

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО
ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

БАХРОНОВ ЖУРЪАТ ДЖУРАКУЛОВИЧ

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИДА КИМЁТЕРАПИЯ НАТИЖАСИДА
БУЙРАКЛАРДА КЕЛИБ ЧИҚАДИГАН МОРФОЛОГИК ВА
БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР**

(Монография)

**“ДУРДОНА” НАШРИЁТИ
БУХОРО - 2025**

Тузувчи:

Бахронов Журъат Джурақулович - Бухоро давлат тиббиёт институти гистология, цитология ва эмбриология кафедраси.

Сут беи саратонида кимётерапия натижасида буйракларда келиб чиқадиган морфологик ва биокимёвий ўзгаришлар

Рецензентлар:

Орипов Ф.С., т.ф.д., профессор, Самарқанд давлат тиббиёт университети гистология, цитология ва эмбриология кафедраси.

Ҳасанова Д.А., т.ф.д., профессор, Бухоро давлат тиббиёт институти анатомия, клиник анатомия (ОХТА) кафедраси.

Ушбу монография сут беи саратонида кимётерапия натижасида буйракларда келиб чиқадиган морфологик ва биокимёвий ўзгаришларнинг энг долзарб муаммоларига бағишланади. Ҳозирги вақтда сут беи саратони кимётерапиядан кейинги асоратларни тури ва кўринишларини сони ортиб бормоқда. Сут беи саратони касаллигида кимётерапияни қўллаш натижасида беморларда келиб чиқадиган токсик таъсирларни ўрганиш ва даволашда ушбу маълумотлардан фойдаланиш масаласи долзарб бўлиб қолмоқда.

Сут беи саратони касаллигида кимётерапия воситалари орасида паклитаксел ва цисплатин алоҳида ўрин тутади. Уларни биргаликда комбинация усулида қўллаш эса саратон касаллигини даволашни кимёвий усулларига классик ёндашувни ўзгартиради. Уларни токсик таъсири эса буйракларни зарарлаб эрта ва кечки ўзгаришларга сабаб бўлади. Монография умумий амалиёт шифокори, онколог, радиолог, терапевт, иммунолог, функционал диагностика шифокорларига тавсия қилинади ва яна тиббиёт олийгоҳларини даволаш, тиббий педагогика факультети талаба, шунингдек магистрлари, клиник ординаторлари учун фойдали бўлиши мумкин.

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИКНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

**Фан ва таълим бошқарма
бошлиғи, т.ф.д., профессор
_____ У.С. Исмаилов**

« ____ » _____ 2025 г.

Ж.Д.БАХРОНОВ

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИДА КИМЁТЕРАПИЯ НАТИЖАСИДА
БУЙРАКЛАРДА КЕЛИБ ЧИҚАДИГАН МОРФОЛОГИК ВА
БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР**

(монография).

ТОШКЕНТ-2025 й.

МОНОГРАФИЯ АННОТАЦИЯСИ

Монографияда сут беги саратонида кимётерапия натижасида буйракларда келиб чиқадиган морфологик ва биокимёвий ўзгаришларнинг энг долзарб муаммоларига бағишланади. Жаҳонда сўнгги ўн йилларда онкологик касалликлар сонининг кўпайиши ўсма хужайраларига таъсир қилишнинг янги дори воситалари ва усуллари ишлаб чиқишни, айрим ҳолларда кимётерапия режимларини кучайтиришни талаб қилади. Ўсма касалликларини даволашда эришилган муваффақиятлар билан бир қаторда, даволашнинг токсиклиги жуда катта муаммолидир. Саратон касаллигида ривожланадиган буйрак шикастланиши асосан кимёвий дорилар концентрациясининг ўзгариши ёки ошиши олиб келиши мумкин, бу эса уларнинг токсиклигини оширади, касалхонада қолиш муддатини узайтиради ва ўлим кўрсаткичларини оширади.

Дунёда канцероген моддалар тури ва таъсири ошиб бормоқда. Бу эса аҳоли орасида ёмон сифатли ўсма касалликларини кўпайишига сабаб бўлади. Онкологияда кимётерапия инсон танасига кимёвий воситаларни киритиш орқали хавфли ўсмаларга қарши курашнинг юқори технологияли замонавий усули ҳисобланади. Кимётерапия препаратлари ўсма хужайраларига турли йўллар билан таъсир қилади.

Сўнгги йилларда кимётерапияда етакчи ўринни эгаллай бошлаган, ўзига хос таъсирга ва кенг спектрли ўсмага қарши фаолликка эга бўлган дори воситаларининг клиник амалиётга жадал кириб келиши кузатилаяпти. Бугунги кунга келиб, уни монокимётерапия сифатида ҳам, деярли барча ёмон сифатли ўсма касалликлари учун бошқа дорилар билан биргаликда қўллаш бўйича катта тажриба тўпланган. Кимётерапия дори воситаларини ножўя таъсири комбинация натижасида дори воситаларнинг токсиклиги даражасини ошириши кузатилади.

Монография онколог, радиолог, терапевтлар, кардиолог, олий ўқув юрти талаба ва ўқитувчилари томонидан баҳоланган. Ушбу монография амалий қўлланма сифатида тавсия қилиниб, бошланғич ва ҳатто тажрибали врачлар, шунингдек тиббиёт ўқув юрти талаба ва ўқитувчилари учун маълумотлар манбаъси сифатида фойдаланишлари мумкин.

АННОТАЦИЯ МОНОГРАФИИ

Монография посвящена наиболее актуальным проблемам морфологических и биохимических изменений почки при химиотерапией рака молочной железы. Рост числа онкологических заболеваний в мире в последние десятилетия требует разработки новых препаратов и методов воздействия на опухолевые клетки, а в ряде случаев – усиления режимов химиотерапии. Несмотря на достижения в лечении опухолевых заболеваний, серьезной проблемой является токсичность лечения. Поражение почек при раке в основном вызывает изменение или увеличение концентрации химических препаратов. Это увеличивает их токсичность, удлиняет пребывание в стационаре и увеличивает смертность.

В онкологии химиотерапия высокотехнологичный современный метод борьбы со злокачественными опухолями путем введения в организм человека химических агентов. Химиотерапевтические препараты по-разному влияют на опухолевые клетки.

В последние годы в клиническую практику стремительно входят препараты лидирующие позиции в химиотерапии специфического действия и противоопухолевой активности широкого спектра действия. К настоящему времени накоплен значительный опыт его применения в качестве монокимиотерапии и в сочетании с другими препаратами при всех злокачественных новообразованиях. Наблюдаются побочные эффекты химиотерапевтических препаратов с повышением уровня токсичности препаратов в результате комбинирования.

Монографию оценили онкологи, рентгенологи, терапевты, кардиологи, студенты и преподаватели вуза. Данная монография рекомендуется как практическое руководство и может быть использована как источник информации для начинающих и даже опытных врачей, а также студентов и преподавателей медицинских вузов.

ABSTRACT OF THE MONOGRAPHY

Monograph is devoted to the most pressing issues of morphological and biochemical changes in the kidney during chemotherapy for breast cancer. The growing number of oncological diseases in the world in recent decades requires the development of new drugs and methods of influencing tumor cells, and in some cases, strengthening chemotherapy regimens. Despite advances in the treatment of tumor diseases, treatment toxicity is a serious problem. Kidney damage in cancer mainly causes a change or increase in the concentration of chemical drugs. This increases their toxicity, prolongs hospital stay and increases mortality.

In oncology, chemotherapy is a high-tech modern method of combating malignant tumors by introducing chemical agents into the human body. Chemotherapeutic drugs affect tumor cells in different ways.

In recent years, drugs with leading positions in chemotherapy with specific action and broad-spectrum antitumor activity have rapidly entered clinical practice. By now, significant experience has been accumulated in its use as monochemotherapy and in combination with other drugs for all malignant neoplasms. Side effects of chemotherapeutic drugs with an increase in the level of toxicity of drugs as a result of combination are observed.

The monograph was evaluated by oncologists, radiologists, therapists, cardiologists, students and teachers of the university. This monograph is recommended as a practical guide and can be used as a source of information for beginners and even experienced doctors, as well as students and teachers of medical universities.

МУНДАРИЖА

Турли омиллар таъсирида буйракнинг морфофункционал хусусиятлари ва қондаги биокимёвий кўрсаткичлар ҳақида замонавий қараш	9
Экспериментал морфологик ва биокимёвий тадқиқотларда меъёр муаммолари. Морфологик ва биокимёвий маълумотларнинг аҳамияти.....	9
Турли омиллар таъсирида буйракнинг ўзига хос морфофункционал ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари.....	17
Канцероген моддаларнинг организмга таъсири ва саратон касаллигини келиб чиқишидаги роли.....	23
Хусусий текшириш натижалари	30
Янги туғилган, ҳамда 6 ойлик соғлом каламушларда буйрак ва унинг нефронларининг морфологияси ва морфометрик хусусиятлари. Қондаги мочевина ва креатинин миқдори.....	30
Кимёвий канцероген таъсирида каламушларда сут беши саратон касаллиги чақириш ва тадқиқот давомида тажриба ҳайвонлари сут бешидаги морфологик, ҳамда қондаги мочевина ва креатинин миқдорини ўзгариши.....	40
Тажриба ҳайвонлари сут беши саратон касаллигида кимётерапия қўллаш	51
Сут беши саратон касаллиги кимётерапиясида паклитаксел воситаси қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон тузилмаларининг қиёсий морфологияси, ҳамда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари.....	51
Сут беши саратон касаллиги кимётерапиясида цисплатин воситаси қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон тузилмаларининг қиёсий морфологияси ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари.....	58
Сут беши саратон касаллиги кимётерапиясида паклитаксел ва цисплатин воситаларини биргаликда қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон тузилмаларининг қиёсий морфологияси, ҳамда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари.....	64
Хотима	72
Фойдаланилган адабиётлар	81

Қисқартмалар

КМО -	Каламушларнинг мутлоқ оғирлиги
БМО -	Буйракнинг мутлоқ оғирлиги
БТМ-	Буйрак таначаси майдони
БКМ-	Буйрак коптокчаси майдони
БККМ-	Буйрак коптокча капсуласи майдони
ПКД -	Проксимал каналча диаметри
ПКБД -	Проксимал каналча бўшлиғи диаметри
ДКД –	Дистал каналча диаметри
ДКБД-	Дистал каналча бўшлиғи диаметри
ПАУ	Полициклик ароматик углеводород
ЖССТ -	Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
АСС -	Америка онкологлар жамияти
МАИР -	Халқаро саратон тадқиқотлари агентлиги
МАГАТЭ	Халқаро атом энергияси агентлиги
ЭҲМ-	Электрон ҳисоблаш машинаси
ДМБА-	7,12-диметиобенз(а)трацен
ГКО-	Гипербарик кислородли оксигенация
ХБ-	Халқаро бирлик
СА-15-3	Cancer Antigen 15-3

ТУРЛИ ОМИЛЛАР ТАЪСИРИДА БУЙРАКНИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ҚОНДАГИ БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАР ҲАҚИДА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР

Экспериментал морфологик ва биокимёвий тадқиқотларда меъёр муаммолари. Морфологик ва биокимёвий маълумотларнинг аҳамияти.

Буйрак инсон ҳаёти давомида интенсив функционал зўриқишга учрайдиган аъзолардан бири ва сийдик ишлаб чиқариш орқали қондан чиқиндиларни филтрлаш вазифасини бажарадиган мураккаб аъзо бўлиб, замонавий тадқиқотларда тобора муҳим ўрин тутмоқда.

Шунингдек, буйраklar гомеостазни таъминлаш, қон босими, осмотик босимни сақлаш, гармонал ва кислота-ишқор мувозанатини сақлашни ўз ичига олган бошқа ҳаётий функцияларни ҳам бажаради. Уларнинг натижаларини кўриб чиқиш, шубҳасиз, буйрак ва унинг фан учун аҳамияти ҳақидаги ғояларни ривожлантириш муҳимдир [3. 77-82. б, 6. 138-141.б, 192. Р. 287-290].

Одамда 24 соат ичида иккала буйракнинг гломеруляр капиллярлари орқали ўтадиган 1700 литр қондан 170 литр гломеруляр филтрат ҳосил бўлади, шундан 168 литр суюқлик қайта сўрилади ва тахминан 1,5 литр сийдик йўлига ажралиб, кунлик сийдик ҳажмини ташкил этади [26. 96–100.б].

Инсон буйраги кўп бўлакли бўлиб, 8 дан 18 гача бўлган бўлакни ўз ичига олади. Ташқаридан буйрак бириктирувчи тўқима капсуласи билан, олд томондан эса сероз мембрана билан қопланган.

Ташқи пўстлоқ-кортикал ва ички мия-мағиз қисми фарқланади. Буйраklarда мағиз қисмининг радиал жойлашган тўғри каналчалари буйрак пирамидаларида жойлашган бўлиб, икки ёки учта пирамида бирлашиб буйрак сўргичини ҳосил қилиши мумкин. Пирамидалар орасида қобиқ моддаси устунлари - Бертини устунлари мавжуд. Пўстлоқ қаватининг энг характерли тузилмалари бўлиб, бу-буйрак таначалари (капиллярлар коптокчалари ва коптокча капсуласидан иборат) ва эгри-бугри каналчалар ҳисобланади [32. 164-166. б, 93. 381–385. б].

Буйрак устунлари билан бўлинган буйрак пирамидаси ва унинг асосида жойлашган пўстлоқ қавати моддаси билан бирга буйрак бўлагини ташкил қилади [2. 58-60.б].

Нефрон буйракнинг структуравий ва функционал бирлигидир, жами ҳар бир буйракда 1,3 миллионта нефрон бор, буйракнинг барча нефронлари каналчаларининг узунлиги 120 кмни (1 нефрон каналчаларининг узунлиги 50-55 мм) ташкил этади. Нефрон таркибига эса қуйидагилар киради: коптокча капсуласи, проксимал эгри-бугри каналчалар, Генле қовузлоғи ва дистал эгри-бугри каналчалар [10. 138-141.б, 67. 50-54.б].

Нефроннинг капсуласи эса (диаметри 150-250 мкм) иккита варақ билан ҳосил бўлади. Ташқи варақ (париетал) ясси эпителийдан, ички - (висцерал) варақ махсус подоцит ҳужайраларидан ташкил топган бўлади. Ушбу ҳужайралар цитоплазманинг ядро қисмига эга бўлиб, ундан катта ўсимталар - цитотрабекула ажралиб чиқади. Цитотрабекуладан кичик ўсимталар - цитоподия ажралиб чиқади. Цитоподия орасида филтрлаш бўшлиқлари ётади. Капсула варақлари орасида буйрак филтрати ажралиб тушадиган Боумен бўшлиғи мавжуд. Олиб келадиган артерия капсулага кириб, капиллярларга бўлиниб буйрак коптокчасини ҳосил қилади. Чиқиб кетувчи артерия диаметри келувчи артерия диаметригана икки марта кичик, бу эса капиллярларда босимни оширади - 70 - 90 мм / сим.уст ва Боумен капсуласига қон плазмасининг чиқарилишини таъминлайди [9. 453-454.б, 60. 8590.б, 185. 151-156.б].

Нефроннинг проксимал каналчалари 60 мкм диаметрли ва тахминан 14 мм узунликдаги найчадир. Найча бир қаватли цилиндрсимон эпителий билан қопланган бўлиб, ҳужайраларнинг апикал юзасида микроворсинкалар чўткасимон қисмини ҳосил қилади. Ҳужайраларнинг базал қисмида плазмолемманинг базал бурмалари ўртасида митохондрияларнинг тартибли жойлашишидан ҳосил бўлган кўпгина базал чизик кўринади. Проксимал эгри-бугри каналчаларда 85% сув, Na, Ca, глюкоза, аминокислоталар, фосфатлар сўрилади. Сўрилиш жараёни актив энергия ишлатилиши билан кечади. Оксил

молекулалари пиноцитоз йўли билан сўрилади. Худди шу хужайралар сийдикка бўёқ ва пенициллинни ажратиш учун хизмат қилади. [1. 384.6, 89. 67-69.6, 137. P. 7191].

Нефроннинг Генли қовузлоғи кўтариловчи ва тушувчи қисмлардан иборат. Тушувчи қисмнинг диаметри 15 мкм бўлиб, найча бир қаватли ясси эпителийдан ташкил топган, микроворсинкалари йўқ, ҳамда якка типдаги ўсимталар мавжуд. Генли қовузлоғининг кўтариловчи қисми кубсимон эпителий билан қопланган, диаметри 35 мкм, узунлиги 9 мм. Чўткасимон қисми йўқ, аммо базал чизик яхши ривожланган. Генле қовузлоғининг найчаларида осмотик босимнинг фарқи (Na-Ca насоси) туфайли сув, Na⁺, Ca-ионлари сўрилиши амалга ошади. Дистал каналчаларнинг узунлиги эса 4,6 - 5,2 мм ва диаметри 20 - 50 мкм. Эпителийси қисмининг тузилиши Генли қовузлоғининг кўтариловчи қисми каби. Бу соҳада сув гипоталамусда (катта хужайрали супраоптик ядро) синтез қилинадиган АДГ таъсирида сўрилади [56. 76-79.6, 90. 109-111.6, 117. 405–406.6].

Дистал каналчалар билан олиб келадиган коптокча артерия кесишган жойда алоқа қиладиган жойда, икки қисмдан иборат бўлган юкстагломеруляр комплекс ҳосил бўлади. Дистал каналчаларда зич доғ бор, бу эпителий хужайраларининг ядролари жуда қаттиқ ётади, чунки эпителий хужайралари жуда ингичка. Олиб келадиган артериянинг ўрта мембранасида силлиқ мушак хужайралари коптокча олди хужайралар билан алмашинади - бу кўп донадорликни ўз ичига олган кўпбурчакли хужайралардан иборат. Коптокча олди хужайралари артериянинг ички қавати ва зич доғнинг эпителий хужайралари билан чамбарчас алоқада бўлади. Кирувчи ва чиқувчи артериялар оралида мезангия оролчаси жойлашган [7. 93-97.6, 37. 164-166.6, 154. 6287-6293.6].

Қон ёки тўқима суяқлиги ҳажмининг пасайиши барорецепторлар вазифасини бажарувчи афферент артериолалар томонидан қабул қилинади ва Na⁺ ионларининг концентрациясининг ўзгариши зич доғ орқали қайд этилади. Шу билан бирга, коптокча олди хужайралар ренинни синтез қилади, унинг

таъсири остида қон плазмасининг ангиотензиногени ангиотензин II га ўтади, у ўпкада ангиотензин III га айланади ва бу эса энг кучли вазоконстриктор (гипертензив) гармон ҳисобланади. [31. 96-100.б, 101. 158-159.б, 141. 606-616.б].

Буйраклар ёт моддаларни организмдан чиқарилишини тезлаштиришда катта рол ўйнайди, бу қонни токсинлар ва парчаланиш маҳсулотларидан тозалайдиган ажойиб пассив филтёрдир. Улар организмдан захарларни, шу жумладан кимёвий брикмаларни олиб ташлашни тезлаштириш учун сийдик ишлаб чиқаради, организмдаги суюқлик таркибини тартибга солади, қоннинг кислота-ишқор мувозанатини сақлайди. Буйракларни ортиқча зўриқтирадиган омиллар - бу стресс. Ҳар ҳолда, буйрак функциясининг бузилиши бошқа айирув органларга зўриқишни кучайтиради. Агар шлаклар, парчаланиш маҳсулотлари, радионуклидлар сийдик билан чиқарилмаса, улар терининг тешиклари орқали тер билан ажралиб чиқади. Буйракнинг нормал ишлаши организмдан кимёвий моддаларни чиқариб ташлашга ёрдам беради [20. 68-69.б, 102. 67-72.б, 142. 299-308.б,].

Буйрак фаолиятини яхшилайдиган моддаларга магний, кальций ва С витамини киради. Буйракларга деярли ҳамма нарсани берадиган энг ноёб маҳсулот бу гречка ҳисобланади [152. 379-389.б].

Меъёрга буйрак жуда мўл функцияларни бажаради. У метаболизмнинг деярли ҳамма босқичларида қатнашади ва организм ичк мухитини сақлайди. Шундай қилиб, буйрак турли хил ташқи таъсирларга ёки бошқа органлар ва тизимлардан келиб чиқадиган касалликларга мослашувчан реакцияларни шакллантиришда муҳим бўғин ҳисобланади [46.343.б, 166. 1-123.б].

Буйрак ва унинг тузилмалари олимлар томонидан асрлар давомида ўрганилиб келинмоқда. Бугунги кунга келиб, буйрак қатламларининг ўзаро алоқада ривожланиши, томирлари тизими, иннервация аппарати, топографияси, гистологияси ва ушбу органнинг морфо-биологик ва биокимёвий ўзгаришлар каби кўплаб масалалари ўрганилган [171. 418-424.б].

Олимларнинг фикрига кўра, буйрак нафақат сийдик айирув тизимининг аъзоси, балки эндокрин тизимнинг фаол компонентиدير. Тадқиқотчилар кўплаб эндокрин гормонлар айнан буйраклар томонидан ишлаб чиқарилишини исботладилар. Буйракларда маълум сохаларда рецепторлар жойлашган бўлиб, уларнинг қўзғалиш хусусияти танани тартибга солиш ва бошқаришга таъсир қилади [25. 99-103.б, 61. 166-167.б, 134. 553-558.б].

Сутэмизувчиларда буйраклар ловиясимон шаклидаги орган бўлиб, улар силлик, ялтироқ капсула билан қопланган, медиал юзасида дарвозаси аниқ кўринади, кўзга бошқа патологик ёки ўзгаришга учраган макроскопик аномалиялар кўринмайди [155. 796-803.б].

Нефронларнинг барча популяциялари ёшга боғлиқ ўзгаришларнинг параллелизми борлиги билан исботланганлиги сабабли, буйрак таначаси қон томир коптокчаси билан ифодаланади ва у коптокчалар капсуласи билан ўралган [11. 76-83.б].

Проксимал эгри-бугри каналчалар цилиндирсимон эпителий билан қопланган бўлиб, базал мембранасида бир қаторда жойлашган, уларни апикал ва базал қутблари яққол кўриниши билан ифодаланади. Каналчаларнинг бўшлиғи яхши аниқланади, унинг шакли ва диаметри гистологик кесимнинг текислиги ва қалинлигига боғлиқ. Каналчаларнинг ички юзасида баъзи ҳолларда, битта ҳужайрали элементлар аниқланади. Кўпроқ катталаштириш усули билан эпителий ҳужайраларининг апикал юзасида чўткасимон қисми ва уларнинг базал қисмида цитоплазманинг хиралашганлиги аниқланади [103. 50-57.б, 125. 53-69.б].

Дистал каналчалар кубсимон эпителий ҳужайралари тўпламидан ташкил топган бўлиб, улар базал мембранада ётади ва апикал юзасида чўткасимон қисми бўлмайди. Чўткасимон қисмининг йўқлиги ва эпителийнинг буйи паст бўлганлиги туфайли дистал каналчалар бўшлиғи проксимал каналчаларнинг бўшлиғидан каттароқ бўлади [26. 340.б, 43. 19-20.б].

Ультраструктура даражасида қон томир коптокчаси ташқи ва ички қисми бўлган икки қаватли капсулага ўралган. Капсуланинг ташқи қисми ичкаридан бир қаватли ясси эпителий ҳужайралари билан қопланган [100. 23-25.б].

Коптокча капсуласининг ички қисми подоцитлар билан қопланган, улар оёқчаларга ўхшаш кўп сонли шохланган кўринишдаги тузилма оролчаларга ўхшайди. Подоцитлар коптокча капиллярларининг базал мембранасида жойлашган ва бир-бири билан доимий алоқада бўлади. Нозик грануляр хроматинли овал шаклдаги ядро мавжуд бўлиб, катта ҳужайра танасидан капсула ичига ботиб туради. Подоцитларнинг цитоплазмаси шаффоф кўринишда бўлади [113. -294.б].

Гранулали эндоплазматик ретикулумда кўп миқдордаги рибосомалар аниқланади, Гольжи комплекси эса яхши ривожланган ва оз миқдордаги майда митохондриялардан иборат. Цитоплазмадан бир нечта йирик ўсимталар-цитотрабекулалар ажралиб чиқади - улар таркибида зичлиги юқори бўлган фибриллалар ва микронайчалар мавжуд. Ўсимталар яқин атрофдаги майда томирлар бўйлаб чўзилиб, кўп сонли иккиламчи майда ва ингичка педикулага ўхшаш ўсишларни келтириб чиқаради ва улар цитоподийлар деб номланади. Цитоподийнинг цитоплазмаси жуда зич. Уларнинг базал мембранаси туташидиган узун фибриллалари мавжуд. Капсуланинг ички варақаси ва коптокчанинг капиллярлари девори умумий уч қаватли базал мембранага эга ва фильтрация тўсиғи-барьерини ҳосил қилади. Цитоподиялар ўртасида фильтрация бўшлиқлари мавжуд бўлиб, улар подоцитлар ва цитотрабекула капиллярлари ва уларнинг ўртасида жойлашган тор субподоцитик бўшлиқ билан алоқа қилади [33. 12-15.б, 58. 81-84.б, 72. 78-82.б].

Проксимал эгри-бугри каналчалар эпителий ҳужайралари апикал қисмида бир-бирига чамбарчас боғлиқ бўлган кўп миқдордаги цитоплазматик микроворсинкалар билан ифодаланган чўткасимон қисмга эга. Микроворсинкаларнинг тубида эса цитоплазманинг ичига ҳар хил чуқурликларга кириб боровчи, ўртача зичликдаги моддасини ўз ичига олган кичик ҳажмдаги инвазиялар аниқланади [68. 50-54.б, 87. 5-10.б].

Нефроннинг проксимал эгри-бугри каналчалар эпителий хужайраларининг базал қисмида базал мембрананинг чуқурчаларида бири-бирига параллел ва хужайранинг базал мембранасига перпендикуляр ҳолатда жойлашган жуда кўп митохондриялардан иборат [73. 34-36. б].

Дистал эгри-бугри каналчалар эпителийси хужайралари электрон микроскоп билан текширилганда ички юзаси чўткасимон қисми бўлмаган куб хужайралардан ташкил топганлиги кўринади. Хужайраларнинг апикал юзаси нотекис бўлиб, бироз тўлқинли контурга эга. Эпителий хужайраларининг апикал қисмида кўплаб инвагинациялар, майда пуфакчалар ва вакуолалар мавжуд. Проксимал эгри-бугри каналчалар хужайралари билан таққослаганда дистал эгри-бугри каналчалар эпителийси хужайраларида зичлиги юқори бўлган гранулалар, микротаначалар ва вакуолалар сони камайганлиги кўринади. Эпителий хужайраларининг ядролари юмалоқ ёки овалсимон шаклда бўлиб, кўпинча цитоплазманинг ингичка ўсимталари билан бирга каналчанинг ичига чиқиб туради. Хужайраларнинг базал қисмида жойлашган ядро остида чўзиқ шаклида йўналган, асосан чўзинчоқ, бироз эгилган, кўплаб митохондриялар мавжуд [28. 83-84. б, 88. 249-250. б, 109. 54-64.б].

Шундай қилиб, кузатишларни асоси каламушларда буйраклар чизиқли ўлчамлари ва ҳажмининг ошиши билан бир қаторда уларнинг нисбий массасининг орган даражасида аста-секин камайиши натижасида таркибий тузилиши ва юқори морфологик белгилари билан тавсифланади [38. 20-25.б, 78. 144-145.б, 106. 38-43.б].

Креатинин ва мочевина организмда метаболизм жараёнида ҳосил бўладиган моддалар бўлиб, креатин ва оксилларнинг парчаланиши маҳсулотидир. Улар танадан буйраклар орқали чиқарилади. Қонда креатинин ва мочевинанинг кўтарилиши буйраклар фаолиятининг бузилишини ифодалайди [65. -107.б].

Мочевина оксил алмашинувининг якуний маҳсулотларидан бири бўлиб, ўзида азот сақлайди. У жигарда ҳосил бўлади, қон орқали буйракларга боради, у ерда буйрак коптокчалари орқали филтрланади ва шундан сўнг сийдик

билан чиқарилади. Қоннинг мочевиноа тести натижаси коптокчалар ишини ва сийдик ишлаб чиқаришнинг кўрсаткичидир [110. 138-140.6].

Креатинин бу креатин моддаси таъсирида мушакларда парчаланган колдик махсулот. Креатин тана мушакларини қисқартириш учун энергия билан таъминлайди. 7 сония интенсив жисмоний фаолликдан сўнг креатин фосфат креатинга айланади, кейин у креатининга айланади, у буйракларда филтрланади ва сийдик орқали чиқарилади. Креатин ва креатинин танамиз томонидан доимий миқдорда ишлаб чиқарилади. Деярли барча креатинин буйраклар томонидан чиқарилади, шунинг учун унинг қондаги концентрацияси буйрак функциясининг яхши кўрсаткичидир. Ишлаб чиқарилган креатинин миқдори умумий тана вазнига ва хусусан, мушак массасига боғлиқ. Шунинг учун, масалан, эркаларда креатинин даражаси аёллар ва болаларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлади [144. 1533-1546.6, 181. -569.6].

Буйраклар сийдик орқали организмдан захарли моддалар ва метаболик махсулотларни организмдан ажратиб оладиган филтрдир. Агар улар ўз вазибаларини бажара олмасалар, танада хавфли токсинлар тўпланади, бу эса танадаги хужайраларни ўлимига сабаб бўлиши мумкин. Агар улар асаб тизимига асосан мия фаолияти учун айниқса хавфлидир. Буйраклар турли инфекциялар, токсик моддалар (захарланиш, алкоголь), аутоиммун касалликлар (тана ўзини "ҳазм қила" бошлаганида), сурункали касалликлар (қандли диабет, атеросклероз, гипертония), шунингдек саратон касалликлари туфайли зарарланиши мумкин [77. 47-49.6, 131. 575-581.6].

Агар буйракларда бирор патология бўлса, филтрация бузилади ва турли метаболик махсулотлар қонда тўплана бошлайди. Ушбу кўрсаткичларнинг ошиши шифокорга организмдаги патологиялар ҳақида шубҳа қилиш имконини беради. Шунинг учун буйрак дисфункциясини ташхислаш учун биз энг кўп кўрсаткичлардан бўлган креатинин ва мочевиноани танладик [195. 979-987.6].

Меъёрда креатинин қонда эркакларда 74,0-110,0 мкмол/л; аёлларда 44,0-80,0 мкмол/л, мочевина эркакларда 8,8-17,7 ммол/л, аёлларда 7,1-15,9 ммол/л ташкил этади [175. 169-178.б].

Каламушларда креатинин ва мочевина микдори, креатинин қонда эркакларида-60,0-90,0 мкмол/л; аёлларида-40,0-70,0 мкмол/л, мочевина эркакларида-2,5-8,3 ммол/л, аёл каламушларда-2,1-14,3 ммол/литрни ташкил этади [115. -405.б].

Турли омиллар таъсирида буйракнинг ўзига хос морфофункционал ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари.

Ҳар қандай биологик тизим ташқи муҳит учун очик ҳисобланади. Экзоген омилларнинг биосистемага таъсири маълум реактив ўзгаришлар билан намоён бўлади ва тузилмаларнинг бир хил таркибда бўлмаслиги ихтисослашган функцияларнинг бажарилишини таъминлайди [15. 248-251. б, 34. 11-22.б].

Онтогенезнинг ҳамма босқичларида организм доимий равишда ташқи муҳит таъсирини бошдан кечиради ва ўзгариб боради, бу айрим ҳолларда унинг физиологик ҳолатини белгилайди, баъзи ҳолларда эса организм ҳаётий функцияларини юқори даражада ушлаб туриши учун ташқи омиллар компенсатор-адаптив механизмлар фаоллигини оширади. Бундай эҳтиёжлар депрессив ҳолатларда ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган турли хилдаги жисмоний ёки психотроп стресслар таъсири остида пайдо бўлиши мумкин [12. 47-52. б, 29. 128-131. б].

Организмнинг мослашиш жараёнларининг етишмаслиги унинг ҳаётий фаолиятининг касаллик сифатида қараладиган бошқа шаклига олиб келади деб қараш керак [30. 140-146. б]. Бироқ, мослашувчан реакцияларни шакллантириш баъзида уларни таъминловчи механизмларнинг ишдан чиқишини аниқлаш қийин кечади, бу физиологияда меъёр ва патология ўртасида аниқ чегара ўрнатишни қийинлаштириши мумкин [53. 2-7. б], айниқса патологиянинг параметрлари иккита алоҳида индивид учун жуда ўзгарувчан бўлади.

Буйрак организмда жуда мўл функцияларни бажаради. У метаболизмнинг деярли барча турларида фаол қатнашади ва организм гомеостазини сақлашни таъминлайди. Шундай қилиб, буйрак турли хил ташқи таъсирларга жавоб бериш, шунингдек бошқа органлар ва тизимлар патологиясидан келиб чиқадиган касаллик бўлса, мослашувчан реакцияларни шакллантиришда муҳим бўғин ҳисобланади [36. 128-133. б, 44. 21-23. б].

Адабиёт маълумотларига кўра буйрак касалликлари умумий касалланишларнинг тахминан 5,5-6,0 фоизини ташкил қилади. Шу билан бирга, батафсил скрининг тадқиқотлар аҳолининг катта ёшдагилари орасида тахминан 7-10 фоизи буйрак шикастланишини кўрсатади. Буйрак касалликларининг бундай етарлича баҳоланмаган диагностикаси касалликнинг клиникадан олдинги босқичларида уларнинг белгиларини "намоён бўлмаслиги" ёки "аниқланмаганлиги" билан изоҳланади, ҳамда баҳоланади [4. 275-278. б, 39. -260. б].

Нотўғри ташхис қўйишнинг катта фоизини ташкил қилган касалликларга ўткир ва сурункали гломерулонефрит, турли хил этиологияли нефротик синдроми, сурункали пиелонефрит кабилар киради [64. 3-20. б].

Е.А.Квятковский (2005) таъкидлаганидек, ташхис қўйишда бундай хатоларнинг сабаби биринчи навбатда, бир қатор буйрак касалликларининг намоён бўлишида маълум ўхшашлик; иккинчидан, клиник ва функционал кўрсаткичлар, шунингдек органдаги морфологик ўзгаришлар ўртасидаги аниқ боғлиқликнинг йўқлиги билан изоҳланади. Кўпинча буйракларнинг енгил структур бузилишлари касалликнинг аниқ клиник кўринишига мос келади. Шу билан бирга, сезиларли морфологик ўзгаришлар суст ифода этилган лаборатория ва клиник маълумотлар билан бирга келади, бу эса органнинг захира имкониятларини сафарбар қилиниши билан боғлиқ. Кўпинча постнатал даврнинг яширин патологияси хомиладорлик вақти ривожланишининг бузилиши натижасидир [35. 80-81. б, 69. -350. б, 108. 28-30. б].

Буйрак касалликларини дифференциал диагностикаси жараёнида, клиник нефрологияда фойданиладиган кўплаб тадқиқот усулларининг кенг

қўлланилишига қарамай, нотўри ташхислар сони жуда кўп бўлиб қолмоқда. Ушбу тадқиқотларнинг аксарияти буйракнинг экскретор функциясига тегишли бўлиб ҳисобланади [13. -22. б, 105. 99-102.б].

Кўрсатилган илмий ишлар нашр этилганидан бери анча вақт ўтган бўлса-да, сўнгги ўн йил ичида буйрак компенсация ва захира функцияларининг касалликларида кўрсатилган муаммолари долзарб бўлиб қолди [22. 61-62. б, 47. -16. б, 75. 76-85. б].

Буйракдаги реактив ўзгаришларнинг ривожланиши, бошқа органлар сингари, стрессга жавоб реакциядир. Стресс таърифини, Г. Селье "тирик материядаги ўзига хос бўлмаган кучланиш ҳолати, бу турли органлардаги ҳақиқий морфологик ўзгаришлар ва мослашишлар билан намоён бўлади" деб тавсифлайди [66. 84-85. б].

Буйракларнинг экспериментал патологияси моделлари ва уларга фармакологик препаратларнинг тўғридан-тўғри таъсиридан организмнинг ўзига хос бўлмаган реакцияси ва "адаптация синдроми" нинг босқичма-босқич шаклланиши каби стресс ҳақидаги қоидаларига асосланиб, жавоб реакциялари шаклланишининг дастлабки босқичларида буйракларнинг мумкин бўлган морфо-функционал мувозанати пайдо бўлишининг сабаб келиб чиқишини ҳам билиб олиш мумкин [51. 94-98.б, 72. 78-82.б].

Диуретиклар юборилгандан сўнг гломерулонефрит, пиелонефрит ва 21 кунлик ҳомилада метанефроз юбориш орқали сутэмизувчилар буйракларини қиёсий ўрганишлар шуни кўрсатадики, маълум бир патологиянинг ривожланишини тавсифловчи ўзига хос морфологик ўзгаришлар билан бир қаторда, стресс ва касалликларнинг умумийлиги асосида ўзига тегишли бўлмаган таркибий ўзгаришлар мавжуд бўлиб, улар ажралиб туради ва нозологияда органдаги ўхшаш функционал ўзгаришларда амалга оширилади [41. 40-41. б, 80. 53-56. б, 104. 162-172.б].

Катталар ва ҳомила буйракларида стрессни тўқима даражасида амалга ошириш, интерстициал муносабатлар, нефрон бўлимлари ва турли хил нефронлар турлари (субкапсуляр ва юкстамедуляр) ўртасида "шошилиш

мослашиш" ни тавсифловчи морфологик ўзгаришлар ҳосил бўлиши исботланган. Улар қуйидаги тузилиш кўринишлари фильтрация жараёнининг кучайиши белгилари, буйракнинг турли зоналарида томирларнинг қон билан тўлишидаги ўзгаришлар, шунга ўхшаш каналча-интерстициал реакциялар ва нефрон каналчаларининг эпителий қаватининг бузилиши билан ифодаланади. [48. 42-46. б, 86. 5-19. б, 97. 36-37. б].

Биринчи марта стресс назарияси нуқтаи назаридан буйракнинг ўзига хос патологик жараёнларда ва функционал зўриқишларнинг кўпайиши шароитида ўзгариш хусусиятлари берилган, мослашувнинг кетма-кет фазаларига нефрон реакцияларининг структуравий кўринишини таснифлашнинг морфологик мезонлари таклиф қилинган [50. 196-198. б, 98. 102-104. б].

Нефронларнинг мослашиши ва дезадаптацияси ривожланишининг морфологик белгилари тавсифланган бўлиб, улар қуйидаги морфо-функционал ҳолатлар функционал стресснинг кучайиши, дезадаптациянинг ривожланиши ва мослашишнинг муваффақиятсизлиги билан ифодаланади. Буйрак касалликларида буйракдаги нефронларнинг турли морфо-функционал ҳолатларда миқдорий нисбати биологик тизим сифатида компенсацияланган ва декомпенсацияланган ҳолатларни акс эттиради, бу эса буйрак патологиясининг турли нозологиялари учун умумий бўлган алоҳида клиник ва функционал кўринишларининг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин [49. 317-318. б, 91. -143. б, 95. 29-32. б].

Фармакологик препаратлар юбориш орқали функционал зўриқиш бериш билан буйракнинг морфологик кўринишларига ўхшаш индивидуал тузилиш ва функционал бирликлар аниқланди. Онтогенез давомида органнинг экспериментал патологияси воситасида буйракнинг структуравий ўзгариши бўйича олинган маълумотлар нефронлар эпителийсидаги реактив ўзгаришлар, хужайралараро бириктирувчи тўқима, қон томир-тўқима алоқалари ва микроциркуляцияни аниқлашга имкон берди [54. -73. б, 82. 53-56. б].

Креатинин мушакларда фаолияти учун энергия ишлаб чиқариш жараёнидан кейинги қоладиган кимёвий бирикма. Буйраклар уни филтрлаш

учун жавобгардир ва филтрлашдан кейин у сийдик билан чиқарилади. Организмдаги креатининнинг нормал даражасини сақлаб турадиган буйраклар бўлгани учун унинг юқори даражаси уларнинг функциялари бузилганлигини кўрсатади [57. -210. б].

Унинг қондаги миқдори буйракларнинг ишлашига, мушакларнинг ҳолатига, беморнинг ёши ва жинсига боғлиқ бўлади. Баъзи ҳолларда, унинг қонда миқдорини ошган даражаси беморда симптомсиз кечиши мумкин, бундай ҳлатларда стандарт қон текшируви пайтида тасодифан аниқланади. Шунингдек, ушбу модданинг даражаси одатдагидан юқори бўлган одамларда доимий чарчоқ, сувсизланиш, шишлар, нафас қисилиши, нейропатия ва қуруқ тери каби бир қатор клиник аломатлар пайдо бўлиши мумкин [122. 33-40. б, 199. 341-356. б].

Тўйиб овқатланмайдиган, оғир вазн йўқотган ёки сурункали касалликларга дучор бўлган одамларда мушакларнинг массаси паст бўлади, яъни уларнинг креатинин даражаси жинси ва ёшига нисбатан пастроқ бўлиши мумкин. Меъёрдан креатинин пастроқ бўлса, анорексия ёки кахексия туфайли мушакларнинг заифлашишини кўрсатиши мумкин. Ҳомиладор аёлларда ва диуретикларни қабул қилганларда ҳам паст даражалар кузатилади [107. 29-34. б].

Ушбу модданинг меъёрдан жуда кам миқдорда оғишлари муаммо деб ҳисобланмайди, чунки одам доимо узлуксиз энергия алмашинуви ҳолатида бўлади. Креатининнинг жиддий ўсиши тиббиёт ходимлардан шошилиш чораларни талаб қилади [165. 251-259. б].

Организмда юқори креатинин билан боғлиқ муаммолар юзага келса, унинг тўпланиши давом этади ва барча тана тизимларига токсик таъсир кўрсата бошлайди, соғлиқ учун хавф туғдиради. Баъзи ҳолларда, бу жараён узок вақт давомида назорат қилинмаганида, оғир даража беморларни ички органларни шикастланишини олдини олиш учун қонни мажбурий тозалашга олиб келди [83. -31. б, 151. 19-118. б].

Шифокор томонидан тавсия этилган креатинин учун қон тахлилини ўтказишнинг асосий мақсади буйраклар ва сийдик тизимидаги муаммоларни, буйрак етишмовчилигини ва баъзи яширин касалликларни эрта босқичда аниқлашдир [44. 21-23. б, 193. 660-672. б].

Мочевина оксил алмашинувининг якуний маҳсулотларидан бири бўлиб, ўзида азот сақлайди. У жигарда ишлаб чиқарилади, қон орқали буйракларга бориб, у ерда коптокчалар орқали филтрланади ва кейин сийдик билан ташқи мухитга чиқарилади. Қон мочеина тахлили натижаси буйрак нефрони коптокча филтрацияси ва сийдик чиқарилишининг кўрсаткичидир [112. 54-57. б, 178. 95-102. б].

Жигардаги аммиак карбонат ангидрид билан бирикиб, мочеина ҳосил қилади. оксилларнинг тез парчаланиши ва буйракларнинг шикастланиши қондаги мочеина миқдорини ошишига олиб келади [127. 155-162. б, 197. 1026-1031. б].

Мочеина миқдори тўғридан-тўғри одам томонидан истеъмол қилинадиган оксилга боғлиқ бўлиб, иситма, қандли диабет ва буйрак усти безларининг гормонал функциясининг ошиши ҳам сабаб ҳисобланади. Қонда мочеинани ошиши нефрон коптокчалари филтрациясининг пасайиши белгисидир [55. -24. б, 184. 28-37. б].

Мочеина қондаги асосий метаболитлардан бири бўлиб, организм уни ҳеч қачон ўз эҳтиёжлари учун сарфламайди. Организмдан чиқариш жараёни узлуксиз бўлганлиги сабабли, маълум миқдорда мочеина одатда қонда доимо мавжуд бўлади [21. 78-85. б, 187. 1384-1388. б].

Мочеина даражасини креатинин қийматларидан ажралмас тарзда талқин қилиш керак. "Уремия" атамаси қондаги мочеина миқдори 20 ммол/л дан ошганда қўлланилади. Мочеина концентрациясининг ортиши билан изоҳланадиган азотемия кўпинча буйрак касаллиги туфайли етарли даражада филтрланмаслиги натижасидир [200. 120-126. б].

Кўпгина жигар касалликларида қонда мочеина миқдори камаёди. Бу шикастланган жигар ҳужайраларининг мочеинани синтез қила олмаслиги

туфайли юзага келади, бу эса ўз навбатида қонда аммиак концентрациясининг ошишига ва жигар энцефалопатиясининг ривожланишига олиб келади [123. 7970-7981. б, 194. 914-119. б]..

Буйрак етишмовчилиги нефрон коптокчалари қон метаболитларини ўзи орқали филтрлаш қобилятини йўқотганда юзага келади. Бу касаллик, дори-дармонларни қабул қилиш, заҳарланиш ёки шикастланишга жавобан тўсатдан (ўткир буйрак етишмовчилиги) пайдо бўлиши мумкин. Баъзида бу сурункали буйрак касалликлари (пиелонефрит, гломерулонефрит, амилоидоз, буйрак ўсмалари ва бошқалар) ва бошқа органлар (қандли диабет, гипертония ва бошқалар) оқибатидир [133. -100. б, 198. 85-93. б].

Кўпинча биокимёвий қон тахлили пайтида қонда мочевина миқдорининг кўпайиши аниқланади. Бундай кўрсаткичлар кўп миқдорда протеинли овқатлар, масалан, гўшт, балиқ, товуқ ва бошқаларни истеъмол қилганда пайдо бўлиши мумкин [159. 603-613. б].

Қонда мочевина миқдори кўпайишининг физиологик сабаблари спиртли ичимликларни истеъмол қилиш ёки жисмоний ортиқча зўриқиш билан боғлиқ ҳолатлар бўлиши мумкин. Бундан ташқари, баъзи дори-дармонларнинг таъсири сифатида юзага келади [182. 711-730. б].

Патологик сабаблар орасида юрак-қон томир тизими касалликлари, эндокрин бузилишлар, ортиқча вазн, буйрак патологиялари ва қон касалликлари ҳам қонда мочевинани миқдорини ошишига олиб келади. Ўз-ўзидан қондаги мочевина концентрациясининг ошиши қондаги сийдик кислотаси ва креатинин даражасини аниқлашга сабаб бўлади [81. 36-37. б, 160. 269-277. б].

Канцероген моддаларнинг организмга таъсири ва саратон касаллигини келиб чиқишидаги роли.

Онкология олдида турган вазифаларнинг мураккаблиги ва ҳаётда учраб турадиган фожиали вазиятлар, яъни саратон касаллиги фонида онкологлар, вирусологлар, эпидемиологлар, шунингдек молекуляр биология ва бошқа фанлар соҳасидаги мутахассисларни ўз саъй-ҳаракатларини кучайтиришга

мажбур қилади. Бу нафақат хавфли ўсмаларнинг илгари номаълум бўлган сабабларини аниқлашга имкон беради, балки сабабларни аниқлаб, уларни олдини олиш усуллари ишлаб чиқишга ёрдам беради [70. -400. б, 156. 370-379. б].

Саратон кўп сабабли касаллик бўлиб, унда кўплаб омиллар битта натижага олиб келади. Олимлар ёмон сифатли ўсма ўсишининг кўплаб сирларини кўриб, улар саратон хужайраларининг кўплаб хусусиятларини ўргандилар ва тавсифладилар, аммо соғлом хужайранинг ёмон сифатли хужайрага айланишининг асосий сабаби ҳали ҳам ноаниқлигича қолмоқда. Ўсма пайдо бўлишининг сабаблари ҳақидаги савол замонавий тиббиёт фанидаги энг долзарб ва баҳсли масалалардан биридир. Инсонга ташқи муҳитнинг таъсири, шунингдек тананинг ички дисфункциялари ҳам ўсма ўсиши учун шароит яратади [84. 160-166. б, 191. 34-41. б].

Атроф-муҳитнинг инсонга таъсири кўп сонли омиллар орасида етакчи ва иккиламчи омилларни келиб чиқишига сабаб бўлади. Одамларда саратон касаллигининг 80-90 фоизи атроф-муҳит ва турмуш тарзи омиллари туфайли юзага келиши аллақачон фанга маълум. Бундай омилларнинг одамларга таъсири аниқлаш, камайтириш ва тўхтатиш ўсма касалликларини пайдо бўлиш хавфини камайтиришига олиб келади [204. 489-491. б].

Саратон касаллигини кимёвий моддалар, ионлаштирувчи нурланиш, ултрабинафша нурланиш, вируслар, механик шикастланишлар ва бошқа кўплаб омиллар таъсирида келиб чиқиши аниқланган. Кимёвий омилларнинг барчаси канцерогенлар деб аталади. Саратон касаллигининг ривожланиш эҳтимоли нафақат канцероген агентнинг таъсир қилиш вақти ва интенсивлиги, балки тананинг ҳолати билан ҳам белгиланади [114. 177-189. б, 196. 35-42. б].

Канцерогенлар озиқ-овқат ва сувда, уйимиз ёки саноат биноларимиз ҳавосида ҳам канцерогенлар бўлиши мумкин. Тананинг соғлом хужайраларига зарар етказиши мумкин бўлган канцероген моддаларни уй тозалаш кимёвий воситалари ва парфюмерия маҳсулотларида топиш мумкин. Улар суюқ, газсимонхатто бизга мутлақо кўринмас ва фақат махсус жиҳозлар

томонидан аниқланган майдонлар билан таъсир қилиши мумкин. Ажабланарлиси шундаки, ҳатто қуёш нурлари ҳам канцероген таъсир кўрсатиши мумкин [76. 49-55. б, 180. 1255-1267. б].

Кундалик ҳаётимизда канцероген моддалар билан алоқани бутунлай йўқ қилиш мумкин эмас, аммо биз уларнинг зарарли таъсирини минималлаштиришимиз мумкин. Буни амалга ошириш учун биз қандай омиллар хавфли эканлиги ва уларнинг таъсирини қандай олдини олиш ҳақида тасаввурга эга бўлишимиз керак [174. 851-852. б].

Баъзи кимёвий моддалар ҳақида фикр юритганимизда хавфли ўсма касалликларини келтириб чиқариши узоқ вақтдан бери маълум. Ҳатто айрим кимёвий моддаларнинг хавфли ўсмаларнинг пайдо бўлишига таъсирини ўрганиш тарихи 200 йилдан кўпроқ вақтга тўғри келади [140. 63-70. б, 158. - 976. б].

Канцерогенлар меъёрий ҳужайрани қандай қилиб хавфли ўсишга хос бўлган хусусиятларга эга бўлишга олиб келиши ҳали тўлиқ маълум эмас. Сўнгги йилларда тадқиқотчилар кимёвий канцерогенезнинг баъзи механизмларини очиб, ушбу муаммони ҳал қилишга яқинлашдилар [131. 575-581. б].

Кимёвий канцерогенлар турли тузилмаларнинг органик ва ноорганик бирикмаларидир. Улар атроф-муҳитда мавжуд бўлиб, танада ҳосил бўлаётган захарли моддалар ёки ҳужайраларнинг метаболитлари бўлиши мумкин [194. 914-919. б].

Канцерогенларнинг баъзилари маҳаллий таъсирга эга, бошқалари қабул қилиш жойидан қатъий назар, улар шу канцерогенларга сезгир органларга танлаб таъсир қилади. Ёмон сифатли ўсмаларга канцерогенларни таъсир қилиши бевосита (тўғридан-тўғри кансерогенлар) ва билвосита (олдиндан фаоллаштиришни талаб қилади) таъсир қилувчи канцерогенларга бўлинади. Кимёвий канцерогенларнинг тирик организмга таъсир қилиши жуда хилма-хилдир [74. -27. б, 190. 257-270. б].

1775-йилда Англияда мўри тозалашда тери саратони ҳолатлари тасвирланган. Ўша пайтда 7-8 ёшли ўғил болалар мўриларни тозалашга одатланган, чунки уларнинг ўлчамлари уларга мўрига киришга имкон берган. Ўғил болалар кўп йиллар давомида мўриларга чикиб, уларни курумлардан тозалашиши 20-25 ёшда боргач, уларнинг кўпчилигида мояк тери саратони пайдо бўлди [21. 78-85. б, 203. 1098-1118. б].

Сўнгра йўл ишчилари орасида тери саратони, газ саноати, рангли металлургия, асбест корхоналари ишчиларида ўпка саратони, анилин ишлаб чиқарувчи ишчиларда қовуқ ўсмаларига эътибор қаратдилар. Бу кузатувларнинг барчаси бизни инсониятни ҳайратга солди ва нима учун турли касб вакилларида хавфли ўсмаларнинг турли шакллари пайдо бўлади, қандай моддалар саратонга олиб келади ва нима учун ўсмалар узоқ вақт таъсир қилишдан кейин пайдо бўлади деган глобал саволлар тиббиёт олдида муаммо бўлиб қолди [100. 23-25. б, 168. 31-32. б].

Кейинчалик инглиз тадқиқотчилари кўмир смоласидан полициклик ароматик углеводородлар билан боғлиқ янги бирикма - 3,4-бензпиренни ажратиб олишга муваффақ бўлишди, у терига суртилганда саратонга олиб келадиган сурункали яллиғланишни ривожлантириши аниқланди. Бу тузилиши аниқланган биринчи канцероген эди. Бензпирен энг фаол ва хавфли канцерогенлардан бири ҳисобланади [71. 587-592. б, 163. -329. б].

Фан ва ишлаб чиқаришнинг ривожланиши доимий равишда канцероген хусусиятларга эга янги кимёвий бирикмаларнинг пайдо бўлишига олиб келди. Айниқса, инсон доимий дуч келадиган ва алоқа қиладиган канцерогенларни билиш жуда муҳимдир [147. -627. б].

Шу маънода, озиқ-овқат маҳсулотларини турли хил пазандалик қайта ишлаш жараёнида олинган озиқ-овқат маҳсулотлари ва бирикмаларнинг кимёвий таркиби катта қизиқиш уйғотади. Қизилўнгач, ошқозон, ичак, жигар, ошқозон ости беzi, сут беzi ва простата беzi, бачадон танаси, тухумдонлар ва ўпка саратонининг пайдо бўлиши бевосита ёки билвосита овқатланиш табиатига боғлиқ. Озиқ-овқат таркибида 700 дан ортиқ бирикмалар, жумладан

200 га яқин полициклик ароматик углеводородлар, аминоксизот бирикмалар, нитрозаминлар, афлатоксинлар ва бошқалар мавжуд. Улар озиқ-овқат маҳсулотларига синтетик қадоклардан, қутиларнинг ички юзасидан ва босма сиёҳ ишлатиладиган ёрликлардан тушиши мумкин. Омборда ёки ташиш пайтида "тасодифий" ифлосланиш мумкин [132. -2404. б, 202. 427-438. б].

Канцерогенлар озиқ-овқат маҳсулотларини нотўғри сақлаш ва пиширишда ҳосил бўлиши мумкин. Озиқ-овқат таркибидаги канцерогенларнинг миқдори азотли минерал ўғитлар ва пестицидлардан ортиқча фойдаланиш, шунингдек, уларнинг атмосфера ҳавоси ва ичимлик суви билан ифлосланиши билан ортади [124. 381-385. б, 186. 830-833. б].

Полициклик ароматик углеводородлар (ПАУ) икки ёки ундан ортиқ боғланган бензол ҳалқаларидан ташкил топган кимёвий бирикмалардир. Минглаб ПАУ бирикмалари мавжуд бўлиб, уларнинг ҳар бири ароматик ҳалқаларнинг сони ва жойлашиши билан фарқланади [139. 89-95. б].

ПАУлар нефт, кўмир, смола конларида топилади, шунингдек, ёқилғининг ёниш маҳсулоти сифатида ишлайди. Ифлословчи сифатида улар катта ташвиш уйғотади, чунки бир нечта бирикмалар канцероген, мутаген ва тератоген деб аниқланган. Атроф муҳитдаги полициклик ароматик углеводородларнинг табиий ресурсларга нисбатан экологик ва токсикологик жиҳатлари жуда долзарб муаммолардан биридир [183. -1200. б, 201. 280-299. б].

Экологик муаммолар молекуляр оғирлиги 128,16 (нафталин, 2 ҳалқали тузилиш) дан 300,36 (гексабензобензол, 7 ҳалқали тузилиш) гача бўлган ПАУларга қаратилган. 2-3 ҳалқани ўз ичига олган паст молекуляр оғирликдаги алмаштирилмаган ПАУ бирикмалари сезиларли токсикликни кўрсатади [157. -1093. б].

Полициклик ароматик углеводородлар атроф-муҳитга чиқарилганда одатда ҳавога тарқалади. Баъзилари тупроқдан ёки ер ости сувларидан ҳавога бўғланади ва кейин ҳаводаги микрозаррачаларга ёпишади [118. 1-21. б].

ПАУлар сувда ёмон эрийди, улар чанг ёки ахлатга ёпишади, кўللار ва дарёлар тубига чўкади. Чўкинди ва сувдаги микроорганизмларнинг турли

гурухлари вақт ўтиши билан баъзи ПАУларни парчалаши мумкин, молекуляр оғирлиги қанчалик юқори бўлса, деградация тезлиги шунчалик секинроқ бўлади [149. 1155-1165. б, 153. 270-276. б].

Полициклик ароматик углеводородлар атмосфера ҳавосида муаллақ қолган микрозаррачалар шаклида ҳаракатланади. Улар ҳаво оқимлари билан ташилади ва қуруқ ёки ҳўл (ёмғир, шудринг ва бошқалар) шаклида йиғилади. Кўл ва дарёларда жойлашиб, улар тубига чўкади. Баъзилари тупроқ қатлами орқали ер ости сувларига киради [70. -400. б].

Ҳозирги вақтда ҳайвонлар учун ПАУларнинг ўткир ва сурункали токсиклиги ҳақида маълумотлар кам. ПАУлар атроф-муҳитда ўртача даражада чидамли ва биоаккумуляцияси бўлиши мумкин. Балиқ ва қисқичбақасимонларда полициклик ароматик углеводородларнинг концентрацияси баъзан бу организмларнинг муҳитига қараганда сезиларли даражада юқори бўлади [116. -11. б, 189. 226-232. б].

ПАУларнинг токсиклиги структурасига жуда боғлиқ, ҳатто изомерлари ўта токсик бўлиши мумкин. Шундай қилиб, юқори даражада канцероген ПАУлар кичик (3 ҳалқадан кам) ёки катта (4 ҳалқадан ортиқ) бўлиши мумкин. Битта ПАУ, бензо[а]пирен, биринчи ўрганилган канцероген бўлиб, сигаретада топилган кўплаб канцерогенлардан биридир. Еттита ПАУ инсоннинг эҳтимолий канцерогенлари сифатида таснифланган. Булар бензо[а]антрацен, бензо[а]пирен, бензо[б]флуорантен, бензо[к]флуорантен, крисен, дибенз[а]антрасен ва инденопирен [119. -36. б, 177. 87-92. б].

Тадқиқот мақсадлари учун ПАУларнинг аралашмалари йўқлиги сабабли, биологик ва биологик бўлмаган модификаторларнинг ПАУ токсиклиги ва метаболизмига таъсири ҳали тўлиқ ўрганилмаган.

7,12-диметилбензантрацен органик бирикма, полициклик ароматик углеводород, бензантрасеннинг ҳосиласи, энг кенг тарқалган ва кучли канцерогенлардан бири. У нефт маҳсулотлари, маиший чиқиндиларнинг тўлиқ ёнмаслиги натижасида ҳосил бўлади. Чиқинди газлар, тутун ва сигарет

тутунининг бир қисмидир. Кўмир смоласидан синтез қилинган [162. 257-264. б, 188. 4519-4527. б].

Бу ўта захарли, агар оз миқдорда (15 мкг) териға тегса (айниқса, шикастланган тери) у саратондан олдинги ҳолатни келтириб чиқариши мумкин. У танаға ўпка, қон ёки тери орқали киради. Микросомал оксидланиш тизими томонидан жигарда гидроксилланган. Кўпинча жигарда тўпланиб, захарли ва канцероген оралиқ эпоксидларни ҳосил қилади, улар ДНКни осонлик билан алкиллайди - у билан ковалент боғланган ДНК қўшимчаларини ҳосил қилади ва шу билан мутацияларни келтириб чиқаради. Канцероген фаолликка қўшимча равишда, у оғир токсиклик билан ажралиб туради. У яқин атрофдаги жигар тўқималарининг қаттиқ дегенерацияси ва некрозига сабаб бўлади [128. 197-203. б].

Диметилбензантрацен паст дозаларда ва қисқа вақт ичида хавфли ўсмаларни келтириб чиқаради. Диметилбензантраценнинг 0,1 мг тери остига бир марта юборилиши саркома пайдо бўлишини рағбатлантиради ва териға кўллаш сичқон ва каламушларда папилломалар ва тери саратони пайдо бўлишига олиб келади. Диметилбензантрацендан фойдаланиш ушбу гуруҳдаги бошқа моддаларға қараганда тез-тез маҳаллий ва узоқ ўсмаларнинг кўринишини келтириб чиқаради. Диметилбензантрацен жуда захарли бирикма бўлиб, у инъекция жойида, буйрак усти безларида некрозга олиб келади. Ҳайвонларда диметилбензантрацен хужайранинг макромолекуляр компонентлари билан ковалент боғланиш ҳосил қилади, унинг метаболизми оксидланиш сабаб бўлади. Глюкурон ва сульфат кислоталар билан биргаликда гидроксил ҳосилалари кўринишида танадан чиқарилади. Диметилбензантраценнинг одамларға таъсири ўрганилмаган, у экспериментал онкология тадқиқотларида қўлланилади [150. -475. б, 179. 233-240. б].

Янги туғилган, ҳамда 6 ойлик соғлом каламушларда буйрак ва унинг нефронларининг морфологияси ва морфометрик хусусиятлари. Қондаги мочеви́на ва креатинин миқдори.

Олинган натижаларни тўғри баҳолаш учун, биринчи навбатда, назорат гуруҳининг янги туғилган оқ каламушларнинг барча параметрларнинг динамикаси ўрганилди.

Янги туғилган оқ каламушлар 1- (назорат) гуруҳининг буйраклари ловиясимон шаклидаги аъзо бўлиб, силлиқ ва ялтироқ капсула билан қопланган. Уларнинг макроскопда патологик кўринадиган анормалликлари кузатилмайди, медиал юзасида аниқ белгиланган дарвозасини кўриш мумкин. Шу билан бирга, ўнг буйракнинг массаси ва катталиги чап буйракка қараганда бирмунча каттароқ. Шунинг учун ўнг буйраklar кейинчалик органометрик тадқиқотлар учун кўпроқ ишлатилди.

Гистологик жиҳатдан янги туғилган оқ каламушчалар буйракларининг пўстлоқ моддаси патологик ўзгаришларсиз тавсифланган ёш меъёрларига тўғри келди. Буйрак пўстлоқ қаватида нефронларининг турли тузилишлардаги паренхима қон томирлари ва бириктирувчи тўқима элементлари билан ифодаланган строма ажралиб туради.

Буйрак нефронлари (субкапсулар, кортикал ва юктагломеруляр) одатдаги тузилишга эга бўлиб, улар буйрак таначалари, шунингдек эгри-бугри ва тўғри каналчалар билан ифодаланган.

Тажрибанинг янги туғилган оқ каламушчаларидаги капилляр коптокча мономорф тузилишга эга бўлиб, шиш ва дистрофия элементлари ёки қон кўйилиш аломатлари кузатилмайди. Коптокча капсуласи қон томир коптокчаси атрофида жойлашган бўлиб, висцерал ва париетал варақлардан иборат.

Экспериментнинг янги туғилган оқ каламушчалар буйрак таначасининг гистоморфометрик параметрларининг бундай динамикаси адабиётда тасвирланганларга тўғри келади [45. 50-54.6] ва ҳайвонларда филтрлаш

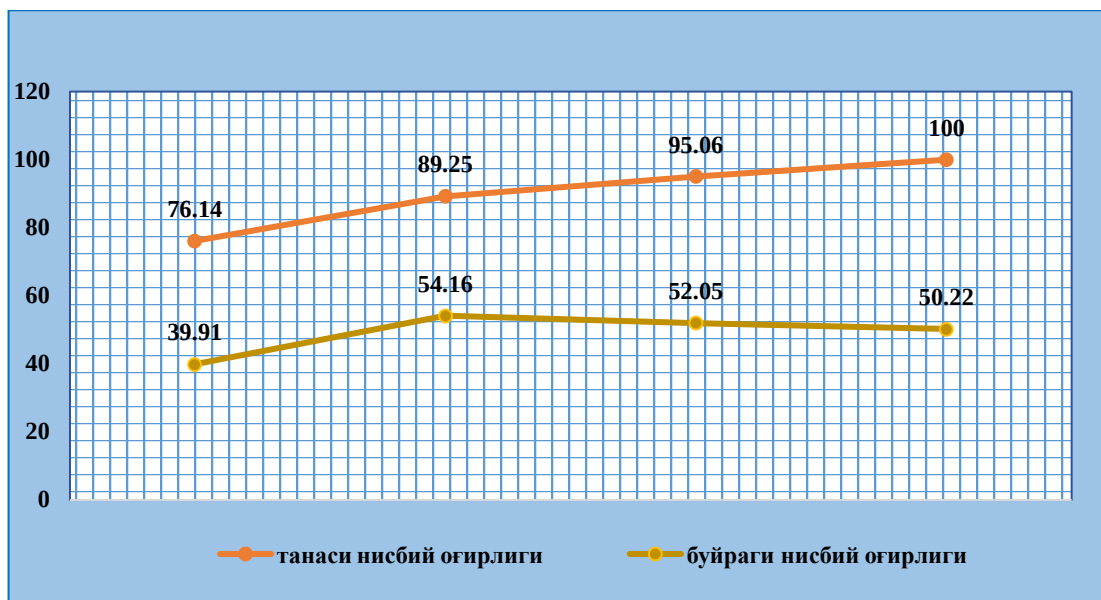
жараёнлари уларнинг ёши ошгани сайин аста-секин яхшиланишини ва юқори фаоллигини кўрсатади.

Тадқиқотимизда нефроннинг бошқа структуравий элементлари - проксимал ва дистал эгри-бугри каналчаларини тавсифлашда уларнинг функционал сегментлари таққосланмади. Шундан келиб чиқиб, нефроннинг у ёки бу бўлими тузилишининг морфологик хусусиятлари умуман олганда функционал равишда - сийдикнинг ҳосил бўлиши ва ажралиши жараёнлари билан белгиланади.

Назорат гуруҳининг буйраклари ловиясимон шаклидаги органлар бўлиб, силлиқ ва ялтироқ капсула билан қопланган, уларда макроскопда патологик кўринадиган ўзгаришлар кузатилмайди, медиал юзасида аниқ белгиланган дарвозасини кўриш мумкин. Шу билан бирга, ўнг буйракнинг массаси ва катталиги чап буйракка қараганда бирмунча каттароқ кўрилади. Шунинг учун кейинчалик ўнг буйраклар органометрик тадқиқотлар учун қўлланилди.

Назорат гуруҳининг каламушларида буйракларнинг органометрик параметрлари динамикаси қуйидагича эди: кузатиш даврида тана оғирлиги ошгани сайин, буйракларнинг ўрганилган органометрик параметрлари ҳам ошиб борди.

Шу билан бирга, 6 ойлик каламушлар буйракларининг ўсишини янги туғилган оқ каламушчалар билан таққослаганда кузатув даврида нисбий оғирлиги 54,16 фоизидан 50,22 фоизигача камайди, бу тана вазнининг ўсиш тезлигининг буйраклар ўсиш тезлигидан устунлигини кўрсатади (1-расм).



1-расм. Янги туғилган ва назорат гуруҳи тажриба ҳайвонлари танасига нисбатан бўйракни нисбий оғирлигининг ўзгариши (%).

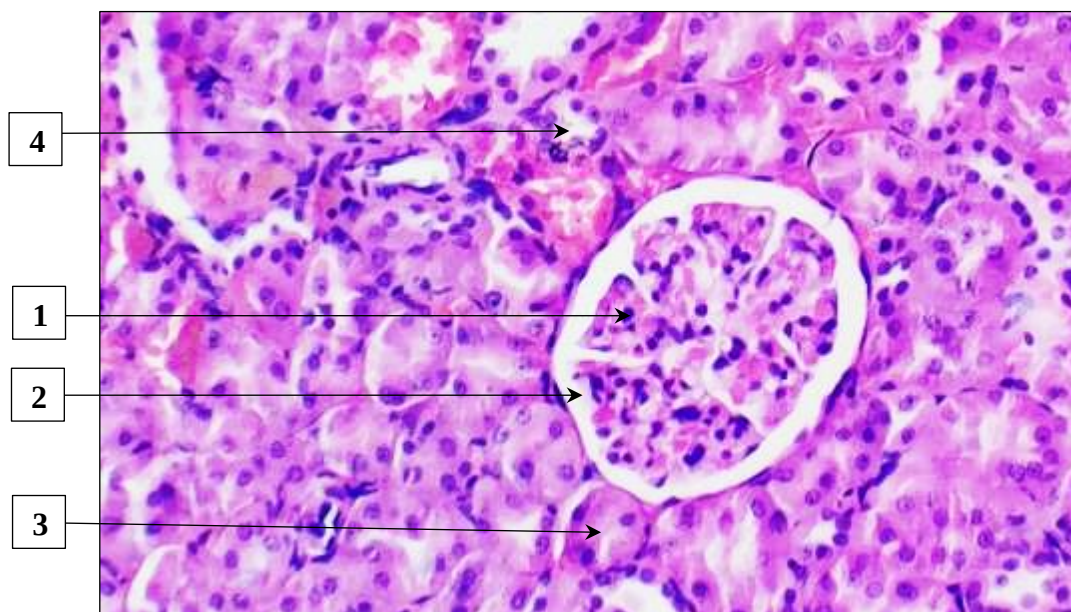
Гистологик нуқтаи назардан, назорат гуруҳи оқ каламушларининг бўйрак пўстлоқ қавати патологик ўзгаришларсиз, яъни тавсифланган ёш меъёрларига тўғри келди.

Бўйрак нефронлари (субкапсуляр, кортикал ва юктагломеруляр) одатдаги тузилишга эга бўлиб, улар бўйрак таначалари, шунингдек эгри-бугри ва тўғри каналчалар билан ифодаланган.

Нефронларнинг барча популяцияларида ўзгаришларнинг параллеллиги борлиги исботланганлиги сабабли қуйида батафсил тавсифлаш учун биз пўстлоқ қават кўп сонли нефронларнинг тузилишини ўрганишда чуқурроқ тўхталдик.

Нефроннинг бўйрак таначаси қон томир коптокчаси ва уни ўраб турувчи коптокча капсуласи билан ифодаланади (Шумлянский-Боуман капсуласи) (2-расм).

Тажрибада назорат гуруҳининг каламушлари бўйрагидаги капилляр коптокча ёруғлик-оптик даражасида кўринадиган, шиш ва дистрофия ёки қон қуюлиш белгиларисиз мономорф тузилишга эга. Коптокча капсуласи қон томир коптокча атрофида жойлашган бўлиб, висцерал ва париетал варақалардан иборат. Капсула варақлари орасида хужайра элементлардан бўш жой кўринади.



2-расм. Назорат гуруҳининг каламушлари буйрагининг пўстлоқ моддаси. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 х ОБ 40. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар.

Назорат гуруҳининг каламушларида буйрак таначаси параметрларини ўрганишда, асосан қон томир коптокчаси майдонининг катталашиши туфайли унинг умумий майдонининг ўлчамларини ошиши кузатилди.

Тажрибамизда нефроннинг бошқа структуравий элементлари - проксимал ва дистал эгри-бугри каналчаларини тавсифлашда уларнинг функционал сегментлари таққосланмади. Шундан келиб чиқиб, нефроннинг у ёки бу бўлими тузилишининг морфологик хусусиятлари умуман олганда функционал равишда - сийдикнинг ҳосил бўлиши ва ажралиши жараёнлари билан белгиланади.

Назорат гуруҳининг оқ каламушларида проксимал эгри-бугри каналчалар кўриниши базал мембранасида бир қаторда жойлашган, апикал ва базал томонлари яққол намоён бўлган цилиндрсимон эпителийдан ташкил топган. Эгри-бугри каналчалар бўшлиғи яхши кўринади, унинг шакли ва диаметри гистологик кесим яссилигига боғлиқ бўлади. Найчалар бўшлиғида, баъзи ҳолларда, яқка-яқка ҳолда хужайра элементлар аниқланади. Эпителий хужайраларини катталаштириб кўрганимизда уларнинг апикал юзасида чўтқасимон қисмини ва базал қисмида цитоплазмасини хиралашганини кўрамиз.

Дистал эгри-бугри каналчалар эпителийси базал мембранада жойлашган кубсимоник хужайралар иборат бўлиб, апикал юзасида чўткасимон қисмга эга эмас. Чўткасимон қисми йўқлиги ва эпителийнинг баландлиги паст бўлганлиги туфайли дистал эгри-бугри каналчалар бўшлиғи проксимал эгри-бугри каналчалар бўшлиғига қараганда ўлчамлари жихатидан катта бўлади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги 6 ойлик каламушларнинг тана вазни 231,08 гр дан 276,24 гр гача, ўртача $238,64 \pm 3,24$ грни ташкил қилди.

Назорат гуруҳини каламушларининг буйраклари зичлиги баланд бўлиб, ловия шаклига эга орган. Буйраklar ташқи томондан зич коллаген тўқимадан ташкил топган фиброз капсула билан қопланган. Фиброз капсула буйракдан осонгина ажралади.

Кузатув давомида, ушбу гуруҳ каламушлари буйраklarининг органометрик параметрларини ўрганишда, буйраklarнинг абсолют оғирлиги 1570,11 мг дан 1790,08 мг гача, ўртача $1689,05 \pm 16,63$ мг, ўнг буйрак узунлиги 17,23 мм дан 18,54 мм гача, ўртача $17,84 \pm 0,31$ мм, кенглиги 9,31 мм дан 10,65 мм гача, ўртача $9,88 \pm 0,09$ мм ва қалинлиги 8,34 мм дан 9,65 мм гача, ўртача $- 8,95 \pm 0,32$ ммни ташкил қилади.

Шу билан бирга, кузатув даврида ўнг буйрак ҳажми 1337,83 мм³ дан 1905,4 мм³ гача, ўртача $- 1577,51 \pm 11,09$ мм³ ни ташкил қилади.

Назорат гуруҳи ҳайвонларининг каламушларида буйраklarнинг нисбий оғирлиги деярли ўзгармади. Бу эса ҳайвон тана вазни ва буйрак вазнининг нисбатан тенг ўсиш суръатларидан далолат беради.

Буйрак юзасига перпендикуляр равишда кесим қилинганда ўзига хос характерли кўринишга эга. Аввало, ёрқин рангли ва радиал тузилишдаги найчалардан иборат буйрак пирамидалари кўзга ташланади. Пирамиданинг кенг пойдевори буйрак юзасига қараган бўлиб, пирамидаларнинг учлари эса буйрак косачаларида сўрғичларини ҳосил қилади. Каламушлар буйрагидаги бундай сўрғичлар 7 дан 12 гача ўзгариб туради. Баъзи пирамидалар мураккаб тузилишга эга бўлиб, иккита соддароқ пирамидаларнинг туташидан ҳосил

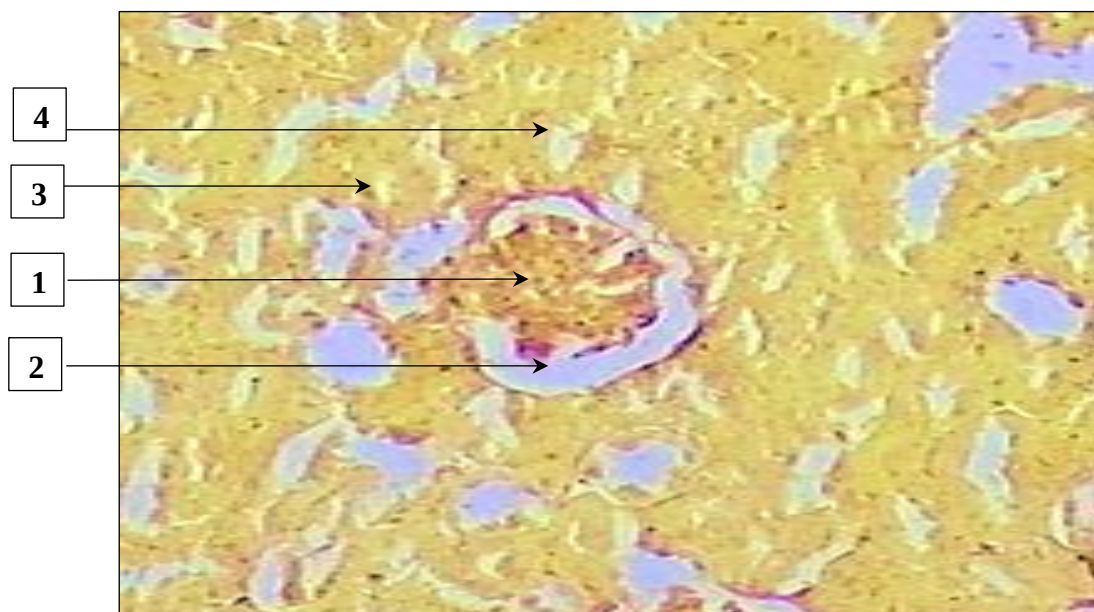
бўлади. Пирамидалар буйрак мағз қисмини ҳосил қилади ва сўргичлар чўққисига йўналувчи тўри найчалардан тузилган. Буйрак пўстлоқ қавати тўк рангга эга ва эгри-бугри каналчалар популяцияларидан ҳосил бўлади. Пўстлоқ қавати буйракнинг юза қисмини ташкил этади ва буйрак мағиз моддасидан устунларга бўлинган ҳолда ёркинроқ кўриниш билан ифодаланади.

Каламушларнинг буйракларини гистоморфологик текшириш натижасида назорат ҳайвонларининг орган паренхимаси буйрак таначалари, тўғри ва эгри-бугри каналчалар билан ифодаланганлиги аниқланади. Буйрак таначалари думалоқ ёки биров овал шаклга эга бўлиб, қон капиллярлари коптокчаси ва коптокчани ўраб турувчи капсуладан иборат (4-расм).

Капсула икки қаватли косачага ўхшаш, ташки ва ички қаватдан иборат бўлиб, улар орасида ёриққа ўхшаш бўшлиқ ҳосил бўлади - бу капсула бўшлиғи деб юритилади. Қон томир коптокчаси кирувчи ва чикувчи артериола капиллярларининг тармоқланиши натижаси бўлиб, у гистологик намунада қон томирлари илмоқларининг нақшига ўхшаш мономорфик тузилишга эга. Каламушлардаги буйрак танаси томирлари коптокчалари ҳар хил кўринишга эга.

Буйракнинг стромаси найчалар ўртасида жойлашган ва қон томирларини ўраб турувчи ғовак толали бириктирувчи тўқима қатламларидан иборат.

Ўтказилган гистоморфометрик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, кузатув даврида буйрак таначасининг умумий майдони $2887,31 \text{ мкм}^2$ дан $2978,58 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $2938,62 \pm 37,79 \text{ мкм}^2$, қон томирлари коптокчасининг майдони $2554,78 \text{ мкм}^2$ дан $2611,08 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $2582,14 \pm 26,64 \text{ мкм}^2$ ва капсула бўшлиғи майдони $463,27 \text{ мкм}^2$ дан $486,23 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $475,34 \pm 21,11 \text{ мкм}^2$ ни ташкил қилади (1-жадвалга қаранг).



3-расм. Назорат гуруҳининг 6 ойлик каламушлари буйрагининг пўстлок моддаси. Ван-Гизон усулида бўялган. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар ОК 10 х ОБ 40.

Назорат гуруҳининг 6 ойлик тажриба ҳайвонларида буйрак таначасининг гистоморфометрик параметрларининг бундай динамикаси адабиётда тасвирланганларга тўғри келади (О. Н. Фастова. 2016) ва ҳайвонларнинг ёши ўсиши билан аста-секин кучайиб боровчи филтрлаш жараёнларининг етарлича юқори даражадаги фаоллигини кўрсатади.

Гистологик кесимдаги нефроннинг каналчали бўлими юмалоқ ёки овалсимон шаклидаги бўшлиқли тузилмалар шаклида ифодаланиб, уларнинг деворлари базал мембранада жойлашган турли хил шаклдаги эпителий ҳужайраларидан ҳосил бўлади. Каналча эпителий ҳужайраларининг шакли каналчанинг турига ва унинг буйрак таначасига нисбатан жойлашган ўрнига боғлиқ.

Проксимал эгри-бугри каналча коптокча капсуласининг бўшлиғидан бошланади ва буйрак таначаси яқинида бир нечта бурилишлар ҳосил қилади. Проксимал эгри-бугри каналчалар кўриниши жиҳатидан қалин деворли ва тор бўшлиқдан ташкил топган. Проксимал эгри-бугри каналчалар девори кубсимон эпителий ҳужайралари ҳисобидан ҳосил бўлади. Ушбу

хужайраларнинг юзаси чўткасимон қисмчалар билан қопланган. Ядролари юмалоқ, хужайраларнинг базал қисмида жойлашган, интенсив равишда асосий бўёқлар билан бўялади.

Кузатув давридан бошлаб хайвонлар буйрагининг проксимал эгри-бугри каналчалари гистоморфометрик текширувида диаметри 35,16 мкм дан 38,78 мкм гача, ўртача $36,98 \pm 0,21$ мкм, найчалар бўшлиғи диаметри 14,32 мкм дан 16,09 мкм, ўртача - $15,14 \pm 0,21$ мкмни ташкил қилади (3-жадвалга қаранг). Бу эса ушбу ёшдаги каламушларда реабсорбция жараёнларининг юқори фаоллигидан далолат беради (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

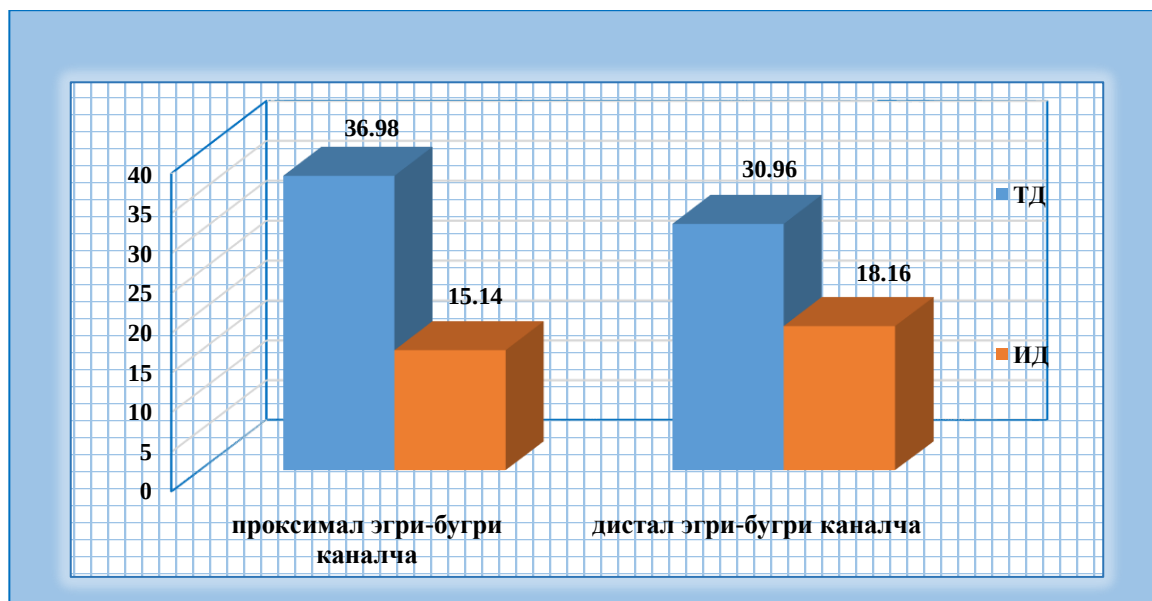
Назорат гуруҳи каламушларининг буйрак таначаси, қон томирлари коптокчаси майдони, капсула бўшлиғи майдони, проксимал эгри-бугри каналчалар диаметри, проксимал эгри-бугри каналчалар бўшлиғи диаметри, дистал эгри-бугри каналчалар диаметри ва уларнинг бўшлиғи диаметри ўлчамлари

ёши	6 ойлик каламушлар
кўрсаткичлари	
буйрак таначаси майдони (мкм ²)	2938,62±37,79
қон томирлари коптокчаси майдони (мкм ²)	2582,14±26,64
капсула бўшлиғи майдони (мкм ²)	475,34±21,11
проксимал эгри-бугри каналчалар диаметри (мкм)	36,98±0,21
проксимал эгри-бугри каналчалар бўшлиғи диаметри (мкм)	15,14±0,21
дистал эгри-бугри каналчалар диаметри (мкм)	30,96±0,05
дистал эгри-бугри каналчалар бўшлиғи диаметри (мкм)	18,16±0,12

Дистал каналчанинг тўғри қисми пирамидага қовузлоқнинг ингичка тушувчи қисми ва йиғувчи канал, шунингдек артериолалар ва венулалар билан бирга боради. Найчанинг бўшлиғи ичкари томондан кубсимон хужайралар билан қопланган. Хужайраларнинг апикал юзаси нотекис бўлиб, бироз тўлқинли контурга эга, ҳар хил миқдордаги майда ингичка ва калта

микроворсинкаларни ўз ичига олади. Дистал эгри-бугри каналчаларнинг эпителий хужайралари аниқ базал чизикли кўринишга эга.

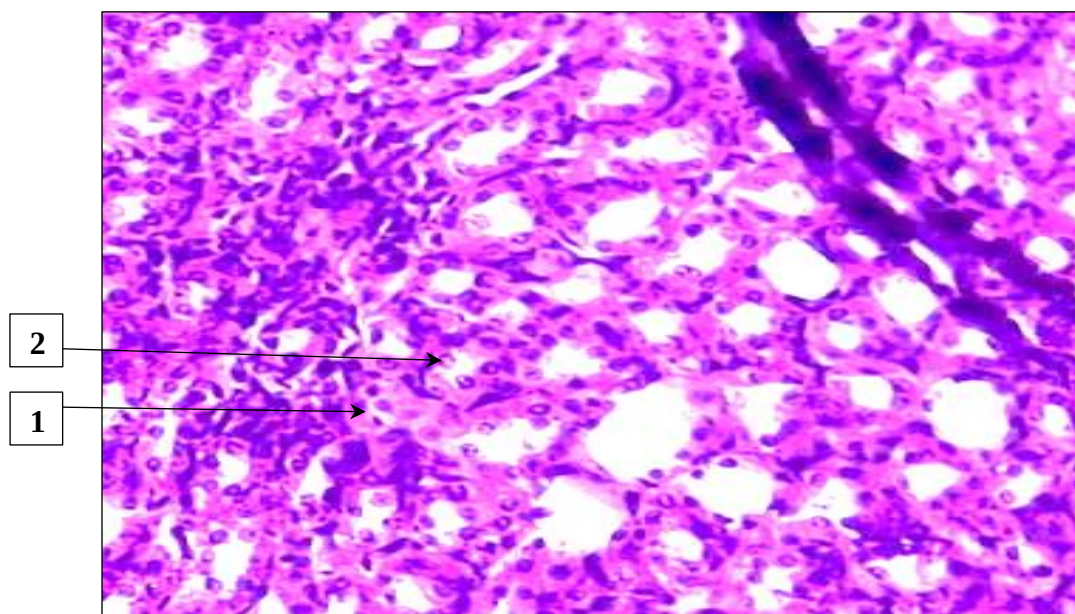
Тажриба каламушлари буйрагининг дистал эгри-бугри каналчалари морфометрик ўрганиш натижасида дистал эгри-бугри каналчалар диаметри 29,21 мкм дан 32,12 мкм гача, ўртача $30,96 \pm 0,05$ мкм, каналчалар бўшлиғининг диаметри 17,05 мкмдан 19,23 мкм гача, ўртача $18,16 \pm 0,12$ мкм гачани ташкил қилади (4-расм).



4-расм. Назорат гуруҳи тажриба ҳайвонлари буйрак нефрони проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалари ташқи ва ички диаметри ўлчамларини таққослаш (мкм).

Дистал эгри-бугри каналлар, проксимал эгри-бугри каналлардан, апикал канал йўқлиги ва хужайралар кичик ўлчамга эгалиги билан фаркланади. Ҳар иккала каналчалар ҳам пўстлок моддада учрайди. Дистал эгри-бугри каналча хужайралари проксимал эгри-бугри каналчаникидан майдароклиги сабабли, дистал эгри-бугри каналча кесилганда проксимал эгри-бугри каналча кесилганлигидан кўпроқ ядро кўринади. Дистал эгри-бугри каналлари хужайралари проксимал эгри-бугри каналчаникидан камроқ митохондрияга эгалиги сабабли ацидофил бўялади. Дистал эгри-бугри каналча ўз нефронининг буйрак таначаси томирли кутби билан боғланади. Бу

якинлашиш нуктасида дистал каналча ҳам артериола каби шаклини ўзгартиради (5-расм).



5-расм. Назорат гуруҳининг 6 ойлик каламушлари буйрагининг пўстлок моддаси. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 х ОБ 40. 1-проксимал эгри-бугри каналчалар, 2-дистал эгри-бугри каналчалар.

Микроскопик текширувлар нефроннинг асосий таркибий қисми буйрак таначаси ташқи ва ички қаватдан ташкил топган икки қаватли капсула билан ўралганлигини кўрсатди. Капсуланинг ташқи қавати ичкаридан бир қаватли ясси эпителий ҳужайралари билан қопланган.

Шундай қилиб, ўтказилган макроскопик, гистологик, ва морфометрик тадқиқотлар натижасида, назорат гуруҳидаги 6 ойлик каламушларнинг буйрак нефрони таркибий қисмларининг тузилиши аниқланди, бу адабиётда тасвирланган қонуниятларга мос келади. (Шутов Е. Ю. 2012).

Нефроннинг асосий тузилиш қисмларини микроскопик текширишда коптокчанинг базал мембранаси ва коптокча капсуласи бўшлиғининг катталашганлиги аниқланди.

Базал мембрана ўртача қалинликда бўлиб, қон томир капиллярлари кенгайганлигини кўриш мумкин.

Шундай қилиб, назорат гуруҳидаги 6 ойлик каламушларнинг кузатув даврида буйраклари структуравий ўзгаришларнинг барча даражаларида морфологик ва функционал фаоллик белгилари борлиги билан ажралиб туради.

Биокимёвий қон таҳлиллари лаборатория ҳайвонларида ўтказиладиган тадқиқотларнинг ажралмас қисмидир. Аксарият ҳолларда экспериментал гуруҳлардаги ҳайвонларнинг фаолиятини таққослашни ўз ичига олади. Кузатилган ўзгаришларнинг клиник аҳамияти тўғрисида хулоса чиқариш учун маълум ҳайвон популяциясида ўрганилаётган параметрларнинг ўзгарувчанлиги ҳақида тасаввурга эга бўлишимиз керак.

Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда, бизнинг тадқиқотимизнинг мақсади қўлланиладиган асосий биокимёвий кўрсаткичлар учун мос оралиқларини ўрнатиш ва ушбу кўрсаткичлар бўйича статистик кўрсаткичларнинг частотасини баҳолашдир. Каламушлар энг кўп қўлланиладиган ҳайвонлардан биридир. Шунинг учун биз ушбу ҳайвонлар мисолида биокимёвий параметрларни ўрнатиш масаласини кўриб чиқамиз.

Бизнинг тадқиқотимизда тажриба каламушларнинг қонидаги мочевина ва креатинин кўрсаткичларини ўрганишга бағишланган. Бунда мочевина миқдори 2,1-8,2 ммол/л ни, креатинин миқдори 64-87 мкмол/л ни ташкил қилди. Тадқиқотимизда каламушалар қонидаги мочевина ва креатинин даражаси адабиётларда кўрсатилган кўрсаткичларга тўғри келади.

Кимёвий канцероген таъсирида каламушларда сут бези саратон касаллиги чақириш ва тадқиқот давомида тажриба ҳайвонлари сут безидаги морфологик ўзгаришлар, ҳамда қондаги мочевина ва креатинин миқдорини ўзгариши.

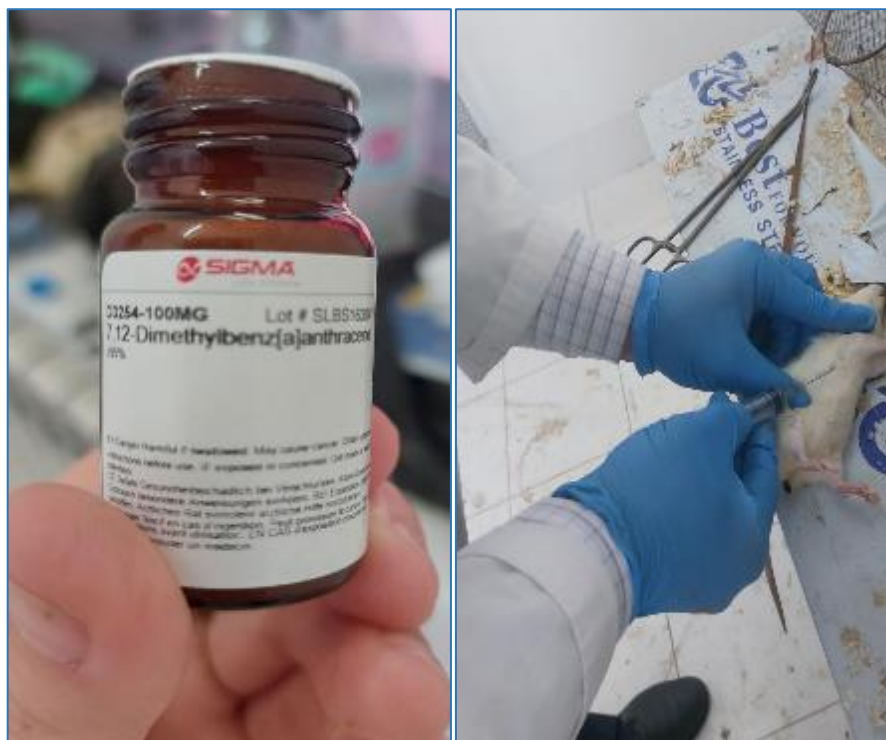
Тиббиёт ривожланиши йўлида олиб бориладиган тадқиқотларда касалликларни биологик моделлаштириш илмий изланишнинг энг муҳим усулига айланиб бормоқда, бу эса лаборатория ҳайвонларида инсон касалликларининг пайдо бўлиши, ривожланиши ва даволаниш

механизмларини энг муносиб тарзда акс эттирадиган экспериментал моделларни яратишни талаб қилади. Бундай тадқиқотларни ўтказиш лаборатория ҳайвонларининг тузилиши ҳақида батафсил маълумотларисиз тасаввур қилиб бўлмайди. Моделлаштириш тажрибасининг энг муҳим таркибий қисми бўлиб, ҳозирги кунга қадар кам ўрганилган. Лаборатория ҳайвонларида ўз-ўзидан пайдо бўладиган ўсмаларнинг структуравий хусусиятлари тўғрисида зарур маълумотларнинг йўқлиги мақсадли моделлаштириш имкониятини камайтиради ва экспериментал натижаларни талқин қилишда хатолар эҳтимолини оширади. Шунинг учун лаборатория ҳайвонларидаги сут беи саратонини экспериментал объектлар сифатида ўрганиш муҳим вазифадир.

Диметилбензантрацен (ДМБА) онкоген полициклик ароматик углеводород бўлиб, сарғиш тусли рангсиз модда. Органик эритувчилар ва ёғларда эрийди, сувда деярли эримайди, эриш нуқтаси 123 °. Табиий ҳолатда табиатда учрамайди. Б. М. Михайлов ва Н. Г. Чернова, Физер ва М. Ньюманлар 1938 йилда диметилбензантраценни мустақил равишда синтез қилдилар, Л. М. Шабад ва Г. Е. Клеиненберг эса 1939 йилда сичқонлар устида олиб борилган тажрибаларда унинг аниқ онкоген хусусиятларини аниқладилар.

Диметилбензантрацен бензопирендан тахминан 10 баравар паст дозаларда ва қисқа вақт ичида ёмон сифатли ўсмаларни келтириб чиқаради. Диметилбензантраценнинг 0,1 мг тери остига бир марта юборилиши саркома пайдо бўлишини рағбатлантиради, шунингдек терига қўллаш сичқон ва каламушларда папилломалар ва тери саратони пайдо бўлишига олиб келади.

Диметилбензантрацендан фойдаланиш ушбу гуруҳдаги бошқа моддаларга қараганда тез маҳаллий хавфли ўсмаларни келтириб чиқаради. Ҳайвонларда диметилбензантрацен хужайранинг макромолекуляр компонентлари билан ковалент боғланиш ҳосил қилади. Глюкурон ва сульфат кислоталар билан биргаликда гидроксил ҳосилалари кўринишида танадан чиқарилади.



6-расм. Тажриба каламушларида 7,12-диметилбензантрацен воситаси ёрдамида сут бези саратон касаллигини моделлаштириш.

Кучли гепатокарциноген таъсиридан ташқари, ДМБА тез фурсатларда сут бези саратонига, меланома ва лейкомияга олиб келади, шунинг учун у кўплаб саратон тадқиқот лабораторияларида кенг қўлланилади. ДМБА ўсма кўзгатувчиси бўлиб, тадқиқот учун зарур бўлган геномик мутацияларни яратади. ДМБА таъсирига учраган сичқонларда ўлик туғилиш, деформациялар ва заиф авлодлар сони сезиларли даражада ошади. Бепуштликка олиб келиши исботланган.

Ҳозирги вақтда сут бези саратонининг 20 га яқин морфологик кичик турлари мавжуд, ушбу тасниф ўсманнинг гистологик турига, унинг кечиш даражасига, лимфа тугунларининг ҳолатига ва башорат қилувчи белгилар - эстроген рецепторлари ва эпидермал ўсиш омили рецепторлари мавжудлигига асосланади. Сут бези саратонининг молекуляр тузилиши ва унинг иммуногистокимёвий белгиларини ўрганиш натижаларига кўра, сут бези саратонининг молекуляр таснифи таклиф қилинган. Ушбу таснифга кўра, кўкрак бези саратони эстроген, прогестерон, ўсиш омили рецепторлари ва ситокератинлари ифодасига асосланган ҳолда гуруҳларга бўлинади. Улар сут бези саратони шакллариининг бундай синфланишини иккита гипотеза билан,

яъни иерархик назария ва клонал эволюция назарияси бўйича тушунтиришга ҳаракат қилишади. Ушбу назарияга кўра ташқи ва ички таъсирлар ўзак хужайраларининг генетик шикастланишига олиб келади. Битта бўлакнинг барча эпителий хужайралари морфологик ва иммуногистокимёвий жиҳатдан бир хил, қўшни бўлакнинг эпителий хужайралари эса бошқа иммуногистокимёвий тузилишга эга бўлади.

Турли хил ўзак хужайраларининг турли хил ўсмалари турли хил генетик ва биокимёвий асосга эга. Ўсма эволюцияси жараёнида саратон хужайраларининг субклонлари тасодифий равишда турли хил соматик мутациялар ёки эпигенетик ўзгаришларга учрайди, бу хужайраларнинг турли молекуляр хусусиятлари ва биологик хусусиятларига олиб келади. Ўсма хужайралари клонлари энди энг агрессив хужайра шаклларида пайдо бўлади.

Оддий хужайралар қандай қилиб ўсма ўзак хужайрасига айланишини тушуниш ўсма ўзак хужайраларни сақлаш, ўз-ўзини янгилаш ва фарқлашни тартибга солувчи механизмларни ўрганиш учун жуда муҳимдир. Сут беи ривожланиши даврида сут беи ўзак хужайралари базал ва люминал хужайраларининг дифференциялланиши натижасида ривожланади, сўнгра улар етук базал ва люминал хужайраларгача дифференцияланади. Мультипотентли сут беи ўзак хужайралари нафақат люминал ва базал хужайраларга дифференциаллашишга, балки узоқ муддатли ўз-ўзини янгилашга ҳам қодир хужайралар ҳосил қилади.

Турли хил ўсма намуналарининг генетик структурсини сут беи хужайралари ўзак хужайралари билан таққослаш шуни кўрсатдики, турли хил сут беи саратони турли сут беи хужайраларидан ривожланиши мумкин. Бироқ, ўсма гени тузилиши хужайра турини тўғри акс эттирмаслиги мумкин, бу эса ушбу йўналишда давомли тадқиқотларни талаб қилади. Ҳозирги вақтда "ўсма ўзак хужайраси" атамаси ушбу хужайраларининг хусусиятига асосланган ҳолда қўлланилади.

Бундан ташқари, кимётерапия ва радиация терапиясига чидамлилиги туфайли улар ўсма ўзак хужайраларининг омон қолишига ёрдам беради, ҳамда

унинг қайталанишига олиб келади. Хужайра ичидаги альдегидларнинг оксидланиши учун масъул бўлган оксидловчи фермент бўлган альдегид дегидрогеназа ўсма ўзак хужайраларида фаоллик кўрсатади.

Сут беzi саратони ўсмалари намуналарини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ушбу хужайралар популяцияси жуда юқори ўсма ҳосил қилиш қобилиятига эга.

Сут беzi саратонининг турлари ва ўсма ўзак хужайраларининг мавжуд белгилари ўртасидаги муносабатлар ҳозирда фаол ўрганилмоқда, чунки ўсма ўзак хужайралари мавжудлиги кўпинча ёмон башорат билан боғлиқ. Эстроген ва прогестерон рецепторларига эга бўлмаган ва ўзак омили хужайралари хаддан ташқари тез кўпаядиган-салбий ўсмалар энг тажовузкор ёки ёмон башоратга эга, ҳамда анъанавий даволаш усулларига чидамли.

Ўсма ўзак хужайраларини қўллаб турадиган кўплаб сигнал йўллари мавжуд бўлиб, бу йўлларнинг баъзилари эпителиал-мезенхимал трансформация деб номланган организмни ривожланиш дастури ҳисобланади. Эпителиал-мезенхимал трансформация дастлаб эмбрионнинг морфогенез жараёнида эпителий хужайраларининг фенотипини ўрганиш учун ўрганилди, натижада эпителиал хужайралар мезенхима фенотипи ўзгариши ва миграция қобилиятига эга эканлиги маълум бўлди. Эпителиал-мезенхимал трансформация ва унинг тесқари жараёни гастрюляция ва органогенез жараёнида ажралмас босқичлардир. Саратон касаллигини ривожланиши пайтида эпителиал-мезенхимал трансформация дастурининг қайта фаоллашиши, ўсма хужайраларини ўсиб кириши ва уларнинг яшаб қолишини ошириш орқали ўсмани метастаз беришига ёрдам беради. Эпителиал-мезенхимал трансформациянинг асосий компоненти эпителиал хужайралари адгезиясини йўқолишига сабаб бўлади. Бу эса меъёрий ва ўсма ўзак хужайраларининг ҳаётий фаолиятини тартибга солишда етакчи омил ҳисобланади. Сут беzi саратонида эффеқтор молекулаларининг пайдо бўлиши янги ўсма хужайраларнинг пайдо бўлиши ва метастазни кучайтиради.

Сут беи ўсма ўзакли хужайралари шаклланиш қобилиятини ошириш билан бирга эпителиал-мезенхимал трансформацияни фаоллаштиради. Оддий ўзак хужайралари ўсма хужайраларининг асосий хусусиятларини сақлаб қолишга ёрдам берадиган ўзига хос микро муҳитни ҳосил қилади. Стромал хужайралар ўзаро бошқарилиш орқали ўсма хужайралари фаоллигини сақлашда етакчи рол ўйнайди. Шундай қилиб, карсинома хужайралари макрофагларнинг кўчишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида хужайраларни бошқа тўқималарга ўсиб киришини таъминлайди. Ўсимта хужайралари таъсирида карцинома фибробластлари миофибробластларга айланади, улар ўсма хужайралари рецепторларини фаоллаштириш орқали ўсма ўсишини рағбатлантиради.

Ўсма хужайралари стромал хужайралар билан ҳамкорликда ўсма хужайраларининг колонизациясига ёрдам берадиган микро муҳитни яратади. Сут беи саратонининг агрессив шакллари метастазларнинг ўсишига ёрдам беради ва унинг йўллари кенгайтиради.

Интенсив тадқиқотлар сут беи саратони ўзак хужайраларини назорат қилишнинг биологик хусусиятлари ва молекуляр йўллари, шунингдек, сут беи саратонининг морфологик ва клиник ривожлантиришдаги ролини тушунишга олиб келди. Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўсма ўзак хужайраларини салбий башорати билан боғлиқ бўлган ўсманинг қайталаниши, метастаз ва даволаш муваффақиятчилиги учун жавобгар бўлиши мумкин. ўсма ўзак хужайралари ўз-ўзини сақлаш ва ҳаётини фаолиятининг тартибга солиш механизмлари оддий ўзак хужайралари билан жуда кўп умумийликларга эга бўлганлиги сабабли, ўсма ўзак хужайраларини танлаб таъсир қилиш стратегиясини ишлаб чиқиш керак. Эришилган ютуқларга қарамай, селектив терапияни ривожлантиришни мураккаблаштирадиган ўсма ўзак хужайраларинини аниқлаш ва изоляция қилиш билан боғлиқ бир қатор муаммолар мавжуд.

Сут беи саратон касаллиги сут беи чиқарув йўллари эпителийсидан ривожланувчи ёмон сифатли ўсмалари 80% ни ташкил қилади. Бизнинг

тажрибамизда ҳам калламушларда сунъий равишда концероген восита таъсирида келтириб чиқарган саратон касаллиги айнан тажриба ҳайвонлари сут беи чиқарув йўллари эпителийсидан ривожланган ёмон сифатли ўсма касаллигидир.

Бунда визуал равишда ва палпацияда каттиқ тери, катталашган кўкрак ва юқори тана ҳарорати билан ифодаланган яллиғланиш шакли кузатилди. Кўкрак шакли аста-секин ўзгарди, ноодатий ассиметрия пайдо бўлди. Терининг ранги ва тузилиши ўзгарди. Турли кўринишдаги доғлар, қизариш ва шишлар, "лимон пўсти" симптоми, айрим тажриба ҳайвонларида майда яралар пайдо бўлиши кузатилди.



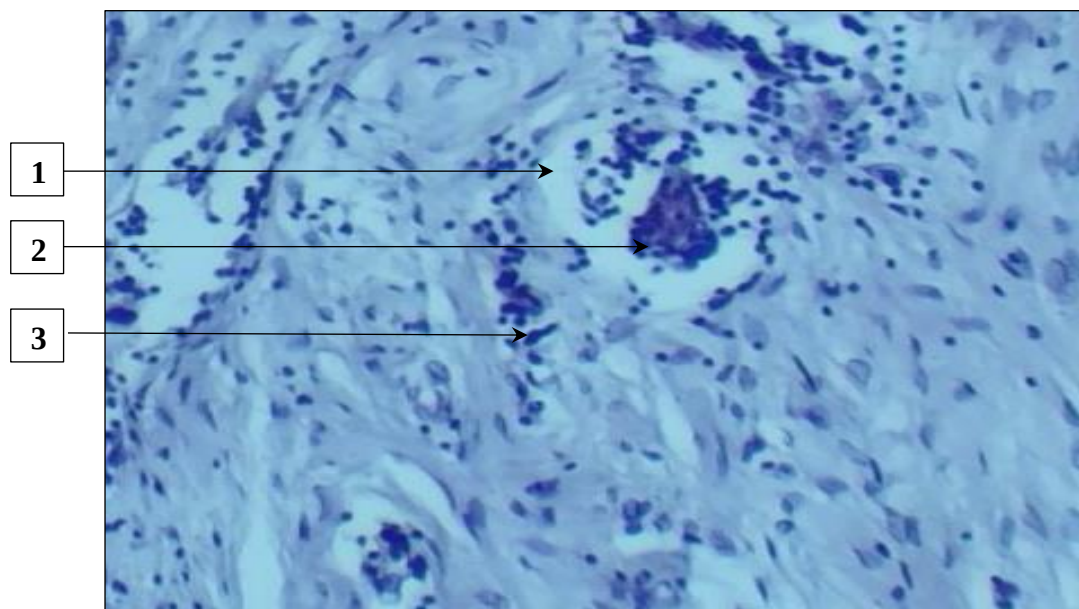
7-расм. Тажриба калламушларида 7,12-диметилбензантрацен воситаси ёрдамида чақирилган сут беи саратон касаллиги.

Қаттиқ зич кулранг кесилганда ўткир қиррали ўсма юқори ишончилилик билан кўкрак саратонидан дарак беради. Агар сурункали яллиғланиш жараёни фониди саратон касаллигини ташхислаш бўлса, бу энг қийин ҳолатлардан биридир. Липогранулома ҳам зич ва кесилганда ўткир қиррага эга бўлиши мумкин. Шу билан бирга, липогрануломанинг кесилган юзаси бир-бири билан ўралган оқ рангли томирлар билан сариқ рангга эга. Яллиғланиш жараёнининг фониди эса саратон касаллигини аниқлаш жуда қийинчилик туғдиради.

Қонда СА-15-3 (Cancer Antigen 15-3) онкомаркерини аниқлаш ёрдамида текширилди. Бу тажриба ҳайвонларида ўртача СА 15-3 маркери аниқланганда

37,6-45,2 ХБ/млни кўрсатди. Бундай кўрсаткич тажриба хайвонларида онкохужайралар маълум миқдорда борлигидан далолат беради. Яна аниқроқ тўхтамга келиш учун 21 – суткасида яна таҳлил қилинди.

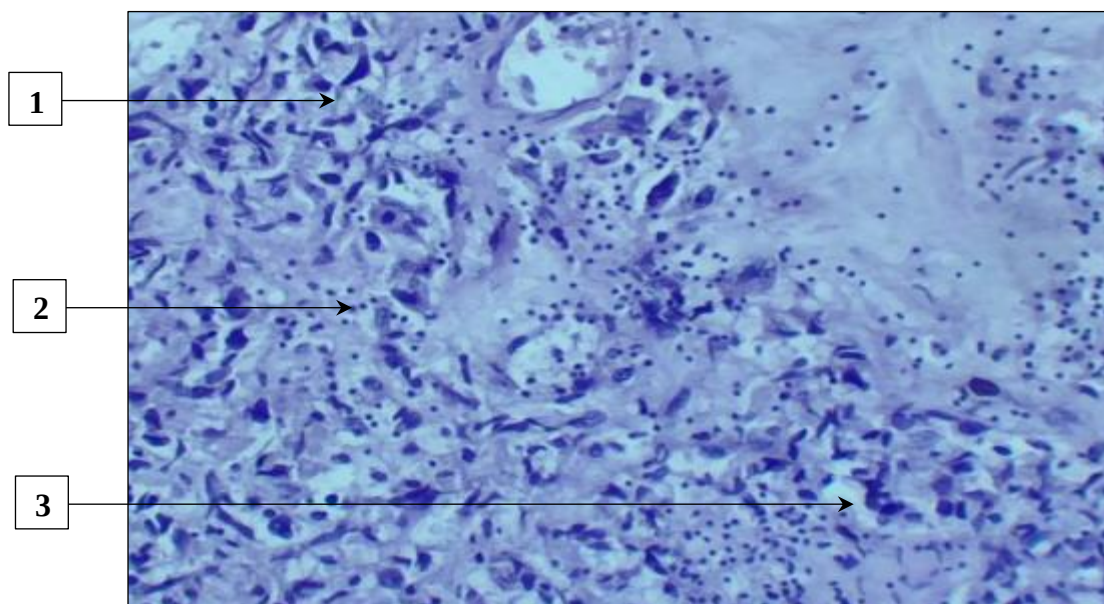
Инвазив сут беи йуллари карциномасининг гистологик тузилиши кўпинча илгари мавжуд бўлган канал тузилишига мос келади (8-расм).



8-расм. Тажриба каламушларида сут беи саратони. 1-сут беи йуллари, 2-атипик хужайралар, 3-некроз сохаси. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 х ОБ 40.

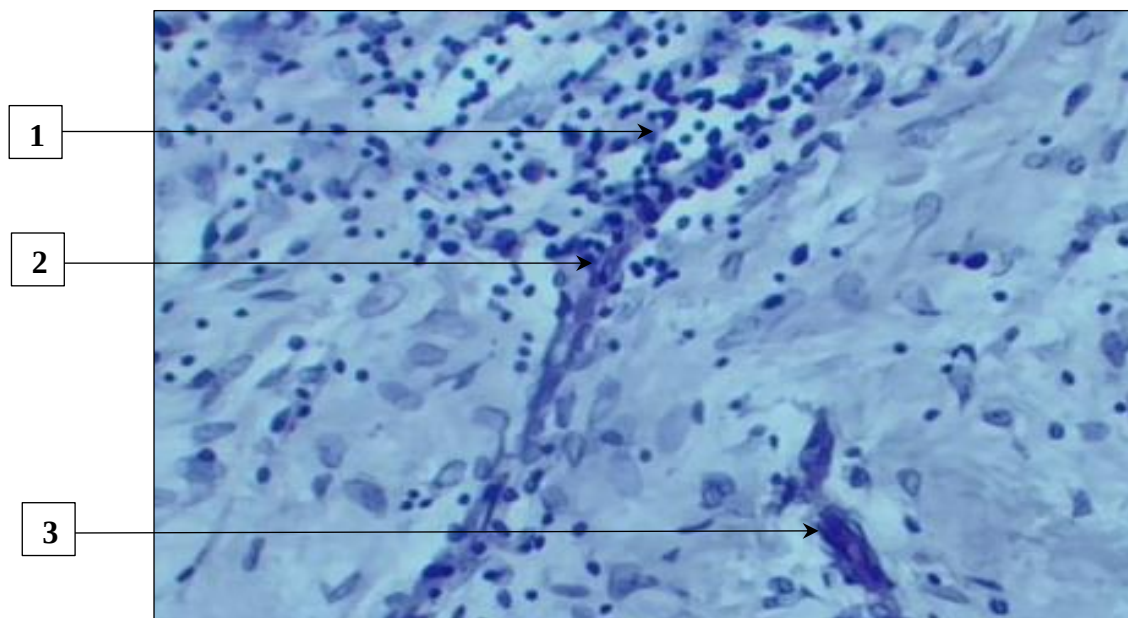
Сут беи саратон тузилмалари сут безлари чиқарув йўлларининг тузилишини такрорлайди, лекин стромада ўсма хужайраларининг алоҳида тузилмалари мавжуд бўлиб, бу ўсишнинг инвазив турини тасдиқлайди.

Юқори гистологик дифференциация ҳолатларида ўсимта хужайралари асосан безли ва сут беи йўлларига ўхшаш тузилмаларни ҳосил қилади. Сут безининг ўрта даражада фарқланган сут беи йўллари карциномаси алвеоляр тузилмалар ва трабекулаларнинг шаклланиши билан тавсифланади (9-расм).



9-расм. Тажриба каламушларида сут беи саратони. 1-сут беи йуллари, 2-саратон хужайралари ядролари, 3-дифференциялланаётган хужайралар. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 x ОБ 40.

Баъзи ҳолларда толали строма устунлик қилади ва ўсимта хужайралари алоҳида хужайралар ёки хужайралар занжирлари билан ифодаланади (10-расм).



10-расм. Тажриба каламушларида сут беи саратони. 1-сут беи йули, 2-атипик хужайралар, 3-дифференциялланаётган хужайралар. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 x ОБ 10.

Ёмон сифатли ўсма касалликларида ўсма хужайраларини баҳолашда 2012 йил Бутунжаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) томонидан қабул

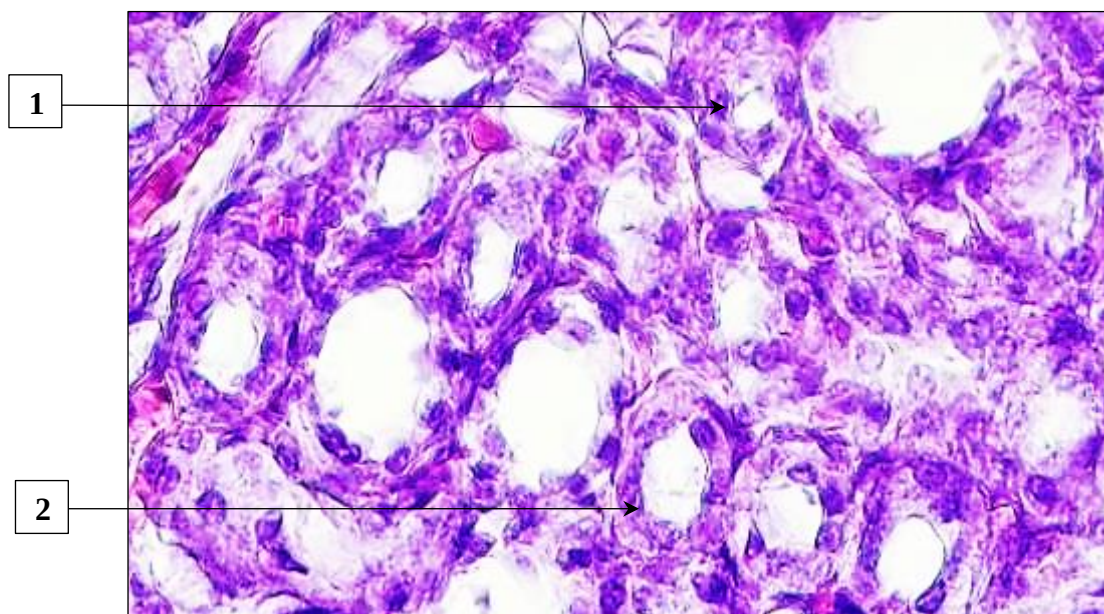
килинган меъёрларга биноан 3 баллик деб эълон қилинган. Унга муофиқ: 1 балл: ўсимта ҳужайраларининг ядролари яхши эпителий ҳужайраларининг ядроларидан бир оз каттароқ (1,5 мартадан кам), ядроларни ўлчами, шакли ва тузилишида кичик ўзгаришлар мавжуд бўлади. 2 балл: ядролари одатдагига нисбатан 1,5-2 марта катталашган, улар кўпинча везикуляр, йирик ядрочаларга ўхшаб кўринади. 3 балл: ядролари жуда катта (нормалдан 2 ёки ундан ортиқ марта катта), меъерий ҳужайралар ядрочалари кичиклиги кўринади, атипик ҳужайраларнинг ядролари ўлчами ва шаклидаги ўзгаришлар қайд этилиши кузатилади.

Тажриба ҳайвонлари сут бези саратон касаллигига чалингандан сўнг буйрак етишмовчилиги ривожланиди. Буйрак функцияси аста-секин пасая борди. Бузилишлар оғирлашганда уларда иштаҳани йўқотилишига ва доимий чарчоқ белгиларга олиб келди.

Сут бези саратон касаллигида бир неча омиллар буйрак шикастланишига олиб келиши мумкин. Асосий сабаб бу ўсманинг метастазланиши бўлиб, бу эса нефрон каналчаларини обструкциясига олиб келади. Натижада сийдикнинг чиқиши бузилади, буйрак нефронлари капсула бўшлиғида босим кучаяди ва шу сабабли буйракларнинг шикастланиши ривожланади.

Олиб борилаётган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, сут бези саратон касаллигига чалинган 6 ойлик каламушларда буйрак таначасининг умумий майдони $2779,12 \text{ мкм}^2$ дан $2878,39 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $2838,23 \pm 7,08 \text{ мкм}^2$, қон томирлари коптокчасининг майдони $2454,54 \text{ мкм}^2$ дан $2509,23 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $2477,09 \pm 6,17 \text{ мкм}^2$ ва капсула бўшлиғи майдони $458,24 \text{ мкм}^2$ дан $476,12 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $463,22 \pm 10,21 \text{ мкм}^2$ ни ташкил этди.

Каламушлар буйраги нефронининг проксимал эгри-бугри каналчалари кузатув давридан бошлаб диаметри $36,19 \text{ мкм}$ дан $37,41 \text{ мкм}$ гача, ўртача $36,74 \pm 0,11 \text{ мкм}$, найчалар бўшлиғи диаметри $15,18 \text{ мкм}$ дан $17,1 \text{ мкм}$, ўртача - $16,12 \pm 0,09 \text{ мкм}$ ни ташкил қилади. Бу эса ушбу ёшдаги каламушларда қайта сўрилиш жараёнларининг фаоллиги камайданидан далолат беради (11-расм.).



11-расм. Назорат гуруҳи каламушлари буйрагининг пўстлоқ моддаси. Гемотоксинин ва эозин билан бўялган. 1-проксимал эгри-бугри каналчалар, 2-дистал эгри-бугри каналчалар ОК 10 х ОБ 100.

Сут беши саратони касаллигига чалинган тажриба ҳайвонлари буйраги нефронининг морфометрик ўрганиш натижасида дистал эгри-бугри диаметри 28,17 мкм дан 31,26 мкм гача, ўртача $29,18 \pm 0,07$ мкм, каналчалар бўшлиғининг диаметри 21,06 мкмдан 22,15 мкм гача, ўртача $21,58 \pm 0,1$ мкм гачани ташкил қилади.

Қонда мочевинани кўпайишининг физиологик сабабларига қайтсак, бу ҳам жисмоний ва рухий зўриқишлар билан боғлиқ. Патологик сабаблар орасида асосан буйрак патологиялари билан боғлиқлигини кўрамиз. Ўз-ўзидан, қондаги мочевина концентрациясининг ошиши ҳақида ҳеч қандай маълумотлар маълум эмас.

Демак кўшимча текширувлар, шу жумладан қондаги мочевина ва креатинин даражасини аниқлаш тадқиқотимиздаги келиб чиққан долзарб муаммоларни ечишга ёрдам беради.

Қоннинг биокимёвий текшируви пайтида қонда мочевина миқдори 6,6-8,7 ммол/л, креатинин миқдори эса 82-107 мкмол/л ни ташкил қилиб, ушбу кўрсаткичларни бироз кўпайганлиги аниқланди. Бундай кўрсаткичларни кўпинча овқат таркиби билан боғлашади. Аммо бизнинг тажрибамиз давомида тажриба ҳайвонлари кунлик овқатланиш рационини ўзгартирилмаган эди.

Креатинин моддаси парчаланган мохсулотлардан ҳосил бўладиган қолдиқ маҳсулот бўлиб, у буйракларда филтрланади ва сийдик билан чиқарилади. Деярли барча креатинин буйраклар томонидан чиқарилади, шунинг учун унинг қондаги концентрацияси буйрак функциясининг ажойиб кўрсаткичи дейишимиз мумкин. У асосан коптокчаларда фильтрация туфайли ҳосил бўлади. Қондаги креатинин даражаси коптокчалардаги фильтрация жараёни ҳақида хабар беради десак адашмаймиз. Юқоридаги фикрларимизни жамлаб, тажриба ҳайвонларимиз сут беzi саратон касаллигида буйраклар нефронлари коптокчаларида фильтрация жараёнларини сустлашган деб айта оламиз.

ТАЖРИБА ҲАЙВОНЛАРИ СУТ БЕZI САРАТОН КАСАЛЛИГИДА КИМЁТЕРАПИЯ ҚЎЛЛАШ.

Сут беzi саратон касаллиги кимётерапиясида 0,2 мг/кг дозада паклитаксел воситаси қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон тузилмаларининг қиёсий морфологияси, ҳамда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлар хусусиятлари.

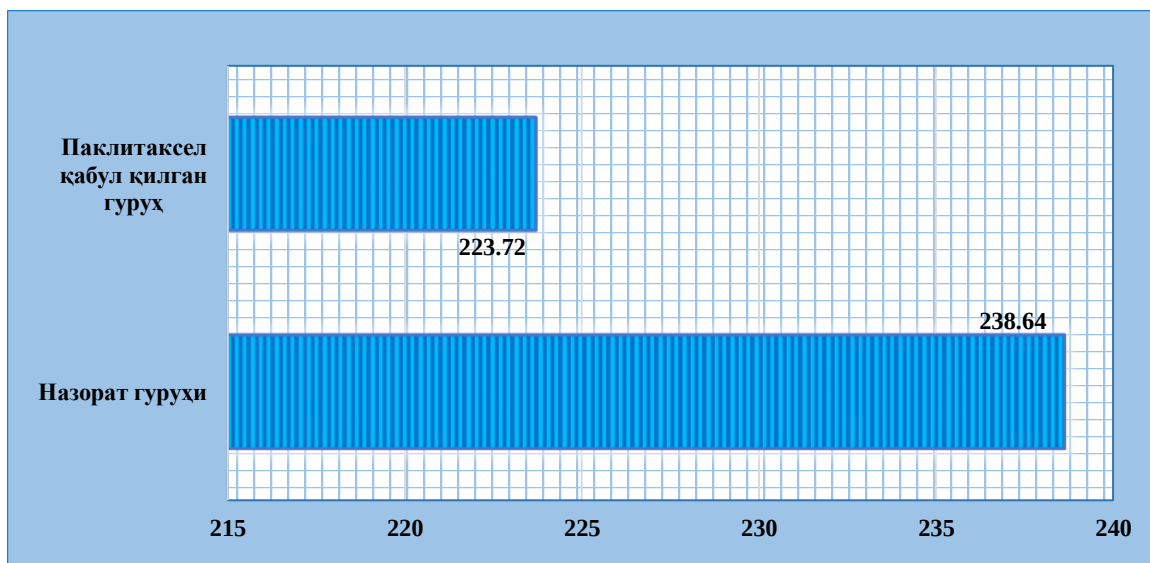
Саратон касаллиги кимётерапиясида қўлланиладиган паклитаксел дори воситаси митоз ингибиторлари саналиб, ушбу гуруҳ кимётерапия препаратлари ўсимликлардан олинади. Улар ҳужайра бўлинишини блоклайди, микронайчалар ва баъзи фермент оқсиллари функциясини бузади. Улар аминокислоталар ва баъзи бошқа моддалар, масалан нуклеин кислоталар, ёғлар синтези алмашинувини ўзгартиради ва ҳужайра нафас олишига таъсир қилади.

Ушбу дори восита ўтган асрнинг 90-йилларидан бошлаб кимётерапия учун кенг қўлланила бошланди. Паклитаксел биринчи марта 1960-йилларда Тинч океани тис ўсимлиги (*Taxus baccata*) экстрактидан олинган. Бугунги кунда митоз ингибиторлари сут беzi саратонини даволаш учун кенг доирада ишлатилади.

6 ойлик каламушларда сут беи саратон касаллигини моделлаштириб, паклитаксел дори воситаси ёрдамида кимётерапия қўллаганимизда турли кўринишдаги патоморфологик ўзгаришларга дуч келдик.

Визуал баҳолашда сут беи саратон касаллигига чалинган 6 ойлик каламушлар гуруҳи паклитаксел дори воситаси ёрдамида кимётерапия қўлланилгандан кейин ва экспериментнинг 1-гуруҳи каламушлари буйраклари орасида фарқлар аниқламади, бироқ буйракларнинг органометрик параметрлари барча даврларда назорат гуруҳи параметрлари қийматларидан сезиларли даражада камроқ бўлиб қолаверди.

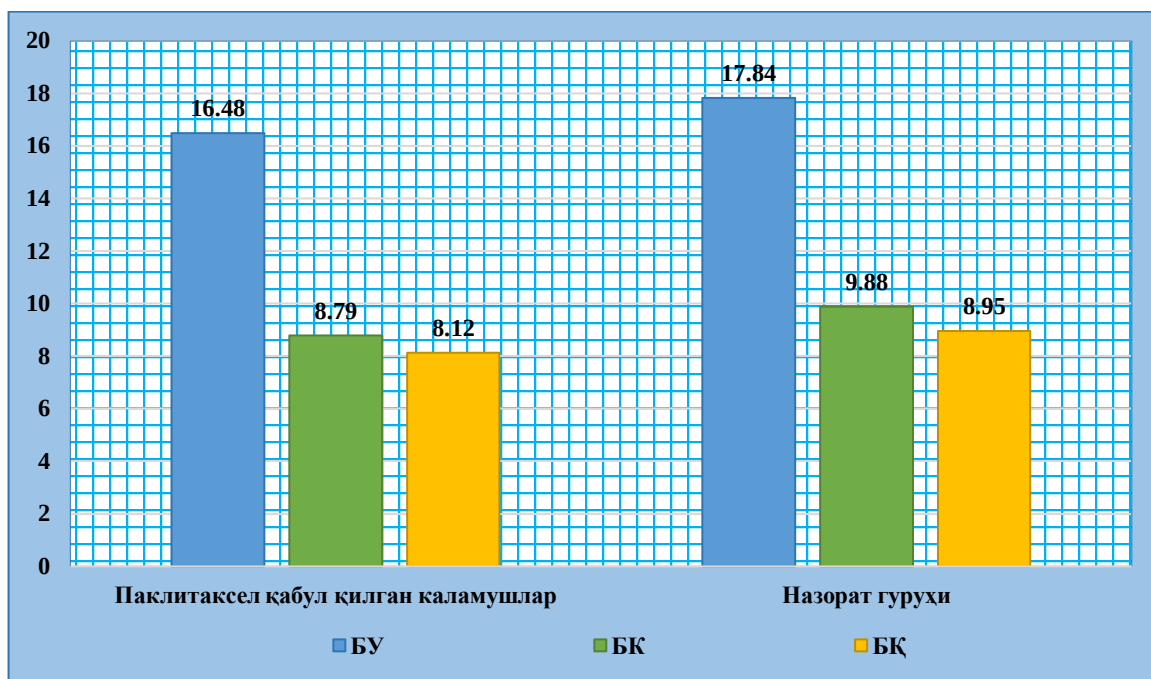
Сут беи саратон касаллигига чалинган ва паклитаксел дори воситаси қабул қилган каламушларнинг тана вазни 217,23 грдан 259,34 грча, ўртача $223,72 \pm 2,37$ грча, бу тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда 5,94% га кам вазнда эканлигини кўрсатди (12-расм).



12-расм. Назорат гуруҳи ва паклитаксел қабул қилган тажриба ҳайвонлари тана вазнининг ўзгариши (гр).

Шундай қилиб, сут беи саратон касаллигига чалинган каламушлар организмига таъсирини уларни экспериментнинг назорат гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирганда буйракларнинг чизиқли ўлчамлари билан бирга миқдорий ўлчамлари ҳам пасайиши кузатилди. Шу билан бирга, буйракларнинг нисбий массасининг пасайиши сақланиб қолиши аниқланди.

Сут беги саратон касаллигига чалинган каламушларда паклитаксел дори воситаси қўллаганимизда буйракларнинг мутлоқ оғирлиги 1365,91 мг дан 1557,38 мг гача, ўртача $1469,43 \pm 23,12$ мг гача, тажрибанинг 1-гуруҳидан 13,61 % га кам, ўнг буйракнинг узунлиги 15,98 мм дан 16,92 мм гача, ўртача - $16,48 \pm 0,76$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳидан 5,75% га кам, кенглиги ўртача 8,31 мм дан 9, 28 мм гача, ўртача $8,79 \pm 0,17$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 7,45% га кам, қалинлиги 7,65 мм дан 8,55 мм гача, ўртача $8,12 \pm 0,64$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 5,04% га камроқни ташкил қилди.



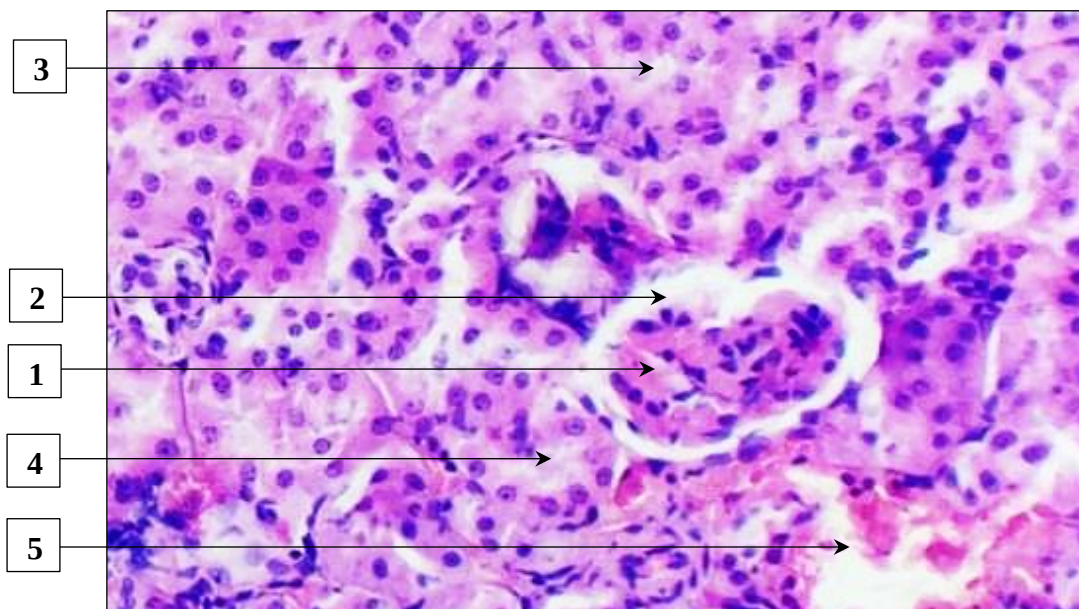
13-расм. Тажриба гуруҳи ҳайвонлари буйраги узунлиги (БУ), кенглиги (БК) ва қалинлиги (БКҚ) ўлчамларини таққослаш (мм).

Шу билан бирга, кузатув даврида ўнг буйрак ҳажми 1252,76 мм³ дан 1809,31мм³ гача, ўртача $1421,34 \pm 9,22$ мм³, бу 1-гуруҳига нисбатан 7,43% га камроқни ташкил қилди.

Интракортикал нефронларнинг буйрак нефрон таначаларини морфологик ўрганишда экспериментал гуруҳнинг сут беги саратон касаллигига чалинган 6 ойлик каламушлар кимётерапия қўллаганимиздан сўнг буйрак таначасининг умумий майдони ўртача ҳисобда 2684,97 мкм² дан 2768,67 мкм² гача, ўртача $2738,27 \pm 46,65$ мкм², экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 7,02% га кам, томирлар коптокчасининг майдони 2400,76 мкм² дан 2454,34 мкм² гача, ўртача

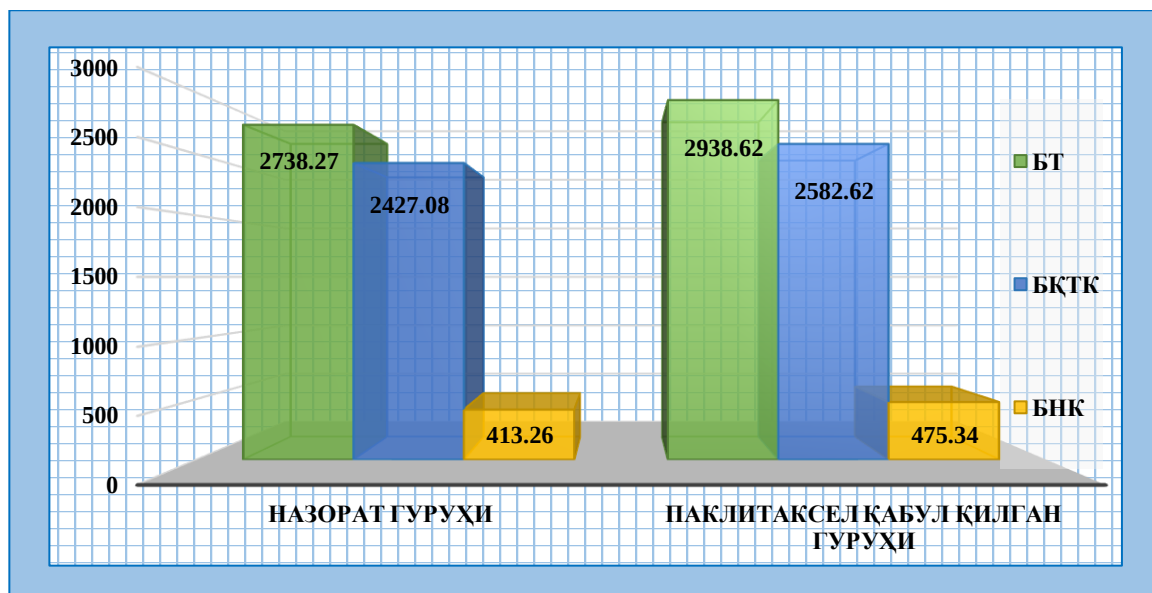
2427,08 $\pm$ 34,53 мкм², бу тажрибанинг 1-гурухига нисбатан 5, 68% кам ва капсула бўшлиғи майдони 402,81 мм² дан 422,83 мм² гача, ўртача 413,26 $\pm$ 32,09 мм², бу эса тажрибанинг 1-гурухидан 12,73% га камлиги кўрилди.

Рак касаллигига чалинган гуруҳининг каламушлар буйраklarини микроскопда қон томирлар коптокчаси капиллярларида қоннинг патологик тўлақонлиги аломатлари борлиги аниқланди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ буйрак таначаларининг ўлчамлари тажриба ҳайвонларнинг 1-гурухига нисбатан капсула бўшлиғи ва қон томир коптокчаси кичрайганлиги сабабли ҳажми кичрайган, бу унинг фильтрация жараёнларининг пасайганлигини кўрсатади (14-расм).



14-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,2 мг/кг дозада паклитаксел дори воситаси қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 х ОБ 40. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар, 5-қон томир.

Бу буйрак коптокчаси ва қон томир коптокча капсуласи майдонларининг камайиши ҳисобидан буйрак таначалари майдонининг камайишини кўрсатади, шунингдек бунда проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар диаметри ўлчамлари ҳам кичраяди (15-расм).



15-расм. Тажриба гуруҳи ҳайвонлари буйраги таначаси, нефрон коптокчаси ва капсуласи ўлчамларини таққослаш (μm^2).

Паклитаксел дори воситаси ёрдамида кимётерапия қўлаганимизда буйраклар тузилишига энг аниқ ўзгаришлар келиб чиқишига сабаб бўлди. Бунда кимётерапия таъсиридан кейин каламушларнинг буйраклари микроскопик текширилганда нефронларнинг тузилишида бир қатор ўзига хос хусусиятлар аниқланди.

Бунда буйрак нефронларининг таначалари ўз тузилишини эга, лекин сақланиб қолган нефрон таначалари орасида шикастланган буйрак таначалар тез-тез аниқланиб туради. Шикастланган қон томир коптокчалари аниқланиб, бу эса фильтрант таркибида, яъни нефрон капсуласи бўшлиғида эритроцитлар мавжудлигидан далолат беради. Эксперимент гуруҳи сут бези саратон касаллигига чалинган ва кимётерапия қабул қилган каламушларнинг буйракларидаги пўстлоқ қавати нефронлари буйрак таначаларининг кўпчилиги тажриба ҳайвонларининг назорат гуруҳига нисбатан олганда, капсула бўшлигининг кичрайиши туфайли кичрайган кўринади (15-расм).

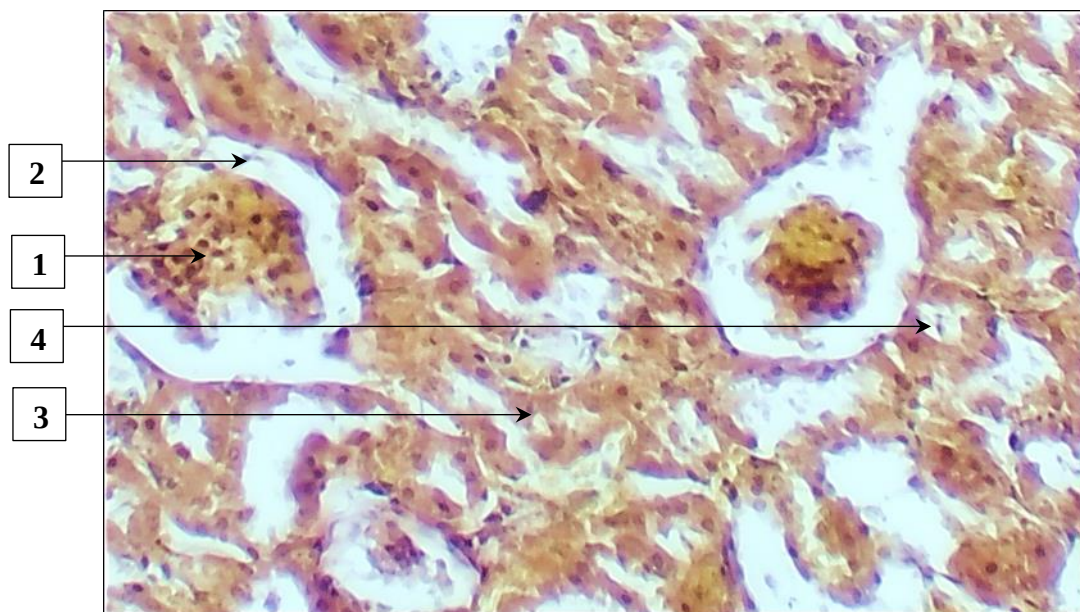
Шунингдек, шу билан бир қаторда кимётерапия таъсирида нефронларнинг проксимал ва дистал эгри-бугри каналчаларида ҳам ўзгаришлар кузатилди.

Экспериментал гуруҳнинг сут беи саратон касаллигига чалинган 6 ойлик каламушлар кимётерапия қабул қилганида қайд этилган бир неча параметрлари, тажрибанинг 1-гуруҳининг қийматларидаги фарқлар сезиларли бўлиб қолди.

Экспериментда, шунингдек тажриба гуруҳининг каламушларида сут беи ракида кимётерапиядан сўнг, проксимал эгри-бугри каналчаларининг диаметри 32,26 мкмдан 34,96 мкмгача кичрайиб ўзгаргани аниқланди, ўртача $33,18 \pm 0,47$ мкм, бу экспериментнинг 1-гуруҳига қараганда 8,28% га камроқ, проксимал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 12,85 мкмдан 15,31 мкмгача, ўртача $13,64 \pm 3,08$ мкм, тажрибанинг 1-гуруҳи билан таққослаганда 18,47% га кам ташкил этади.

Тажриба гуруҳнинг сут беи хавфли ўсма касаллигига чалинган каламушларига кимётерапиядан сўнг, дистал эгри-бугри каналча диаметри 26,64 мкмдан 28,23 мкмгача, ўртача $27,46 \pm 0,48$ мкмни ташкил қилади, бу тажрибанинг 1-гуруҳидан 9,69% га кичик, дистал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 13,12 мкмдан 13,94 мкмгача, ўртача $13,58 \pm 0,21$ мкм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 13,29% га кам эканлиги аниқланди.

Гистологик текширувда тажриба гуруҳининг сут беи саратон касаллигига чалинган каламушларида кимётерапия таъсирида дистал эгри-бугри каналчаларнинг диаметри ва уларнинг бўшлиғи диаметри тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда кам бўлганлиги кўрилди. Гистологик жиҳатдан дистал эгри-бугри каналчаларда яққол ўзгаришлар аниқланди, бу эса морфометрик кўрсаткичларда ўз аксини топди.



16-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,2 мг/кг дозада паклитаксел дори воситаси қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Ван-Гизон усулида бўялган. ОК10 X ОБ40. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар

Қоннинг биокимёвий текшируви пайтида қонда мочевина миқдори 7,6-9,2 ммол/л ва креатинин миқдори эса 91-112 мкмол/л ни ташкил қилиб, ушбу кўрсаткичларни бироз ошганлиги аниқланди. Бунда мочевина кўрсаткичлари тажрибанинг 1-гуруҳидан 8,56% га ва креатинин миқдори эса тажрибанинг 1-гуруҳидан 14,23% га ошганлиги намоён бўлди. Бундай кўрсаткичларни кўпинча овқат таркиби билан боғлашади. Аммо бизнинг тажрибамиз давомида тажриба ҳайвонлари кунлик овқатланиш рационини ўзгартирилмаган эди.

Мочевина организмдаги оксилларнинг охириги маҳсулотлари бўлиб, асосан буйраклардаги патологик ўзгаришлардан дарак беради. Бундан ташқари айнан ўсма касалликларида кимётерапия натижасида ҳужайралар шикастланиши ва ўлими юз беради. Бу эса тўқималарнинг парчаланишига ва кейинчалик қонда мочевинани ошишига сабаб бўлади

Креатинин моддаси парчаланган маҳсулотлардан ҳосил бўладиган қолдиқ маҳсулот бўлиб, у буйракларда филтрланади ва сийдик билан чиқарилади. Деярли барча креатинин буйраклар томонидан чиқарилади, шунинг учун унинг қондаги концентрацияси буйрак функциясининг ажойиб кўрсаткичи дейишимиз мумкин. У асосан коптокчаларда филтрация туфайли

ҳосил бўлади. Қондаги креатинин даражаси коптокчалардаги фильтрация жараёни ҳақида хабар беради десак адашмаймиз. Юқоридаги фикрларимизни жамлаб, тажриба ҳайвонларимиз сут беzi саратон касаллигида буйраклар нефронлари коптокчаларида фильтрация жараёнларини сустлашган деб айта оламиз.

**Сут беzi саратон касаллиги кимётерапиясида 0,4 мг/кг дозада
цисплатин воситаси қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон
тузилмаларининг қиёсий морфологияси ва қоннинг биокимёвий
кўрсаткичлар хусусиятлари.**

Цисплатин кимётерапия дори воситаларининг энг қадимги гуруҳидан бўлиб, у ДНК, РНК ва оксилларни ўз ичига олган турли молекулаларни алкиллаши мумкинлиги сабабли алкилловчи восита деб номланган. Препарат ДНК молекуласи билан боғланади ва ҳужайра бўлиниши, яъни дубликация пайтида унинг парчаланишига олиб келади. Натижада дастурлаштирилган ҳужайра ўлими жараёни - апоптоз содир бўлади.

Алкиллаштирувчи воситалар ҳужайра циклининг исталган босқичида ҳужайраларга ҳужум қила олади. Ушбу дори воситалари кимётерапияси саратон касалликларининг кўплаб турлари учун самарали ҳисобланади.

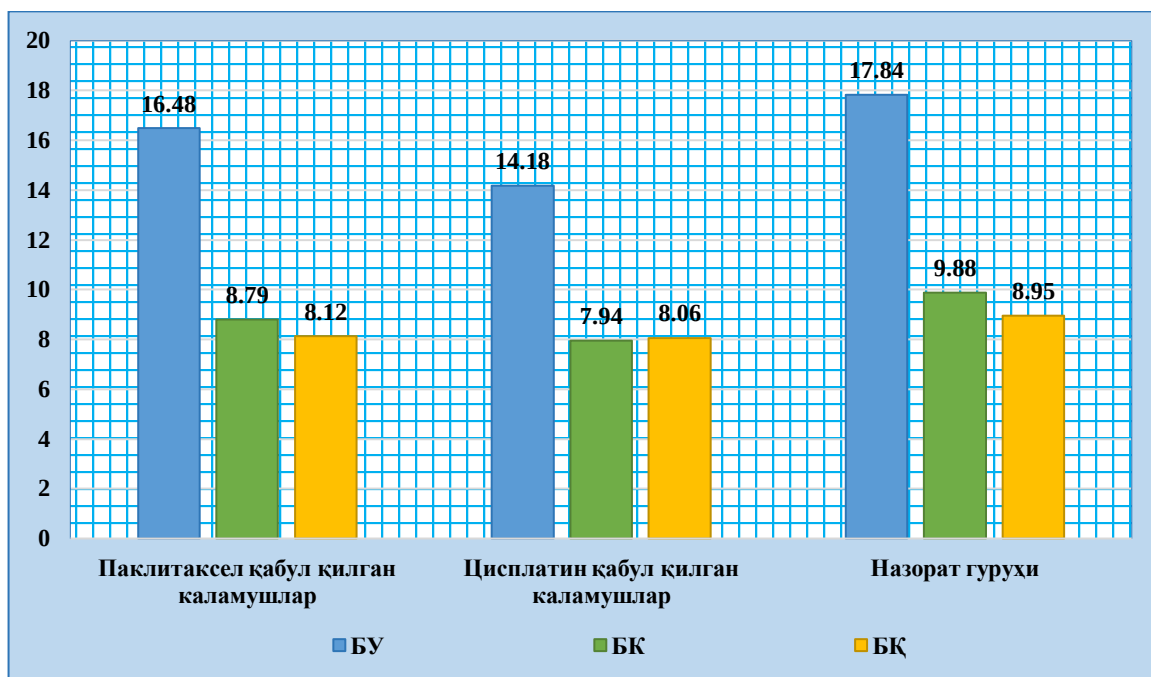
Бизнинг маълумотларга кўра, 6 ойлик каламушларда сут беzi саратон касаллигини моделлаштириб, цисплатин дори воситаси ёрдамида кимётерапия қўллаганимизда қуйидаги маълумотлар олинди:

Визуал баҳолашда сут беzi саратон касаллигига чалинган каламушлар гуруҳи ва экспериментнинг 1,2-гуруҳи каламушлари буйраклари орасида фарқлар аниқламади, аммо буйракларнинг органометрик параметрлари барча даврларда назорат гуруҳи қийматларидан сезиларли даражада кам эди.

Сут беzi рак касаллиги ва 0,4 дозада цисплатин дори воситаси қабул қилган каламушларнинг тана вазни 211,19 грдан 225,17 грча, ўртача $218,18 \pm 2,26$ грча, бу тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда 6,27% га ва 2-гуруҳига нисбатан 2,05% га вазнда кам эди.

Шундай қилиб, сут беzi саратон касаллигига чалинган каламушлар организмга таъсирини уларни экспериментнинг назорат гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирганда буйракларнинг чизиқли ўлчамлари билан бирга миқдорий ўлчамлари ҳам ва тажрибанинг 2-гуруҳ каламушлари ўлчамларидан бир мунча пасайиши кузатилди. Шу билан бирга, буйракларнинг нисбий массасининг пасайиши сақланиб қолиши аниқланди.

Сут беzi хавфли ўсма касаллигига чалинган тажриба ҳайвонларида буйракларнинг абсолют массаси 1237,58 мг дан 1456,49 мг гача, ўртача $1359,24 \pm 14,09$ мг гача, тажрибанинг 1-гуруҳидан 11,07 % га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,02% га кам, буйракнинг узунлиги 13,56 мм дан 15,48 мм гача, ўртача $14,18 \pm 0,32$ мм, тажрибанинг 1-гуруҳидан 6,63% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,46% га кам, кенглиги ўртача 7,42 мм дан 8,51 мм гача, ўртача $7,94 \pm 0,29$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 8,22% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,24% га кам, қалинлиги 7,72 мм дан 8,43 мм гача, ўртача $8,06 \pm 0,66$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 5,04% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,14% га камни ташкил қилди.

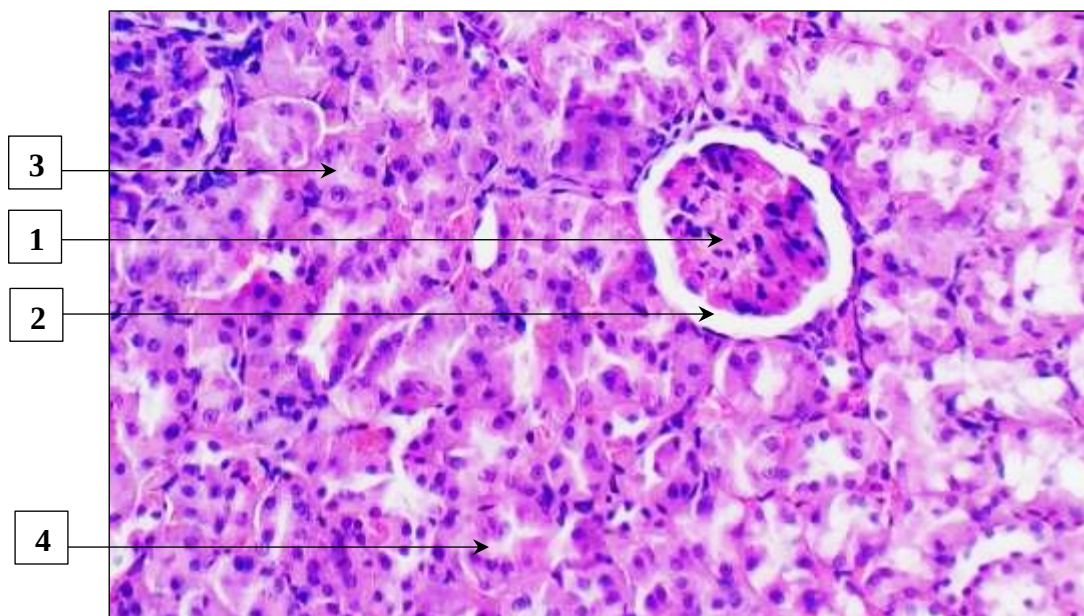


17-расм. Тажриба гуруҳи ҳайвонлари буйраги узунлиги, кенглиги ва қалинлиги ўлчамларини таққослаш (мм).

Шу билан бирга, кузатув даврида ўнг буйрак ҳажми 1236,43 мм³ дан 1787,22 мм³ гача, ўртача $1398,06 \pm 26,04$ мм³, бу 1-гурухига нисбатан 8,62% га 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 1,98% га камроқни ташкил қилади.

Тажриба ҳайвонлар нефронларининг буйрак таначаларини умумий майдони ўртача 2585,49 мкм² дан 2687,16 мкм² гача, ўртача $2649,32 \pm 18,24$ мм², экспериментнинг 1-гурухига нисбатан 7,88% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,27% га кам, томирлар коптокчасининг майдони 2232,43 мкм² дан 2337,17 мкм² гача, ўртача $2282,91 \pm 27,08$ мкм², бу тажрибанинг 1-гурухига нисбатан 7,31% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,09% га кам, шунингдек капсула бўшлиғи майдони 338,74 мм² дан 441,58 мм² гача, ўртача $389,48 \pm 26,05$ мм², бу эса тажрибанинг 1-гурухидан 13,96% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 1,78% га камлиги кўрилди.

Сут беи саратон касаллигига чалинган тажриба гуруҳининг каламушлар буйракларини микроскопик текширишда томирлар коптокчаси капиллярларида қоннинг патологик тўлақонлиги аломатлари борлиги аниқланди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ буйрак таначаларининг ўлчамлари тажриба ҳайвонларнинг 1,2-гурухига нисбатан капсула бўшлиғи ва қон томир коптокчаси кичрайганлиги сабабли ҳажми кичрайган, бу унинг филтрация жараёнларининг пасайганлигини кўрсатади (18-расм).



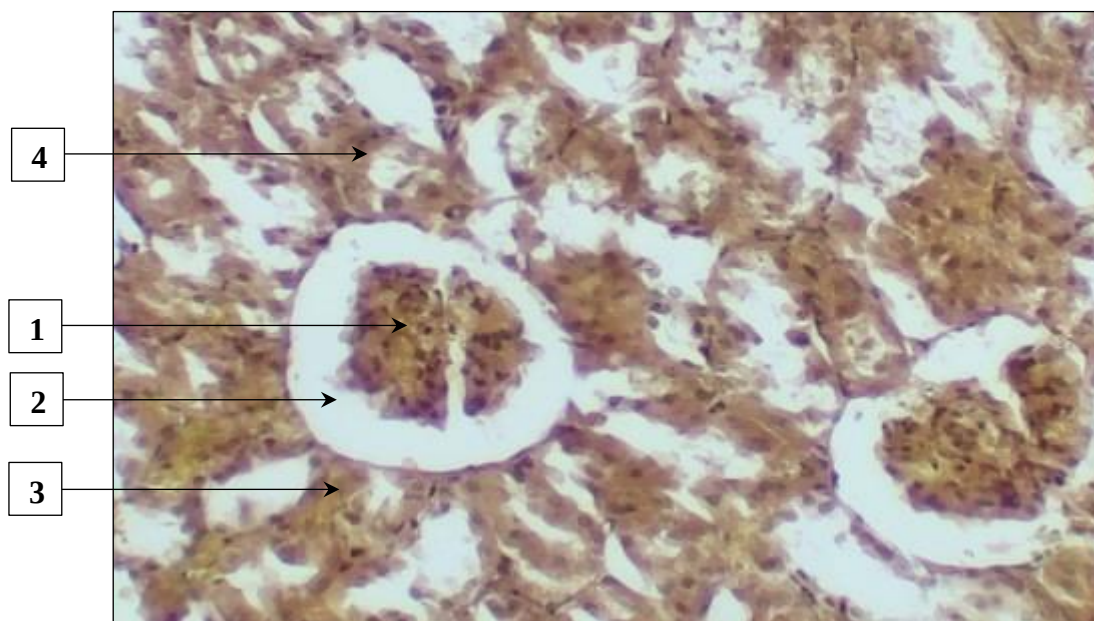
18-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,4 мг/кг дозада цисплатин дори воситалари қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Гематоксин-эозин билан бўялган. ОК 10 х ОБ 40. 1-коптокча, 2-капсуланнинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар

Бу буйрак нефрони коптокчаси ва қон томир коптокча капсуласи майдонларининг юзасининг пасайиши ҳисобидан буйрак таначалари майдонининг камайишини кўрсатди, шунингдек бунда проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар диаметри ўлчамлари ҳам псайди.

Кимётерапия буйраклар тузилишига энг аниқ ўзгаришлар келиб чиқишига сабаб бўлди. Бунда кимётерапия таъсиридан кейин каламушларнинг буйраклари микроскопик текширилганда нефронларнинг тузилишида бир қатор ўзига хос хусусиятлар аниқланди (19-расм).

Баъзи буйрак таначаларида, шикастланган қон томир коптокчалари аниқланди, бу эса филтрант таркибида, яъни нефрон капсуласи бўшлиғида эритроцитлар мавжудлигидан далолат беради. Тажрибагуруҳи сут беи саратон касаллигига чалинган ва кимётерапия қабул қилган 6 ойлик каламушларнинг буйракларидаги пўстлоқ қавати нефронлари буйрак таначаларининг кўпи тажриба калламушларининг назорат гуруҳига нисбатан олганда, капсула бўшлигининг кичрайиши туфайли майдалашган кўринади.

Шунингдек, шу билан бир қаторда кимётерапия таъсирида нефронларнинг проксимал ва дистал эгри-бугри каналчаларида ҳам ўзгаришлар кузатилди.



19-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,4 мг/кг дозада цисплатин дори воситаси қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Ван-Гизон усулида бўялган. ОК10 Х ОБ160. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар.

Экспериментал гуруҳнинг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушлар кимётерапия қабул қилганида организмидаги бир неча параметрлари, тажрибанинг 1-гуруҳининг қийматларидаги сезиларли фарқлар сақланиб қолган бўлса, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларидан ҳажмлари жихатидан биров фарқ билан ўзгаришларга учради.

Тажриба гуруҳининг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушларида кимётерапиядан сўнг, проксимал эгри-бугри каналчаларининг диаметри 29,15 мкмдан 32,28 мкмгача кичрайиб ўзгаргани аниқланди, бунда ўртача $31,02 \pm 0,3$ мкмгача, бу экспериментнинг 1-гуруҳига қараганда 8,98% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 1,72% га камроқ, проксимал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 12,35 мкмдан 14,02 мкмгача, ўртача $13,07 \pm 2,06$ мкм, бу тажрибанинг 1-гуруҳи билан таққослаганда 17,09% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,51% га кам ўлчамни ташкил этади.

Ўтказилган гистоморфометрик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳнинг сут бези саратон касаллигига чалинган

каламушларига кимётерапиядан сўнг, дистал эгри-бугри каналча диаметри 24,57 мкмдан 25,68 мкмгача, ўртача $25,14 \pm 1,07$ мкмни ташкил қилади, бу тажрибанинг 1-гурухидан 11,06% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан эса 2,11% га кичик, дистал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 12,54 мкмдан 13,61 мкмгача, ўртача $12,09 \pm 0,1$ мкм, экспериментнинг 1-гурухига нисбатан 18,94% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 1,83% га кам эканлиги аниқланди.

Тажриба гурухнинг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушларида кимётерапия таъсирида дистал эгри-бугри каналчаларнинг диаметри ва уларнинг бўшлиғи диаметри тажрибанинг 1,2-гурухларига қараганда камроқ бўлганлиги кўрилди. Гистологик жиҳатдан дистал эгри-бугри каналчаларда яққол ўзгаришлар аниқланди, бу эса морфометрик кўрсаткичлар билан тасдиқланди.

Максимал ўзгаришлар кимёвий дори воситалари таъсирида нефронларнинг тузилишида ниҳоятда сезиларли ўзгаришлар кузатилди ва барча ўрганилган параметрларда назорат гурухи ҳайвонларнинг статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари сақланиб қолди.

Қоннинг биокимёвий текшируви пайтида қонда мочевина миқдори 8,1-9,7 ммол/л, креатинин миқдори эса 108-117 мкмол/л ни ташкил қилиб, ушбу кўрсаткичларни бироз кўпайганлиги аниқланди. Бунда мочевина кўрсаткичлари тажрибанинг 1-гурухидан 11,59% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонларидан эса 1,03% га ошганлиги намоён бўлди. Креатинин миқдори эса тажрибанинг 1-гурухидан 16,04% га ва 2-гурух тажриба ҳайвонларидан эса 2,27% га ошганлиги намоён бўлди. Бундай кўрсаткичларни кўпинча овқат таркиби билан боғлашади. Аммо бизнинг тажрибамиз давомида тажриба ҳайвонлари кунлик овқатланиш рационали ўзгартирилмаган эди.

Мочевина организмдаги оксилларнинг охириги маҳсулотлари бўлиб, асосан буйраклардаги патологик ўзгаришлардан дарак беради. Бундан ташқари айнан ўсма касалликларида кимётерапия натижасида ҳужайралар

шикастланиши ва ўлими юз беради. Бу эса тўқималарнинг парчаланишига ва кейинчалик қонда мочевинани ошишига сабаб бўлади.

Креатинин моддаси парчаланган мохсулотлардан ҳосил бўладиган қолдиқ маҳсулот бўлиб, у буйракларда филтрланади ва сийдик билан чиқарилади. Деярли барча креатинин буйраклар томонидан чиқарилади, шунинг учун унинг қондаги концентрацияси буйрак функциясининг ажойиб кўрсаткичи дейишимиз мумкин. У асосан коптокчаларда филтрация туфайли ҳосил бўлади. Қондаги креатинин даражаси коптокчалардаги филтрация жараёни ҳақида хабар беради десак адашмаймиз. Юқоридаги фикрларимизни жамлаб, тажриба хайвонларимиз сут беzi саратон касаллигида буйраклар нефронлари коптокчаларида филтрация жараёнларини сустлашган деб айта оламиз.

Сут беzi саратон касаллиги кимётерапиясида 0,2 мг/кг дозада паклитаксел ва 0,4 мг/кг дозада цисплатин воситаларини биргаликда қабул қилган каламушлар буйраги ва нефрон тузилмаларининг қиёсий морфологияси, ҳамда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлар хусусиятлари.

Экспериментал тадқиқотлар ва клиник кузатишлар бир вақтнинг ўзида бир нечта кимётерапия дори воситаларни қўллашнинг мақсадга мувофиқлигини тасдиқлади. Турли хил локализациядаги хавфли ўсмалар учун энг машҳур самарали комбинацияларга паклитаксел ва цисплатинни бирга қўллаш киради. Ушбу комбинацияларнинг ҳар бири ўзига хос даражадаги фаолликни кўрсатди.

Сўнгги йилларда кимётерапияда етакчи ўринни эгаллай бошлаган, ўзига хос таъсирга ва кенг спектрли ўсмага қарши фаолликка эга бўлган дори воситаларининг клиник амалиётга жадал кириб келиши кузатилаяпти. Бугунги кунга келиб, уни монокимётерапия сифатида ҳам, деярли барча ёмон сифатли ўсма касалликлари учун бошқа дорилар билан биргаликда қўллаш бўйича катта тажриба тўпланган. Айнан сут беzi саратонини даволашда паклитакселнинг юқори фаоллиги аниқланган. Қувуқ саратони, простата беzi саратони, мойклар саратони, бачадон бўйни ва эндометриум саратони учун

паклитакселнинг бошқа дорилар билан биргаликда самарадорлигини кўрсатадиган тадқиқотлар мавжуд. Ушбу касалликларда паклитаксел ва цисплатинни ўз ичига олган комбинациянинг самарадорлиги ҳақида фақат алоҳида ҳисоботлар мавжуд эмас.

Кимётерапия дори воситаларини ножўя таъсири комбинация натижасида дори воситаларнинг токсиклиги даражасини ошириши кузатилади. Шунинг учун кимётерапия пайтида асоратларнинг олдини олиш ва даволаш етакчи ўринни эгаллайди.

Бизнинг маълумотларга кўра, 6 ойлик каламушларда сут бези саратон касаллигини моделлаштириб, паклитаксел ва цисплатин дори воситалари биргалигида кимётерапия қўллаганимизда қуйидаги маълумотлар олинди:

Визуал баҳолашда сут бези саратон касаллигига чалинган каламушлар гуруҳи ва экспериментнинг 1,2,3-гуруҳи каламушлари буйраклари орасида фарқлар аниқламади, аммо буйракларнинг органометрик параметрлари барча даврларда назорат гуруҳи қийматларидан сезиларли даражада кам эди.

Сут бези саратон касаллигига чалинган комбинацияланган кимётерапияни қабул қилган каламушларнинг тана вазни 211,19 грдан 225,17 гр гача, ўртача $205,26 \pm 3,19$ гр гача, бу тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда 8,06% га, 2-гуруҳига нисбатан 4,27% га ва 3-гуруҳидан 2,12 % га вазнда кам эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, сут бези саратон касаллигига чалинган ва кимётерапия дори воситаларини биргаликда қабул қилган каламушлар организмига таъсирини уларни экспериментнинг назорат гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирганда буйракларнинг чизиқли ўлчамлари билан бирга миқдорий ўлчамлари ҳам ва тажрибанинг 2,3-гуруҳ каламушлари ўлчамларидан ҳам бир мунча пасайиши кузатилди. Шу билан бирга, буйракларнинг нисбий массасининг пасайиши сақланиб қолиши аниқланди.

Сут бези саратон касаллигига чалинган кимётерапияни комбинация шаклида қабул қилган каламушларда буйракларнинг мутлоқ оғирлиги 1114,61 мг дан 1233,07 мг гача, ўртача $1172,16 \pm 17,04$ мг гача, тажрибанинг 1-

гуруҳидан 11,49 % га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 3,14% га ва 3-гуруҳидан 2,63 % га кам, ўнг буйракнинг узунлиги 12,37 мм дан 13,71 мм гача, ўртача $13,04 \pm 0,62$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳидан 7,89% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 3,24% га ва 3-гуруҳидан 3,07 % га кам, кенглиги ўртача 6,09 мм дан 7,58 мм гача, ўртача $6,83 \pm 0,12$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 9,36% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 3,02% га ва 3-гуруҳидан 2,48 % га кам, қалинлиги 5,78 мм дан 6,71 мм гача, ўртача $6,23 \pm 0,19$ мм, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 6,28% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 3,87% га ва тажрибанинг 3-гуруҳидан 2,73 % га камроқни ташкил қилди.

Шу билан бирга, кузатув даврида ўнг буйрак ҳажми 1035,28 мм³ дан 1316,42 мм³ гача, ўртача $1175,17 \pm 27,14$ мм³, бу 1-гуруҳига нисбатан 10,08% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 2,93% га ва 3-гуруҳи тажриба ҳайвонлари параметрларидан 2,36% га камроқни ташкил қилади. (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

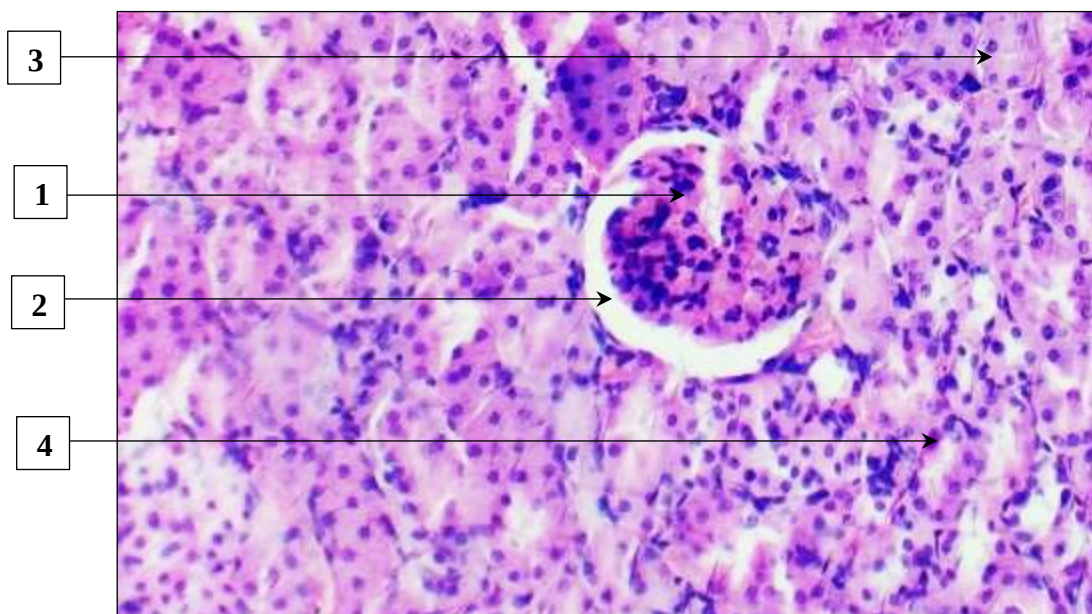
Сут беи саратонида 0,2 мг/кг дозада паклитаксел ва цисплатин дори воситаларини қабул қилган тажриба ҳайвонларида буйракнинг абсолют оғирлиги, узунлиги, кенглиги, қалинлиги ва ҳажмининг ўзгариши

ёши кўрсаткичлари	0,2 мг/кг дозада паклитаксел қабул қилган тажриба ҳайвонлари	0,4 мг/кг дозада цисплатин қабул қилган тажриба ҳайвонлари	Белгиланган дозада паклитаксел ва цисплатин қабул қилган тажриба ҳайвонлари
Мутлоқ оғирлиги, мг	1469,43±23,12*	1359,24 ± 14,09*	1172,16 ± 17,04*
узунлиги, мм	16,48±0,76*	14,18 ± 0,32*	13,04 ± 0,62*
кенглиги, мм	8,79±0,17*	7,94 ± 0,29*	6,83 ± 0,12*
қалинлиги, мм	8,12±0,64*	8,06±0,66*	6,23±0,19*
Буйрак ҳажми, мм ³	1176,25±21,16*	1398,06 ± 26,04*	1175,17 ± 27,14*

Изоҳ: Назорат гуруҳига нисбатан * ($p \leq 0,05$)

Интракортикал нефронларнинг буйрак таначаларини гистоморфометрик ўрганиш шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳнинг сут беги саратон касаллигига чалинган каламушлар кимётерапияни биргаликда қўллаганимиздан сўнг буйрак таначасининг умумий майдони ўртача ҳисобда $2226,42 \text{ мкм}^2$ дан $2409,05 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $2314,08 \pm 37,16 \text{ мм}^2$, экспериментнинг 1-гуруҳига нисбатан 9,93% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 4,24% га ва тажрибанинг 3-гуруҳидан 3,27% га кам, томирлар коптокчасининг майдони $1845,82 \text{ мкм}^2$ дан $2041,03 \text{ мкм}^2$ гача, ўртача $1947,73 \pm 19,02 \text{ мкм}^2$, бу тажрибанинг 1-гуруҳига нисбатан 9,34% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 4,56% га ва тажрибанинг 3-гуруҳи ўлчамларидан 3,1% га кам, шунингдек капсула бўшлиғи майдони $338,74 \text{ мм}^2$ дан $441,58 \text{ мм}^2$ гача, ўртача $301,08 \pm 1,29 \text{ мм}^2$, бу эса тажрибанинг 1-гуруҳидан 15,21% га, 2-гуруҳ тажриба ҳайвонлари ўлчамидан 3,82% га ва тажрибанинг 3-гуруҳидан 2,26 % га камлиги кўрилди.

Сут беги саратон касаллигига чалинган ва кимётерапия комбинацияси қўлланилган тажриба гуруҳининг каламушлар буйракларини микроскопик текширишда томирлар коптокчаси капиллярларида қоннинг патологик тўлақонлиги аломатлари борлиги аниқланди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ буйрак таначаларининг ўлчамлари тажриба ҳайвонларнинг 1,2,3-гуруҳига нисбатан капсула бўшлиғи ва қон томир коптокчаси кичрайганлиги сабабли ҳажми кичрайган, бу унинг фильтрация жараёнларининг пасайганлигини кўрсатади (20-расм).



20-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,2 мг/кг дозада паклитаксел ва 0,4 мг/кг дозада цисплатин дори воситалари қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Гематоксилин-эозин билан бўялган. ОК 10 X ОБ 160. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар.

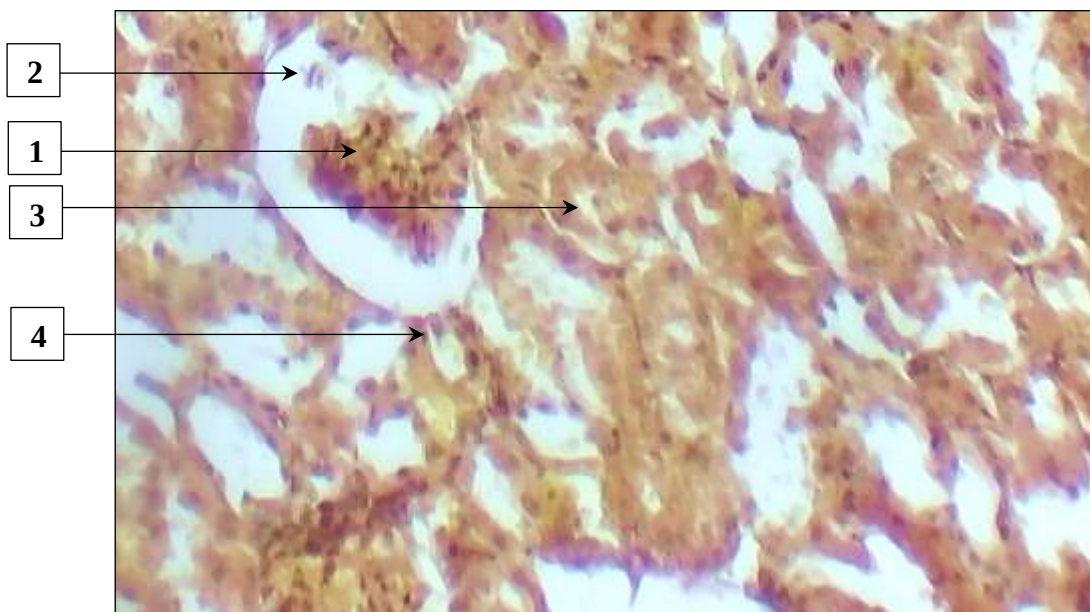
Бу буйрак коптокчаси ва қон томир коптокча капсуласи майдонларининг камайиши ҳисобидан буйрак таначалари майдонининг камайишини кўрсатади, шунингдек бунда проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар диаметри ўлчамлари ҳам кичраяди.

Комбинацион кимётерапия буйраклар тузилишига энг аниқ ўзгаришлар келиб чиқишига сабаб бўлди. Бунда кимётерапия таъсиридан кейин каламушларнинг буйраклари микроскопик текширилганда нефронларнинг тузилишида бир қатор ўзига хос хусусиятлар аниқланди (21-расм).

Бунда нефронларнинг буйрак таначалари ўз тузилишини сақлаб қолди, аммо сақланиб қолган нефрон таначалари орасида шикастланган буйрак таначалар тез-тез аниқланиб туради. Баъзан эса буйрак таначаларида шикастланган қон томир коптокчалари аниқланди, бу эса фильтрант таркибида, яъни нефрон капсуласи бўшлиғида эритроцитлар мавжудлигидан далолат беради. Эксперимент гуруҳи сут беши саратон касаллигига чалинган ва кимётерапия қабул қилган каламушларнинг буйракларидаги пўстлоқ қавати нефронлари буйрак таначаларининг кўпчилиги тажриба ҳайвонларининг

назорат гуруҳига нисбатан олганда, капсула бўшлигининг кичрайиши туфайли кичрайган кўринади.

Шунингдек, шу билан бир каторда кимётерапия таъсирида нефронларнинг проксимал ва дистал эгри-бугри каналчаларида ҳам ўзгаришлар кузатилди.



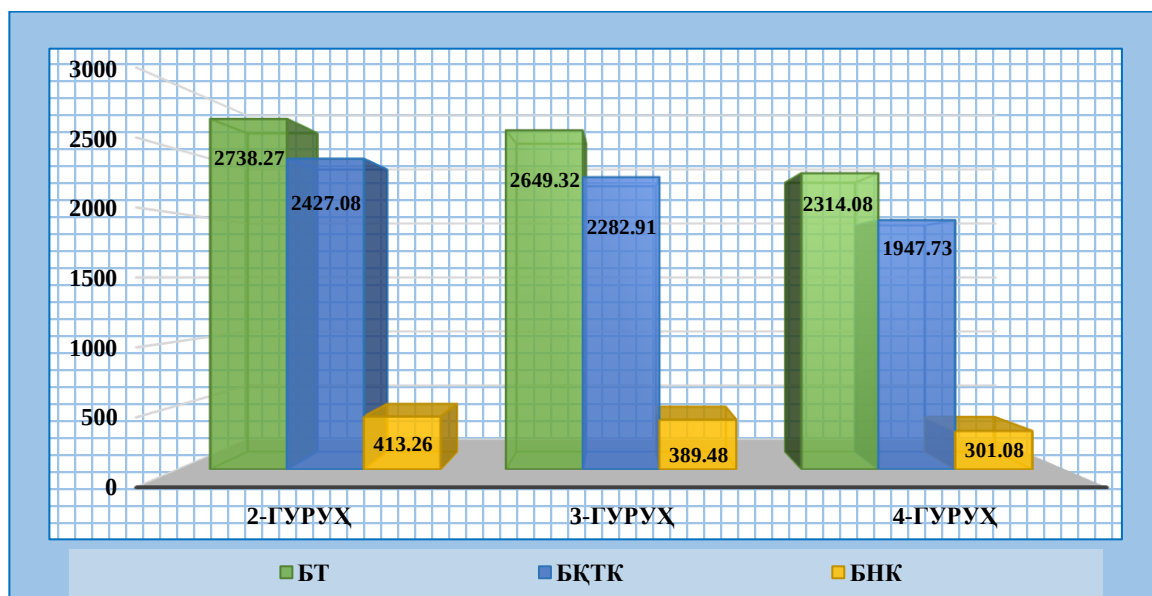
21-расм. Тажриба гуруҳларининг 0,4 мг/кг дозада цисплатин дори воситаси қабул қилган каламушлар буйрагининг кортикал моддаси. Ван-Гизон усулида бўялган. ОК10 Х ОБ160. 1-коптокча, 2-капсуланинг бўшлиғи, 3-проксимал эгри-бугри каналчалар, 4-дистал эгри-бугри каналчалар.

Экспериментал гуруҳнинг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушлар комбинацион кимётерапия қабул қилганида организмдаги бир неча параметрлари, тажрибанинг 1-гуруҳининг қийматларидаги сезиларли фарқлар сақланиб қолган бўлса, 2,3-гуруҳ тажриба ҳайвонларидан параметрлари жихатидан бироз фарқ билан ўзгаришларга учради.

Гистоморфометрик тадқиқотда, шунингдек тажриба гуруҳининг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушларида комбинацион кимётерепиядан сўнг проксимал эгри-бугри каналчаларининг диаметри 23,16 мкмдан 27,31 мкмгача кичрайиб ўзгаргани аниқланди, бунда ўртача $25,19 \pm 0,8$ мкмгача, бу экспериментнинг 1-гуруҳига қараганда 12,24% га, 2-гуруҳ тажриба

хайвонлари ўлчамидан 4,09% га ва тажрибанинг 3-гурухидан 3,68 % га камроқ, проксимал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 10,12 мкмдан 12,03 мкмгача, ўртача $11,06 \pm 1,04$ мкм, бу тажрибанинг 1-гурухи билан таққослаганда 18,13% га, 2-гурух тажриба хайвонлари ўлчамидан 3,48% га ва тажрибанинг 3-гурухидан 2,42 % га кам ўлчамни ташкил этади.

Ўтказилган гистоморфометрик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, экспериментал гурухнинг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушларига комбинацион кимётерапиядан сўнг, дистал эгри-бугри каналча диаметри 20,06 мкмдан 24,13 мкмгача, ўртача $22,08 \pm 0,74$ мкмни ташкил қилади, бу тажрибанинг 1-гурухидан 12,64% га, 2-гурух тажриба хайвонлари ўлчамидан эса 4,09% га ва тажрибанинг 3-гурухидан 3,37 % га кичик, дистал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри 12,54 мкмдан 13,61 мкмгача, ўртача $10,16 \pm 1,08$ мкм, экспериментнинг 1-гурухига нисбатан 13,05% га ва 2-гурух тажриба хайвонлари ўлчамидан 3,47% га ва тажрибанинг 3-гурухи тажриба хайвонларидан 2,53 % га кам эканлиги аниқланди (22-жадвалга қаранг).



22-расм. Тажриба гурухи хайвонлари буйраги таначаси (БТ), нефрон коптокчаси (БҚТК) ва капсуласи (БНК) ўлчамларини таққослаш (мм²).

Гистологик текширув шуни кўрсатдики, экспериментал гурухнинг сут бези саратон касаллигига чалинган каламушларида комбинацион кимётерапия таъсирида дистал эгри-бугри каналчаларнинг диаметри ва уларнинг бўшлиғи

диаметри тажрибанинг 1,2,3-гуруҳларига нисботан кичикроқ бўлганлиги кўрилди. Гистологик жиҳатдан дистал эгри-бугри каналчаларда яққол ўзгаришлар аниқланди, бу эса морфометрик кўрсаткичлар билан тасдиқланди.

Максимал ўзгаришлар комбинацион кимёвий дори воситалари таъсирида нефронларнинг тузилишида ниҳоятда сезиларли ўзгаришлар кузатилди ва барча ўрганилган параметрларда назорат гуруҳи ҳайвонларнинг статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари сақланиб қолди.

Шундай қилиб, ўтказилган макроскопик, гистологик, морфометрик ва микроскопик тадқиқотлар натижасида тажриба гуруҳининг комбинацион кимётерапия таъсирида бўлган каламушларнинг буйрагида морфологик ўзгаришлар аниқланди.

Қоннинг биокимёвий текшируви пайтида қонда мочевина миқдори 9,9-12,8 ммол/л, креатинин миқдори эса 120-143 мкмол/л ни ташкил қилиб, ушбу кўрсаткичларни жада жадаллик билан кўтарилганлиги аниқланди. Бунда мочевина кўрсаткичлари тажрибанинг 1-гуруҳидан 11,59% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларидан эса 1,03% га ошганлиги намоён бўлди. Креатинин миқдори эса тажрибанинг 1-гуруҳидан 16,04% га ва 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларидан эса 2,27% га ошганлиги намоён бўлди. Бундай кўрсаткичларни кўпинча овқат таркиби билан боғлашади. Аммо бизнинг тажрибамиз давомида тажриба ҳайвонлари кунлик овқатланиш рациони ўзгартирилмаган эди.

Мочевина организмдаги оксилларнинг охириги маҳсулотлари бўлиб, асосан буйраклардаги патологик ўзгаришлардан дарак беради. Бундан ташқари айнан ўсма касалликларида кимётерапия натижасида ҳужайралар шикастланиши ва ўлими юз беради. Бу эса тўқималарнинг парчаланишига ва кейинчалик қонда мочевинани ошишига сабаб бўлади.

Креатинин моддаси парчаланган маҳсулотлардан ҳосил бўладиган қолдиқ маҳсулот бўлиб, у буйракларда филтрланади ва сийдик билан чиқарилади. Деярли барча креатинин буйраклар томонидан чиқарилади, шунинг учун унинг қондаги концентрацияси буйрак функциясининг ажойиб кўрсаткичи дейишимиз мумкин. У асосан коптокчаларда филтрация туфайли

ҳосил бўлади. Қондаги креатинин даражаси коптокчалардаги фильтрация жараёни ҳақида хабар беради десак адашмаймиз. Юқоридаги фикрларимизни жамлаб, тажриба ҳайвонларимиз сут беzi саратон касаллигида буйраклар нефронлари коптокчаларида фильтрация жараёнларини сустлашган деб айта оламиз.

ХОТИМА

Бугунги кунда инсоннинг соғлиғи кўп жиҳатдан экологик вазиятни қандай шаклланганлигига боғлиқ бўлиб қолмоқда. Дунёнинг кўплаб минтақаларида атроф-муҳитдаги антропоген ифлосланишлар аҳоли саломатлигига зарар етказадиган даражада кўрқинчли тус олди [О.Н.Фастова. 2012].

Бизнинг дунёмиз турли хил канцерогенлар билан тўлиб тошган ва улар йиллар давомида ҳужайралар ичига, тўқималарга кириб бормоқда. Кўпчилик олимлар орасида танага катта зарар етказиши мумкин бўлган турли хилдаги канцерогенлар зарари ҳақидаги баҳслар давом этиб келмоқда. Бугунги кунда, дунёнинг исталган нуқтасида органик ва ноорганик ифлосланиш мавжуд. У ядровий, ҳарбий-саноат, тиббиёт технологияларидан фойдаланиш ва ҳаттоки кундалик ҳаётда бўладими бу аҳолини доимий онкоген касалланиш билан бирга яшаётганлигидан далолат беради [ASCO, 28 феврал 2023 йил].

Америка онкологлар касалликлари жамияти (ASCO) шу пайтгача организмга бевосита ҳужайра даражасида зарар етказадиган кучли канцерогенларнинг зарари тўғрисида доимий равишда потенциал хавф ва хавотирларнинг мавжудлигини айтиб келмоқда [BBC news, 4 феврал 2024 йил].

2016 йилда Америка Қўшма Штатларида кемирувчилар устида ўтказилган резонансли тадқиқот, канцероген моддалар таъсирига учраган каламушларнинг бир қисми яхши ва ёмон сифатли ҳосилалар ривожланганлиги тўғрисида оммавий ахборот воситаларида танқид қилинди. Халқаро онкологик тадқиқотлар агентлиги (ХОТА) ушбу ҳолатни "канцероген эҳтимоли " деб тавсифлайди (ЖССТнинг 1-июн 2011 йилдаги эълон қилинган

ҳисоботига биноан). Балки бундай тавсиф ушбу соҳада олиб борилган изланишлар етарли эмаслиги сабабли берилган бўлса керак ["Соғлиқни сақлаш ва мобил телефон / электромагнит хавфсизлик", Стожаров А.Н. 2019].

Халқаро онкологик тадқиқотлар агентлиги (ХОТА) Ўзбекистонда ташкил этилган халқаро конференцияда зарарли кимёвий моддалар таъсирини эътироф этиб ўтди [коммерсант.уз/ 2024 йил 16 июнь].

Соғлиқни сақлаш вазирлиги матбуот хизматининг маълумотларига кўра, 2019 йил август ҳолатига кўра, мамлакатимизда канцероген моддаларни миқдори ва тури кўпайиб бориши хавфи ортиб бормоқда [www.газета.уз/19 апрел 2024 йил].

Тадқиқотнинг ушбу босқичида биз саратон касаллиги кимётерапиясини қабул қилган оқ каламушлар буйрак ва унинг нефронларининг морфометрик параметрлари натижаларини тақдим этамиз.

Биз олган барча натижалар 6 ойлик каламушларда саратон касаллигини чақириш ва даволаш мақсадида кимётерапияни қўллаганда тажриба ҳайвонларининг морфометрик параметрларини ва биокимёвий кўрсаткичларини ўзгаришларини ўрганиш бўйича натижаларнинг тавсифини беришни мақсадга мувофиқ деб топдик.

Кимётерапия натижасида нафас олиш, репродуктив ривожланиш, овқат ҳазм қилиш, суяк, сийдик айирув, эндокрин ва иммун тизимларида морфологик ўзгаришлар келиб чиқиши исботланган [18. 146-153. б, 23. 194-197. б]. Аммо сут беши саратон касаллигида кимётерапиянинг буйрак морфологиясига таъсири масалалари етарлича ўрганилмаган [24. 41-44. б], шунинг учун кимётерапия вақтида буйраклардаги морфологик ўзгаришлар ҳақидаги маълумотлар кам [42. -248. б]. Вужудга келган ўзгаришларнинг олдини олиш ва уларни тиклаш жараёнлари имкониятлари ҳам ўрганилмаган.

Тажрибада виварий шароитида сақланган 6 ойлик 250 та оқ урғочи зотсиз каламушларда ўтказилди. Унда 6 ойлик каламушлар жалб қилинди. Тажриба олдидан барча каламушлар бир ҳафта давомида карантинда бўлди ва соматик ёки юқумли касалликларни ҳисобга олмагандан сўнг улар одатий виварий

режимига ўтказилди. Тажриба давомида меъёрий ва тажриба гуруҳларидаги ҳайвонларнинг ҳатти-ҳаракатлари ва физиологик ҳолати назорати қилиб борилди. Каламушлар 4 гуруҳга бўлинди ($n = 93$): I назорат гуруҳидаги ($n = 40$); 2-4 ($n = 53$) – гуруҳлар тажриба ҳайвонлари 6 ойликдан бошлаб сут беи саратон касаллигини чақириш учун тажриба гуруҳларда 7,12-диметилбензантрацен канцероген воситаси орқали каламушлар сут беи саратон касаллиги чақирилди. Бунда 68,9% натижага эришилди, яъни 53 та аёл каламушлар сут беида 7,12-диметилбензантрацен канцерогени сут беи соҳаси тери остига 0,1 мг дозада юбориш орқали 36 та каламуш сут беи саратон касаллиги келиб чиқди. Шундан сўнг сут беи саратон касаллигига чалинган 36 та зотсиз оқ урғочи каламушларни яна 3 та гуруҳга бўлдик. 2-гуруҳ ($n = 12$) тажрибада саратон касаллигига чалинган каламушларга 0,2 мг/кг дозада томир ичига паклитаксел дори воситаси ва 21 кун интрагастрал равишда ошқозон метал зонди орқали 0,7 мл ҳажмдаги дистилланган сув киритилиб турилди; 3-гуруҳ ($n = 12$) саратон касаллигига чалинган каламушларга 0,4 мг/кг дозада томир ичига цисплатин дори воситаси ва интрагастрал равишда ошқозон метал зонди орқали 21 кун давомида 0,7 мл ҳажмдаги дистилланган сув киритилиб турилди; 4-гуруҳ ($n = 12$) саратон касаллигига чалинган каламушларга 0,4 мг/кг дозадан томир ичига цисплатин ва 0,2 мг/кг дозада паклитаксел дори воситалари комбинацияси ва интрагастрал равишда ошқозон метал зонди орқали 21 кун давомида 0,7 мл ҳажмдаги дистилланган сув киритилиб турилди.

Бизнинг барча натижаларимиз сут беи саратонида кимётерапия таъсирини ҳисобга олган ҳолда тавсифланади, шу сабабли 6 ойлик +21 кун бўлган тажриба ҳайвонларини морфометрик ва биокимёвий параметрларни ўрганиш натижаларини тавсифлашни мақсадга мувофиқ деб билдик.

Бизнинг тажрибамизнинг биринчи босқичи назорат гуруҳидаги каламушларда буйракларнинг морфологик ўзгаришларининг асосий қонуниятларини ўрганишга бағишланди. Ҳозирги вақтда мавжуд

адабиётларда ушбу қонуниятларнинг қўпчилиги ёритилган [9. 82-83.6, 45, 65. 23-29.6. 98-106.6,].

Органлар даражасида назорат гуруҳидаги оқ каламушларни буйрақларнинг чизиқли ўлчамлари ва уларнинг ҳажмининг ошиши, шунингдек мутлақ вазнининг ошиши билан ажралиб турди. Янги туғилган тажриба ҳайвонларида ушбу кўрсаткичлар кузатиш вақтида интенсив равишда ошиб борди.

Назорат ҳайвонларида буйрақларнинг органометрик кўрсаткичларида динамик ўзгаришлар билан бир қаторда, кортикал нефронларнинг асосий тузилиш қисмларининг гистоморфометрия кўрсаткичларида ҳам ўзгаришлар юз берди.

Назорат гуруҳининг каламушларида асосан қон томир коптокчаси майдонининг ўсиши туфайли буйрак таначалари майдонининг катталашиши кузатилди.

Бунда назорат гуруҳининг янги туғилган ва жинсий етук тажриба ҳайвонларидаги проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар ва уларнинг бўшлиқлари диаметри ўлчамлари ошди.

Назорат ҳайвонларда буйрақлари кортикал моддаси таркибидаги динамик ўзгаришлар микроскопик даражада бир томонлама мувозанатли ўзгаришлар билан бирга келди.

Назорат гуруҳининг оқ каламушларидаги кортикал нефронлар таркибий қисмларининг бундай структуравий ўзгариш динамикаси адабиётда тасвирланганларга тўри келади, шунингдек уларнинг балоғатга етмаган ва жинсий етук ҳайвонлардаги юқори морфофункционал фаоллигини кўрсатади [99. 531-545.6].

Бизнинг тадқиқотимизнинг иккинчи босқичи сут бези саратонида кимётерапия таъсирига учраган оқ каламушларнинг буйрақлари морфологиясини ўрганишга бағишланган.

Сут бези саратон касаллигида кимётерапия таъсирига учраган экспериментал ҳайвонларнинг буйрақлари ҳажми ва оғирлигининг пасайиши

билан бирга келди, энг яхши маълумот берувчи кўрсаткичлар эса буйрак таначаларининг умумий майдони, қон томир коптокчасининг майдони, проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар ва уларнинг бўшлиқлари диаметри бўлди. Ўзгаришларнинг яққоллиги ва уларнинг қайта тикланиш даражаси тажриба ҳайвонларининг даво воситаси тури ва қўлланилиш усулига боғлиқ бўлди.

Сут беzi саратон касаллигида кимётерапия қўллаганимизда назорат гуруҳи тажриба ҳайвонларига нисбатан каламушларнинг тана вазнида энг кам пасайиш 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларида (5,94%), энг кўп пасайиш эса 4-гуруҳ каламушларида (8,06%) кузатилди.

Тажриба гуруҳларининг каламушлари сут беzi саратон касаллигида кимётерапия қўллаганимизда назорат гуруҳи тажриба ҳайвонларига нисбатан каламушлар буйрагининг мутлоқ вазни, узунлиги, кенглиги, қалинлиги ва ҳажми тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда энг кам пасайиш эса 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларида (13%, 5,75%, 7,45%, 5,04% ва 7,43%), энг кўп пасайиш эса 4-гуруҳ каламушларида (11,49%, 7,89%, 9,36%, 6,28% ва 10,08%) кузатилди.

Эксперимент гуруҳларининг каламушлари сут беzi саратон касаллигида кимётерапия қўллаганимизда назорат гуруҳи тажриба ҳайвонларига нисбатан каламушлар буйраги таначасининг умумий майдони, томирлар коптокчасининг майдони ва капсула бўшлиғи майдони ўлчамлари тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда энг кам пасайиш эса 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларида (7,02%, 5,68% ва 12,73%), энг кўп пасайиш эса 4-гуруҳ каламушларида (9,93%, 9,34% ва 15,21%) кузатилди.

Тажриба гуруҳларининг каламушлари сут беzi саратон касаллигида кимётерапия қўллаганимизда назорат гуруҳи тажриба ҳайвонларига нисбатан каламушлар буйраги нефрони проксимал эгри-бугри каналчаларининг диаметри ва дистал эгри-бугри каналчаларнинг диаметри тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда энг кам пасайиш эса 2-гуруҳ тажриба ҳайвонларида (8,28% ва 9,69%), проксимал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри ва дистал эгри-

бугри каналча бўшлиғи диаметри энг кам пасайиш эса 3-гуруҳ каламушларида (17,09% ва 12,09%), проксимал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри ва дистал эгри-бугри каналча бўшлиғи диаметри ўлчамларида энг кўп пасайиш эса 2-гуруҳ каламушларида (18,47% ва 13,29%), проксимал эгри-бугри каналчаларининг диаметри ва дистал эгри-бугри каналчаларнинг диаметри ўлчамларида энг кўп пасайиш эса 4-гуруҳ каламушларида (12,24% ва 12,64%) кузатилди.

Сут беги саратон касаллигида кимётерапия таъсирига учраган экспериментал ҳайвонларнинг буйраклари оғирлиги ва ҳажмининг пасайиши билан бирга келди, энг яхши маълумот берувчи кўрсаткичлар эса буйрак таначаларининг умумий майдони, қон томир коптокчасининг майдони, проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар ва уларнинг бўшлиқлари диаметри бўлди.

Шундай қилиб, эксперимент гуруҳларининг каламушлари кимётерепиядан сўнг, каламушлар буйрагининг мутлоқ вазни тажрибанинг 1-гуруҳига қараганда энг кўп пасайиши 4-гуруҳи каламушларида (1,89 мартага) кузатилди.

Комбинацион кимётерапия қўлланган каламушлар буйрагининг мутлоқ вазни экспериментнинг турли усулда кимётерапия қабул қилган гуруҳ билан таққослаганда асосий салбий ўзгаришлар рўй берди. Уларнинг кўрсаткичлари (10-гуруҳда 1,85 мартага ва 13-гуруҳда 1,8 мартага) сезиларли даражада ошди. Бошқа ёшдагиларда 1,2 мартага, бир хил ошиш кузатилди.

Тажриба гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак узунлигини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерепиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,92 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,95 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Экспримент гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак кенглигини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,90 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,93 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Тадқиқот гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак қалинлигини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,94 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,96 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Тажриба гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак ҳажмини назорат гуруҳи параметрлари таққослаганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,91 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,93 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Экспримент гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак таначасини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,91 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,93 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Тадқиқот гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак нефрон коптокчасини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,9 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,94 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Тажриба гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак нефрон капсуласини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,84 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,88 мартага тенг пасайиш кузатилди.

Тажриба гуруҳларидаги каламушларнинг буйрак нефрони проксимал эгри-бугри каналчаси ва унинг бўшлиғини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 3,4-гуруҳ каламушларида - 1,87 ва 1,82 марта, 2-гуруҳда эса 1,92 ва 1,81 мартага пасайиш кузатилди.

Тадқиқот гуруҳлардаги каламушларнинг буйрак нефрони дистал эгри-бугри каналчаси ва унинг бўшлиғини назорат гуруҳи параметрлари таққосланганда, кимётерапиядан кейин ўлчамларнинг энг кўп пасайиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,87 ва 1,88 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,93 ва 1,91 мартага пасайиш кузатилди.

Экспримент гуруҳлардаги каламушларнинг биокимёвий (мочевина ва креатинин) тахлиллари таққосланганда, кимётерапиядан кейин кўрсаткичларнинг энг кўп ошиши 4-гуруҳ каламушларида - 1,88 ва 1,81 марта, бошқа гуруҳларда эса 1,73 ва 1,69 мартага ошиш кузатилди.

Турли омилларнинг таъсири буйрак тузилишига, яъни нефронларнинг ҳажми ва тузилишининг ижобий ва салбий ўзгаришларига олиб келишини кўплаб тадқиқотлар исботлаган [Коненков В.И. 2011].

Кимётерапиядан кейинги тўқималарни шикастланишларининг эрта олдини олиш, организм чидамлилигини оширувчи воситалар ва патогенетик терапия ҳозирда асосий муаммолардан бўлиб қолмоқда [Легеза В.И. ва бошқ.2001, Васин М.В. 2006].

Маълумки, кимётерапияда патогенетик шикастланишларни эрта даволаш учун ушбу воситаларни ишлаб чиқиш давом этмоқда [Легеза В.И. ва бошқ.2008,Ландауер М.Р. 2006 йил, Сонг Ж.Й. 2003].

Биз нормада ва сут бези саратон касаллигига чалинган каламушлар гуруҳига кимётерапиядан кейин буйрак тузилмалари ҳолатини ўрганган тадқиқотларимизни ҳисобга олиб, сифатли фойдаланиш учун энг мақбул усулни тавсия қилдик. Бунда биз буйрак таначалари майдони, буйрак коптокчалари майдони, буйрак коптокча капсуласи бўшлиғи майдони, проксимал ва дистал эгри-бугри каналчалар диаметри ва уларнинг бўшлиқлари диаметри бўйича қиёсий кўрсаткичлар беришни мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик.

Бизнинг маълумотларимиз сут бези саратон касаллигига чалинган каламушлар гуруҳига кимётерапиядан кейин буйракларда инкор этиб бўлмайдиган салбий таъсирини кўрсатди, бу эса каламушларда буйрак

таркибий қисмларининг пасайиши билан намоён бўлди. Кимётерапия буйракнинг ушбу морфометрик параметрларининг ўсиш суръатларига салбий таъсир кўрсатди.

Юқорида айтиб ўтганимиздек, сут бези саратон касаллигига чалинган 6 ойлик каламушлар гуруҳиларига кимётерапиядан кейин буйракнинг функционал фаоллиги пасайганлигидан далолат беради.

Биз томондан сут бези саратони кимётерапиясида аниқланган буйрак ва буйрак тузилмалари морфометриясининг қонуниятлари тиббиётнинг замонавий босқичларида янги истиқболли йўналиш ҳисобланади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Аванесян Р.Г, Королев М.П., Федотов Е.Д. и др. Чрескожные миниинвазивные вмешательства при стриктурах билиодигестивных и билиобилиарных анастомозов // Анналы хирургической гепатологии, 2019. - Т.24-№1, -С.88-99.
2. Андреева С. Д. Возрастные изменения ультраструктурной организации нефронов свиньи / С. Д. Андреева // International journal of experimental education. – 2014. - №1. – С. 58-60.
3. Андросук О. В, Рикало Н.А. Біохімічні показники крові у статевонезрілих щурів при медикаментозному ураженні нирок протитуберкульозними препаратами // Вестник Винницкого национального медицинского университета. - 2014. - Вып. 18 № 2. - С. 457-461.
4. Архипцева М.И. К методике исследования внутриорганной архитектоники почки // Сб. работ Казахского республиканского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов. -Алма-Ата, 1961. -Вып.2. С. 275-278.
5. Атдуев В.А. Структура 90-дневных осложнений после резекции единственной почки при опухолях ее паренхимы // Г.И. Шейыхов, А.А. Данилов, М.Б. Дырдик, З.В. Амоев, Д.С. Ледяев, Ю.О. Любарская, П.И. Рыхтик, И.В. Шатохина, Медицинская книга, 2004. – С. 20-25.
6. Абусуева А.С., Билалова С.К., Даниялбекова З.М., Джанмурзаева А.М. Перекисное окисление липидов у больных различными формами бруцеллеза. // Экологическая медицина. - 2018. - № 1, С.50–53.
7. Балабай А. А. Влияние Бипролола и тиотриазолина на структурную организацию почки крыс со спонтанной артериальной гипертензией / А. Балабай, А.Г. Божко // В мире медицины и биологии. - 2010. - № 4. - С. 93-97.
8. Билибин Д.П. Особенности афферентных реакции при пониженном барометрическом давлении // Вестник РУДН, -2002, -№2, -С. 6-8.

9. Быков, А. В. З. Н. Бабушкина, И. П. Скорнякова. Разработка государственных стандартных образцов состава раствора глюкозы для метрологического обеспечения измерений в системе здравоохранения // Екатеринбург, -2018. - С.32-39
10. Бахронов Ж. Ж, Тешаев Ш.Ж. Морфометрическая характеристика частей нефрона почек крыс в норме и при воздействии антисептика – стимулятора дорогова фракции 2 на фоне хронической лучевой болезни // Проблемы биологии и медицины. -2020. -№2. -с.138-141
11. Беленичев И. Ф., Егоров А. А., Жеребятъев А. С., Тищенко С. В. Влияние соединений l-лизина на уровень содержания адениловых нуклеотидов в головном мозге крыс в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения // -БДМУ. Минск, - 2011. - Вып. 1. - С. 1474.
12. Бердиев Н.Б., Мухамедова С.Г. Некоторые данные морфометрических параметров дифференцировки нефронов в раннем постнатальном онтогенезе в условиях высокогорья // Изв. АН Тадж. ССР. Отд. биол. Наук, 1991, 3-4. -С. 62-66.
13. Беляева Н.И. К вопросу о возрастной морфологии почки человека в постнатальном периоде: Автореф. дисс. канд. мед." наук. Фрунзе, 1957. -22 с.
14. Бурых М.П. Артериальные и нервные зоны сегмента почек //Сосудистые и нервные связи в организме. Курск, 1970. - С. 48.
15. Белокуренок С.П. Коллатеральное кровообращение в функционально-анатомическом и клиническом освещении // Томск, -2021. - С. 73-74.
16. Болотина, Л.В. Бисфосфонаты – новые грани активности / Л.В. Болотина // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 49–51.
17. Большакова, С.А. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы / С.А. Большакова, Е.В.

Хмелевский, Н.Ю. Добровольская // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 15.

18. Бондаренко О.Б. Действие бионормализатора Д₅ на отдельные физиологические и биохимические показатели организма крысы // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія: біологія. - 2010. - Вип. 11 (№ 905). - С. 158-165.

19. Буеверов А.О. Адметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. –№3– С. 7–18.

20. Булатов А.В. Разработка государственных стандартных образцов массовой доли ароматических углеводородов в нефтепродуктах / А. В. Булатов, А. С. Роготнев, В. А. Роготнев // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. - 2006. - №10. - С. 1-13.

21. Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозировании развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии. //Экспер. и клин. Гастроэнтерология,- 2010. -№4. - С.78–85.

22. Брауде Г.М. Об интратенальных артериальных артериях почек собак // Тез. докл. 1-й конф. морфологов респ. Средней Азии и Казахстана. - Сталинабад, 1960. С. 174-175.

23. Бушма М.И., Легоньков Л.Ф., Зверинский И.В. и др. Ингибирование систем антиоксидантной защиты, митохондриального окисления и глюкуроконъюгации ксенобиотиков у крыс с холестазом и их регуляция. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –1999. – Т.127.– 100 №2.–С.194–197.

24. Быкова Л.П. Действие этанола и лимонгара в антенатальном периоде развития на перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной защиты в ткани мозга и печени патоматства крыс. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –1994.–Т. 117.–№ 1.– С.19 –27.

25. В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова Гистоморфометрические параметры дистальных извитых канальцев почек крыс различных возрастных групп на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. - 2016. - № 5 (2226). - Выпуск 33. - С. 99-103.
26. В. М. Васин, И.Б. Ушаков, В.Ю. Ковтун. Радиопротектор индралина при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // Вопросы онкологии. 2016, ТОМ 62, № 3 - С. 406-412.
27. Вихерт А.М., Серебровская Ю.А. Юкстагломерулярный аппарат и ренин-ангиотензинная системы (эндокринная функция почки) // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2014, №2. -С. 117-124.
28. Воронов, Л.Н. Рост почек у птенцов грачей и галок в постнатальном периоде // Вестник ТГУ. - 2014. т.19, вып. 1, - С. 182 – 188.
29. Власов В. Н. Влияние толуола на липидный обмен / В. Н Власов // Гигиенические проблемы оптимизации окружающей среды, и охрана здоровья населения. Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. - Самара. - 2006. - Вып. 17. -С. 128-131.
30. Влияние интоксикации толуолом на пространственное поведение и обучение крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза / Д. П. Мусеридзе, Ц. С. Цайшвили, И. К. Сванидзе и др. // Нейрофизиология. - 2010. - Т. 42, № 2. - С.140-146.
31. Влияние паров толуола на некоторые гистоморфометрические параметры интракортикальных нефронов почек крыс старческого возраста / В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2016. - №1. - С. 96-100.
32. Валишин Э.С. Морфологическое проявление активности подвижности сосудистой стенки кровеносного русла почки, двенадцатиперстной и толстой кишки. //Морфология, 2013, № 03. -С.30-31.

33. Волошина И. С. Морфометрические изменения семенников и эпидидимисов крыс после ингаляционного воздействия на организм толуола / И. С. Волошина // Человек и его здоровья. - 2017. - № 1. - С. 73-76.
34. Вольский М.Е. Влияние на организм человека длительного пребывания в высокогорье Киргизии // Тр. конф. по высокогорью и холодовой травме. - Ош, -2014. -С. 11- 22.
35. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Иммунные эффекты на воздействие малых доз у-облучения в эксперименте //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2011. — № 11. — С. 80-81
36. Гетманов Т.Н. Сравнительная ангиоархитектоника почек некоторых грызунов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. - 2019, т. 12, №2.-С. 185-188.
37. Геруш А. В. Патогенез нарушений функционально-биохимического состояния почек при развитии асептической лихорадки / А.В. Геруш, И.В. Геруш, А.Н. Горошко // Запорожский медицинский журнал. - 2010. - Вып. 12 № 5. - С. 164-166.
38. Глыбочко, П.В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований почечной паренхимы / П.В. Глыбочко, О.В. Масина, М.Л. Чехонацкая // Саратов. науч. - мед. журн. - 2008. - № 1. - С. 20-25.
39. Григорьева О.П. возрастные особенности факторов риска развития острого повреждения почек у пациентов с внебольничной пневмонией // Нефрология, -2019, пр№1. -С. 52-53.
40. Гуламова Ш.Х., Тошболтаева С.С. Оценка адаптационных возможностей человека по показателям биохимического состава крови // Биология и интегративная медицина, - 2023, №2 (61), -С. 67-75.
41. Дгебуадзе М.А. Сравнительный анализ возрастных морфологических изменений почек в эксперименте / М.А. Дгебуадзе, Р.Г. Хецуриани // Экспериментальная клиническая медицина, - 2014. - № 2 (63), - С. 41-45.

42. Добренский М.Н. Прогнозирование и алгоритмы комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.19 /Добренский Михаил Николаевич; [Место защиты: ФГУ "Российский научный центр рентгенорадиологии"]. - Москва, 2006. - 248 с.: 25 ил.

43. Довганюк Л.И. Токсичные микроэлементы и их роль в развитии нефропатий у детей // Неврология. – 2007, Т. 11. – №2, 31-38 с.

44. Джумакаева С.С, Сирота В.Б., Кабилдина Н.А., Сапар Б.А. Оценка токсичности химиотерапии с использованием арглабина у больных раком молочной железы // Евразийский онкологический журнал. Казань, - 2020, т.8, № 2, - С. 407.

45. Зенков, Н.К. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях [Текст] / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // Успехи современной биологии. – 2005. – № 4 (118). – С. 7-12.

46. Зенков, Н.К. Окислительный стресс [Текст] / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». – 2001. – 343 с.

47. Исмаилова Л.И. Изменение кровеносных сосудов при компенсаторной и регенерационной гипертрофии почки крыс: Автореф. дисс. канд. биол. наук. Душанбе, 1965. - 16 с.

48. Иванов А.Е. Компьютерная микроморфометрия аллотрансплантированных почек человека / А.Е. Иванов, В.Т. Василенко, И.А. Белая, А.В. Цырлин // Арх. патологии. - 1991.- Т. 53, № 2.- С. 42-46.

49. Квятковский Е. А. Ультрасонография, и доплерография в диагностике заболеваний почек. / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская. - Днепропетровск: Новая идеология, 2005. 317-318 с.

50. Круцяк В.Н. Преобразование структурной организации нефрона в пренатальном периоде онтогенеза кролика / В.Н. Круцяк, В.И. Проняев, Ф.Д. Марчук, И.П. Вербинец // Тр. Крымского мед. института. -1989.- 125.-С. 196-198.

51. Круцяк В.Н. Формообразующая функция мезенхимы в развитии нефрона и его сосудов / В.Н. Круцяк, В.И. Проняев, Г.И. Кокощук и др. // Морфология (Киев). - 1990.- № 12,- С. 94-98.
52. Кривенцов М.А. Количественные изменения периферической крови крыс после облучения // «Зб. НаукПраць V Всеукраїнської наук. -практ. Конф. Молодих уче-них і студентів». 3-4 березня. 2014. М. Житомир. С. 343-346.
53. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита [Текст] / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 1. – № 2. – С. 2-7.
54. Курзин Л.М. К вопросу о возрастных изменениях некоторых микрометрических показателей почек человека // Морфология. - 2008.- Т. 133, № 2.- С. 73.
55. Кусевич М.Н. Диагностика и лечение пострadiационномастэктоmического синдрома: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.19 /Кусевич Марина Николаевна; [Место защиты: Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена]. - Москва, 2007. - 24 с.
56. Кузьменко Ю.Ю. Морфометрические изменения почечного тельца в динамике развития экспериментального гипотиреоза / Ю. Ю. Кузьменко // Украинская морфологический альманах. - 2009. - Т. 7, № 4. - С. 76-79.
57. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: «Морион», 2001. – 210 с.
58. Лебедев А.Ф., Швец О.М., Евглевская Е.П., Евглевский А.А. Научно-практические аспекты разработки новых иммуно-метаболических препаратов на основе янтарной кислоты, их клиническая и производственная эффективность: монография / - Курск: Изд-во КГСХА, — 2010, -с. 81-84
59. Ли И.И. Морфологическое исследование почек при различных формах сепсиса с применением метода алгоритмизации / И.И. Ли, Э.Н. Шумкова // Морфология. - 2008.- Т. 133, № 2.- С. 77.

60. Лузин В. И. Органометрические параметры почек крыс на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / В. И. Лузин, О. Н. Фастова // Український морфологічний альманах. -2014. - Том 12, № 3. -С. 8590.
61. Майданюк А. А. Влияние бытовой химии и вредных веществ на организм человека / А. Майданюк // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. - 2011. - № 1. - С. 166-167.
62. Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, 2018. - 51 с.
63. Машковский В.Г. Некоторые особенности функциональной деятельности кровообращения при острой горной болезни // Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии. Душанбе, 1978. -С. 163-164.
64. Миррахимов М.М. Об адаптивной способности физиологических систем организма к формированию адаптации в норме и при патологии // Высокогорная адаптация и дезадаптация. Фрунзе, 1984. - С. 3-20.
65. Медведев Ф.В. Комбинированное лечение локализованных и местнораспространенных форм рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии: дисс-я ... канд. медицинских наук: 14.01.13 /Медведев Федор Викторович; [Место защиты: ГУ "Медицинский радиологический научный центр РАМН"]. - Обнинск, 2010. - 107 с.: 8 ил.
66. Михальчук Е.Ч. Структурно-цитохимические свойства почек крысят-самцов при воздействии инкорпорированных радионуклидов / Е.Ч. Михальчук, Я.Р. Мацюк, Л.А. Можейко // Морфология. - 2006.- Т. 129, № 4.- С. 84-85.
67. Мещишен И. Ф. Морфологические особенности почек крыс на фоне экспериментального токсического гепатита при сочетанной действия настойки эхинацеи пурпурной и мелатонина в условиях искусственного равноденствия / И. Ф. Мещишен, И. В. Мацьопа, И. С. Давыденко // В мире медицины и биологии. - 2008. - № 4. - С. 50-54.

68. Мешишен І. Ф. Морфологічні особливості нирок щурів на фоні експериментального токсичного гепатиту при поєднаній дії настоянки ехінацеї пурпурової та мелатоніну за умов штучного рівнодення / І. Ф. Мешишен, І. В. Мацьопа, І. С. Давиденко // Світ медицини та біології. – 2008. - № 4. – С. 50-54.
69. Мінцер О.П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: [у 10 кн.] – К.: Вища школа, 2003. Кн. 5: Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – 2003. –350 с.
70. Миронов А. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: методическое руководство / А. А. Миронов, Я. Ю. Комиссарчик, В. А. Миронов. – СПб: Наука, 1994. – 400 с.
71. Мирюсупова Г.Ф. Клинические характеристики HeR2-позитивного рака молочной железы / Г.Ф. Мирюсупова, Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.4. – С. 587 – 592.
72. Немятих О. Д. Комплексне дослідження антиоксидантних властивостей дитячого желез ехінацеєю / О. Д. Немятих // Вісник фармації. – 2010.– № 4 (64). – С. 78–82.
73. Наточин Ю.В. Цитохимические особенности клеток различных отделов нефрона позвоночных//Арх. Анатомии, гистологии и эмбриологии. - Л. - №5. - 1965. - С. 34-36.
74. Одинцова С.В. Роль регионарной химиотерапии в комбинированном лечении пациенток с вторично-отечным раком молочной железы: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.12, 14.01.13 / Одинцова Светлана Валентиновна; [Место защиты: Рос. науч. центр радиологии и хирург. технологий Федер. агентства по высокотехнологичной мед. помощи]. - Санкт-Петербург, 2017. - 27 с.
75. Ойвин И.В. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патология, физиология и экспериментальная терапия, 1960, №4. -С. 76-85.

76. Павленко И.А. Амплификация гена HER2/neu как механизм возникновения клональной гетерогенности при раке молочной железы / И.А. 98 Павленко, Л.Е. Завалишина, П.Е. Повилайтите // Архив патологии. – 2019. – Т.6. – С. 49 – 55.
77. Павленко, Н.Н. Метастатическое поражение костной системы / Н.Н. Павленко, Г.В. Коршунов // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 47–49.
78. Портной, Л.М. Некоторые вопросы уточненной диагностики объемных образований почек / Л.М. Портной, А.В. Араблинский, В.В. Дутов [и др.] // Пленум всероссийского общества урологов: Тез. докл. - Кемерово, 1995. - С. 144-145.
79. Пытель А.Я. Особенности почечного кровотока в нормальных и патологических условиях // Избранные главы нефрологии и урологии. — Л., 1968.-С. 38-43.
80. Проняев В.И. Формирование канальцевого и сосудистого компонентов противоточной системы почки кролика // Арх. анат., гистол. и эмбриол. - 1981.- Т.80, № 1.- С. 53-56.
81. Гатауллин, И.Г. Индивидуальное прогнозирование костного метастазирования у больных раком молочной железы / И.П. Патауллин, С.В. Петров, Я.Ф. Шамсутдинова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 36- 37.
82. Проняев В.И. Формирование канальцевого и сосудистого компонентов противоточной системы почки кролика // Арх. анат., гистол. и эмбриол. - 1981.- Т.80, № 1.- С. 53-56.
83. Петрова, А.Д. Оценка эффективности лекарственного лечения метастазов в костях у больных раком молочной железы, автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.12 / Петрова Александра Дмитриевна. – М., 2014. – 31 с.
84. Поляков, П.Ю. Совместное применение лучевой терапии и бонифоса при лечении костных остеолитических метастазов рака молочной

железы / П.Ю. Поляков, Н.А. Ларионова // Альманах клинической медицины. – 1999. – № 2. – С. 160–166.

85. Пономарёва И.А., Фомичёва Л.П. К вопросу о внешнем строении почечных вен // Сб. науч. трудов Рязанского мединститута, 1962. — С. 101-104.

86. Поттер Э. Нормальное и патологическое развитие почки / Э. Поттер, В. Осатанонд. - В кн.: Почки.- М.: Медицина, 1972,- С. 5-19.

87. Рахманин Ю. А. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины / Ю. А. Рахманин, Р. И. Михайлова // Гигиена и санитария. - 2014. - Т. 93, N 5. - С. 5-10.

88. Ребезов М. Б., Чупракова А. М., Зинина О. В., Максимюк Н. Н., Абуова А. Б. Оценка методов исследования ксенобиотиков. МОНОГРАФИЯ // Международный журнал экспериментального образования. – Уралск, — 2015. - № 8-2. - С. 249-250.

89. Ромашкина Е. А. Субмикроскопическая организация канальцев нефрона почек крыс при экспериментальном атеросклерозе и в условиях его генной коррекции / Е. А. Ромашкина // Медицинские новости. - 2015. - №6. - С. 67-69.

90. Рыкова Ю. А. Влияние эпихлоргидрина и толуола на организм / Ю. А. Рыкова // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 109-111.

91. Рыхликова Г.Г. Влияние экспериментальной гипокинезии на почечные тельца суперфициальной зоны в возрастном аспекте / Г.Г. Рыхликова, В.С. Рублев // Морфология. - 1993.- Т. 105, № 9-10.- С. 143.

92. Савченкова Л. В. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) / Л. В. Савченкова, Д. А. Филатов, И. П. Белоусова // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 3. – С. 212-217.

93. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д. Б. Никитюк. – М.: Джангар, 2000. – 184 с.

94. Соколов В.В. Особенности архитектоники интраорганных артериальных сосудов почек в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях /В.В. Соколов, О.А. Каплунова // Морфология. - 2005.-Т.127, № 2.- С. 55-58.

95. Складнов Ю.И. Морфофункциональная характеристика почек у матери, плода и потомства при воздействии вибрации промышленной частоты во время беременности / Ю.М. Складнов, Г.В. Правоторов, О.И. Балужева, Г.М. Вакулин // Морфология. - 2005.-Т.128, №4.-С.29-32.

96. Селье Т. Неспецифическая резистентность // Патологическая физиол. и экспериментальная терапия, 1961, т.5, №3. С. 3-14.

97. Сорокин Н.И. Материалы по развитию постоянных почек на ранних стадиях у эмбриона человека // Тезисы докладов на 39-й научной сессии Астраханского медицинского института. - Астрахань, 1959.- С.36-37.

98. Стожаров А. Н. Медицинская экология: Учеб. пособие для вузов. - Минск: Высшая школа, - 2007. С. 102-104.

99. Тельцов Л.Р., Романова Т.А., Добрынина И.Б. Закономерности индивидуального развития человека и животных// Морфология. - 2008. - №2. - С.132-133.

100. Тешаев Ш.Ж. Анатомия тонкой кишки крысят в онтогенезе и при отравлении цимбушем. // Патология. Ташкент. - 1998. - № 1. - С. 23-25.

101. Фастова О. Н. Влияние тиатриазолина на органомерические показатели почек неполовозрелых крыс на фоне ингаляционного воздействия толуола / О. Н. Фастова, В. И. Лузин // Збірник матеріалів VII міжнародного конгресу з інтегративної антропології. Вінниця, 17-18 жовтня 2013 р. - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2013. - С. 158-159.

102. Фастова О. Н. Гистоморфометрические параметры почечных телец крыс различных возрастных групп на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / О. Н. Фастова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2014. - Т. 9, № 2. - С. 67 - 72.

103. Фастова О. Н. Гистоморфометрические параметры проксимальных извитых канальцев почек крыс различных возрастных групп на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / О. Н. Фастова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. - 2014. - Випуск 6 (126). - С. 50-57.

104. Фастова О. Н. Оценка силы влияния паров толуола на структурные компоненты интракорткальных нефронов у половозрелых белых крыс / О. Н. Фастова // Пироговские чтения: сборник науч. работ по материалам I Республ. студ. науч. конф. «Пироговские чтения» (25 дек., 2015 г., г. Луганск) / ответ. за вып. С.В. - С. 162 - 172.

105. Фомина Е.А. Сравнительная возрастная динамика массы и прирост массы крыс под длительным воздействием антиоксидантных препаратов - тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной / К.А. Фомина, М. В. Ющак, Р.В. Говда // Вестник научных исследований. - 2012. - № 2 (67). - С. 99-102.

106. Фомин, Н.Ф. Атлас «Топографическая анатомия распилов через замороженное тело человека» вершина научных достижений Н. И. Пирогова / Н.151 Ф. Фомин // Вопр. реконструктивной и пластической хирургии. - 2009. - № 2. - С.38-43.

107. Шатова Ю.С. Роль оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы / Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Е.С. Босенко, С.М. Бакулина и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т.1. – С. 29 – 34.

108. Шарипов Ф.Х., Белкина Р.А. Патоморфологические изменения в почках крыс под влиянием общего рентгеновского облучения // Мат. 2-ой науч. конф. молодых учёных Таджикистана. Душанбе, 1972. - С. 28-30.

109. Швалев, В.Н. Актуальные проблемы морфологии и природы нервного аппарата почек / В.Н. Швалев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1965. - Т.49. - Вып. 7. - С. 54-64.

110. Шутов Е. Ю. Гистологическое строение диафиза половозрелых белых крыс после 60-ти дневной ингаляционной затравки толуолом / Е. Ю. Шутов // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 138-140.
111. Этинген Л.Е., Машков В.С., Ходжаев А.Н. Сосудистое русло лёгких белых крыс в процессе адаптации их к различным условиям высоты // Физиология и патология адаптации к природным факторам среды. -Фрунзе, 1977. -С. 160-161.
112. Юркштене В. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.)/ В. Юркштене, А. Кондротас, К. Янкаускене // Вісник Полтавського державного сільськогосподарського інституту. – 2002. – № 1. – С. 54-57.
113. Янковский, О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты) [Текст] / О.Ю. Янковский // СПб: «Игра». – 2000. – 294 с.
114. Ярилин В. Н. Влияние пептидов эпифиза на гуморальную регуляцию крыс/ В.Н. Ярилин// Сборник экспериментальной медицины. - 2007. - № 61. - С. 177-189.
115. Яценко М. Ю. Экологический маркетинг / М. Ю. Яценко // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. - 2011. - № 1. - С. 405.
116. Abubakar M. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer / M. Abubakar, J. Figueroa, H. Ali, F. Blows et al. // Mod Pathol. – 2019. – Apr 11.
117. Altundag K. Adjuvant chemotherapy might show benefit in luminal B breast cancer patients with isolated locoregional recurrence / K. Altundag // J BUON. – 2019. – Vol. 24 (1). – P. 405 – 406.
118. Álvarez-Fernández R. Explanatory chapter: PCR primer design / R. ÁlvarezFernández // Methods Enzymol. – 2013. – Vol. 529. – P. 1 – 21.

119. Alzubi M. Separation of breast cancer and organ microenvironment transcriptomes in metastases / M. Alzubi, T. Turner, A. Olex, S. Sohal et al. // *Breast Cancer Res.* – 2019. – Vol. 21 (1) – P. 36.
120. Amir E. Endpoint selection in HER2-positive early breast cancer / E. Amir // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20 (3) – P. 315 – 316.
121. Anastasiadi Z. Breast cancer in young women: an overview / Z. Ignatiadi, G. Lianos, E. Ignatiadou, H. Harissis et al. // *Updates Surg.* – 2017. – Vol.69 (3). – P.313 – 317.
122. Angus, L. ESR1 mutations: Moving towards guiding treatment decisionmaking in metastatic breast cancer patients / L. Angus, N. Beije, A. Jager, J. Martens et al. // *Cancer Treat Rev.* – 2017. – Vol. 52. – P. 33 – 40.
123. Apak, R. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method [Текст] / R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek, S. E. Karademir // *Journal Agriculture Food Chemistry.* – 2004. - V. 52. – P. 7970-7981.
124. Arena V. ER-/PR+/HER2-breast cancer type shows the highest proliferative activity among all other combined phenotypes and is more common in young 99 patients: Experience with 6643 breast cancer cases / V. Arena, I. Pennacchia, F. Vecchio, A. Carbone // *Breast J.* – 2019. – 23 (3). – P. 381 – 385.
125. Ayoub N. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches / N. Ayoub, K. Al-Shami, R.Yaghan // *Breast Cancer (Dove Med Press).* – 2019. – Vol.11. – P. 53 – 69.
126. Basic information about toluene in drinking water. - Режим доступа: <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/toluene.cfm>
127. Basse F. Effect of benzyl alcohol on phospholipid transverse mobility in human erythrocyte membrane / F. Basse, J. Sainte-Marie, L. Maurin, A. Bienvenüe // *Eur. J. Biochem.* – 1992. – Vol. 205. – P. 155-162.
128. Bone mass toxicity associated with inhalation exposure to toluene / A. A.Atay, E. Kismet, T. Turkbay et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2005. – V. 105, № (1-3). – P. 197-203.

129. Bachman J. Reverse-transcription PCR (RT-PCR) / J. Baachman // Methods Enzymol. – 2013. – Vol. 530. – P. 67 –74.
130. Barroso-Sousa R. Personalized chemotherapy in triple-negative breast cancer: are we ready for prime time? / R. Barroso-Sousa, G. Shapiro, S. Tolaney // Stem Cell Investig – 2019. – Vol. 6. – P. 42019.
131. Barroso-Sousa R. The immune profile of small Her2-positive breast cancers: a secondary analysis from the APT trial / R Barroso-Souse, W. Barry, H. Guo, D. Dillon et al. // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30 (4). – P. 575 – 581.
132. Beltjens F. Her2-positivity rates in breast cancer: no variation over time when clinicopathological features and testing are stable / F. Beltjens, A. Bertaut, S. Pigeonnat, C. Loustalot et al. // Eur J Cancer Care. – 2017. – Vol.26 (2). – e12404.
133. Bitencourt A. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? / A. Bitencourt, N. Pereira, L. França, C. Silva // Br J Radiol. – 2015. – Vol. 88 (1055). – P. 20150458. 100
134. Bivin W. GRB7 Expression and Correlation With Her2 Amplification in Invasive Breast Carcinoma / W. Bivin, O. Yergiyev, M. Bunker, J. Silverman et al. // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2017. – Vol. 25 (8). – P. 553 – 558.
135. Bondet, V. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity Using the DPPH Free Radical Method [Текст] / V. Bondet, W. Brand-Williams, C. Berset // LWT - Food Science and Technology. – 1997. - V. 30. – P. 609-615.
136. Boyages J. Radiation therapy and early breast cancer: current controversies / J. Boyages // Med J. – 2017. – Vol. 207 (5). – P. 216 – 222.
137. Cai K. Ndr1 promotes adipocyte differentiation and sustains their function /K. Cai, R. El-Merahbi, M. Loeffler, A. Mayer et al. // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 7191.
138. Caldarella A. Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups / A. Caldarella, C. Buzzoni, E. Crocetti, S. Bianchi et al. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2013. – Vol. 139 (4). – P. 617 – 623.
41. Cao S-S. Recent perspectives of breast cancer prognosis and predictive factors / S-S. Cao, C. Lu // Oncol Lett. – 2016. – Vol.12 (5). – P. 3674 – 3678.

139. Carioli G. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe / G. Carioli, M. Malvezzi, T. Rodriguez, P. Bertuccio et al. // *Breast*. – 2017. – Vol.36. – P. 89 – 95.
140. Cejalvo J. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer / J. Cejalvo, T. Pascual, A. FernándezMartínez, F. Brasó-Maristany et al. // *Cancer Treat Rev*. – 2018. – Vol. 67. – P. 63 – 70.
141. Cianfrocca M. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer / M. Cianfrocca, L. Goldshtein // *The Oncologist* // 2004. – Vol.9. – P. 606 – 616.
142. Cianciolo D. E. Aging in the Canine Kidney / D. E. Cianciolo, S. L. Benali, and L. Aresu // *Veterinary Pathology*. – 2016. – Vol. 53. – P. 299 - 308.
143. Clayton G. D. Patty's industrial hygiene and toxicology / G.D. Clayton, F.E. Clayton // *Toxicology*. - 1982. – Vol. 2. – C. 3944.
144. Coates A. Panel Members. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 / A. Coates, E. Winer, A. Goldhirsch, R. Gelber et al. // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26. – P.1533 – 1546.
145. Colas C. "Decoding hereditary breast cancer" benefits and questions from multigene panel testing / C. Colas, L. Golmard, A. de Pauw, S. Caputo et al. // *Breast*. – 2019. – Vol. 45. – P. 29 – 35.
146. Connell C. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers / C. Connell, G. Doherty // *ESMO Open*. – 2017. – Vol. 2 (5). – P. 000279.
147. Folin, O. On tyrosine and tryptophane determinations in proteins [Текст] / O. Folin, V. Ciocalteu // *Journal Biological Chemistry*. – 1927. - V. 73. – P. 627.
148. Hirata B. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior / B. Hirata, J. Oda, R. Losi Guembarovski, C. Ariza et al. // *Dis. Markers*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 513158.

149. Ozyurt, D. Determination of total antioxidant capacity by a new spectrophotometric method based on Ce(IV) reducing capacity measurement [Текст] / D. Ozyurt, B. Demirata, R. Apak // Talanta. – 2007. - V. 71. – P. 1155-1165.
150. Gavrilov V. A. Chemical composition of dentin of the lower incisor and structure of renal proximal convoluted tubules in rats after 60-day intake of toluene vapors / V. A. Gavrilov, V. I. Luzin, O. N. Fastova // Osteoporosis International. – 2016. - Volume 27, Supplement 1. – P. P475.
151. Grahammer F. mTOR controls kidney epithelia in health and disease / F. Grahammer, N. Wanner, and T. B. Huber // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – Vol. 29. – P. I9-I18.
152. Pellegrini, N. Screening of dietary carotenoids and carotenoid-rich fruit extracts for antioxidant activities applying 2,2'-azinobis(3-ethylenebenzothiazoline-6-sulfonic acid radical cation decolorization assay [Текст] / N. Pellegrini, R. Re, M. Yang, C. Rice-Evans // Methods in Enzymology. – 1998. - V. 299. – P. 379-389.
153. Sanchez-Moreno, C. A Procedure to Measure the Antiradical Efficiency of Polyphenols [Текст] / C. Sanchez-Moreno, J.A. Larrauri, F.Saura-Calixto // Journal of the Science of Food and Agriculture. – 1998. - V. 76. – P. 270-276.
154. Stevanato, R. Enzymatic method for the determination of total phenolic content in tea and wine [Текст] / R. Stevanato, S.Fabris, F.Momo // Journal Agriculture Food Chemistry. – 2004. - V. 52. – P. 6287-6293.
155. Stish B.J., Pafundi D.H., Hieken T.J., et al. Feasibility and full-course dosimetry of an intraoperatively placed multichannel brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. //Brachytherapy. – 2016. – V.15 (6). – P.796-803.
156. Tann A.W., Hatch S.S., Joyner M.M. Accelerated partial breast irradiation: Past, present, and future. //World J Clin Oncol. – 2016. – V.10. – N.7 (5). – P.370-379.

157. Thomas A., Rhoads A., Pinkerton E. et al. Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015. //JNCI Cancer Spectr. 2019 Jun 7; 3 (3):pkz040. Doi : 10.1093/jncics/pkz040.
158. Vaidya J.S., Baldassarre G., Massarut S. Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes. //International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2009; 74(3):p. 976.
159. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast 102 cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT—a randomised trial. //The Lancet. 2014; 383:603–613.
160. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P., et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. //The Lancet Oncology. 2013; 14(13): 269–1277.
161. Wenz F., Welzel G., Keller A., et al. Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer. //Breast. 2008; 17(6):617–622.
162. Whelan T.J., Kim D-H., Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. //Seminars in Radiation Oncology. 2008; 18(4):257–264.
163. Woolf D.K., Williams N.R., Bakshi R., et al. Biological dosimetry for breast cancer radiotherapy: a comparison of external beam and intraoperative radiotherapy. //Springerplus. – 2014. – V.30. – N.3. – P.329
164. Justel A. A. A multivariate Kolmogorov-Smirnov test of goodness of fit /
165. A. A. Justel, D. Pena, R. Zamar // Statistics and probability letters. – 1997. – Vol. 35 (3). – P. 251-259.
166. Kaissling B. Structural analysis of the rabbit kidney / B. Kaissling, W. Kriz //Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. – 1979. – Vol. 56. – P. 1-123.

167. Lagerholm B. Hypersensitivity phenylcarbinol preservative in vitamin B12 for injection / B. Lagerholm, A. Lodin, H. Gentile // *Allergy*. – 1958. – Vol. 12, №. 4-5. – P. 295-298.
168. Male hormonal profile to workers exposed to toluene in a packaging plant industrial in Mexico city / G. M. F. Miranda, M. P. P. R. Paz-Roman, G. A. M. AguilarMadrid et al. // *Occup. Environ. Med.* – 2013. – Vol. 70. – P. A31-A32.
169. Mattia C. J. Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs / C. J. Mattia, S. F. Ali, S. C. Bondi // *Molecular and chemical neuropathology*. – 2009. – V. 18, № 3. – P. 313–328.
170. Menon P. A. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit. Incidence, symptomatology, and mortality / P.A. Menon // *American journal of perinatology*. – 1984. – Vol. 1, №. 4. – P. 288-292.
171. Metabotropic glutamate receptor 5 modulates behavioral and hypothermic responses to toluene in rats / M.H. Chan, C.C. Lee, B.F. Lin et al. // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2012. – Vol. 103(2). – P. 418-424.
172. Neghab M. Early Liver and Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to Sub-Threshold Limit Value Levels of Benzene, Toluene, and Xylenes in Unleaded Petrol / M. Neghab, K. Hosseinzadeh, J. Hassanzadeh // *Saf. Health Work.* – 2015. – Vol. 6 (4). – P. 312-316.
173. Nephron Deficiency and Predisposition to Renal Injury in a Novel OneKidney Genetic Model / X. Wang, A.C. Johnson, J.M. Williams, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26: - P. 1634 - 1646.
174. Nomura T. MR images in a patient with chronic toluene poisoning / T. Nomura, H. Yaguchi, Y. Mito // *Intern Med.* – 2016. – Vol. 55(7). – P. 851-852.
175. Olesen E. T. B. Is There a Role for PGE2 in Urinary Concentration? / E. T. B. Olesen and R. A. Fenton // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 169 - 178.
176. O'Neil J.P. Preparation and structural characterization of monoaminemonoamide bis (thiol) oxo complexes of technetium (V) and rhenium

(V) / J.P. O'Neil, S.R. Wilson, J.A. Katzenellenbogen // Inorganic Chemistry. – 1994. – Vol. 33, №. 2. – P. 319-323.

177. Oxidative stress effects of thinner inhalation / M. Martinez-Alfaro, Y. Alkaraz-Contreraz, A. Carabez-Trejo et al. // Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2011. – Vol. 15 (3). – P. 87-92.

178. Parnham M. J. Benefit_risk assessment of the squeezed sap of the purple coneflower (*Echinacea purpurea*) for long term oral immunostimulation / M. J. Parnham // Phytomedicine. – 1996. – Vol.3. – P. 95–102.

179. Perigo J. F. Evolution of occupational exposure to environmental levels of aromatic hydrocarbons in service stations / J. F. Perigo, C. Prado // Ann. Occup. Hyg. – 2005. – Vol. 49. – P. 233–240.

180. Production of biomass and useful compounds from adventitious roots of high-value added medicinal plants using bioreactor / M. A. Baque, S. H. Moh, E. J. Lee, et al. // Biotechnol. Adv. – 2012. – Vol. 30(6). – P. 1255-1267.

181. Screening for coronary heart disease: recommendation statement / B.R. Chairman, M. Neghab, K. Hosseinzadeh et al. // Annals of internal Medicine. – 2004. – Vol. 140, №. 7. – P. 569.

182. Selective cytokine-inducing effects of low dose *Echinacea* / N. A. Kapai, N. Y. Anisimova, M. V. Kiselevskii et al. // Bull Exp Biol Med. – 2011. – V. 150, № 6. – P. 711-730.

183. Shmunes E. Allergic dermatitis to benzyl alcohol in an injectable solution / E. Shmunes // Archives of dermatology. – 1984. – Vol. 120, №. 9. – P. 1200.

184. The aromatic volatile organic compounds toluene, benzene and styrene induce COX-2 and prostaglandins in human lung epithelial cells via oxidative stress and p38 MAPK activation / I. Mögel, S. Baumann, A. Böhme et al. // Toxicology. – 2011. – Vol. 289 (1). – P. 28-37.

185. The bioanalysis of the major *Echinacea purpurea* constituents dodeca2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoic acid isobutylamides in human plasma using LC-

MS/MS / A. K. Goey, H. Rosing, I. Meijerman, [et al.] // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2012. – Vol. 902. – P. 151-156.

186. The effect of standardized Echinacea purpurea extract on rat cytochrome P450 expression level / P. M. Mrozikiewicz, A. Bogacz, M. Karasiewicz, [et. al.] // Phytomedicine. – 2010. – Vol. 17(10). – P. 830-833.

187. The Gasping Syndrome and Benzyl Alcohol Poisoning / J. Gershanik, B Boecler, H. Ensley, et al. // N Engl J Med. – 1982. – Vol. 307. – P. 1384-1388.

188. The increase in bilayer fluidity of rat liver plasma membranes achieved by the local anesthetic benzyl alcohol affects the activity of intrinsic membrane enzymes / M. Gordon, R.D. Sauerheber, J.A. Esgate, et al. // J. Biol. Chem. - 1980. – Vol. 255. – P. 4519-4527.

189. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a rat model of abuse / M. Martinez-Alfaro, A. Carabez-Trejo, M.A. Gfllegos-Corona et al. // Journal of Applied Toxicology. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 226-32.

190. Toluene inhalation exposure for 13 weeks causes persistent changes in electroretinograms of Long-Evans rats / W.K. Boyes, M. Bercegeay, L. Degn, et al. // Neurotoxicology. – 2016. - Vol. 53. – P. 257-270.

191. Toluene inhalation induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation as the peroxidative degeneration in rat organs / I. Tokunaga, T. Gotohda, A. Ishigami et al. // Legal Medicine. – 2003. – Vol. 5 (1). – P. 34-41.

192. Tonelli M. Chronic kidney disease and the aging population / M. Tonelli and M. Riella // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27. – P. 287 - 290.

193. Tracy M. E. Assessment of the abused inhalant toluene on intracranial selfstimulation in a dynamic exposure model of inhalant delivery / M. E. Tracy, J. Younkin, and K. L. Shelton // FASEB J. – 2012. – Vol. 26. – P. 660-672.

194. Tsai Y. L. Cytotoxic effects of Echinacea purpurea flower extracts and cichoric acid on human colon cancer cells through induction of apoptosis / Y. L. Tsai, C. C. Chiu, J. Yi-Fu Chen // J. Ethnopharmacol. – 2012. – Vol. 143(3). – P. 914-919.

195. Tsai Y. L. Echinacea purpurea flower extracts and cichoric acid inhibit growth of HCT-116 cells through downregulation of hTERT mRNA expression, telomerase activity and induces G1 cell cycle arrest, K. C. Chan, C. C. Chiun // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 979-987.
196. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study / E. I. Chazov, A. A. Dodrov, E.T. Petrova et al.] // *American journal of therapeutics.* – 2005. – Vol. 12, №. 1. – P. 35-42.
197. Tubuloglomerular and connecting tubuloglomerular feedback during inhibition of various Na transporters in the nephron / H. Wang, M. A. D'Ambrosio, Y. Ren, [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – P. F1026 - F1031.
198. Up-regulation of neurotrophin-related gene expression in mouse hippocampus following low-level toluene exposure / T. T. Win-Shwe, S. Tsukahara, S. Yamamoto, [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2010. – Vol. 31(1). – P. 85-93.
199. Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene / P. Lovreglio, A. Barbieri, M. Carrieri, [et al.] // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2010. – Vol. 83 (3). – P. 341-356.
200. van der Lubbe N. Effects of angiotensin II on kinase-mediated sodium and potassium transport in the distal nephron / N. van der Lubbe, R. Zietse, and E.J. Hoorn // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22 (1). – P. 120-126.
201. Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct / M. L. A. Kortenoeven, N. B. Pedersen, L. L. Rosenbaek, and R. A. Fenton // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – P. F280 - F299.
202. Wall S. M. Cortical distal nephron Cl⁻ transport in volume homeostasis and blood pressure regulation // S. M. Wall and A. M. Weinstein // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. F427 - F438.

203. Weinstein A. M. A mathematical model of the rat nephron: glucose transport / A. M. Weinstein // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – P. F1098 - F1118.

204. Wen D. Physiological role of NBCe2 in the regulation of electrolyte transport in the distal nephron / D. Wen and S. C. Sansom // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – P. F489 - F491.