кузатилади. Муаллифларнинг келтирган маълумотларига кўра «... организмнинг оксил алмашинувида буйракларнинг нормал ва турли патологик ҳолатлардаги ролини ўрганиш...»га¹ катта этибор қаратилмоқда. Шу сабабли протеинурияни ташхислашда эришилган ютуқларга қарамасдан, ушбу симптомнинг ривожланиш механизмларни ўрганиш долзарб муаммолардан бирига айланиб бормоқда.

Жаҳонда буйракнинг оксил гомеостази ва оксил алмашинувини сақлаб қолишдаги фаоллигини ўрганиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада турли этиологик омиллар таъсирида буйракнинг бирламчи тузилиш-функционал бирликларини зарарланишига боғлиқ бўлган буйрак патологиясининг турли клиник шаклларида протеинуриянинг ривожланиш механизмларни ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини такомиллаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «... беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасаларининг моддий-техник базасини мустаҳкамлаш билан соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш...»² бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда жумладан, ошқозон-ичак трактида ёғ алмашинувининг бузилиши ва уларнинг асоратларидан келиб чиқадиган касалликларнинг олдини олиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–

¹ Rabelink T.J., Giera M. New insights into-energy and protein homeostasis by the kidney/Nat.Rev.Nefrol 2019 Oct,15(10):596-598.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратadbирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикасининг фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эволюцияда сифат ва сон жиҳатидан хилма-хил овқатланишнинг барча даражада ташкил қилинган тизимлари генетик аниқланган мослашиш механизмларини ва гомеостазни яратган (Defronzo R.A., Davidson J.A., S Del Prato, 2012; Rabelink T.J., Martin Giera, 2019). Бироқ, беқарор овқатланишда, организмнинг турли вазифаларни бажарадиган тизимларида метаболик ва бошқа зарарланишлар келиб чиқади ва улар кўпинча буйраклар касалликларига сабаб бўлади (Inagy R., Ishimoto Y., Nangaku M., 2014). Сўнгги пайтларда буйракларнинг энг кўп ўрганилаётган вазифаси унинг доимий оқсил гомеостазининг сақлашдаги иштироки асосланган (Dismeyer N., Coux O., Rodrigulz MS., Barrio R., 2019; Hoenig MP., Zeidel ML., 2014). Буйрак дисфункцияси ва оқсил қабул қилиш билан боғлиқ ҳар қандай тадқиқотда, нефропатия, гломерулар зарарланишлар ва ҳоказолар, буйрак касалликлари тури ўртасида боғлиқлик кўрсатиб ўтилган, ҳатто буйраги касал беморлар учун оқсилни чеклаш тадқиқотлари мунозарали бўлиши мумкин (Shils, Modern Nutrition in Health & Disease). Ушбу соҳадаги тадқиқотлар хорижлик олимлар Клод Бернар, Берталанфи, И.П. Павлов, Н.Н. Ухтомский, П.К. Анохин, К.В. Судаков, В.В. Серов, И.В. Давыдовский, А.М. Уголев, П.К. Климов, Д.С. Саркисов ва бошқалар томонидан гомеостазни мослаштириш ва тартибга солишга бағишланган тадқиқотлар олиб борилган.

Ўзбекистонда А.Ю.Юлдашев ва бошқа олимлар томонидан оқсилни аминокислоталарга ажралишини аниқлаш ва ташиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Замонавий тадқиқотларда, айниқса, ҳайвонот маҳсулотларида мавжуд бўлган оқсилнинг ортиқча миқдори организмга тузатиб бўлмайдиган зарар етказиши ва бутунлай соғлом одам организмга шикаст етказиши мумкинлиги кўрсатилган. Сўнгги пайтларда адабиётларда аминокислоталар алмашинуви масалаларига оид кўплаб илмий ишлар пайдо бўлганига қарамай (А.Ю.Юнусов, К.А.Зуфаров ва бошқалар), аминокислоталарнинг овқатланишдаги ўрни ва аҳамияти ҳали етарли даражада ёритилмаган. Бу соҳада катта ҳажмдаги тадқиқотлар олиб борилаётганига қарамай, кўплаб масалалар мунозарали ёки ечимсиз бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда сифатли ва миқдорий жиҳатдан хилма-хил диетага эга бўлган касалларда сийдик тизими аъзоларининг катта физиологик тадқиқотлари билан бирга, буйракнинг тузилиши ва функцияси динамикасини ўрганиш бўйича кам сонли тадқиқотлар амалга оширилган.

Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг ишлари режасига мувофиқ №ФЗ-2016-0915145147 «Исследование аутокринных факторов роста в патогенезе узловых образований щитовидной железы (экспериментально-клиническое исследование)» мавзусидаги давлат илмий-амалий дастури (2017-2019 йй.) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади оксилли гомеостазда буйраклар функционал тизимлари интеграциясининг тузилиши механизмларини ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

буйрак тузилишининг ҳолатини динамикада (қорин бўшлиғига 20% альбумин юборгандан сўнг 1, 3, 7, 15, 30 кундан кейин) ўрганиш;

буйракнинг томир гломеруласини кўп мартали оксилли юкламада қайта тузилиш динамикасини ўрганиш;

буйракнинг проксимал қисмини кўп мартали оксилли юкламада структуравий ва функционал қайта тузилиш динамикасини ўрганиш;

буйракнинг дистал қисмини кўп мартали оксилли юкламада структуравий ва функционал қайта тузилиш динамикасини ўрганиш;

буйракнинг юктагломеруляр аппаратини кўп мартали оксилли юкламада қайта тузилиш динамикасини ўрганиш;

буйракнинг йиғувчи найларини кўп мартали оксилли юкламада структуравий қайта қурилишини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида виварий шароитида стандарт ёруғлик режимда яшаган, вазни 120-140 граммли бўлган, 2та гуруҳ зотсиз оқ эркак каламушлар (n=87) олинган.

Тадқиқотнинг предметини буйракнинг тузилиш-функционал бирлиги – нефрон ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ёруғлик ва электрон микроскопия, морфометрия, ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

буйракнинг қисқа муддатли таъсирга мослашуви унинг тузилиш-функционал бирликларнинг функционал фаолиятини синхронлаштиришга олиб келиши аниқланган;

илк бор буйрак фаолиятининг оксилли озикланиш динамикасидаги тизимли эквивалентлари ҳамда улар ўртасидаги ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

илк бор қисқа ва узоқ муддатли таъсирларга буйракнинг компенсатор ва мослашувчи реакцияларининг қиёсий таҳлили асосланган;

илк бор буйракнинг қисқа ва узоқ муддатли оксилли озикланишига тизимли мослашиш механизмларининг морфологик асослари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

рационал овқатланиш, буйрак фаолиятини оптимал тартибга солиш бўйича илмий асосланган ёндашувлар ишлаб чиқилган;

турли овқатланиш шароитларида буйрак функционал тизимларининг ўзаро боғлиқ фаолиятининг илмий асослари ишлаб чиқилган;

норационал овқатланиш натижасида буйракнинг тизимли ва функционал зарарланишини олдини олиш усуллари назарий жиҳатдан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган тажриба ҳайвонлари ва тажриба материаллари сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи морфологик, морфометрик, электрон микроскопик ва статистик тадқиқот усулларида буйраклар функционал тизимлари интеграциясининг тузилиши механизмлари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти буйракнинг қисқа ва узок муддатли оқсилли озикланишга тизимли мослашиш механизмларининг морфологик асослари очиб берилганлиги, оқсилли озикланиш динамикасида буйрак фаолиятининг структуравий эквивалентлари асосланганлиги, функционал заҳирани ошириш, гомеостазни сақлаб қолишга қаратилган морфологик ўзгаришлар мувозанатсиз оқсил диетасининг давомийлиги билан боғлиқлиги кўрсатилганлиги, нотўғри оқсилли овқатланиш ассимиляция тизимлари функциясининг таркибий ўзгаришларига ва патологик жараёнларнинг ривожланишига олиб келадиган оғир қайтариб бўлмайдиган ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкинлигини очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти буйрак етишмовчилиги ривожланаётганда нафақат экзоген, балки эндоген оқсилларни ўз ичига олган оқсил буйрак метаболизмини каналли сўрилишида буйракларнинг ўрнини ўрганишга янги истиқболларни очиб берилганлиги, буйрак ва сийдик йўлларидаги муаммолар ҳақидаги билимлар тизимини чуқурлаштириш ва аҳолининг турли қатламларида овқатланишни ташкил этишда аниқ чоратadbирларни ташкиллаштириш учун фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Буйракнинг функционал тизимлари интеграциясининг тузилиши механизмларини ўрганиш бўйича олинган илимий натижалар асосида:

буйракнинг оқсил билан озикланишда структурали-функционал тизимини таҳлили бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Оқсил гомеостази регуляциясида буйракнинг функционал тизимлари интеграциясининг тажрибавий услуби» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йилнинг 8 октябрдаги 8н-р/347-сон маълумотномаси). Натижада норационал

овқатланиш натижасида буйракнинг тизимли ва функционал зарарланишини олдини олиш имконини берган;

буйрак фаолиятини оптимал тартибга солиш бўйича илмий асосланган ёндашувлар асосида олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд тиббиёт институти, Тошкент педиатрия тиббиёт институти Марказий илмий-текшириш лабораторияларнинг фундаметал тадқиқотларни амалга ошириш амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йилнинг 8 октябрдаги 8н-р/347-сон маълумотномаси). Натижада, ажралиб чиқиш тизимининг касалликларини мувозанатланган нутриентли терапиясини ва профилактикасини ишлаб чиқиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши очиб берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Гомеостазни функционал тизимлари ва бошқарилиш назарияси»** деб номланган биринчи боби иккита кичик боблардан иборат. **«Буйракнинг функционал морфологияси ва интеграцияланган тизимли ёндашув»** деб номланган биринчи кичик боби олимларнинг илмий ғоялари таҳлили асосида ва «функционал тизимлар» (ФТ) тушунчасига бағишланган адабиёт маълумотларини кўриб чиқиш асосида тузилиш ва функциянинг диалектик бирлиги мавжудлигига, мослашиш динамикасининг генетик аниқланганлигига, гомеостазни бошқаришга, ўрганишда табиати ва даражаси турлича бўлган функционал тизимларнинг универсаллиги ва ўзига хос эканлигига эътибор қаратилган. Анъанавий тушунчада тизимли ёндашув ҳамма жойда, бир турда ёки ўзига

хос кечувчи, организм ички муҳитининг ҳаёт учун муҳим бўлган параметрларига (қон, лимфа, интерстициал ва цереброспинал суюқлик) тегишли бошқарувчи тизимларининг (эндокрин, нерв (асаб), иммун тизимлари) интегрирланган фаолияти томонидан бошқарилувчи у ёки бу ҳодисани кўриб чиқишни билдиради. Бугунги кунда назарий ва амалий тадқиқотларда миқдорий кибернетик тизимли ёндашув аниқ устун бўлмоқда. Ҳар иккала ҳолатда ҳам энг муҳим ўзгарувчан биологик жараёнлар, уларнинг бошқарилиши ва тартибга келтирилиши кўриб чиқилади. Организмнинг алоҳида тузилмаларининг ўзаро таъсири соддадан мураккабга, молекулалардан субҳужайравий ва ҳужайравий ҳосилаларга, таркибий-функционал бирликлардан тўқима ва аъзоларга, аъзолардан тизимларга ва бутун бир организмга ўзгариши кўринишида очиб берилади. Буларнинг барчаси организм ҳаёт фаолиятини тшуннишга бўлган тизимли-тузилмавий, функционал ёндашувларни ташкил этади.

Шу билан бирга функционал тизим тшунчасининг уларни шакллантиришнинг барча даражаларида муаллифлик таърифи шакллантирилган, ўз ўринда бу экзо- ва эндоген фактлар таъсири ҳолатида динамик адаптив тузилмаси ва вазифаларини акс эттиради.

«Функционал тизимда гомеостаз ва адаптация (мослашиш) механизмлари» деб номланган иккинчи кичик бобда мослашиш ва гомеостаз турли механизмларининг таҳлили ўтказилган. Кўрилаётган муаммонинг асосий ғояси тизимни шакллантирувчи омил - фойдали натижа ҳисобланади.

Шу билан бирга, эволюцион, генетик жиҳатдан аниқланган бирлик сифатида мослашиш ва гомеостаз механизмлари таҳлилининг ўтказиш асосида, оптимал (мувофиқ) равишда ўз даражасида зарур бўлган мувофиқ ҳолдаги физик-кимёвий, тузилмалашган метаболик ёки морфологик ифодага эга. Ҳаммабоп замонавий воситалар ва объектив морфологик усуллар ёрдамида гомеостазнинг мослашиш ва бошқариш механизмларини аниқлаш замонавий клиник ва назарий тиббиётда, нанопрепаратларни ишлаб чиқариш ва қатор касалликларни патогенетик асосланган самарали даволашда энг истиқболли йўналиш ҳисобланади. Агар соғлом организм гомеостаз ва мослашишнинг уйғунлиги деб тавсифланса, индивидуал ривожланиш суръатида экзоген ва эндоген «кўзгатувчи» омиллар уларнинг амалга ошиш механизмларини «бузилишига» олиб келиши мумкин. Натижада замонавий усуллар ёрдамида келтирилган уйғунликни шикастловчи омил ва шикастлашнинг аниқ механизми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ФТ физика-кимёвий молекуляр тузулишидан бошлаб аниқланган. Шу асосда организм ФТ унинг шаклланишининг турли даражасида мослашиш ва гомеостази универсал ва ўзига хос механизмларини ўрганиш зарурлиги аниқ бўлмоқда. Бу ўткир ва сурункали касалликлар этиопатогенезини аниқлаш, касаллик олдини олиш ва радикал (кескин) даволаш, реабилитация қилишнинг (қайт тиклаш) ҳақиқий асоси бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Илмий ишда функционал тизим мослашиши ва гомеостаз соҳасида назарий ва амалий тадқиқотлар ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини

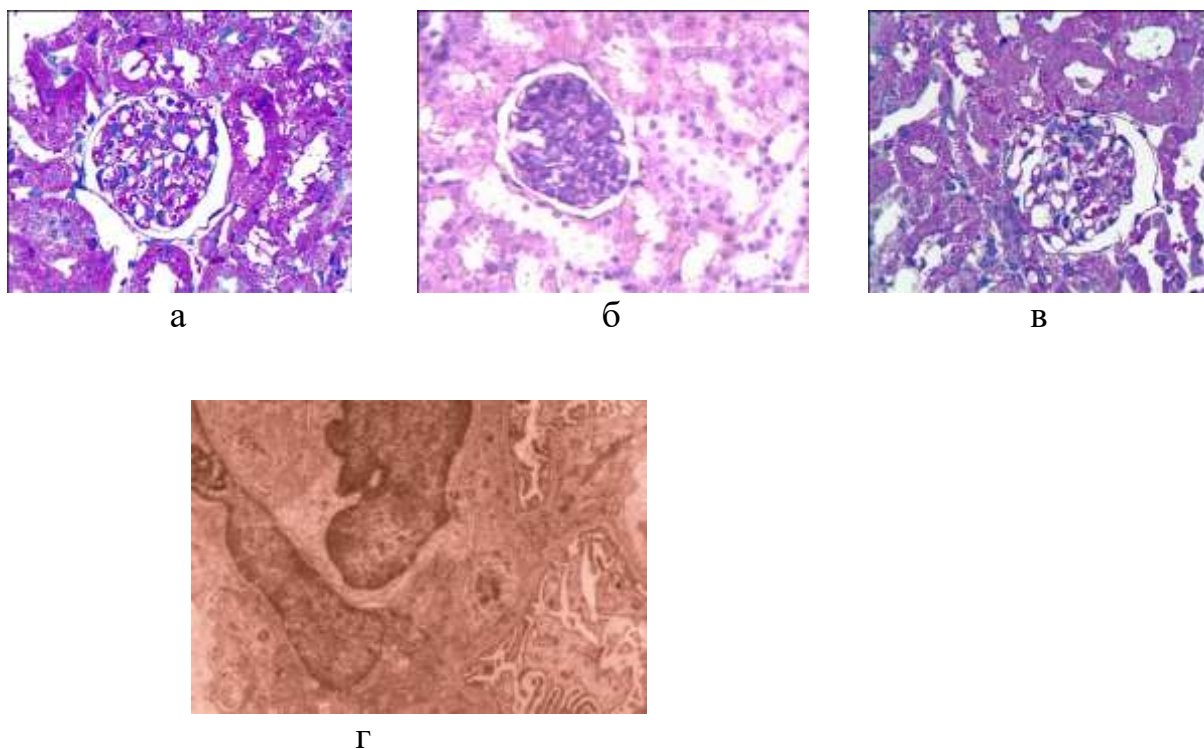
ажратилган, улар назарий ва клиник тиббиёт ривожланишини такомиллаштириш ва самарадорлигини оширишнинг улкан захираси тақдим этилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тажриба тавсифининг таърифи, тадқиқотнинг усуллари (ёруғлик ва электрон микроскопия, морфометрия) баён этилган. Тадқиқот ТДСИ Гистология ва тиббий биология кафедрасида ва ТошДПТИ Марказий илмий-тадқиқот лабораториясида бажарилган.

Изланишлар оқ, зотсиз, 120-140 гр. вазнли эркак каламушларда (n=87) ўтказилди, улар икки гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ (назорат) – рационал лаборатор озиқлантирилган; 2-гуруҳ (тажриба) – одатий озиқлантириш ва 20% альбумин қорин ичи юкламаси берилган (20 г тухум оқи 80 гр қайнатилган сув билан аралаштирилган); тадқиқот муддатлари тажриба бошланганидан кейин 1, 3, 7, 15 ва 30 кун. Тадқиқотни ҳар белгиланган муддатида тажриба гуруҳидан 6-12 та каламуш сўйилган. Қорин олд девори кесилиб очилгач эҳтиёткорлик билан ўнг тараф буйраги олинган. Гистологик усули билан буйракнинг пўстлоқ қисми ўрганилди. Морфометрик текширишлар белгиланган кесикларда ўтказилди, мумланган (парафинланган) – гематоксилин ва эозин билан бўялган, ультраюпқа – метилен-кўк билан «Интеграл – 2М» ярим автоматлашган тасвирларни таҳлил қилувчи мослама ёрдамида аниқланган.

Морфометрик ўлчамларнинг олинган натижалари математик-статистик қайта ишланиши Петерс усули бўйича ўрта арифметик хатоларни аниқлаш ва Малденгауэр омили маълумотларининг ишончлилиги билан бажарилди.

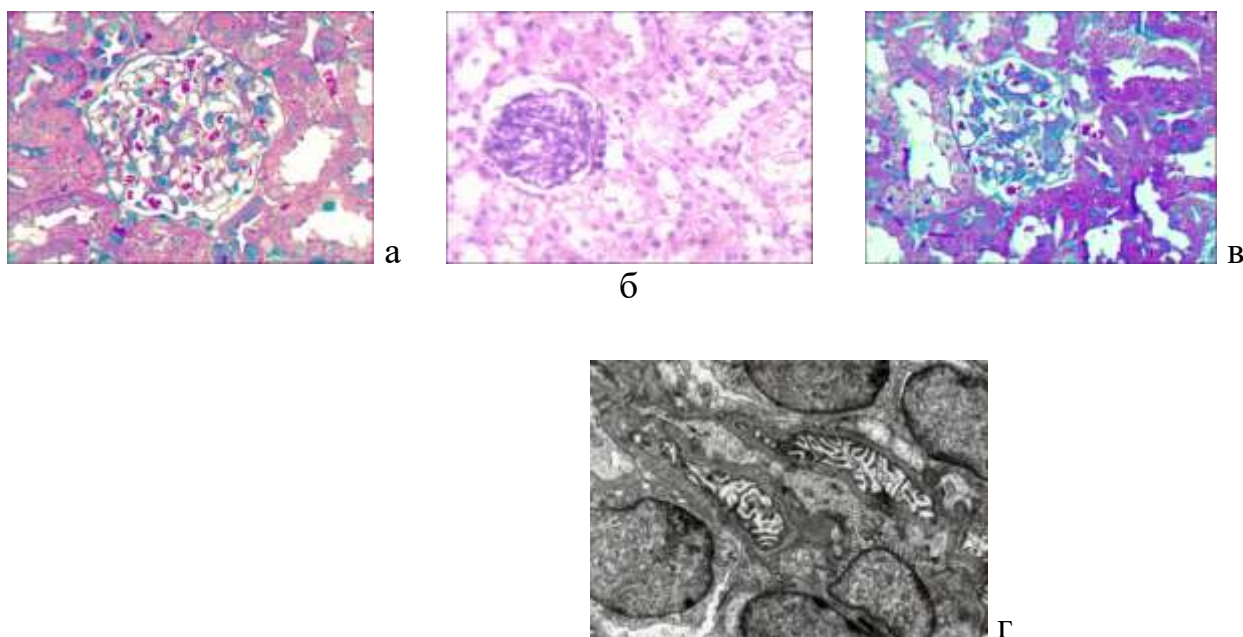
Диссертациянинг «**Шахсий изланишларнинг натижалари**» деб номланган учинчи боби бешта кичик боблардан иборат. Уларда нефронларнинг динамикадаги тузилиш-функционал қайта шаклланишлари акс эттирилган. Тажрибаларни кўрсатишича ҳайвонларни оқсил билан юкланиши ўтказилгандан кейин 1 сутка ўтгач буйрак коптокчаларида минимал ўзгаришлар содир бўлган. Буйрак коптокчалари ҳажмида бироз катталашган, хужайравий пролиферация (тарқалиш) ва мезангиал матрикснинг катталашгани кузатилмаган. Оқсилни қорин бўшлиғига юборгандан кейин 1 сутка ўтгач юза оралиқ нефронларнинг афферент артериолалари катта қисми кенгайган, эндотелийси ясси, эфферент артериолалар торайган, эндотелийси кубсимон шаклда, томирнинг деярли бутун тешигини эгаллаган. Юкстагломеруляр аппарат (ЮГА) хужайралари фаоллигининг ошганлиги кузатилган. Афферент артериолаларни юкстагломеруляр хужайралари (ЮГА) секретор гранулаларга ва цитоплазматик органеллаларнинг кичик ҳажмига эга. Афферент артериолаларнинг юкстагломеруляр хужайралари секретор гранулаларга эга эмас, цитоплазмаси аниқ, органеллалар миқдори кам, эркин рибосома ва полисомалар сони кўп. Электромикроскопик мезангиал хужайраларда бир қанча овал шаклдаги митохондриялар учрайди. Митохондрияда кўп сонли кристаллар мавжуд бўлиб, улар орасидаги бўшлиқ майда донадор матрикс билан тўлдирилган (1-расмга қаранг).



1-расм. Буйракни 1-суткада ёруғлик-оптик воситаси. а) Меъёр. б) Гемотоксилин-эозин билан бўялган. в) Асосий фуксин ва метилен кўк билан бўялган. Катталаштирилган. 40×10 г) Электрон микроскопия. 10000 марта катталаштирилган

Уч суткадан кейин юктагломеруляр аппарат (ЮГА) хужайраларининг фаоллашиши кузатилди. Морфологик белги сифатида эндотелий патологияси сабабли юзага келган буйрак коптокчаларининг ўзгариши қайд этилди. Эндотелий хужайралари шишганлиги сабабли буйрак коптокчаларининг ҳажми катталашган, капилляр ҳалқаларининг тешиклари кескин торайган. Ёруғлик микроскопияда ЮГА тузулишининг меъёрлашувида афферент артериолаларни кенгайиши ва эфферент артериолалар торайиши, қон капиллярларининг юқори даражада очилиши билан коптокчалар сонининг кўпайиши кузатилди (СОКК). Мезангиал хужайраларининг ўчоқли (коптокчаларнинг бир қисми) ёки сегментар (коптокча ҳалқаларининг бир қисми) пролиферацияси ва мезангиал матриксни катталашини аниқланди. Электрон микроскопия ўтказилганида мезангиал хужайралар сонининг ўртача намоён бўлган кўпайиши кузатилди, бу эса мезангиал матрикс ҳажмининг катталашини олиб келади. Коптокча капиллярларининг базал мембраналари гематоксилин-эозин билан бўялганида эҳтимол эндотелий хужайралари цитоплазмасининг шишиши ҳисобига капилляр девор қалиндек кўринади. Электрономикроскопик тарзда мезангиал хужайралар қон капиллярларининг аксиал қисмларида жойлашиб, базал мембрана билан узоқ вақт давомида ўзаро боғланиб боради. Мезангиал хужайраларда енгил шишган митохондрия, липид гранулалари ва цитоплазматик жисмлар аниқланади.

Уч сутка ўтгач юкстагломеруляр хужайраларнинг нафақат синтетик фаолияти, балки маҳаллий ва тизимли гомеостатик реакциялари оптималлаши учун зарур бўлган ренин ажралиб чиқиши ҳам кучсизланади. Гиперфилтрацияга сабаб ренин-ангиотензин тизимининг фаоллашишидан ташқари, NO синтезининг кучайиши, гомеостаз ва (ёки) буйрак калцийси кўчиб ўтишининг ўзгариши сабаб бўлади. Коптокчалар капиллярлари, ЮГА тузилмавий-функционал қайта қурилиши оксилларнинг эндоген пулининг қайта тақсимланиши, айланувчи қон таркибида уларнинг, аминокислоталар, мочевина концентрациясининг ўзгариши туфайли кузатилади (2-расмга қаранг).

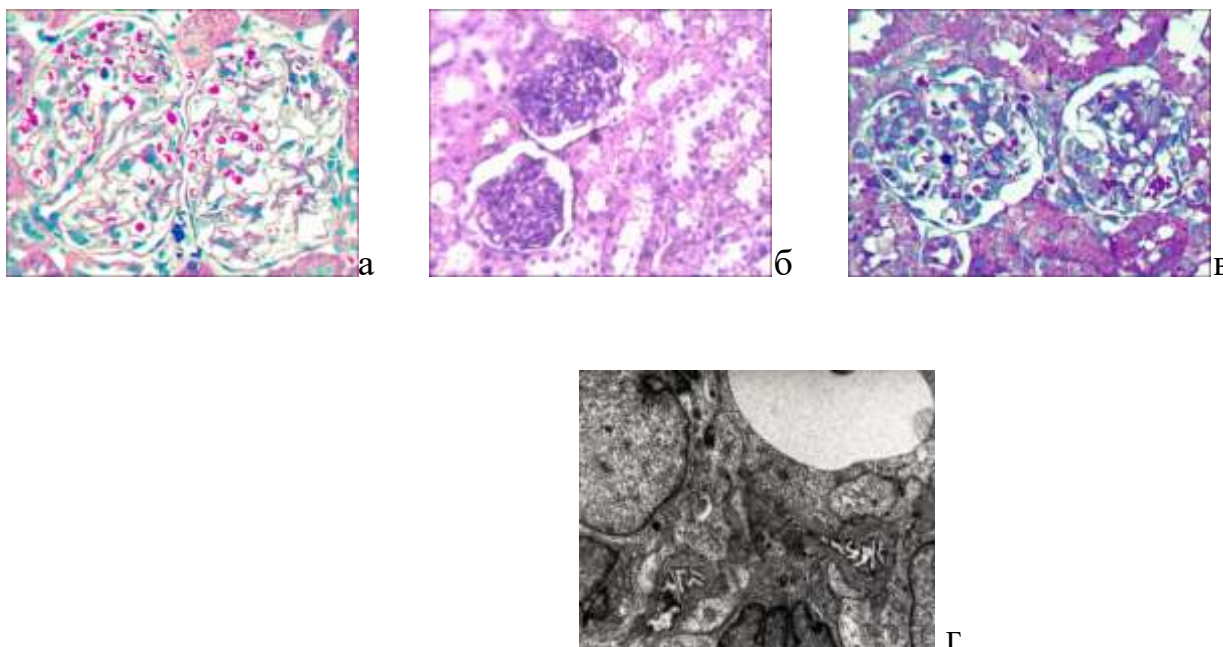


2-расм. 3-суткага келиб буйрак ёруғлик оптик моддалари. а) меъёр. б) Гемотоксилин-эозин билан бўялган в) Асосий фуксин ва метилен-кўк билан бўялган. 40×10 марта каттал. г) электрон микроскопияси. 30000 марта катталаштириган

Оксил билан озиклантириш давом этирилса тажрибанинг 7 суткаси ўтгач барча кўрсаткичларнинг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан улкан кўпайиши кузатилади. Ёруғлик-оптик усулда томир деворининг эксцентрик шикастланиши аниқланди. Мезангиал матрикснинг катталаниши, базал мембрана билан эндотелий орасида мезангиоцитар ўсимталарнинг ўзаро жойлашиши кузатилади ва бу соҳада матрикс йиғилиши қайд этилади, бу эса базал мембрананинг шиши деб ҳисобланиши мумкин. Еттинчи кунда морфологик ўзгаришлар намоён бўлишининг кучайганлиги қайд этилади. Фақатгина электрон микроскопда эпителий хужайралар (подоцитлар)нинг ўсимталари оёқчаларининг кўшилиб кетиши аниқланади, ҳамда буни протеинуриянинг асосий сабаби деб ҳисоблайдилар. Подоцитлар яссиланади, оёқчали ўсимталарини «йўқотади», коптокчалар капиллярларининг БМ зич бўлиб тақалади, бу эса уларнинг ўртасидаги филтрлаш бўшлиқларининг (тешиклар) йўқолишига олиб келади. Шу билан бирга базал мембрана қалинлашиши ва эндотелийнинг юқори пролиферацияси кузатилади.

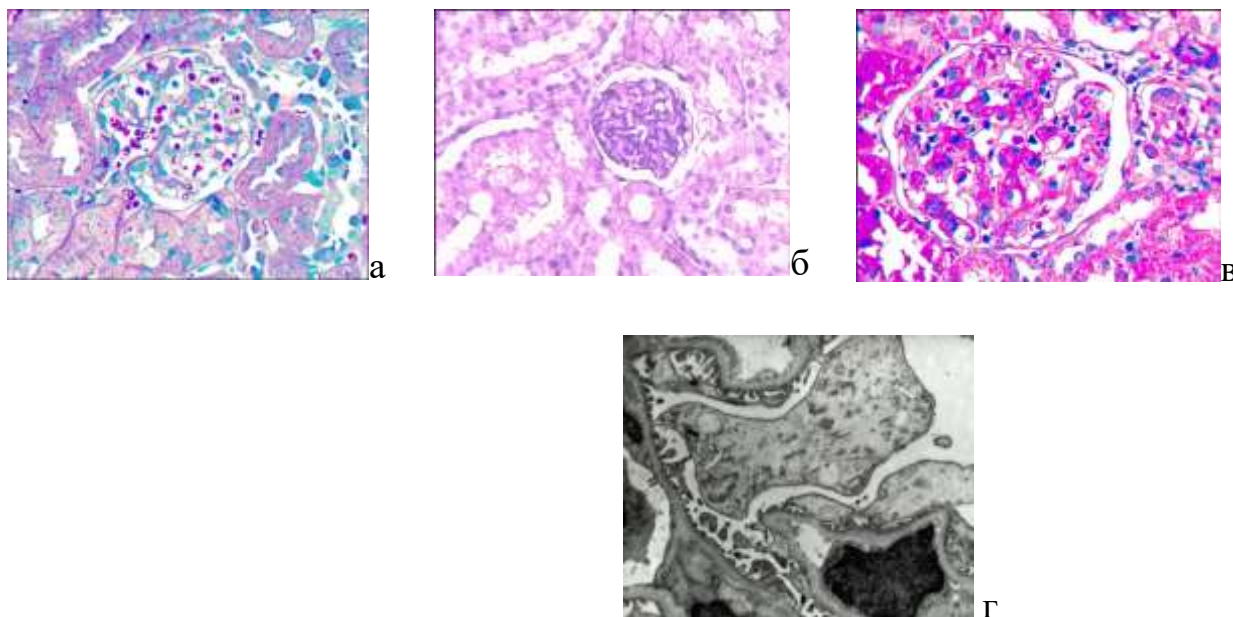
Коптокчаларда филтрациянинг сусайиши уларнинг атрофияси, коллабирланиш, некроз ёки гиалиноз ва фиброзга алмашинувчи каналчалар атрофияси билан кечади. Буйракларнинг интерстициясининг склерозланиши ҳам кузатилади. Бу муддатда юктагломеруляр аппарат фаоллашиши хос бўлиб, унинг гиперплазиясида морфологик акс этади.

Тажрибанинг 7-куни томир коптокчалари, проксимал ва дистал каналчаларнинг шикастланиши билан ифодаланади. Буйрак коптокчалари кўпроқ жароҳатланганда филтрация жараёни бузилади, полианион қатлам зарядини (1) ўзгариши сабабли гломеруляр протеинурия ёки базал мембрана яхлитлигининг бузилиши (2) кузатилади. 1-ҳолатда пастмолекуляр оксиллар (альбумин, трансферрин) филтраланади. 2-ҳолатда сийдик таркибига йирик молекуляр оксиллар тушади. 1-ҳолатда оксил молекулаларнинг ҳажми жароҳатнинг даражаси ва тавсифидан келиб чиқиб ўзгаради. Буни буйракнинг табиий тузилмавий-функционал мослашиш реакцияси деб баҳолаш лозим, бу гомеостаз асосий ўлчамларини (осмотик босим, ионларни концентрацияси, қоннинг рН даражаси ва ҳ.к.) нивелирлашига йўналтирилган. Турли ҳилдаги нефронлар коптокчаларининг гистофизиологик хусусиятлари, ҳамда нефронлар ва йиғувчи найчаларнинг (ренин-ангиотензин-альдостерон, вазопрессин, простогландин тизимлари) мураккаб нейрогуморал тузилиши ва функцияси сабабли буйракда қон айланиши, коптокчалар филтрацияси тезлашади. Тадқиқотларга мувофиқ қайд этилган реакциялар кўшимча осмотик жиҳатдан фаол моддаларнинг (мочевина, протеинлар) экскрецияси, зич доғ соҳасига оқиб келадиган каналчаларнинг суюқлиги таркибининг ўзгариши сабабли юзага келиши мумкин (3-расмга қаранг).



3-расм. 7-суткага келиб буйракнинг ёруғли оптик моддаси. а) меъёр. б) Гемотоксиллин-эозин билан бўялган. в) Асосий фуксин ва метилен кўк билан бўялган. 40×10 марта катталаштирилган. г) Электрон микроскопия. 30000 марта катталаштирилган

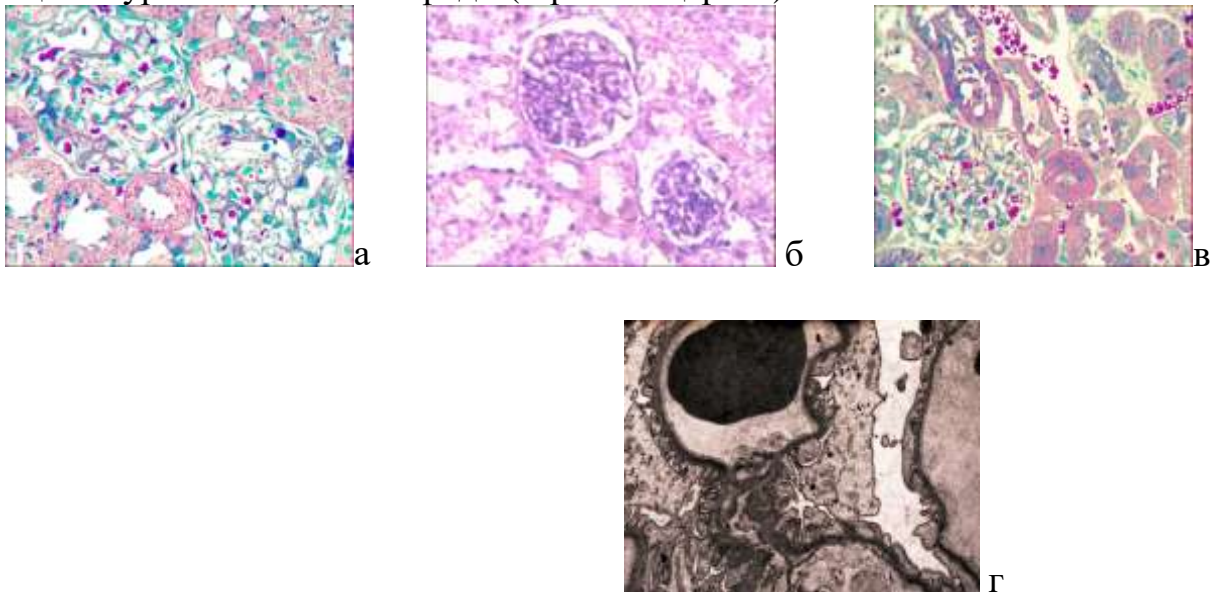
Ёруғлик микроскопия ўтказилганидан 15 суткадан кейин коптокчалар оддий ўлчамда, капиллярлари ингичка ҳалқали, тешиклари бўш ва кенг. Аксарият коптокчаларнинг барча бўлакчаларида мезангиал хужайраларнинг диффуз пролиферацияси кузатилади. Мезангиал матрикс кенгайган. Электрон микроскопияда коптокчалар базал мембранасининг қалинлашгани ва бурушганлиги кўринади. Капиллярлар базал мембранасининг қалинлашганлиги, подоцитлар оёқчали ўсимталарининг қисман қўшилиб кетиши қайд этилди. 15 кунга келиб ҳамма ўлчамлар гетерофункционал ҳолатда бўладилар, яъни фаол, нисбатан камроқ фаол қисмлар, ўзгарган ва ўзгармаган қисмлар мавжуд. Нафақат буйракда, балки ҳамма аъзоларда ҳам кузатилувчи - ушбу гетерофаз ҳолат мослашишнинг белгисини англатади (4-расмга қаранг).



4-расм. 15-суткага келиб буйракнинг ёруғлик-оптик препаратлари. а) меъёр б) Гемотоксилин-эозин билан бўялган в) Асосий фуксин ва метилен-кўк билан бўялган. 40×10 марта катталаштирилган г) Электрон микроскопия. 30000 марта катталаштирилган.

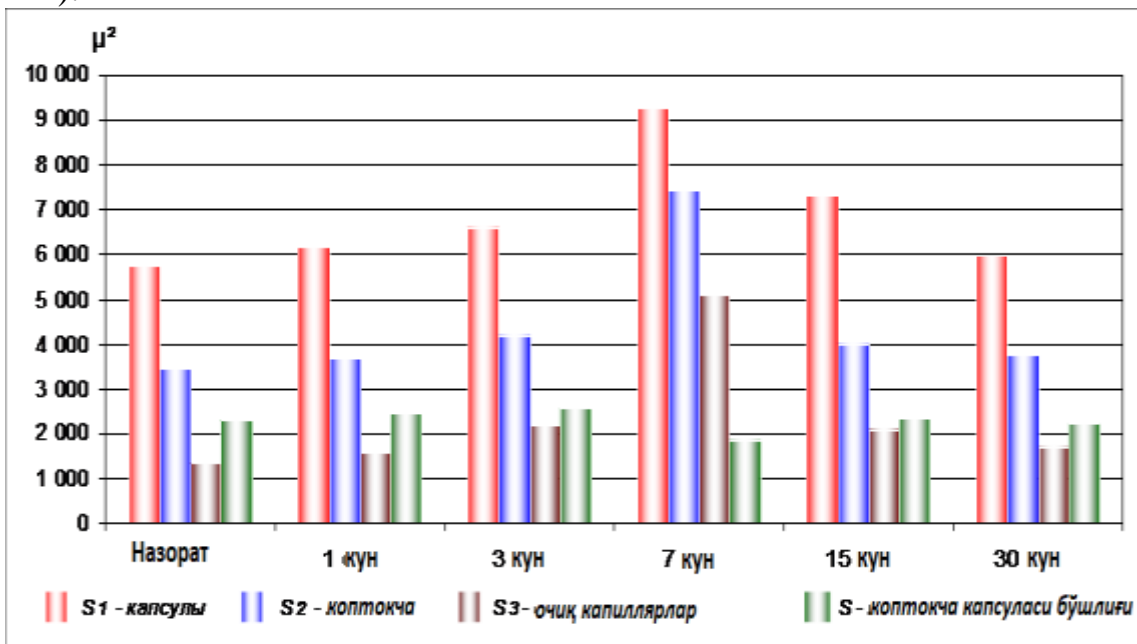
Тадқиқот бошланганидан кейин узок вақт ўтгач (30 кун) патологик жараён камайди. 30-суткага келиб нисбатан кучлироқ намоён бўлган гетерофаз ҳолати кузатилади. Гетерофаз ҳолати қанчалик кучли бўлса, мослашиш имкони шунчалик юқори бўлади, сабаби носинхронланиш кучланишга олиб келади. Уларнинг фаолиятининг юқори даражадаги ишончилиги ва самарадорлиги ўз-ўзини бошқариш ва интеграциялашнинг кўп даражали қонун-қоидалари, ҳамда аъзо тузилиши ва вазифаларини мураккаблаштиришнинг тизимли қоидалари билан мустаҳкамланади. Оқсилдан иборат юкламада буйрак юза нефронларининг динамикада вақт-вақти билан такрорланиб турувчи фаолияти буйракнинг филтрловчи тўсиқ, ҳамда гомеостазни сақлаб туришга жавобгар бўлган унинг бошқа

тузилмаларини сарф қилиш ва уларни қайта тиклашнинг оптимал тартибини сақлаб туриш имконини беради (5-расмга қаранг).



5-расм. 30-суткага келиб буйрак ёруғлик-оптик препарати а) меъёр. б) Гемотоксиллин-эозин билан бўялган в) Асосий фуксин ва метилен-кўк билан бўялган. 40×10 марта катталаштирилган г) Электрон микроскопия. 30000 марта катталаштирилган.

Буйрак таначаси майдонини морфометрик ўлчовлар гистограммасидан кўриниб турибдики, ўзгаришларнинг намоён бўлиш даражаси 7-суткага тўғри келади. Ушбу ўзгаришлар, биринчи навбатда, коптокчанинг асосий филтровчи мембранасига тааллуқли бўлиб, улар эндотелийдан, қон капиллярлари базал мембранасидан ва Шумлянский-Боумен капсуласи висцерал қатлам хужайраларидан /подоцитлар/ ташкил топган (6-расмга қаранг).



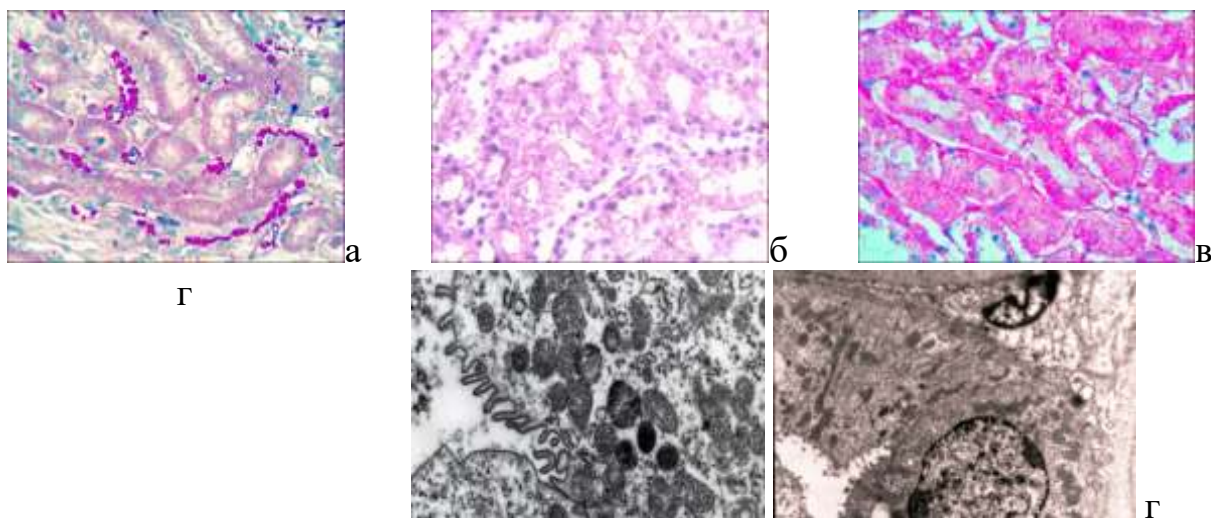
6-расм. Буйрак таначаси майдонини морфометрик ўлчовлари гистограммаси

Проксимал ва дистал бўлимларни оқсил билан каррали юклашдан кейинги тузилмавий-функционал қайта қурилиши динамикаси (ўзгарishi суръати).

Препаратларда (дори воситаларида) нефроннинг проксимал ва дистал бўлимлари кўринмоқда, улар бугунги кун назариясига кўра ягона функционал тизимни ифодалайдилар. У ион гомеостаз, кислота-асос мувозанатини бошқарилишида, сийдик концентрациясида ва бошқаларда иштирок этади. Морфофункционал изланишлар ва КАҲ силжишлари ионли мувозанат бузилишини турли бирикмаларини моделирлаш буйрак сегменти тузилишларининг ўзаро таъсири ва интеграцияси хусусиятларини очиб бериш, мослашиш гомеостатик жараёнларда уларнинг ролини ва аҳамиятини аниқлаш имконини беради.

Морфологик ва морфометрик тадқиқотлар альбумин киритилгач 1, 3, 7, 15 ва 30 кундан кейин ўтказилди. Проксимал-дистал йуналишлардаги интерстициал хужайраларнинг топографияси ва тақсимланиши, хужайралар аро тўқима билан ўзаро нисбати ярим юпқа кесикларда амалга оширилди, бунда буйрак каналчалари узунасига ва кўндаланг жойлашган.

Нефроннинг проксимал ва дистал бўлими майдонларининг ўзаро нисбати 7-суткага келиб меъёрдан жуда катта даражада силжиган (7-расмга қаранг).

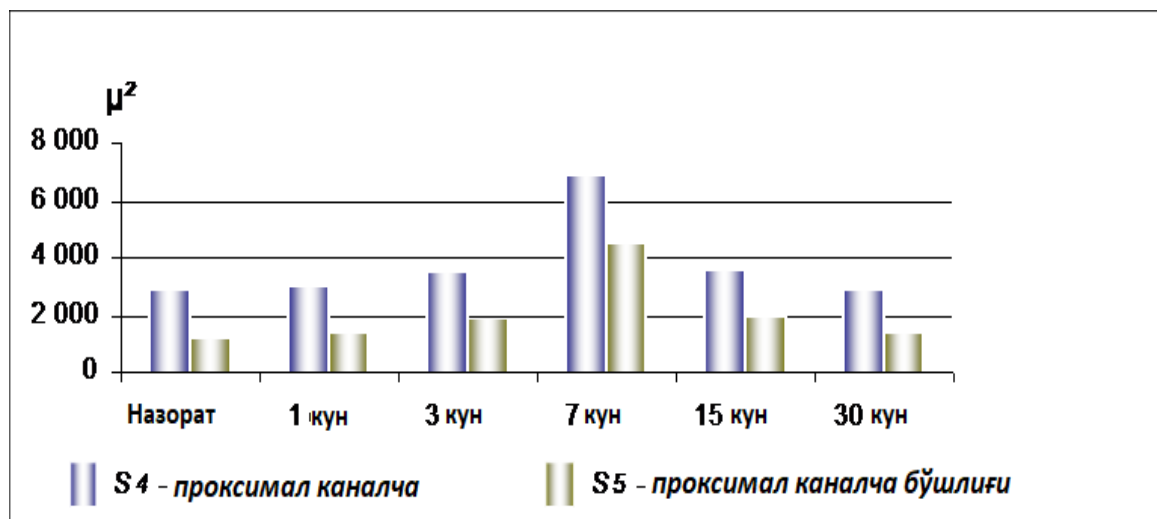


7-расм. Буйрак препарати. а) Меъёр б) Гемотоксин-эозин билан бўялган в) Асосий фуксин ва метилен-кўк билан бўялган. 40×10 марта катталаштирилган. г) Электрон микроскопия. 30000 марта катталаштирилган.

Дастлабки даврда нефрон проксимал бўлимининг ультра тузилиши четкали қирраси асосида пиноцитоз инвагинация ва пуфакчаларнинг бир оз катталаниши билан тавсифланди, лекин 7-суткага келиб хужайраларининг юқори учдан бир қисмини тўлдирувчи кўплаб апикал оч тусдаги вакуолалар пайдо бўлди.

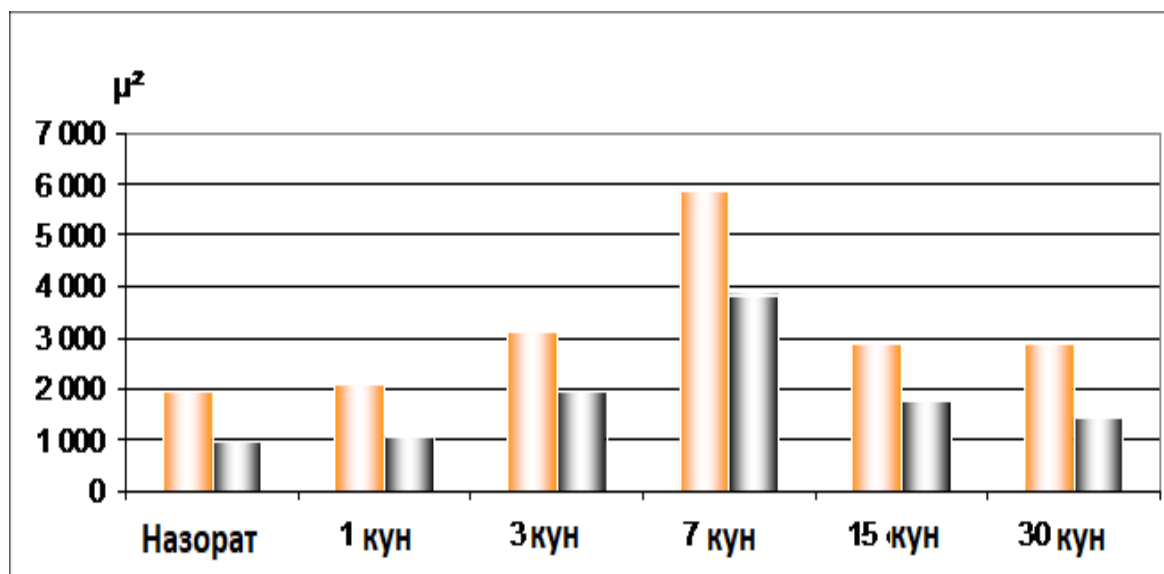
Проксимал каналчалар хужайраларининг митохондриялари базал-апикал йўналишини йўқотади. Митохондрия матрикси майда гранулали ва кўп сонли митохондрия кристаллар зич жойлашган. Проксимал каналчанинг базал мембранаси бир текис бўлмаган қалинликда ва бўшашган.

Гистограммада тажрибанинг 7-суткасига келиб проксиал каналчаларнинг ультраструктураси ўзининг максимал ривожланиш даражасига етади. Бунда, проксимал каналчалар хужайларида жуда кўп миқдордаги пиноцитоз инвагинациялар ва пуфакчалар аниқланади (8-расмга қаранг).



8-расм. Нефрон проксимал бўлимининг гистограммаси

Нефрон дистал бўлими майдонининг гистограммасида тажрибавий протеинурия ҳолатида ультраструктурадаги ўзгаришлар ҳам кузатилади ва тажрибанинг 7-суткасига келиб улар ўзининг максимал ривожланишга етади (9-расмга қаранг).



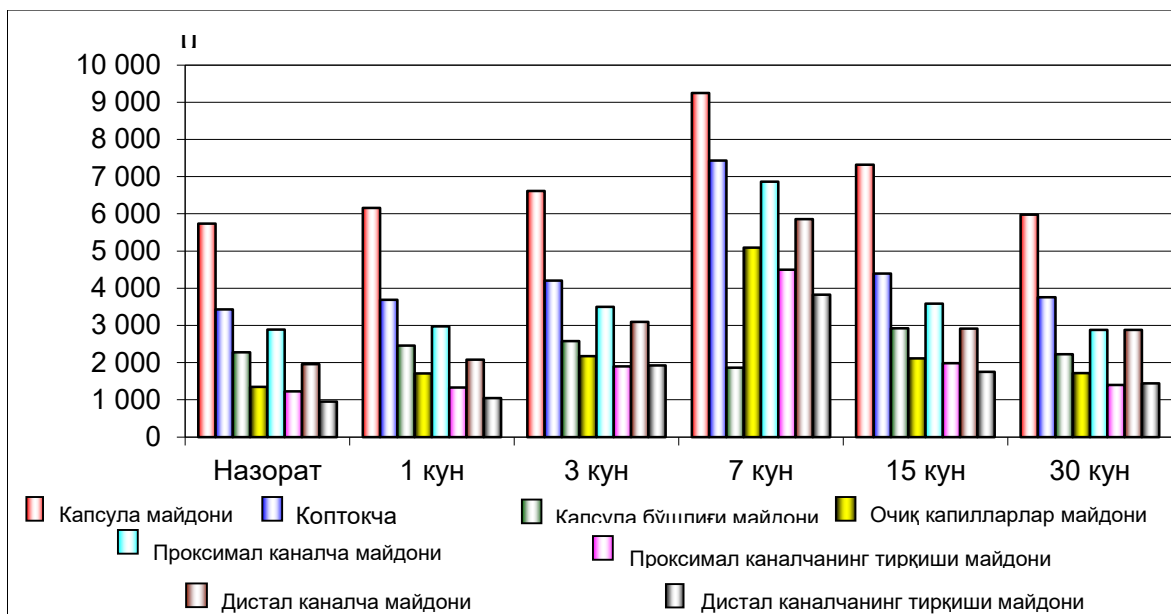
9-расм. Нефрон дистал бўлими майдонининг гистограммаси

Оқсил билан озиклантиришнинг турли босқичларида каламуш буйраги морфометрияси маълумотларининг математик-статистик қайта ишланишининг якуний жадвалидан (1-жадвалга қаранг) диаграмма тузилди, унда тажрибанинг 7-суткасига келиб нефроннинг барча қисмлари гипертрофия ҳолатида эканлигини кўриш мумкин (10-расмга қаранг). Биз қўлга киритган тажрибавий протеинуриянинг 7-суткасига келиб коптокчалар, проксимал ва дистал каналчалар гипертрофияси ўзининг максимал кўрсаткичига етади, бу эса ўз навбатида компенсатори гломерулалар, проксимал ва дистал тубулаларнинг гипертрофияси максимал қийматга етишини кўрсатмоқда, бу эса компенсаторлик (тиклашниш)-гипертрофирланган жараён тугаганлигидан далолат беради. Ушбу ҳолат мослашув кўрсаткичи ҳисобланади.

1-жадвал

Оқсил билан озиклантиришнинг турли босқичида каламушлар буйрақларининг морфометрия маълумотларини математик-статистик қайта ишлашнинг қайта ишлаш морфометрия Кўрсаткичлар якуний жадвали

Ўрта арифметик ўлчовининг сонли моҳияти, ўрта арифметикнинг хатоси ($M \pm m$)	ва ишончг илик омили (P%)						
Микрофотометрик тадқиқотни вақтга боғлиқ босқичлари	1 - сутка	3 - сутка	7 - сутка	15 - сутка	30 - сутка	Контроль	P%
S1- буйрак танача майдони (μ^2)	6155 \pm 16	6613 \pm 11	9251 \pm 10	6335 \pm 23	5977 \pm 123	5738 \pm 15	0,1
S2- томирли коптокча майдони (μ^2)	3685 \pm 10	4205 \pm 75	7434 \pm 14	3997 \pm 16	3755 \pm 119	3432 \pm 15	0,1
S- коптокча капсуласи бўшлиғи майдони (μ^2)	2455 \pm 11	2576 \pm 20	1867 \pm 70	2330 \pm 15	2228 \pm 66	2282 \pm 86	0,1
S3- томирли коптокчани очиқ капиллярлар майдони (μ^2)	1571 \pm 40	2178 \pm 24	5094 \pm 89	2111 \pm 27	1718 \pm 87	1751 \pm 62	0,1
S3/S2- коптокча-капсула муносабати (%)	42 \pm 0,46	50 \pm 1,9	50 \pm 1,9	51 \pm 4,4	45 \pm 1,1	39 \pm 0,37	0,1
S4- нефроннинг проксимал бўлими майдони (μ^2)	2978 \pm 68	3496 \pm 97	6861 \pm 30	3583 \pm 35	2878 \pm 129	2892 \pm 70	0,1
S5- нефроннинг проксимал бўлими тирқиши майдони (μ^2)	1331 \pm 56	1899 \pm 57	4502 \pm 25	1981 \pm 28	1401 \pm 57	1231 \pm 69	0,1
S5/S4- майдонлар муносабати (%)	44 \pm 1,4	53 \pm 0,3	65 \pm 0,9	54 \pm 2,8	49 \pm 1,7	42 \pm 1,6	0,1
S6- нефроннинг дистал бўлими майдони (μ^2)	2084 \pm 10	3098 \pm 56	5858 \pm 85	2912 \pm 78	2844 \pm 102	1959 \pm 13	0,1
S7-нефроннинг дистал бўлими тирқиши майдони (μ^2)	1044 \pm 61	1923 \pm 45	3830 \pm 42	1705 \pm 59	1443 \pm 77	954 \pm 55	0,1
S7/S6- майдонлар муносабати (%)	49 \pm 1	60 \pm 0,6	65 \pm 0,9	59 \pm 0,9	50 \pm 1,1	49 \pm 1,1	0,1



10-расм. Буйрак нефрон майдонларининг якуний гистограммаси

ХУЛОСАЛАР

«Оқсил гомеостази бошқарилишида буйракнинг функционал тизимлари интеграциясининг структур механизмлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Номунатосиб оқсилли озиклантириш буйракда деструктив гистологик ўзгаришларни, ЮГА хужайраларида ва коптокчалар капиллярларида структуравий-функционал қайта шаклланишни келтириб чиқаради.

2. Гистологик ва гистокимёвий ўзгаришларнинг даражаси ва тавсифи функционал захирани кўпайтиришга, гомеостазни сақлаб туришга йўналтирилган, буйракнинг тузилишлари ва функцияларини (фаолиятларини) кўп босқичли принципларини ўзида акс этади, номунатосиб оқсил билан озиклантиришнинг давомийлиги билан корреляцияга киришади.

3. Озиклантиришнинг бир варианты сифатида альбумин эритмасини қорин ичига юборилиши унинг миқдорий ва сифат жиҳатидан силжишларига ўта юқори даражада таъсирчанликни келтириб чиқаради.

4. Гломеруляр филтёрнинг Моҳияти базал мембрананинг гломеруляр капиллярларини қалинлаштиришдан иборат бўлган оқсилни ўтказувчанлигини ошриш, педикуллар то улар бутунлай йўқ бўлганларича қисқартириш ва қуюқлаштириш, элетронли-зич протеолитик лизосомалар подоцитлари цитоплазмасида тўпланишдан иборат бўлган реакцияси филтёр алоҳидаланишини камайтириш ва оқсилни йўқотишни олдини олишга йўналтирилган ҳимоя реакцияси сифатида кўрилиши мумкин.

5. Рационал озиклантиришнинг бузилиши сўриш тизимлари функциясининг структуравий ўзгаришларига олиб келади ва патологик жараёнларнинг ривожланишига олиб келувчи оғир олдини олиш имкони йўқ бўлган ўзгаришларга сабаб бўлши мумкин.

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

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЧИНIEВА МАРИНА ИЛЬИНИЧНА

**СТРУКТУРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕГУЛЯЦИИ
БЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА**

14.00.02 – Морфология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017/3/PhD/Tib330.

Диссертация выполнена в Ташкентском Государственном стоматологическом институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Ташкентской медицинской академии (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Юлдашев Акрам Юлдашевич

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Миршарапов Уткур Миршарапович

доктор медицинских наук, доцент

Шатманов Суйналы Токтоназарович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, дом 2. Зал заседания 4-этажа, 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2021 г.)

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н.

А.Б.Саидов

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии)

Актуальность и значимость темы диссертации. Одним из наиболее распространенных симптомов почечной патологии в мире является протеинурия. Протеинурия сопровождается такими наиболее распространёнными заболеваниями почек, как острый и хронический диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, поражение почек при системных васкулитах и коллагенозах, нефропатии беременных и др. Кроме этого, в последние годы большое внимание исследователи уделяют «...изучению роли почек в белковом обмене организма в норме и при различных патологических состояниях...»¹. В связи с этим, несмотря на достигнутые результаты в диагностике протеинурии, изучение механизмов возникновения данного симптома остается одной из актуальных проблем.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по изучению деятельности почек по поддержанию белкового гомеостаза и метаболизма белков. В связи с этим, возникает необходимость научных исследований по изучению механизмов возникновения протеинурии при различных клинических формах почечной патологии, связанной с поражением первичных структурно-функциональных единиц почки под влиянием различных этиологических факторов.

В нашей стране достигнуты значительные результаты, проведением широкомасштабных мероприятий по совершенствованию медицинской сферы, в том числе по повышению качества диагностики, лечения и профилактики соматических заболеваний. В соответствии со Стратегией действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены важные задачи «...по повышению качества оказания медико-социальной помощи больным, формированию здорового образа жизни среди населения, совершенствованию системы здравоохранения с укреплением материально-технической базы учреждений первичной медицинской помощи...»². Исходя из данных задач, имеет большое научное и практическое значение проводить фундаментальные исследования, направленные на профилактику заболеваний, вызванных нарушениями жирового обмена в желудочно-кишечном тракте и их осложнениями.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи

¹ Rabelink T.J., Giera M. New insights into-energy and protein homeostasis by the kidney/Nat.Rev.Nefrol 2019 Oct,15(10):596-598.

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

населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Качественно и количественно разнообразное питание в эволюции выработала генетически детерминированные механизмы адаптации и гомеостаза (DeFronzo R.A., Davidson J.A., S Del Prato 2012, Rabelink T.J., Martin Giera 2019) на всех уровнях организации функциональных систем. Однако, при несбалансированном питании возникают в различных функциональных системах организма структурные, метаболические и другие повреждения, которые становятся часто причиной заболеваний почек (Inagy R., Ishimoto Y., Nangaku M. 2014). В последнее время наиболее изучаемой функцией почек является ее участие в поддержании постоянства белкового гомеостаза (Dismeyer N, Coux O, Rodrigulz MS, Barrio R 2019, Hoenig MP, Zeidel ML 2014). В любых исследованиях, показывающих связь между ренальной (почечной) дисфункцией и потреблением белка, были предварительно диагностированы различные типы почечных заболеваний, как нефропатия, клубочковые поражения и т.д. Даже исследования в ограничении белка для почечных больных могут быть спорными. (Shils, Modern Nutrition in Health & Disease). Адаптации и регуляции гомеостаза посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей (Клод Бернар, Берталанфи, И.П. Павлов, Н.Н. Ухтомский, П.К. Анохин, К.В. Судаков, В.В. Серов, И.В. Давыдовский, А.М. Уголев, П.К. Климов, Д.С. Саркисов и др.).

В Узбекистане А.Ю.Юлдашевым и другими учеными проведены исследования по изучению расщепления белка на аминокислоты и его транспортировки. Современные исследования говорят о том, что чрезмерное количество белка, особенно содержащегося в продуктах животного происхождения, может нанести непоправимый вред организму и разрушить организм вполне здорового человека. Несмотря на то, что за последнее время в литературе появилось много работ, посвященных вопросам аминокислотного обмена, роль и значение аминокислот в питании освещены еще недостаточно (А.Ю.Юнусов, К.А.Зуфаров и другие). Несмотря на большой объем исследований, проводимых в этой области, многие вопросы остаются спорными или нерешенными.

В стране наряду с большой серией физиологических исследований органов мочевыделительной системы при качественно и количественно разнообразном питании относительно мало работ по структуре и функции почки в динамике. По этой причине имеется необходимо в проведении данных научных исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где

выполнена диссертация. Диссертационная исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института в рамках государственной научно-технической программы №ФЗ-2016-0915145147 по теме «Исследование аутокринных факторов роста в патогенезе узловых образований щитовидной железы (экспериментально-клиническое исследование)» (2017-2019 гг.).

Целью исследования является изучение структурных механизмов интеграции функциональных систем почек при белковом гомеостазе.

Задачи исследования:

изучение в динамике (через 1, 3, 7, 15, 30 дней после внутрибрюшинного введения 20% альбумина) состояния структур почки;

изучение динамики перестройки сосудистого клубочка почки;

изучение динамики структурно-функциональной перестройки проксимального отдела почки;

изучение динамики структурно-функциональной перестройки дистального отдела почки;

изучение динамики перестроек юкстагломерулярного аппарата почек;

изучение структурной перестройки собирательных трубок почки.

Объектом исследования были взяты 2 группы белых беспородных крыс- самцов (n=87) массой 120-140 г., находящихся в условиях вивария и стандартном световом режиме.

Предмет исследования составил структурно-функциональная единица почки - нефрон.

Методы исследования. В исследовании использованы световая и электронная микроскопия, морфометрия, а также статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что адаптация почек к кратковременным воздействиям сводится к синхронизации функциональной активности её структурно-функциональных единиц;

впервые устанавлены структурные эквиваленты деятельности почек в динамике белкового питания, взаимосвязанности между ними;

впервые проведён сравнительный анализ компенсаторно-приспособительных реакций почек к кратковременным и длительным воздействиям;

впервые выявлены морфологические основы механизмов системной адаптации почек к кратковременному и длительному белковому питанию.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны научно обоснованные подходы к рациональному питанию, регуляции оптимальной деятельности почек;

разработаны научные основы взаимосвязанной деятельности функциональных систем почек при различных условиях питания;

теоретически обоснованы методы профилактики структурно-функциональных повреждений при нерациональном питании.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным числом животных ($n=87$), применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих морфологических, морфометрических, электронно микроскопических и статистических методов. Заключение и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в обосновании морфологических основ механизмов системной адаптации почек к кратковременному и длительному белковому питанию, структурных эквивалентов деятельности почек в динамике белкового питания, показанием морфологических изменений, направленных на увеличение функционального резерва, поддержание гомеостаза, усложнения структур и функций почек, коррелирующих с продолжительностью несбалансированного белкового питания, раскрытием возможности иррациональное белковое питание приводящее к структурным преобразованиям функции систем всасывания, являющиеся причиной тяжёлых необратимых изменений, приводящих к развитию патологических процессов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в раскрытии новых перспектив для изучения роли почек в белковом метаболизме при развивающейся почечной недостаточности, включая канальцевую реабсорбцию не только эндогенных, но и экзогенных белков, в обосновании возможности использования конкретных мер в организации питания в различных слоях населения при углублении системы знаний о проблемах в почках и мочевыводящих путях.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при изучении структурных механизмов интеграции функциональных систем почек:

на основе результатов научных исследований по анализу структурно-функциональных систем почек при белковом питании разработана и утверждена методическая рекомендация «Экспериментальная методика интеграций функциональных систем почки при регуляции белкового гомеостаза» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/347 от 8 октября 2020 года). В результате это дало возможность предотвратить системное и функциональное поражение почек в результате нерационального питания;

результаты исследований, основанных на научно обоснованных подходах к оптимальному регулированию функции почек, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику проведения фундаментальных исследований в Центральных научно-исследовательских лабораторий Самаркандского медицинского и Ташкентского педиатрического медицинского институтов (заключение Министерства

здравоохранения № 8н-р/347 от 8 октября 2020 года). В результате это позволило разработать сбалансированную терапию питательными веществами и профилактику заболеваний выделительной системы.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 5 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность темы, сформулированы цель и задачи исследования, соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Теория функциональных систем и регуляция гомеостаза»** состоит двух подглав. Первая подглава **«Функциональной морфологии почки и интегрированному системному подходу»** посвящена анализу научных идей ученых и рассмотрению данных литературы касательно понятия «функциональных систем» (ФС) внимание фиксировалось на существовании диалектического единства структуры и функции, генетической детерминированности динамики адаптации, регуляции гомеостаза, универсальности и специфичности при изучении различных по природе и уровню функциональных систем. В классическом понимании системный подход означает рассмотрение того или иного явления, протекающего повсеместно, однотипно или специфично, регулируемого интегрированной деятельностью регуляторных систем (эндокринной, нервной, иммунной) жизненно важных параметров внутренней среды организма (кровь, лимфа, интерстициальная и цереброспинальная жидкость). Сегодня в теоретических и прикладных исследованиях отчетливо вырисовываются количественный кибернетический системный подходы. В этом и другом случае

рассматриваются важнейшие динамические биологические процессы, их регуляция и коррекция. Взаимодействие отдельных организаций организма раскрывается в направлении от простого к сложному, от молекул к субклеточным и клеточным образованиям, структурно-функциональных единиц к тканям и органам, от органов к системам и к целому организму. Все это составляет так называемый системно-структурный, функциональный подход к пониманию жизнедеятельности организма.

Также сформирована авторская дефиниция понятия функциональной системы на всех уровнях их организации, представляющей динамичную адаптивную структуру и функции при воздействии экзо- и эндогенных фактов.

Во второй подглаве **«Механизмы адаптации и гомеостаза в функциональной системе»** проведен анализ различных механизмов адаптации и гомеостаза. Краеугольным в рассматриваемой проблеме является системообразующий фактор – полезный результат.

Вместе с тем, на основании проведенного анализа механизмов адаптации и гомеостаза как эволюционного, генетически-детерминированного единства, оптимально имеет на своем уровне необходимое соответствующее физико-химическое, структурированное метаболическое или морфологическое выражение. Доступными современными средствами и объективными морфологическими методами установление механизмов адаптации и регуляции гомеостаза является самым перспективным направлением в современной клинической и теоретической медицине, разработке нанопрепаратов и патогенетически обоснованного эффективного лечения ряда заболеваний. Если здоровый организм характеризуется гармонией адаптации и гомеостаза, то в динамике индивидуального развития «возмущающие» экзогенные и эндогенные факторы могут вызвать «поломку» механизмов их реализации. В результате современными методами устанавливалась взаимосвязь повреждающего фактора и конкретного механизма повреждения отмеченной гармонии, начиная от физико– химической молекулярной организации ФС. На этом основании становится очевидным важность изучения универсальных и специфичных механизмов адаптации и гомеостаза ФС организма на различных уровнях его организации. Это может служить реальной основой выяснения этиопатогеза острых и хронических заболеваний, профилактики и радикального лечения, реабилитации.

В работе выделены особенности развития теоретических и практических исследований в области адаптации функциональных систем и гомеостаза, которые представляют огромный резерв совершенствования и повышения эффективности развития теоретической и клинической медицины, интеграции отечественной и мировой науки.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** приведены описание характера эксперимента, методы исследования (световая и электронная микроскопия, морфометрия). Исследование выполнено на кафедре гистологии и медицинской биологии ТГСИ и Центральной научно– исследовательской лаборатории ТашПМИ.

Исследования проведены на белых беспородных крысах – самцах (n=87), массой 120-140 г, которые разделены на 2 группы: 1 (контроль) – рациональное лабораторное питание; 2. (опыт) – обычное питание и внутрибрюшинная нагрузка 20% альбумином (20 г яичного белка разводили в 80 г кипяченной воды); сроки исследования 1, 3, 7, 15 и 30 дней после начала опыта. На каждый срок исследований в опытной группе производился забой 6-12 крыс. После разреза передней брюшной стенки бережно выделялась правая почка. Гистологически изучалась корковая часть- почки. Морфометрические исследования осуществлены на ориентированных срезах, парафиновые - окрашенных гематоксилином и эозином и ультратонкие - метиленовым– синим с помощью полуавтоматического анализатора изображений «Интеграл – 2М».

Математико-статистическая обработка полученных данных морфометрических измерений проводилась методами вычислений ошибки средней арифметической по Петерсу и достоверности данных фактора Малденгауэра.

Третья глава диссертации – **«Результаты собственных исследований»** состоит из пяти подглав. В этих подглавах показаны структурно-функциональные перестройки нефронов в динамике. Опыты показывают, что через сутки после внутрибрюшинной нагрузки белком наблюдаются минимальные изменения клубочков. Клубочки слегка увеличены в размерах, без клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Через сутки после внутрибрюшинного введения белка большая часть афферентных артериол поверхностных промежуточных нефронов расширена, их эндотелий уплощен, эфферентные артериолы сужены, эндотелий кубической формы, заполняет почти весь просвет сосуда. Увеличивается активация клеток ЮГА. Юкстагломерулярные клетки афферентных артериол имеют секреторные гранулы и малое количество цитоплазматических органелл. Юкстагломерулярные клетки эфферентных артериол не имеют секреторных гранул, цитоплазма просветлена, органелл мало, свободных рибосом и полисом много. Электронномикроскопически в мезангиальных клетках обнаруживается некоторое число митохондрий овальной формы. Митохондрии содержат многочисленные кристы, пространство между которыми заполнено неплотным мелкогранулярным матриксом (см. рисунок 1).

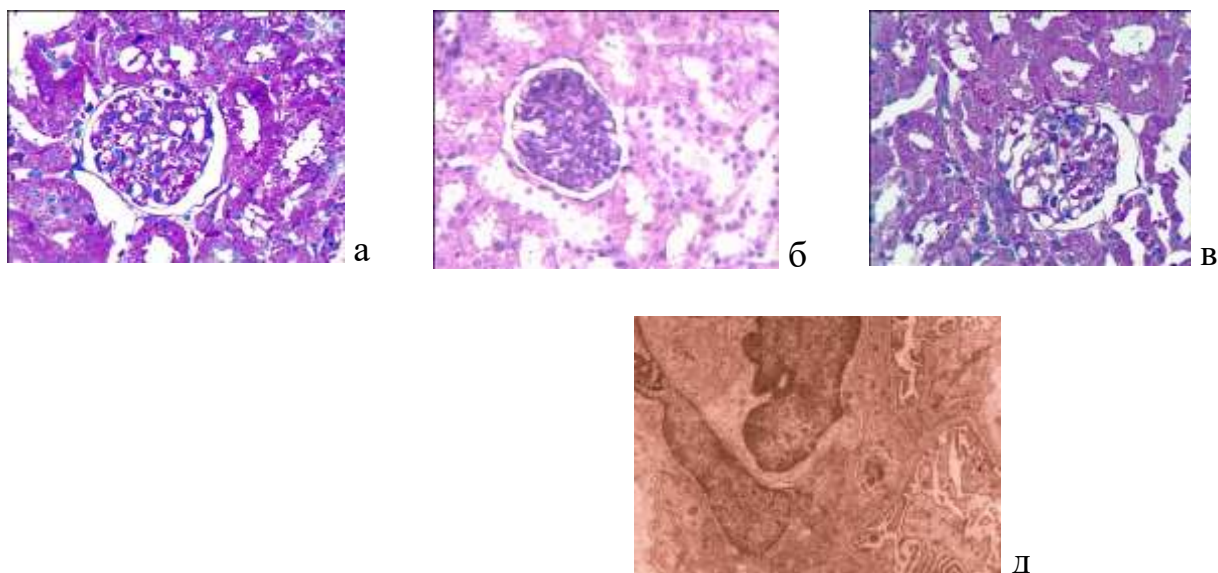


Рис. 1. Светооптический препарат почки в 1 сутки. а) норма. б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 г) Электронная.микроскопия. Ув.10000

Через трое суток выявляется активация клеток юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). Морфологическим признаком являются изменения клубочков, обусловленные патологией эндотелия. Клубочки увеличены в размерах, просвет капиллярных петель резко сужен из-за набухания эндотелиальных клеток. При световой микроскопии при нормализации структуры ЮГА выявляются расширение афферентной и сужение эфферентной артериол, увеличение доли клубочков с большей степенью открытия кровеносных капилляров (СООК). Выявляется очаговая (часть клубочков) или сегментарная (часть петель клубочков) пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. При электронной микроскопии наблюдается умеренно выраженное увеличение числа мезангиальных клеток, что приводит к увеличению объёма мезангиального матрикса. Базальные мембраны (БМ) капилляров клубочка при окраске гематоксилин-эозином создается впечатление о толстой капиллярной стенке, вероятно, за счет отека цитоплазмы эндотелиальных клеток. Электронномикроскопически мезангиальные клетки располагаются в аксиальных участках кровеносных капилляров, контактируя на большом протяжении с базальной мембраной. В мезангиальных клетках выявляются митохондрии незначительного набухания, липидные гранулы и цитоплазматические тельца.

Через 3 суток снижается не только синтетическая функция юкстагломерулярных клеток, но и секреция ренина, необходимая для оптимизации местных и системных гомеостатических реакций. Причинами гиперфльтрации, кроме активации ренин-ангиотензиновой системы, могут быть усиление синтеза NO, изменение гомеостаза и (или) почечного транспорта кальция. Структурно-функциональные перестройки капилляров клубочков, ЮГА, происходят из-за перераспределения эндогенного пула белков,

изменения их концентрации, аминокислот, мочевины в циркулирующей крови (см. рисунок 2).

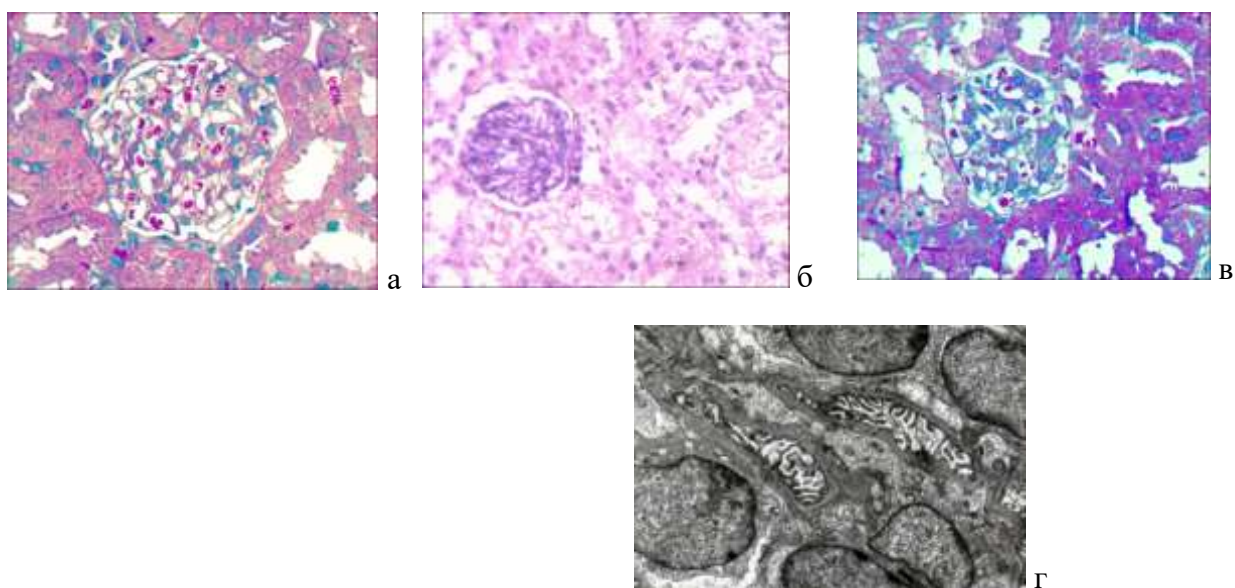
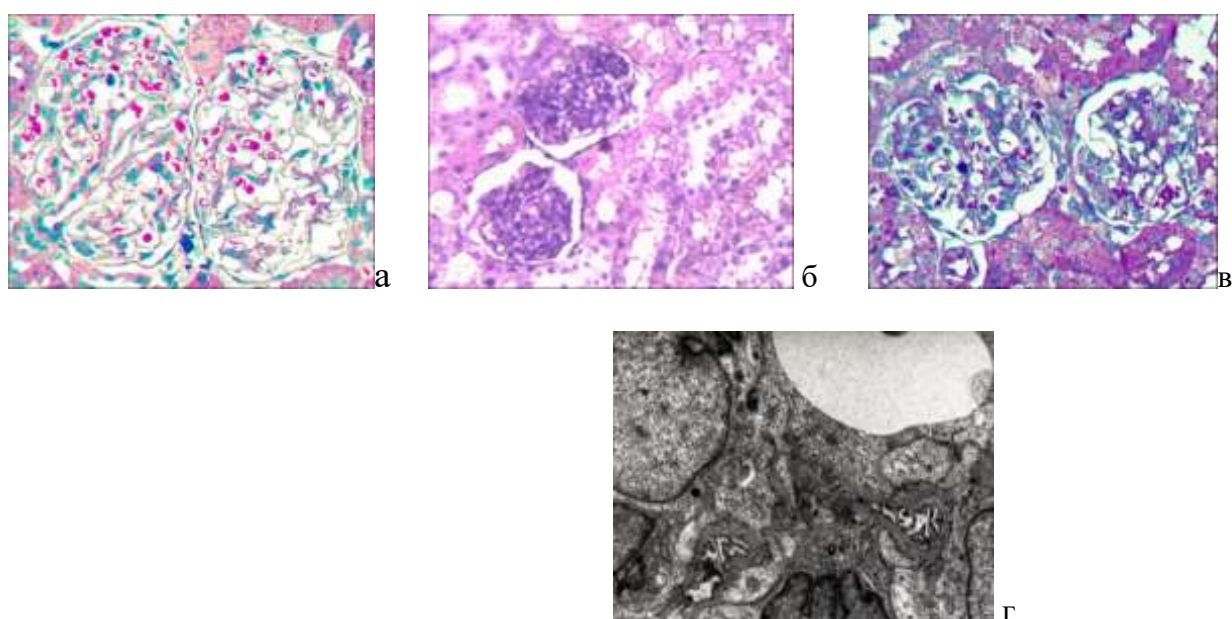


Рис. 2. Светооптические препараты почки на 3 сутки. а) норма. б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 г) электронная микроскопия. Ув.30000

Если продолжить белковое питание, то через 7 суток эксперимента происходит глобальное увеличение всех показателей, по сравнению с исходным значением. Светооптически выявляются эксцентрическое поражение сосудистой стенки. Отмечается увеличение мезангиального матрикса, интерпозицию отростков мезангиоцитов между базальной мембраной и эндотелием с накоплением в этой зоне матрикса, что может быть принято за утолщение базальной мембраны. На седьмые сутки отмечается выраженность морфологических изменений. Лишь при электронной микроскопии обнаруживается слияние ножковых отростков эпителиальных клеток (подоцитов), что считают основной причиной протеинурии. Подоциты уплощаются, «теряют» ножковые отростки, вплотную прилегают к БМ капилляров клубочков, что приводит к исчезновению фильтрующих пространств (пор) между ними. Так же наблюдается утолщение базальной мембраны и высокая пролиферация эндотелия. Ослабление фильтрации в клубочках сопровождается их атрофией, коллабированием, некрозом или атрофией канальцев, сменяющийся гиалинозом и фиброзом. Происходит и склерозирование интерстиция почек. На этом сроке характерна активация юкстагломерулярного аппарата, морфологически выражающаяся в его гиперплазии.

7 сутки обуславливаются поражением сосудистых клубочков, проксимальных и дистальных канальцев. При преимущественном поражении клубочков почек нарушается процесс фильтрации, наблюдается гломерулярная протеинурия вследствие изменения заряда полианионного слоя (1) или нарушение целостности базальной мембраны (2). В 1-м случае фильтруются низкомолекулярные белки (альбумин, трансферин). Во 2-м

случае в мочу попадают крупномолекулярные белки. В 1-м случае размер белковых молекул изменяется в зависимости от степени и характера повреждения. Это следует расценивать как закономерную структурно-функциональную адаптивную реакцию почки, которая направлена на нивелирование основных параметров гомеостаза (осмотическое давление, концентрации ионов, рН крови и т.д.). Благодаря гистофизиологическим особенностям клубочков различных типов нефронов, а также сложной нейрогуморальной структуре и функции нефронов и собирательных трубок (ренин-ангиотензин-альдостероновой, вазопрессиновой, простогландиновой систем) возрастает почечный кровоток, клубочковая фильтрация. Согласно исследованиям, отмеченные реакции могут быть обусловлены экскрецией дополнительных количеств осмотически активных веществ (мочевины, протеинов), изменением состава канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна (уменьшается концентрация хлора) (см. рисунок 3).



**Рис. 3. Светооптические препараты почки на 7 сутки. а) норма. б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10
г) электронная микроскопия. Ув.30000**

Через 15 суток при световой микроскопии клубочки обычных размеров, с тонкими петлями капилляров, с широкими свободными просветами. Диффузная пролиферация клеток мезангия наблюдается во всех дольках большинства клубочков. Мезангиальный матрикс расширен. При электронной микроскопии видны утолщение и сморщивание базальной мембраны клубочков. Отмечается утолщение базальной мембраны капилляров, частичное слияние ножковых отростков подоцитов. На 15 сутки все параметры находятся в гетерофункциональном состоянии, т.е. есть участки активные, менее активные, есть участки измененные, не измененные. Не только в почке, но и во всех органах – это гетерофазное состояние является показателем адаптации (см. рисунок 4).

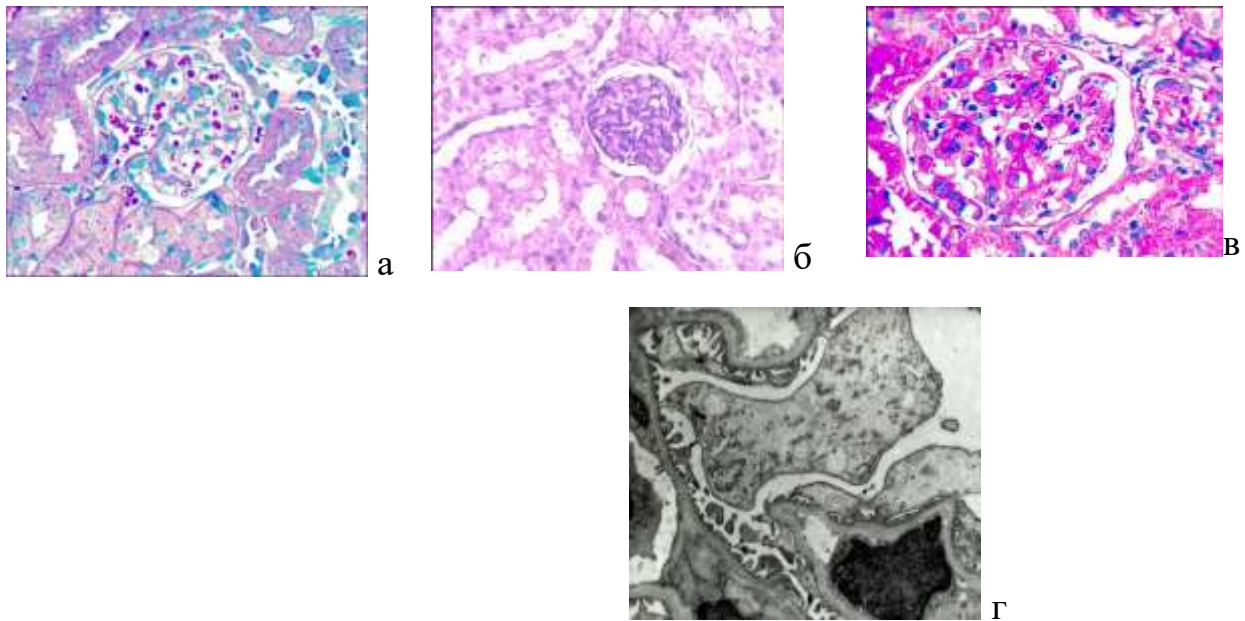


Рис. 4. Светооптические препараты почки на 15 сутки. а) норма.б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10. г) электронная микроскопия. Ув.30000

В отдаленный срок исследования (30 суток) патологический процесс уменьшается. На 30 сутки наблюдается более гетерофазное состояние. Чем более гетерофазное состояние, тем больше возможности к адаптации, так как асинхронизация приводит к напряжению. Повышенная надежность и эффективность их функционирования подкрепляется многоуровневым принципом саморегуляции и интеграции, системным принципом усложнения структур и функций органа. Перемежающаяся деятельность поверхностных нефронов почек при белковой нагрузке в динамике позволяет поддерживать оптимальный режим расходования и восстановления структур, как фильтрационного барьера, так и других структур почки, ответственных за поддержание гомеостаза (см. рисунок 5).

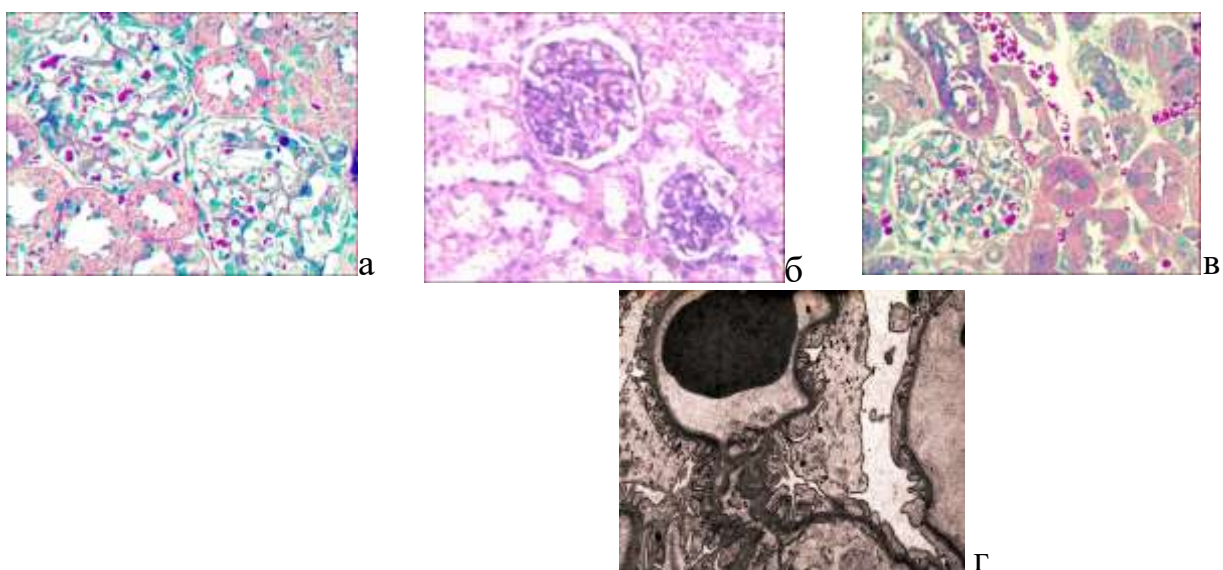


Рис. 5. Светооптические препараты почки на 30 сутки. а) норма. б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10. г) электронная микроскопия. Ув.30000

Как видно из гистограммы морфометрических измерений площади почечного тельца степень выраженности изменений приходится на 7-е сутки. Эти изменения, в первую очередь, касались основной фильтрующей мембраны клубочка, слагающейся из эндотелия, базальной мембраны кровеносных капилляров и клеток висцерального листка капсулы Шумлянско-Боумана /подоцитов/ (см. рисунок 6).

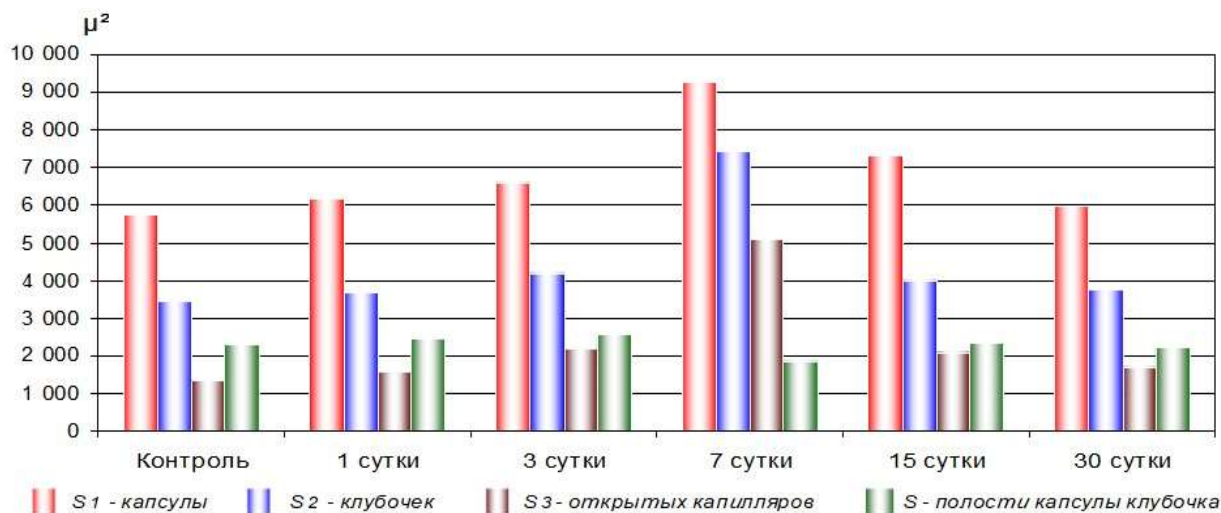


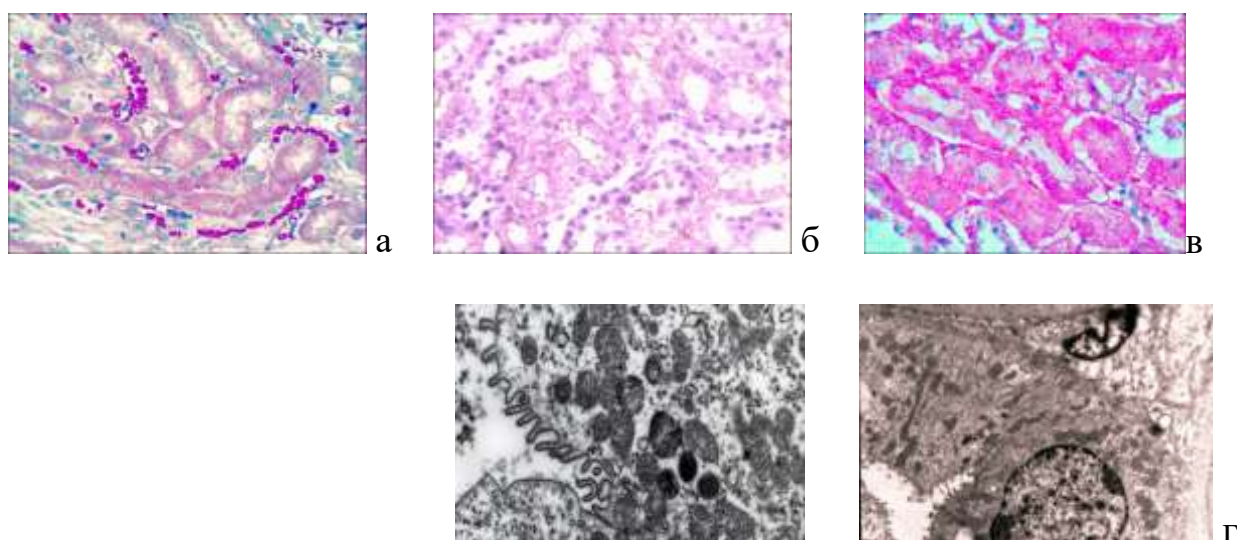
Рис. 6. Гистограмма морфометрических измерений площади почечного тельца.

Динамика структурно-функциональной перестройки проксимального и дистального отделов при кратной белковой нагрузке.

На препаратах видны проксимальные и дистальные отделы нефрона, которые, согласно сегодняшним представлениям составляют единую функциональную систему. Она участвует в регуляции ионного гомеостаза, кислотно-основного равновесия, концентрации мочи и т.д. Морфофункциональные исследования и моделирование различных сочетаний нарушения ионного баланса сдвигов КОС позволяет раскрыть особенности взаимодействия и интеграции структур сегмента почки, установить роль и значение их в адаптивных гомеостатических процессах.

Морфологические и морфометрические исследования осуществлены через 1,3,7,15 и 30 дней после внедрения адьюбина. Топография и распределение интерстициальных клеток проксимо-дистальных направлений, соотношение с межклеточной тканью осуществлено на полутонких срезах, где каналцы почек ориентировали продольно и поперечно.

На 7 сутки отношение площадей проксимального и дистального отдела нефрона колоссально сдвигается от нормы (см. рисунок 7).



**Рис. 7. Препарат почки. Проксимальные и дистальные канальцы а) норма
б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска основным фуксином и метиленовой
синью. Ув. 40×10
г) электронограмма**

Ультраструктура проксимального отдела нефрона в начальные сроки характеризовалась незначительным увеличением пиноцитозных инвагинаций и пузырьков в основании щёточной каёмки, но на 7 – е сутки появились многочисленные апикальные светлые вакуоли, заполняющие верхнюю треть клеток.

Митохондрии клеток проксимальных канальцев теряют базально-апикальную ориентацию. Матрикс митохондрий мелкогранулярен и плотно упакованы многочисленные митохондриальные кристы.

Базальная мембрана проксимального канальца неравномерно утолщена и разрыхлена.

На гистограмме видно, что на 7 – е сутки эксперимента изменения ультраструктуры проксимальных канальцев достигают своего максимального развития. При этом в клетках проксимальных канальцев обнаруживается очень большое количество пиноцитозных инвагинаций и пузырьков (см. рисунок 8).



Рис. 8. Гистограмма проксимального отдела нефрона

На гистограмме площади дистального отдела нефрона, так же наблюдается изменения ультраструктуры при экспериментальной протеинурии и достигают своего максимального развития на 7-е сутки эксперимента (см. рисунок 9).



Рис. 9. Гистограмма площади дистального отдела нефрона

Из итоговой таблицы математико – статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания (см. таблицу 1), была создана диаграмма, где видно, что на 7 – сутки эксперимента все отделы нефрона находятся в гипертрофированном состоянии (см. рисунок 10). Данные полученные нами свидетельствуют о том, что к 7-му дню экспериментальной протеинурии гипертрофия клубочков, проксимальных и дистальных канальцев, достигает своего максимального значения, что свидетельствует о завершении компенсаторно-гипертрофированного процесса. Это состояние является показателем адаптации.

Таблица 1

Итоговая таблица математико – статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания.

Итоговая таблица математико - статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания							
Числовые значения вычислений среднего арифметического, ошибки среднего арифметического ($M \pm m$) и фактора достоверности (P%)							
Временные этапы микрофотометрического исследования	1 - сутки	3 - сутки	7 - сутки	15 - сутки	30 - сутки	Контроль	P%
S1- площадь почечного тельца (μ^2)	6155 \pm 169	6613 \pm 110	9251 \pm 109	6335 \pm 235	5977 \pm 123	5738 \pm 150	0,1
S2- площадь сосудистого клубочка (μ^2)	3685 \pm 106	4205 \pm 75	7434 \pm 148	3997 \pm 162	3755 \pm 119	3432 \pm 159	0,1
S- площадь полости капсулы клубочка (μ^2)	2455 \pm 112	2576 \pm 207	1867 \pm 70	2330 \pm 157	2228 \pm 66	2282 \pm 86	0,1
S3- площадь открытых капилляров сосудистого клубочка (μ^2)	1571 \pm 40	2178 \pm 24	5094 \pm 89	2111 \pm 272	1718 \pm 87	1751 \pm 62	0,1
S3/S2- клубочково-капсулярное отношение (%)	42 \pm 0,46	50 \pm 1,9	50 \pm 1,9	51 \pm 4,4	45 \pm 1,1	39 \pm 0,37	0,1
S4- площадь проксимального отдела нефрона (μ^2)	2978 \pm 68	3496 \pm 97	6861 \pm 306	3583 \pm 355	2878 \pm 129	2892 \pm 70	0,1
S5- площадь просвета проксимального отдела нефрона (μ^2)	1331 \pm 56	1899 \pm 57	4502 \pm 259	1981 \pm 284	1401 \pm 57	1231 \pm 69	0,1
S5/S4- отношение площадей (%)	44 \pm 1,4	53 \pm 0,3	65 \pm 0,9	54 \pm 2,8	49 \pm 1,7	42 \pm 1,6	0,1
S6- площадь дистального отдела нефрона (μ^2)	2084 \pm 108	3098 \pm 56	5858 \pm 85	2912 \pm 78	2844 \pm 102	1959 \pm 133	0,1
S7- площадь просвета дистального отдела нефрона (μ^2)	1044 \pm 61	1923 \pm 45	3830 \pm 42	1705 \pm 59	1443 \pm 77	954 \pm 55	0,1
S7/S6- отношение площадей (%)	49 \pm 1	60 \pm 0,6	65 \pm 0,9	59 \pm 0,9	50 \pm 1,1	49 \pm 1,1	0,1

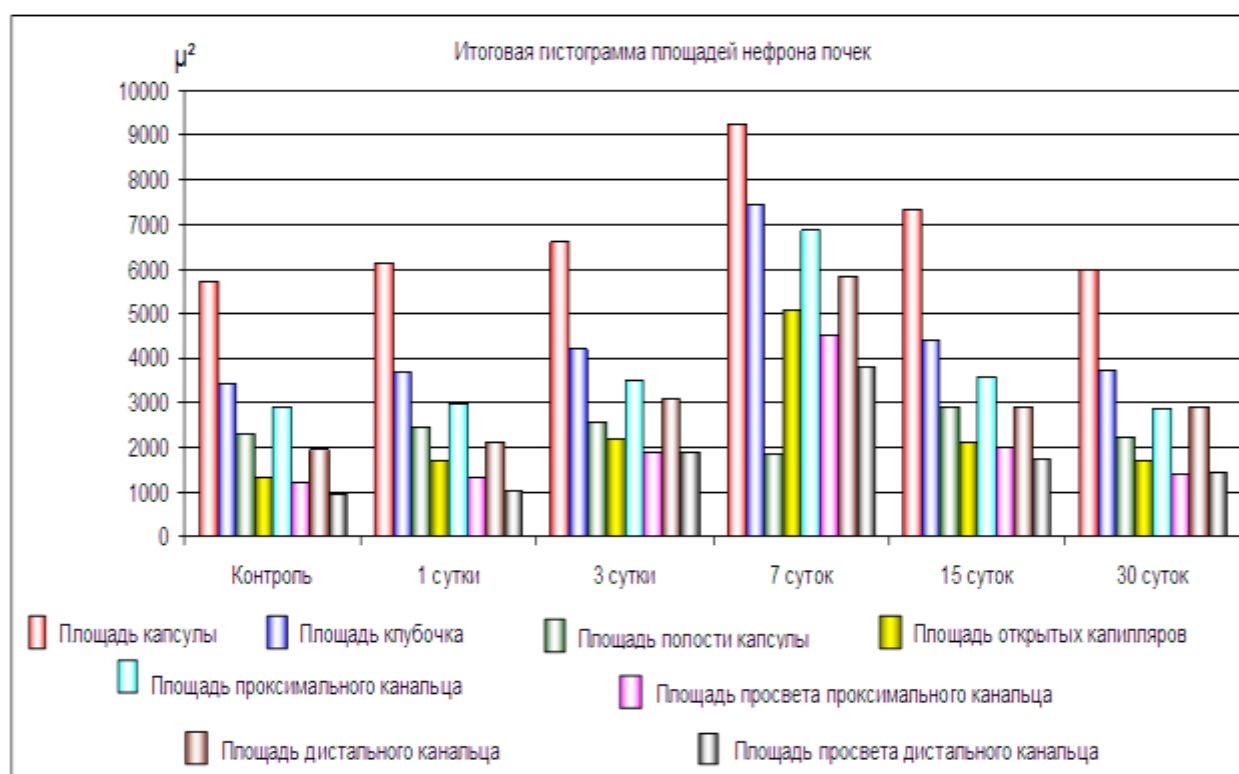


Рис. 10. Итоговая гистограмма площадей нефрона почек

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Структурные механизмы интеграции функциональных систем почки при белковом гомеостазе», представлены следующие выводы:

1. Несбалансированное белковое питание вызывает деструктивные гистологические изменения в почке, структурно-функциональным перестройкам в клетках ЮГА и капилляров клубочков.

2. Степень и характер гистологических и гистохимических изменений направлены на увеличение функционального резерва, поддержание гомеостаза, отражают многоуровневый принцип усложнения структур и функций почки, коррелируют с продолжительностью несбалансированного белкового питания.

3. Внутривентрикулярное введение раствора альбумина как варианты питания вызывают в почке, чрезвычайно чувствительной к количественным и качественным ее сдвигам.

4. Реакция гломерулярного фильтра при повышении его проницаемости для белка, суть которой сводится к утолщению базальной мембраны гломерулярных капилляров, укорочению и утолщению педикул вплоть до их полного исчезновения, накоплению в цитоплазме подоцитов электроноплотных протеолитических лизосом, может рассматриваться защитной, направленной на уменьшение порозности фильтра и предотвращения потери белка.

5. Нарушение рационального питания приводит к структурным преобразованиям функции систем всасывания и может стать причиной тяжелых необратимых изменений, приводящих к развитию патологических процессов.

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

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

CHINIEVA MARINA ILYINICHNA

**STRUCTURAL MECHANISMS OF INTEGRATION OF THE
FUNCTIONAL SYSTEMS OF THE KIDNEYS IN REGULATION OF
PROTEIN HOMEOSTASIS**

14.00.02 - Morphology

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation is registered at the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2017/3/PhD /Tib330.

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

Scientific leader:

Yuldashev Akram Yuldashevich

Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Mirsharapov Utkur Mirsharapovich

Doctor of Medical Sciences, professor

Shatmanov Suynali Toktonazarovich

Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization:

Samarkand State Medical Institute

Defense will be held « ____ » _____ 2021 y., at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (+99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out « ____ » _____ 2021 year.

(Protocol of maining № ____ from « ____ » _____ 2021 year).

G.I. Shaykhova

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

D.Sh.Alimukhamedov

Scientific secretary of the scientific council for the awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.B.Saidov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council for the awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is to study of the structural basis of integration of functional kidney systems in the regulation of protein homeostasis.

The object of the scientific research work is 2 groups of white mongrel male rats (n=87) weighing 120-140 g, located in vivarium conditions and standard light mode.

Scientific novelty of the research is as follows:

it was found that the adaptation of the kidneys to short-term influences is reduced to the synchronization of the functional activity of its structural and functional units;

for the first time, the structural equivalents of kidney activity in the dynamics of protein nutrition, the interconnection between them were established;

for the first time a comparative analysis of the compensatory-adaptive reactions of the kidneys to short-term and long-term effects was carried out;

the morphological foundations of the mechanisms of systemic adaptation of the kidneys to short-term and long-term protein nutrition have been revealed for the first time.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in the study of the structural mechanisms of integration of the functional systems of the kidneys:

based on the results of scientific research on the analysis of the structural and functional systems of the kidneys with protein nutrition, a methodological recommendation «Experimental methodology for the integration of functional kidney systems in the regulation of protein homeostasis» was developed and approved (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 347 dated October 8, 2020). As a result, it made it possible to prevent systemic and functional kidney damage as a result of inappropriate nutrition;

the results of studies based on scientifically based approaches to optimal regulation of kidney function have been introduced into practical health care, including the practice of conducting fundamental research in the Central Research Laboratories of the Samarkand Medical Institute and the Tashkent Pediatric Medical Institute (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 347 dated October 8, 2020). As a result, it has allowed the development of balanced nutritional therapy and prevention of diseases of the excretory system.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion and a list of used literature. The volume of the dissertation is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Чиниева М.И. Морфологические изменения структур канальцевой и сосудистой систем почек при белковой нагрузке. // Архив Внутренней медицины. – 2018г. Том 8, №3, стр. 219-222. (14.00.00; № 6)

2. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. // Вестник восстановительной медицины. Москва. 2018 г. №5, стр. 25-28. (14.00.00; № 11)

3. Юлдашев А.Ю., Чиниева М.И., Батырбекова Г.М. Морфологический эквивалент функциональных резервов капилляров сосудистого клубочка почки. // Журнал теоретической и клинической медицины. г. Ташкент. 2018 г., стр. 22-25. (14.00.00; № 3)

4. M.I. Chinieva. Morphological changes in structures of kidney tubular and vascular systems under protein homeostasis disturbance in rats. // European science review. Vienna. 2018. №1-2, p. 131-133. (14.00.00; № 19)

5. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. // Морфология. – С-Петербург. 2018 г. №3, стр. 308. (14.00.00; № 171)

6. Чиниева М.И., Рахматова М.Х. Морфофункциональные перестройки нефронов различных генераций при белковом гомеостазе. //Журнал теоретической и клинической медицины. г. Ташкент. №4. 2020 г., стр. 32-35. (14.00.00; №3)

7. Rasulova Kh.A, Daminov B T, Chinieva M.I. Morphological changes in kidneys after experimental acute brain ischemia in rats. // European Science Review. July – August 2016 Austria, Venna 150-154. (14.00.00; №19)

8. Чиниева М.И., Кушаева Д.С. Структурно – функциональные перестройки проксимальных и дистальных отделов нефронов почки при белковом гомеостазе. //Журнал теоретической и клинической медицины. г. Ташкент. №3. 2021 г., стр. 20-24. (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; part II)

9. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. //Материалы научно-практической конференции. Г. Волгоград. - 2017, стр. 194-195.

10. Чиниева М.И., Юлдашев А.Ю. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. // Международная конференция стоматологов. г. Ташкент. 2017 г., стр. 448-449.

11. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. // Научно-практическая конференция. Украина. 2018 г. Стр. 711-714.

12. Чиниева М.И., Бондаренко А.Р. Циркадные ритмы организма и места почки в их регуляции. // Талабалар илмий жамиятнинг 46 – илмий – амалий анжумани. Тошкент, 17 – 18 апрел, 2018., Б 74 – 75 .

13. Расулова Х.А., Даминов Б.Т., Чиниева М.И. Морфологический статус почек при ишемическом инсульте в эксперименте. // Евразийский союз ученых (ЕСУ). Ежемесячный научный журнал. г. Москва. РФ., часть 1. 2016г

14. Чиниева М.И., Кирпота Я.Д. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. // Талабалар илмий жамиятнинг 46 – илмий – амалий анжумани. Тошкент, 17 – 18 апрел, 2018., Б 156 - 157 .

