

**САМАРҚАНД ВЕТЕРИНАРИЯ МЕДИЦИНАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.30.08.2018.V.12.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ОЧИЛОВ КОМИЛ РАХИМОВИЧ**

**ЗАҲАРЛИ ХИМИКАТЛАР ВА ОҒИР МЕТАЛЛ ТУЗЛАРИНИНГ  
ҲУЖАЙРА МОРФОЛОГИЯСИ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИГА  
ТАЪСИРИ**

**16.00.02 – Ҳайвонлар патологияси, онколог-визаморфологияси. Ветеринария  
акушерлиги ва ҳайвонлар репродукцияси**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

**Очилов Комил Рахимович**

Захарли химикатлар ва оғир металл тузларининг хужайра морфологияси  
 функционал ҳолатига таъсири.....3

**Очилов Комил Рахимович**

Действие пестицидов и солей тяжелых металлов на морфофункциональное  
 состояние клеточных структур.....25

**Ochilov Komil Rakhimovich**

Effect of pesticides and heavy metal salts on the morphological state of cellular  
 structures .....49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 53

САМАРҚАНД ВЕТЕРИНАРИЯ МЕДИЦИНАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.30.08.2018.V.12.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОЧИЛОВ КОМИЛ РАХИМОВИЧ

ЗАҲАРЛИ ХИМИКАТЛАР ВА ОҒИР МЕТАЛЛ ТУЗЛАРИНИНГ  
ХУЖАЙРА МОРФОЛОГИЯСИ ФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТИГА  
ТАЪСИРИ

16.00.02 – Ҳайвонлар патологияси, онкологияси ва морфологияси. Ветеринария  
акушерлиги ва ҳайвонлар репродукцияси

БИОЛОГИЯ ФАҶЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ



К

Самарқанд - 2019  
resurs markazi  
Inv. № - 14225/2.

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.DSc.B88 рақам билан руйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация афтореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.samvmi.uz](http://www.samvmi.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Илясов Азиз Саидмуродович биология фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Дилмуродов Насриддин Бабакулович ветеринария фанлари доктори, профессор Ғажамурадов Зайнитдин Турабович биология фанлари доктори, профессор Орипов Фирдавс Суратович тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етақчи ташкилот:	Ветеринария илмий - тадқиқот институти

Диссертация химояси Самарқанд ветеринария медицинаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.V.12.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил « 12 » сентябр соат 10:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140103, Самарқанд шаҳри, Мирзо Улугбек кучаси, 77 уй. Тел./факс: (99866) 234-33-20; факс: (99866) 234-07-86; e-mail: [samvmi@edu.uz](mailto:samvmi@edu.uz)).

Диссертация билан Самарқанд ветеринария медицинаси институти ахборот ресурс марказида танишшиш мумкин (№135 рақам билан руйхатга олинган ). (Манзил: 140103, Самарқанд, Мирзо Улугбек кучаси, 77. Тел: (99866) 234-33-20; факс: (99866) 234-07-86).

Диссертация автореферати 2019 йил « 26 » ок куни тарқатилди.  
(2019 йил « 24 » ок даги 2 рақамли реестр баённомаси).



[Signature]  
Қ.Н.Порбоев  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш раиси вет.ф.д., профессор

[Signature]  
С.Б.Эшбурнев  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш илмий котиби вет.ф.д.

[Signature]  
Х.С.Салимов  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш қўшидаги илмий семинар  
раиси вет.ф.д., профессор

## КИРИШ (фан доктори(DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунёда аҳолининг экологик саломатлигини муҳофаза қилиш долзарб масалалардан бири ҳисобланади. Атроф-муҳитни заҳарловчи моддаларнинг аксарият қисмини пестицидлар ташкил этади, шу билан бирга уларсиз кишлоқ хўжалигининг истиқболли ривожланишини тасаввур қилиб бўлмайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кура, дунёда йилига пестицидлардан 500 мингдан 2 миллионгача одамлар заҳарланса, уларнинг 40 минг нафарга яқини ўлим билан тугаши қайд этилган<sup>1</sup>. Табiiй муҳитда 7 дан 8,6 млн. гача кимёвий моддалар мавжуд бўлиб, уларнинг заҳираси ҳар йили 250 мингга яқин янги бирикмалар билан тўлиб бормоқда. Россия Федерациясининг турли ҳудудларида тупроқнинг sanoат токсидантлари – оғир металлар, аммиак, фтор, нефт ва нефт маҳсулотлари, сульфат ва нитратлар билан зарарланиши қайд қилинган.

Дунё миқёсида кишлоқ хўжалиги экинлари ҳосилдорлигини ошириш учун ишлатиладиган пестицидлар ва дефолиантларни ҳайвонлар организмиде келтириб чиқарадиган салбий асоратларнинг олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш юзасидан катор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, пестицидлар ва оғир металл тузларининг токсикологик таъсир механизмини асослаш, ҳайвонларнинг заҳарли химикатлар ва оғир металл тузлари билан заҳарланишларини ўз вақтида диагностика қилишни такомиллаштириш, sanoатда кенг қўлланиладиган ксенобiotиклардан организмнинг интоксикацияси, клиникаси ва токсикологиясини аниқлашнинг самарали чора-тадбирларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида амалга оширилган кенг қўламли ислохотлар натижасида атроф-муҳитни ифлослаштирувчи воситаларнинг, пестицидлар ва оғир металлар тузларининг ишон ва ҳайвонлар организмга заҳарли таъсирини бартараф қилиш бўйича маълум даражада ютуқларга эришилди. Ташқи муҳитнинг экологик ҳолатини баҳолаш сифатини оширишда алоҳида олинган моддалар эмас, уларнинг мажмуаларини асосан реал шароитда содир буладиган организмга токсик таъсирини аниқлаш талаб этилади. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ бу борада олиб борилган тадқиқотлар натижасида қўлъяб пестицид ва бошқа заҳарли моддаларни биринчи навбатда организм миқёсида токсикологик ва санитария-гигиеник нуқтан назардан баҳолаш ва маълум соҳада уларни қўлланиш тартибга солишга эришилган. Кишлоқ хўжалигида қўлланиладиган пестицидлар ва заҳарли химикатларнинг орган ва туқималарга токсик таъсирини урганиш асосида заҳарланишларнинг салбий оқибатларини

<sup>1</sup> ЖССТ Европа регионда асосий саломатлик хурбатчилари ЖССТ, 2014 йил

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПҚ-4947-сон қарори

олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга жорий этиш муҳим долзарб илмий – амалий муаммолардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикасининг «Ветеринария тўғрисида»ги Қонуни, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2015 йил 29 декабрдаги ПҚ-24/60-сон «2016-2020 йилларда қишлоқ хўжалигини янада ислоҳ қилиш ва ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПҚ-4947-сон ва «Атроф-муҳит ва экологияни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш тўғрисидаги» 2017 йил 21-апрелдаги ПҚ-5024-сон қарорлари ҳамда «Озиқ-овқат маҳсулотларининг сифати ва хавфсизлиги», «Аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги тўғрисида»ги қонунлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПҚ-4947-сон фармони, ҳамда ушбу фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг V. «Қишлоқ хўжалиги, биотехнология, экология ва атроф-муҳит муҳофазаси» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>. Заҳарли химикатлар ва оғир металл тузларининг организмга таъсирларини бартараф қилиш борасида илмий йўналтирилган илмий изланишлар дунёнинг қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: National Institute of Environmental Health Sciences, University of Maryland, New York University, University of Illinois at Chicago, Colorado State University, University of Rochester, University of California, Harvard University, Emory University (АҚШ)<sup>4</sup>, University of Milan, University of Pavia (Италия), Universitat de València, University of Murcia (Испания), University of Turku (Финляндия), Ghent University (Бельгия), University of Edinburgh (Англия), Pukong National University (Корея), Punjab Agricultural University (Ҳиндистон), Centre National de la Recherche Scientifique (Франция); Россия фанлари академияси, Байкал Миллий Университети (Россия Федерацияси), Санитария гигиена ва касб касалликлари илмий тадқиқот институти, Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Пестицидларнинг таъсири оқибатида келиб чиқувчи салбий асоратларни камайтириш ва қишлоқ хўжалигида ҳосилдорликни ошириш юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида жаҳонда қатор илмий натижалар олинган, жумладан: пестицидлар таъсирида келиб чиқувчи

<sup>3</sup>[www.ncbi.nlm.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed); <http://www.rsl.ru>; <http://www.biomedcentral.com>

<sup>4</sup>Barnola F.V., Carnejo G, Villegans R. DDT-nerve membrane inter-action and ionic channels // "Biophys Soc Program. And Abstrs 15th Ann Meet., New Orleans, La., " 2001 - New York, - P 51

Ўткир ва сурункали захарланишларни аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган (University of Murcia); улардан 250 тасининг фойдаланишга хавфсизлиги исботланган (Colorado State University, University of Rochester, University of California, Harvard University, Emory University); экологик инфлослантирувчи моддаларнинг ирсият орқали ўтувчи ва турли касалликларга мойилликни орттиришига қўмаклашувчи эпигенетик бузилишларни келтириб чиқариш хусусияти аниқланган (University of Milan, Universitat de València, University of Illinois at Chicago, University of Turku, Ghent University); пестицидларни хатор аъзоларга токсик таъсирини аниқлашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқилган (Байкал Миллий Университети, Россия Федерацияси); сув, туپроқ ва озиқ-овқат маҳсулотларида пестицидларнинг жуда кам миқдорда сақланиши ҳам одам ва ҳайвон саломатлиги учун жиддий хавф туғдириши исботланган (Centre National de la Recherche Scientifique); пестицидларнинг ҳомиладорлик ва илк постнатал даврда эндокрин-бузувчи таъсир механизмлари аниқланган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Бугунги кунда дунёда захарли химикатлар ва оғир металл тузларининг организм хужайра ва тўқималарига таъсир механизми аниқлаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: у ёки бу кимёвий агентнинг токсик таъсир кўрсатиш механизмини аниқлаш; токсик бирикмаларнинг хужайравий, суб хужайравий ва молекуляр миқёсда таъсирини аниқлаш; пестицидларнинг биологик мембрана ва хужайравий органеллалар таркибий функционал хусусиятларига токсик таъсирини аниқлаш; захарли химикатлар билан захарланишларни аниқлашда экологик ҳудудларни ҳисобга олган ҳолда олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш.

**Муаммоннинг урганлганлик даражаси.** Республикамиз қишлоқ ҳўжалигида қўлланиладиган турли хил пестицидлар, дефолиантлар ҳамда оғир металл тузларининг ҳайвонлар организмга токсик таъсирини ўрганли асосида захарловчи моддаларнинг ҳақиқий концентрациясини аниқлаш бўйича К.М.Ибрагимова, С.А.Куценко, Г.М.Саидходжаев, Н.Г.Ақиншина, М.И.Асраров, З.С.Орынбаева, Д.С.Туйчиева, К.Т.Алматов, А.А.Исмаилова, К.В.Яковенко, С.А.Куценко, Ю.Салимовлар томонидан кенг камровли тадқиқотлар ўтказилган.

Шунингдек, дунё миқёсида ксенобиотиклар ва захарли бирикмаларнинг организм орган ва тўқималарига мембранатроп таъсирини аниқлаш ҳамда оксидловчи стресс (ОС) оғир металллар ионлари билан организм интоксикациясида асосий уринни эгаллаши бўйича бир қатор хорижий муаллифлар N.Loffhagen, S.Hartig, W.Babel, K.E.Dineley et al., C.P.Lewis, M.Demedts, B.Nemery, M.Valko, H.Morris, M.T.Croninлар томонидан илмий жиҳатдан асосланган натижалар олинган.

Республикамизда ҳайвонларнинг захарли химикатлар ва оғир металл тузлари билан захарланиши ва унинг оқибатида салбий асоратларга олиб келиш ҳолатлари каби муаммолар мавжуд, шунинг учун ҳам иссиқ қонли организмга биологик хужайравий ва мембрана даражасида оғир металллар ва

пестицидларнинг таъсир механизмини ўрганиш асосида захарланишларни аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш бугунги куннинг долзарб масалаларидан биридир.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг (№05.2018.DSc.023) “Бухоро минтақасида иссиқ иқлим шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатлари, эрта ташхиси, давоси ва профилактикасига янгича ёндошишни ишлаб чиқиш” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** айрим пестицид ва оғир металлларни алоҳида ва биргаликда қўллаганда ҳайвонларнинг туқималари ва турли ҳужайравий тузилмалари морфофункционал ҳолатига таъсирини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

гепатоцитлар тузилмасига кадмий ва қўрғошин тузларини алоҳида ва аралаш киритишнинг таъсирини аниқлаш;

жигар митохондрия ҳужайраларининг функционал ҳолатига кадмий ва қўрғошин тузларини алоҳида ва аралаш киритишнинг таъсирини илмий асослаш;

ҳайвонлар организмга айрим пестицидларнинг туқимали ва субҳужайрали тарқалиш даражасини баҳолаш;

*in vivo* шароитида эритроцитлар сиртки архитектурасига пестицидлар таъсирини аниқлаш;

нерв-мушак синапслари билан айрим пестицидларнинг узаро таъсир механизмини аниқлаш;

жигар ҳужайраларига айрим пестицидларни алоҳида ва оғир металллар тузлари билан биргаликда киритишнинг таъсирини тадқиқ қилиш;

*in situ* ва *in vitro* шароитида ҳайвонлар туқималарининг ҳужайралари ва мембрана ўтказувчанлиги ҳамда энергетик алмашинувига дефолиантлар таъсирини комплекс аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** бўлиб ҳайвон ҳужайралари (тимоцитлар, гепатоцитлар, эритроцитлар) ва мембрана тузилмалари (митохондриялар, синапслар), пестицидлар ва дефолиантлар ҳамда вистар линиядаги ок каламушлар ҳисобланади.

**Тадқиқот предмети** бўлиб пестицидлар ва оғир металллар билан организмнинг турлича захарланиши шароитида ҳужайравий тузилмаларнинг морфофункционал ҳолати саналади.

**Тадқиқот усуллари.** Мазкур диссертация ишида биокимёвий, морфологик, биофизикавий, трансмиссион электрон микроскопия, спектрофотометрик, колориметрик, патологоанатомик, статистик ҳамда ҳужайралар биологиясини ўрганишнинг замонавий усулларида фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор оғир металл тузлари ва пестицидларни ҳайвонларга алоҳида ва

биргаликда қўлланилганда жигар митохондрияларининг функционал ҳолатива ундаги ултратаркибий ўзгаришлари аниқланган;

токсикантлар таъсирида жигарнинг энг таъсирчан ултратузилмаси митохондриялар ва эндоплазматик тармоқ эканлиги аниқланиб, уларни (дропп, бутилкаптакс, бутифос) мазкур ултратузилмаларда энг кўп тулланиши тажрибаларда исботланган;

кўргошин ва кадмий препаратларини хайвонларга биргаликда қўлланилганда митохондриялар функционал ҳолатида гепатоцитлар ва силжишларининг ултратаркибий ўзгаришлари мазкур токсикантларнинг узаро синергизмига олиб келиши аниқланган;

пестицидлар ва захарли химикатларни хайвонлар организмга таъсир механизмларини аниқлашнинг янги усули ишлаб чиқилган;

дефолиантлар ва кўргошин тузлари биргаликда ва алоҳида-алоҳида қўлланилганда гепатоцитларда энергетик алмашилари ва биосинтетик жараёнларининг энг кўп ўзгаришлари аниқланган.

дефолиантларнинг токсикологик хусусиятлари билан *in vitro* шароитида уларнинг модификацияловчи таъсири митохондрияларда оксидланиш-қайтарилиш ҳолати, каламушлар жигар хужайраларининг энергетик метаболизи ва тимоцитлар корреляцияси аниқланган.

#### **Тадқиқотнинг амалий натижалари:**

тадқиқотларда пестицидлар ва захарли химикатларни организмга таъсирини ўрганиш жараёнида пестицидларва оғир металл тузларини аниқлашнинг янги усули ишлаб чиқилди. Ушбу усул ёрдамида қишлоқ хўжалигида қўлланиладиган янги пестицидлар ва захарли химикатларининг орган ва туқималарга захарли таъсири аниқланган;

пестицидлар ва оғир металл тузларининг бирикмаларини организмга биргаликдаги фаолияти уларни алоҳида киритганга нисбатан анча кучли таъсир кўрсатишини аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

хайвонларнинг пестицидлар ва оғир металл тузлари билан захарланишини кимёвий – лаборатория усулида аниқлаш натижасида бир маротабалик лаборатор текширув таҳлилни ўтказишда 30 000 сум маблаг тежалган;

пестицидларни қишлоқ хўжалигида қўлланилишида маълум концентрациядаги чегаравий меъёрларга риоя қилинмаслиги хужайра тузилмаси ва функцияларининг бузилишига, оқибатда чуқур патологик ўзгаришлар ҳамда касб касалликлари пайдо бўлишига олиб келиши мумкинлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотнинг замонавий усул ва воситалардан фойдаланган ҳолда ўтказилгани, институтнинг снов комиссияси илмий тадқиқот ва дастлабки материалларга ижобий баҳо бергани, барча рақамли маълумотлар биометрик қайта ишлангани, илмий тадқиқот натижалари ветеринария ва суд-кимёвий лабораторияларида апробациядан ўтганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти токсик бирикмаларнинг организм хужайравий мембрана тузилмалари ва жигар туқималарининг таркибий функционал ҳолатига таъсир механизми, органик ва иоорганик бирикмаларнинг организмга биргаликдаги таъсир фаолияти уларни алоҳида киритганга нисбатан анча кучли таъсир кўрсатиши, уларнинг бир бирини таъсирини кучайтириш хусусияти, ҳаттоки токсикантлардан ҳар бири учун алоҳида чегаравий йул қўйиладиган концентрацияга риоя қилинмаслиги ҳам хужайра тузилмаси ва функцияларининг бузилишига, оқибатда патологик ҳолатлар ҳамда турли касб касалликларининг пайдо бўлишига олиб келиши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти саноат токсинлари ва захарли химикатларнинг турли бирикмалари инсонлар ва ҳайвонларга захарли таъсирини аниқлаш, пестицидларни қўллашда санитария ва гигиена меъёрларини ишлаб чиқиш, олинган илмий маълумотлардан ветеринария токсикология лабораторияси ва тиббий суд-кимёвий лаборатория амалиёти ҳамда патологик анатомия, гистология, экология, патоморфология ва биология ўқув режаларини такомиллаштиришга бағишланган мақсадли давлат дастурларини амалга оширилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Захарли химикатлар ва оғир метал тузларининг хужайра морфологияси функционал ҳолатига таъсири буйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

пестицидлар ва оғир металл тузларининг ҳайвонлар организми хужайра ва туқималарига захарли таъсир механизмининг аниқлашнинг экспериментал усуллари ишлаб чиқилган ва суд-кимёвий лаборатория амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 июндаги 8-4/157- сонли маълумотномаси). Бунда ҳайвонларнинг пестицидлар ва оғир металл тузлари билан захарланишини кимёвий – лаборатория усулида аниқлашда самарали натижаларга эришилган;

ҳайвонларнинг пестицидлар ва оғир металл тузлари билан захарланишини кимёвий – лаборатория усулида аниқлаш ветеринария хизматининг лаборатория амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Давлат ветеринария қўмитасининг 2018 йил 5 июндаги 02/13-577 – сонли маълумотномаси). Бунинг натижасида бир маротабалик лаборатор текширув таҳлилини ўтказишда 30 000 сум маблағни тежаш имконияти яратилган;

экспертизаларни ўтказиш жараёнида юпка қатламли газ-суюқлик хроматографиясидан фойдаланган ҳолда биологик объектларда кичик ҳажмдаги пестицидлар ва оғир металл тузларининг мавжудлигини аниқлаш учун ишлаб чиқилган усуллар суд-тиббىёти экспертиза амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 июндаги 8-4/157- сонли маълумотномаси). Бунинг натижасида инсон ва ҳайвонларнинг пестицидлар ва оғир металл тузлари билан

захарланишларини диагностика қилиш самарадорлиги оширилиб, улар ўлимнинг сабабини аниқлаш имконини берган;

ишлаб чиқилган лаборатория текшириш усуллари Бухоро вилоят ветеринария ташхис марказларининг амалий фаолиятига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Давлат ветеринария кўмитасининг 2018 йил 5 июндаги 02/13-577 – сонли маълумотномаси). Натижада ҳайвонларнинг захарли химикатлар ва пестицидлар билан захарланишларини барвақт диагностика қилиш ва олдини олишга эришилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация материаллари ЎЗР ФА биокимё институтининг бирлашган семинарида, Бухоро Тиббиёт институти илмий кенгашида, Бари (Италия), Хельсинки (Финляндия), Брюссель (Бельгия) хужайравий биология халқаро конференцияларида, Я.Х.Туракулов таваллудининг 90-йиллигига бағишланган «Биокимё ва эндокринологиянинг замонавий муаммолари» республика конференциясида муҳокама қилинган (Ташкент, 2006).

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 35 та илмий иш чоп этилган, шундан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, уларнинг 14 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, иловалардан ташкил топган. Диссертация ҳажми 181 саҳифани ташкил қилади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Адабиётлар таҳлили» деб номланган биринчи бобида тирик организмларга экотоксикантлар таъсири, иссиқли қолиби организмларга пестицидлар таъсири, организмга оғир металлар таъсирининг хужайравий асослари, инсон ва ҳайвонлар организмга кадмий ва күрғошнинг таъсири хорижий давлатлар ва республика олимларининг илмий ишлари натижаларининг қисқача таснифи келтирилган. Адабий маълумотлар таҳлили тирик организмларнинг хужайравий тузилмаларига оғир металлар тузлари ва пестицидларнинг таъсири тўлиқ ўрганилмаганлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган 2-бобида ишда фойдаланилган асосий усуллар ва объектлар тавсифланган. Жигар ултратузилмасига бир қатор токсикантларнинг

мос келади. Қайд қилиш керакки,  $10^{-4}M$  -  $10^{-3}M$  концентрацияда ўрганилган металл ионлари тимоцитлардаги ОФ ва Мх га таъсир кўрсатади.

Хайвонларга кадмий тузлари киритилганда унинг умумий тузилмаси дискомплексацияга учрамади. Марказий венадан портал трактларгача бутун ораликда синусоид капиллярларда ўртача қон қуйилиши кузатилди. Митохондрия айрим қисмларида ўртача гиперплазия ва матрикс электрон зичлигининг ошиши характерли бўлди. Умуман шуни қайд қилиш керакки, хайвонларга кадмий тузини киритишда гетеросинтез учун маъсул бўлган тузилмалар кўп даражада шикастланади.

Кадмий ва кўргошин препаратларини биргаликда киритиш гепатоцитлар тузилмасининг ўзгаришига олиб келади, бу ҳар бири учун алоҳида характерли, аммо биргаликда янги белгиларга эга бўлади.

Биз томондан ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, сирка кислотали кўргошин ва олтингугурт кислотали кадмий чегаравий ўлчанган микдорларда хужайра мембраналари ва ички хужайравий органеллаларнинг ҳам таркибий ҳам функционал хусусиятларини ўзгартиради. Таркибий функционал хусусиятларнинг ўзгариши биринчи навбатда хужайра ва унинг органеллалари ҳаётий муҳим функцияларида кузатилаётган ўзгаришлар сабабли бўлиши мумкин.

Ишонч билан айтиш мумкинки хужайра ва унинг органеллари мембраналарига бундай таъсирини нафақат сирка кислотали кўргошин ва олтингугурт кислотали кадмий балки, мазкур металлларнинг бошқа органик ва ноорганик бирикмалари ҳам кўрсатади. Кўргошин ва дефолиантларни хайвонларга биргаликда қўллашнинг гепатоцитлар ултратузилмасига таъсирини урганиш бизнинг тажрибаларимизда кўрсатилган.

Мембраналарнинг таркибий функционал параметрларига токсик бирикмалар таъсирининг узаро кучайишининг далили муҳим аҳамиятга эга. Кўргошин ва кадмий ионларининг организмга биргаликдаги таъсири уларнинг алоҳида таъсирдан анча кучли бўлади. Бошқача айтганда биргаликда таъсир кўрсатиш токсикантларнинг алоҳида таъсир кўрсатиш йигиндисидан юқори бўлади, чунки улар бир-бирининг таъсирини кучайтиради. Бундан шундай хулоса келиб чиқадики уларнинг таъсирини баҳолаш мураккаб.

Диссертациянинг «Пестицидлар таъсирида хужайравий тузилмаларнинг ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида пестицидлар - бутифос, бутилкаптакс, этафос ва дропп таъсирини урганиш натижалари келтирилади. Тажрибаларда аниқландики, бутифос хужайра органеллалари билан узаро таъсирга киришиб уларнинг функционал параметрларини бузади, охир оқибат хужайравий метаболизмга олиб келади. Радиоактив бутифоснинг 80% и оксилли фракцияларда аниқланади.

Мазкур ишда катта микдордаги белгили дропп барча тадқиқ қилинган туқималарнинг митохондрия ва микросомаларида аниқланди. Радиоактив бутилкаптакс билан тажрибалар шуни кўрсатдики, мазкур пестицид ички

хужайравий тузилма компонентлари билан узаро таъсирга киришиши ва хужайранинг турли компонентларида метаболизмни бузиши мумкин.

Пестицидларнинг (бутифос, бутилкаптакс, этафос ва дропп) таъсири тадқиқ қилинганда шу нарса аниқландики, бутифос ва бутилкаптакс эритроцитлардан пассив  $K^+$  чиқишини оширади. Бу олинган натижалар эритроцитлар мембранаси тузилиши ва функционал ҳолатининг *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида мембранатроп таъсирининг бир-бирига мос келишини кўрсатади.

1-жадвал.

Даволашдан сўнги ва бутифос таъсири остида қуёнлар периферик қондаги эритроцитлари турли хил шаклларининг микродорий шисбати ( $M^+ - m$ , в %).

Эритроцитлар шакли	Экспериментал ҳайвонлар гуруҳи		
	назорат	бутифос	Диэтоксин билан даволаш
Дискоцит	78,2 ± 2,1	72,2 ± 3,1	77,5 ± 1,8
Дискоцит бир дона усимта билан	6,4 ± 1,3	6,5 ± 0,7	4,2 ± 0,5*
Дискоцит кундоқ билан	6,2 ± 0,3	5,4 ± 0,2	6,1 ± 0,4
Дискоцит бир нечта усимталар билан	4,4 ± 0,4	5,8 ± 1,0	4,5 ± 0,4
«Тутсифат» қуришишдаги эритроцит	1,3 ± 0,4	2,9 ± 0,5	1,7 ± 0,4
Гумбаз қуришишли эритроцит	1,6 ± 0,5	3,8 ± 0,8	2,4 ± 0,4
Шарсимон эритроцит	0,6 ± 0,1	1,7 ± 0,3	1,1 ± 0,2
Бужмайган эритроцит	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,8	2,0 ± 0,2
Эритроцитларнинг дегенератив ўзгариши	0,02 ± 0,001	0,8 ± 0,005	0,05 ± 0,002*

\* -  $P \leq 0,05$  назорат гуруҳи билан солиштирилганда.

Ушбу ўзгаришлар диэтоксин антидот киритилганида сезиларли даражада ўзгаради.

Шундай қилиб, бутифоснинг эритроцит мембраналарининг структуравий ва функционал ҳолатига бевосита таъсири туфайли, шунингдек жигар, гепатоз органлар ва плазмадаги воситачилик таъсир кўрсатиши узаро боғланганлиги туфайли бутифос ҳайвонлар организмга таъсири остида периферик қоннинг эритроцитлар сиртки архитектоникасида сезиларли ўзгаришлар юз беради (1-жадвал).

Қўллаб пестицидлар нерв ва мушак толаларининг кўзгалувчан мембраналари билан узаро таъсирга киришиб, уларнинг меъерий фаолиятини

бузади, биз томондан мазкур ишда бир қатор пестицидларнинг электрофизиологик усуллар билан нерв мушак узатишга таъсири ўрганилган. Пестицидлар таъсирида МПКП частотаси, ПКП параметри ва МП миқдори ишончли ўзгариши кузатилмади. Пестицидларнинг аниқланган таъсири қайтадиған бўлади. Олинган натижалар шундан далолат берадики, фосфороорганик бирикмалар нерв мушак синапслари меъёрий фаолиятини бузади ва холинэстераза активлигини пасайтиради. У ёки бу пестициднинг митохондриялар функциясига таъсирининг энг умумий қонуниятларини чиқаришга уриниш қарама қарши ўзгаришлар мавжудлиги сабабли қийинлашади.

Мазкур масала пестицид билан захарланган ҳайвонларнинг у ёки бу туқималарининг энергетик ҳолатини умумий баҳолаш нуқтаи назаридан муҳим бўлмаслиги мумкин. Аммо мазкур масала ўз ечимини талаб қилади.

Биз томондан утқазилган *in vitro* тажрибалар шунни қўрсатдики, бутифос, дропп ва бутилкаптакс пестицидлари нафас олиш ва ОФ га таъсир қўрсатади. Дефолиант сифатида мазкур препаратларнинг фаоллиги мембранатроп таъсир билан асосланган, куплаб пестицидлар ҳайвон ва ўсимликларда митохондриялар мембранасини бир хилда ўзгаришига сабаб бўлди.

Қайд қилиш керакки дропп, бутилкаптакс ва бутифос тимоцитларнинг функционал параметрларига ижобий таъсир қўрсатди. Хужайра энергетикасига юқорида санаб ўтилган дефолиантларнинг таъсири буйича олинган маълумотлар биз томондан юқорида келтирилган тавсифга мос келади.

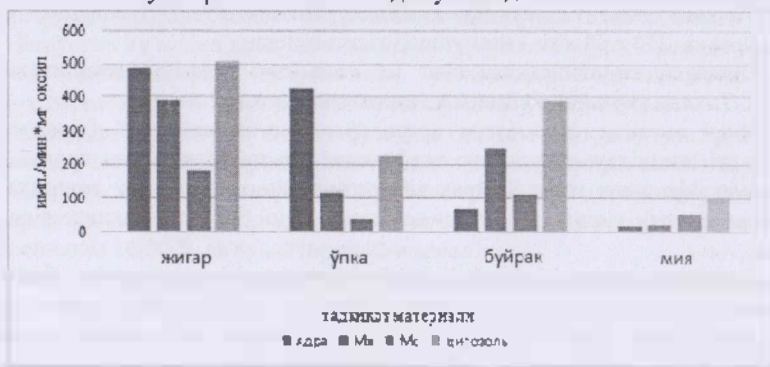
Хулоса қилиш мумкинки турли дефолиантларнинг умумий токсиклиги уларнинг мембрана фаоллиги билан мос келади.

Диссертациянинг «Ҳайвонлар туқималари хужайраларининг мембрана тузилиши билан пестицидларнинг узаро таъсири» деб номланган бешинчи бобида туқималар ва ички хужайравий тузилмаларга пестицидлар таъсирини ўрганиш буйича тадқиқот маълумотлари келтирилган. Турли органларда белгили дропп пайдо бўлишини ўрганиш буйича натижалар шунни қўрсатдики, радиоактив пестицид киритилгандан сўнг 60-90 минут ўтиб унинг катта фаоллиги ўпка, жигар ва буйракда аниқланди, бош миёда камрок миқдорда дропп тулланиши кузатилади. Дроппнинг ички хужайравий тақсимотини ўрганишда аниқландики бу барча тадқиқ қилинган туқималарнинг цитоплазма, ядро ва митохондрияда пайдо бўлиши мумкин. Унинг катта миқдори қаламушларнинг ўпка ва жигари ядро ва цитозоли билан боғлиқ. Белгили дроппнинг ухшаш тақсимоти қаламушлар жигарида қайд қилинди. Дроппнинг катта миқдори жигар ядроси, цитозол, митохондрия ва жигар микросомаларида кузатилди.

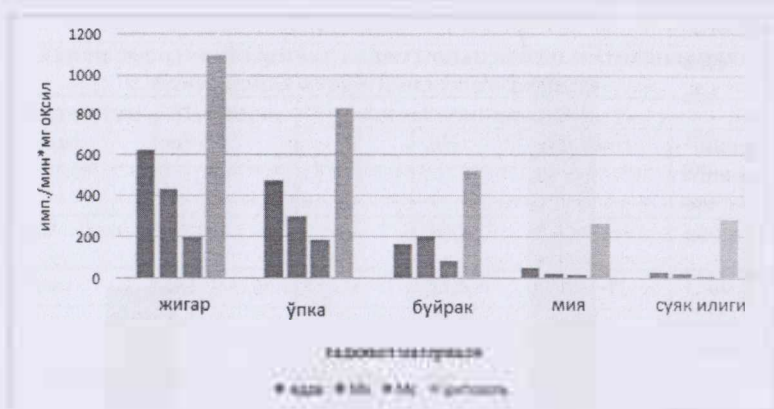
Буйрак туқималаридаги катта фаоллик хужайраларининг цитоплазматик фракцияларида, кам миқдорда митохондрия ва микросома билан боғлиқ. Дропп катта миқдорда буйракнинг ядро фракциясида қайд қилинди. 1-

расмдан кўриниб турганидек каламушлар бош миясида мазкур препаратларнинг фақат кичик миқдори булади.

Таърибаларнинг навбатдаги босқичида биз томондан каламушлар органлари буйлаб бутилкаптакс пестицидининг тақсимоти аниқланган. Текширув натижалари шуни кўрсатдики, қондаги белгининг максимал миқдори пестицид киритилгандан сўнг 20 минутда кузатилади. Энг катта фаоллик 60 минутдан сўнг пайдо бўлиши билан характерланди. Энг кичик тупланиш каламушларнинг бош миясида кузатилади.



1-Расм. Каламушлар организмнинг субхужайрали фракциялари ва органлари ўртасида дроп тақсимланиши (имп./мин. мг оксил)



2-Расм. Органлар ва субхужайравий фракциялар ўртасида бутилкаптакс тақсимланиши (имп./мин. мг оксил)

SamVI II Axborot-  
resurs markazi  
Inv № 14225/2

Белгили бутилкаптакснинг ички хужайравий тақсимотини текширишда шу нарса аниқландики, пестицид турли туқималарнинг цитоплазма, ядро, митохондрия ва микросомал фракцияларида пайдо бўлади. Белгили пестицидларнинг катта миқдори жигар, ўпка ва буйрак цитозоли ва митохондрия билан боглик.

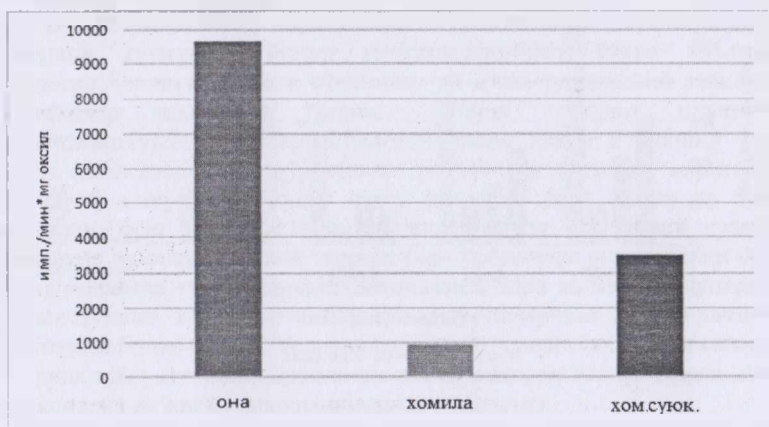
Шундай тарзда турли хужайра фракцияларида радиоактив белгини аниқлаш мазкур препаратнинг ички хужайравий тузилма компонентлари билан ўзаро таъсир қобилиятидан далолат беради.

Тадқиқот объектн сифатида хомиладорликнинг 19-21 кунлигидаги тана вазиш ўртача 250 г бўлган каламушлар хизмат қилди.

Препарат киритилгандан сунг 1,5 соат утиб каламуш декапитацияга учради. Тахлил учун кон қуймаси ва амниотик суюқлик олинди.

Ички органлар ва мазкур органлардаги субхужайравий фракциялар буйича пестицидларнинг нотенг тақсимотига эътибор қаратиш керак. Энг катта радиофаоллик ичак, буйрак ва жигарда аниқланди, мос равишда бу ерда препаратни сўриш, ажратиш ва биокимёвий зарарсизлантириш содир бўлди.

Тадқиқ қилинган субхужайравий фракцияларда радиоактив белгини аниқлаш шундан далолат берадики, бутифос турли ички хужайравий тузилмалар билан ўзаро таъсирга киришиши мумкин. Қайд қилиш керакки бутифос ҳолатида энг эҳтимолли субхужайра микросома фракциялари бўлади, унга плазматик мембрана ва эндоплазматик ретикулум, ва митохондрия ферментлари киради. Бу бутун организмда уларнинг токсик таъсирини амалга ошириш жараёнида турли пестицидларнинг ўзаро таъсири муҳимлиги тўғрисидаги фаразга мос келади.



3-Расм.Она ва хомила организмдаги белгили бутифоснинг радиоактивлиги.

Митохондрияларда бутифоснинг эҳтимолӣ тарқалиши тўғрисидаги масалани аниқлаш учун биз оксил фракциялари ва фосфолипидларда уларнинг микдорий жойлашишини аниқладик. Олинган маълумотларга кўра радиоактив бутифоснинг энг кўп қисми хайвонларга препарат киритилгандан сўнг оксил фракцияларида аниқланади.

Шундай тарзда бутифос билан қамраб олинган митохондрия, мембрананинг фосфолипид қатлами функцияларини ўзгартиради, ва митохондриал ҳам бошқа мембрана сифатида тузилма ва функцияларни бузади. Бу мазкур фараз махсус тажрибавий текширувни талаб қилади.

Биологик ва модел мембраналарининг турли хилларида юқорида санаб ўтилган мембрана фаол хусусиятлари ўрғанилган. МН ва УДМ-П-С препаратларининг ОФ га таъсири буйича маълумотлар келтирилган.

Юқорида қайд қилинганидек бутифос ОФ га ажратувчи таъсирга эга, бир вақтда унинг митохондрияга нигибирловчи таъсирини ҳам айтиш керак.

Мазкур иккита препаратдан фарқли равишда дропп дефолианти сезилари фаолликка эга. Дропп ажратилган митохондрия метаболик ҳолатда нафас олишни 20-30 % га кучайтирди (2-жадвал).

Қайд қилиш керакки, дропп бутифосдан фарқли равишда кўплаб сонли бошқа текширилган ионлар учун катта ўзига хос бўлмаган ўтказувчанликни намойён қилмайди.

Бутилкаптакнинг ОФ га таъсирини ўрганиш мазкур дефолиантнинг умумий фаоллигини аниқлаш имконини берди. Аммо назорат ДК микдорининг пасайиши 4 метаболик ҳолатда нафас олиш тезлиги ошиши билан эмас балки  $V_3$  ва  $V_4$ , метаболик ҳолатда нафас олиш фаоллигининг умумий пасайиши билан содир бўлади.

2-жадвал.

Турли дефолиантларнинг каламушлар жигар митохондриялари функционал кўрсаткичларига таъсири

Ўрғанилаётган дефолиант	Микдори, мМ	Ўрғанилаётган препарат, %			
		$V_3$	ДК	АДФ/0	Чикиш тезлиги $Ca^{2+}$
Назорат		100	100	100	100
Бутифос	0,1	48	55,6	99,5-*	1300
	0,3	36	25,8		1500
«МН»	1-10	100	100	100	100
УДМ-П-С	1-10	100	100	100	100
Дропп	0,1	119	57	85-*	440
	0,3	132	26		1100

Мазкур бобда шунингдек каламушлар тимоцити функцияларига айрим пестицидларнинг таъсири тўғрисидаги маълумотлар ҳам келтирилган. Тимоцитларда кислород қабул қилишнинг бошланғич тезлиги метаболик ҳолатга мос келади. 10 мкМ дозадаги дроп тимоцитлар нафас олишини кучайтиради (34%).

Шу билан бирга агар у ёки бу дефолиантнинг мембрана фаол хусусиятларининг алоқаси уз мантигига эга бўлса, бунда маълум мембрана эффектларининг сунъий дефолиация жараёнларига таъсири келгусида аниқлашларни талаб қилади.

Шунингдек тадқиқотларда хужайравий тузилмаларнинг функционал фаоллигига айрим оғир металллар ва улар аралашмаларининг каламушлар жигарида тимоцит ва митохондрия функционал ҳолатига таъсири урганилди.

Оғир металлларни каламушларга қўлланилиши натижасида жигар митохондриясининг функционал ҳолатида ўзгаришларга олиб келиши кузатилди. Кадмий ва кўрғошин препаратларини 2 кун мобайнида биргаликда қўлланилганда кўрғошинли захарланишга хос бир катор белгилар аниқланди.

Пестицидларнинг токсиклик механизмини ўрганиш масаласи хужайра мембранаси ва ички хужайравий тузилмалар билан уларнинг ўзаро таъсирини ўрганишга олиб келади. хайвонлар туқимаси митохондрияси эса муҳим ички хужайравий нишонлар ҳисобланади. Қўллаб пестицидлар хужайраларининг ултратузилмасини бузилиши, хужайраларда биоэнергетик ва метаболик бузилишларга олиб келиши мумкин.

Тадқиқотда электрон микроскопия усули билан хужайралар морфологиясига кўрғошин тузларининг таъсири буйича кизикарли маълумотлар олинган. Кўрғошин таъсирида энг эрта муддатларда интоксикацияга учрайдиган органеллалар митохондрия бўлиб, улар миқдорий камайишга ва турли даражада акс этиш бузилишига мойил бўлади.

Радиоактив нишон билан тажрибалар шуни кўрсатдики, айрим пестицидлар ички хужайравий органеллалар билан ўзаро таъсирга киришади ва уларнинг функционал ҳолатларини бузади. Радиоактив бутифоснинг тахминан 80% қисми хайвонларга препарат киритилгандан сўнг барча тадқиқ қилинган муддатларда Мх мембрана оқсил фракцияларида аниқланади. Бизнинг ишда шу нарса кўрсатилдики, катта миқдордаги нишонли дроплар амалда урганилган барча туқималар ва митохондрияларда аниқланди. Радиоактив бутилкаптакс билан ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, мазкур пестицид ички хужайравий тузилма компонентлари билан ўзаро таъсирга киришиши мумкин ва хужайранинг турли компонентларида метаболизмни бузади.

Пестицидлар - бутифос, бутилкаптакс, этафоса ва дропнинг *in vitro* шароитида эритроцитлар мембраналари таркибий функционал хусусиятларига таъсирида шу нарса аниқландики, бутифос ва бутилкаптакс эритроцитлардан  $K^+$  пассив чиқишини оширади, бу эритроцитлар мембранаси тузилмасида катта таркибий функционал ўзгаришлар мавжудлигидан далолат

беради. *in vitro* шароитида эритроцитлар мембранасининг таркибий функционал ҳолатига пестицидлар таъсири бўйича биз томонимиздан олинган натижалар *in vivo* мембрана таъсири билан мос келади.

Қўллаб пестицидлар мембраналарнинг меъёрий фаолиятини бузади, мазкур ишда биз томондан электрофизиологик усуллар билан нерв мушак узатишга бир қатор пестицидлар таъсири ўрганилди. Пестицидлар таъсирида МПКП частотаси, ПКП параметрлари ва МП микдорлари ўзгариши кузатилмади. Пестицидларнинг аниқланган таъсирлари тикланадиган бўлди ва ювишда йўқолди. Олинган натижалар шундан далолат берадики бутифос, гетерофос ва этафос бирикмалари нерв мушак синапс меъёрий фаолиятини бузади. Олинган маълумотлар тадқиқ қилинаётган пестицидларнинг умумий токсикологик хусусияти билан солиштирилди.

Пестицидларнинг митохондриялар функциясига таъсирининг умумий қонуниятларини аниқлашга урнишлар карама-қарши ўзгаришлар мавжудлиги билан қийинлашади.

Эҳтимол мазкур муаммо пестицидлар билан зарарланган ҳайвонларнинг у ёки бу туқималари энергетик ҳолатини умумий баҳолаш, энергетик алмашувни тузатиш йўллариини ишлаб чиқиш нуқтан назаридан муҳим бўлмаслиги мумкин. Аммо мазкур масала агар дастлабки механизмларни аниқлаш, токсик таъсир кўрсатишда босқичларни белгилаш мақсади қўйилган бўлса ўз счимини талаб қилади.

Ўтказилган *in vitro* тажрибалари шунини кўрсатдики, бутифос, дропи ва бутилкаптакс пестицидлари нафас олиш ва ОФ,  $Ca^{2+}$  ни ташиш ва митохондрия ички мембраналар пассив ўтказувчанлигига самарали таъсир кўрсатади. Умуман олганда пестицидлар билан мембрана ўтказувчанлиги ва мембрана билан боғлиқ фермент ва транспорт тизимлари фаоллигини ошириш ушбу пестицидларнинг токсик хусусиятларини тушунтириш учун хизмат қилади. Бундан ташқари мазкур препаратларнинг дефолиант сифатидаги фаоллиги мембранатроп таъсир билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Қайд қилиш керакки, дроп, бутилкаптакс ва бутифос тимоцитларнинг функционал параметрларига самарали таъсир кўрсатди. Юқорида санаб ўтилган дефолиантларнинг хужайра энергетикасига таъсири бўйича олинган маълумотлар биз томондан юқорида тавсифланган каламушларнинг нафас олиши ва ОФ ажратилган митохондрия таъсирига мос келади.

Хулоса қилиш мумкинки турли дефолиантларнинг умумий токсиклиги уларнинг мембрана фаоллиги билан бошқарилади. Ҳайвонлар туқималари, митохондрия, хужайра мембраналари ва қўш қатламли сунъий мембраналар ёрдамида янги пестицидлар токсиклиги ва уларнинг таъсир кўрсатиш механизминини баҳолашда оддий ва юқори ахборот берувчи тест тизимлари сифатида фойдаланилиши мумкин.

Оғир металллар ва уларнинг аралашмаларининг бир қатор катионлар учун нафас олиш, ОФ, мембрана пассив ўтказувчанлигига таъсирини ўрганиш шунини кўрсатдики, каламушларга оғир металлларни киритиш улар

жигарининг функционал ҳолатига ўзгаришлар олиб келади. Олинган маълумотлар гепатоцитлар морфологиясига алоҳида ва биргаликда киритилганда кадмий ва қўрғошин ионлари таъсири бўйича натижалар билан мос келади. Қайд қилиш керакки,  $10^{-4}M$  -  $10^{-3}M$  концентрацияда ўрганитилган металл ионлар тимоцитлардаги ОФ ва митохондрияларга таъсир кўрсатади.

Ҳайвонларга кадмий тузлари киритилганда унинг умумий тузилмаси дисконкомплексацияга учрамади. Марказий венадан портал трактларгача бутун ораликда синусоид капиллярларнинг ўртача қон қуйилиши кузатилади. Митохондрияларнинг айрим қисмларида ўртача гиперплазия ва матрикснинг электрон зичлиги ошиши характерли бўлди. Умуман шуни қайд қилиш керакки, ҳайвонларга кадмий тузларини киритганда гетеросинтез учун маъсул бўлган тузилмалар кўп даражада ўзгаради.

Мембраналарнинг таркибий функционал кўрсаткичларига токсик бирикмалар таъсирининг ўзаро кучайиши далили муҳим аҳамиятга эга. Қўрғошин ва кадмий ионларининг организмга биргаликдаги таъсири уларнинг алоҳида таъсиридан анча кучли бўлади.

Бошқача айтганда биргаликда таъсир кўрсатиш токсикантларнинг алоҳида таъсир кўрсатиш йигиндисидан юқори бўлади, чунки улар бир-бирининг таъсирини кучайтиради.

Хаттоки ҳар бир токсикант учун чегаравий йўл қўйиладиган концентрацияга қатъий риоя қилинганда ҳам турли туқималарнинг ҳужайра тузилиши ва функциялари бузилишига олиб келиши мумкин, охир оқибатда кўпгина патологик ҳолатлар ҳамда касб касалликлари пайдо бўлади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Каламушлар организмнинг морфологик хусусиятларига қўрғошин тузлари таъсирини ўрганишда шу нарса аниқландики, 6 мг/100 г дозада лаборатория ҳайвонларига қўрғошин тузларини киритилганда 3 соатдан сўнг турли органлар ҳужайраси тузилмасида патологик ўзгаришларга олиб келади. Қўрғошинли нитоксикацияда жигар митохондриясидаги патологик ўзгаришлар ёрқин акс этади: ўлчамлар катталашishi, микдор камайishi, шакллар ўзгариishi.

2. Ҳайвонларга кадмий тузларини 6 мг/100 г дозада киритганда гетеросинтез учун жавобгар бўлган тузилмалар функцияси бузилади. Бунда гепатоцитлар ядросида хроматин микдорининг камайishi, митохондрия микдорининг пасайishi кузатилади.

3. Ҳайвонларга кадмий ва қўрғошин препаратларини биргаликда киритиш гепатоцитлар ултратузилмасида патологик бузилишларга олиб келади. Бунда ядро хроматин электрон зичлигининг пасайishi, митохондрия ўлчамининг ошиishi, цитоплазмада гликоген йўқлиги қайд қилинди.

4. Радиоактив нишонга эга бўлган туқималар ва ички ҳужайравий тузилмаларга дропп пайдо бўлишини ўрганишда шу нарса аниқландики мазкур пестицид цитоплазма ва ядрога пайдо бўлади, биз тадқиқ қилган деярли барча туқималарнинг митохондрия ва микросомаларида аниқланади.

Уларнинг анча катта миқдори каламушлар упка ва жигаридаги ядро, митохондрия, цитозол билан боғлиқ. Дропп дефолиантлари билан ҳайвонлар интоксикацияси бир суткадан сунг гепатоцитлар таркибий тузилишида кенг ва ёрқин ўзгаришларга олиб келади.

5. Ҳайвонлар организмга кўрғошин ва дропп тузларини биргаликда киритиш жигарнинг таркибий компонентлари шикастланишига нисбатан уларнинг ўзаро яширин таъсирига, гликогеннинг бирдан камайишига, гепатоцитлар цитоплазмасида унинг тулик йўқолишига олиб келади.

6. *in vivo* тажрибаларида шу нарса аниқландики, бутилкаптакс жигарнинг таркибий компонентларини шикастлайди. Бутилкаптакс ва кўрғошиннинг ҳайвонларга биргаликда киритилганда, уларни алоҳида киритганга нисбатан гепатоцитларнинг морфофункционал ҳолатида патологик ўзгаришларга олиб келди. Ҳайвонларга бутилкаптакс ва кўрғошин биргаликда киритилгандан сунг 24 соат утиб, гепатоцитлар ултрагузилмасида кузатилаётган ўзгаришлари анча ёрқин акс этди.

7. Ҳайвонлар организмга бутифос киритилганда шу нарса аниқландики, ( $^3\text{H}$ )-энг эҳтимолли суб ҳужайрали тузилмалар плазматик мембрана фрагментлари, эндоплазматик ретикулум ва митохондрия ҳисобланади. Бунда радиоактив бутифоснинг 80 % га қадар катта қисми оксилли фракцияларда тупланади.

8. Бутифос 10-50 мкМ концентрациясида эритроцитлардан  $\text{K}^+$  пассив чиқиш тезлиги ошади, бу эритроцитлар мембранаси тузилмасида катта таркибий функционал ўзгаришлар мавжудлигидан далолат беради. Мазкур параметрга бутилкаптакс таъсири бутифосга қараганда анча кучсиз бўлди. Зондлар билан – (бензо-*g*-харболинг) утказилган тажриба натижалари шуни кўрсатдики, бутифос молекулалари мембрананинг гидрофоб соҳасига осон ўтади ва уларнинг утказувчанлигининг ўзгаришига олиб келади.

9. Нерв мушак синапсларга фосфорорганик бирикмалар таъсирини ўрганишда бутифос, бутилкаптакс, дропп, гетерофос ва этафос нерв мушак синапсларининг меъърий фаолиятини бузиши аниқланди.  $5 \cdot 10^{-5}$  М концентрациядаги бутифос постсинаптик мембрана ҳолатига таъсир кўрсатмайди, яқиний пластинка салоҳияти амплитудасини оширади.

10. Турли туқималар ва ички ҳужайравий тузилмаларда нишонли дропп, бутилкаптакс ва бутифос тарқалиши ўрганилганда 60-90 минутдан сунг каламушларнинг упка, жигар, буйрак ва бош миёсида тупланади. Талқик қилинаётган пестицидлар цитоплазма, ядро ва митохондрияларда тупланиши аниқланди. Нишонли пестицидларнинг катта миқдори жигар, улка ва буйракнинг цитозол ва митохондрияси билан боғланган.

11. Жигар митохондриясида АТФ синтези ва  $\text{Ca}^{2+}$  ташувига турли дефолиантларнинг таъсир механизми ўрганилганда шу нарса аниқландики, бутилкаптакс, бутифос ва дропп дефолиантлари 10-50 мкМ концентрацияда митохондрия нафас олишига самарали таъсир кўрсатади. Бутилкаптакс ва бутифос  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ионлар ва сахарозанинг зарядланмаган молекулалари учун, дропп  $\text{H}^+$  ва  $\text{K}^+$  ионлар учун митохондрия мембрана утказувчанлигини

оширади. Ухшаш шароитларда кам захарли препаратлар «МН», «УДМ-П-С» ва 1-10 мМ концентрациядаги магний хлорат мембрана фаоллигини намоён қилмайди.

12. Бутилкаптакс, дропп ва бутифос тимоцитлар нафас олиш параметрларига самарали таъсир кўрсатади ва интакт хужайралар энергетик алмашинувини ўзгартиради. Бутилкаптакс, дропп ва бутифоснинг тимоцитлардаги митохондриял оксидловчи жараёнларга таъсири дефолиантлар эффекти билан тўғриланади. этрел, геметрел, сихат ва АЦПК дефолиантлари тимоцитлар нафас олишини ўртача 45% га оширади.

13. *in vitro* ва *in vivo* тажрибалари шуни кўрсатдики, оғир металллар тузлари (кадмий, кўрғошин) нафас олиш назорати механизmidан ОФ ажралиб қолиши ва митохондрия ички мембраналарининг пассив ўтказувчанлигини ошишига олиб келади. Кадмий ва кўрғошин тузлари аралашмасини хайвонларга биргаликда киритиш икки суткадан сўнг АТФ синтезининг пасайишига олиб келади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА  
DSc 30.08.2018.V.12.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ САМАРКАНДСКОМ ИНСТИТУТЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ОЧИЛОВ КОМИЛ РАХИМОВИЧ**

**ДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДОВ И СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ  
СТРУКТУР**

**16.00.02 – Патология, онкология и морфология животных. Ветеринарное  
акушерство и биотехника репродукции животных**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**



**Самарканд – 2019**

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.1.DSc.B88.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.samvmi.uz](http://www.samvmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный консультант:** Илясов Азиз Саядмурадович  
доктор биологических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** Дилмуродов Насриддин Бабакулович  
доктор ветеринарных наук, профессор  
Рахамурадов Зайнитдин Турабович  
доктор биологических наук, профессор  
Орипов Фирдавс Сураатович  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** Научно-исследовательский институт ветеринарии

Защита состоится «12» сентября 2019 г. в 14 часов на заседании разового научного совета на основе научного совета DSc.30.08.2018.V.12.01 при Самаркандском институте ветеринарной медицины (Адрес: 140103, город Самарканд, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел. (99866) 234-33-20; факс: (99866) 234-07-86, e-mail: samvmi@edu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандском институте ветеринарной медицины (зарегистрирована за №    ). (Адрес: 140103, Самарканд, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (99866) 234-33-20; факс: (99866) 234-07-86)

Автореферат диссертации разослан «26» 09 2019 года  
(протокол рассылки №     от «26» 09 2019 года).

  
К.И.Норбаев  
Председатель научного совета по  
присуждению ученой степени  
д.вет.н., профессор

С.Б.Эшбуриев  
Ученый секретарь научного совета  
по присуждению ученой степени  
д.вет.н.

Х.С.Салимов  
Председатель научного семинара  
при научном совете по присуждению  
ученой степени д.вет.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время защита экологического здоровья населения является одной из самых актуальных проблем в мире. Большинство загрязняющих веществ являются пестицидами, но без них невозможно представить будущее развитие сельского хозяйства. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире отравляются от 500 000 до 2 миллионов человек, из которых около 40 000 являются смертельными<sup>1</sup>. В естественной среде насчитывается от 7<sup>2</sup> до 8,6 миллионов химических веществ, а запасы составляют около 250 000 новых соединений в год. В различных регионах Российской Федерации зарегистрированы промышленные загрязнители - тяжелые металлы, аммиак, фтор, нефть и нефтепродукты, сульфаты и нитраты.

В настоящее время проводится ряд научных исследований для разработки мер по улучшению предотвращения неблагоприятного воздействия пестицидов и дефолиантов, используемых в животноводстве, для повышения урожайности во всем мире. В связи с этим важно обосновать механизм токсикологического действия пестицидов и солей тяжелых металлов, улучшить своевременную диагностику отравлений животных и солей тяжелых металлов, разработать эффективные меры по выявлению интоксикаций, клинике и токсикологии организмов, которые широко используются в промышленности.

Масштабные реформы, проведенные в стране за годы независимости, позволили добиться значительного прогресса в устранении вредного воздействия загрязняющих веществ, пестицидов и тяжелых металлов на организм человека и животных. Повышение качества оценки экологического состояния внешней среды требует изучения действия на организм не отдельно взятых веществ, в их комплексах, как это в основном бывает в реальных условиях. На основании Стратегии<sup>2</sup> дальнейшего развития Республики Узбекистан были проведены исследования для улучшения токсикологической и санитарно-гигиенической оценки многих пестицидов и других токсических веществ в организме, а также для регулирования их использования в определенной области. Разработка и внедрение методов предотвращения неблагоприятных последствий отравления, основанных на изучении токсического воздействия организмов и токсинов на пестициды и токсичные химические вещества, используемые в сельском хозяйстве, относятся к числу актуальных научных и практических вопросов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Законе Республики Узбекистан «О ветеринарии» и Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-2460 от 29 декабря 2015 года «О мерах по дальнейшему реформированию и

<sup>1</sup> Основные показатели здоровья по европейскому региону ВОЗ 2014 год

<sup>2</sup> Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 "О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" от 7 февраля 2017 года

развитию сельского хозяйства на период 2016-2020 годов», Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 "О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" от 7 февраля 2017 года, Указе Президента Республики Узбекистан УП-5024 "Об усовершенствовании государственной системы по охране окружающей среды и экологии", «Качество и безопасность продуктов питания» от 21 апреля 2017 года, в «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017- 2021 годах» и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики.** Исследования проводились в рамках приоритетного направления развития отечественной науки и технологий V. "Сельское хозяйство, биотехнология, экология и защита окружающей среды".

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научно-исследовательские исследования по устранению вредного воздействия токсических химических веществ и солей тяжелых металлов на организм проводятся рядом ведущих мировых научных центров и университетов, в том числе: National Institute of Environmental Health Sciences, University of Maryland, New York University, University of Illinois at Chicago, Colorado State University, University of Rochester, University of California, Harvard University, Emory University (США)<sup>4</sup>, University of Milan, University of Pavia (Италия), Universitat de València, University of Murcia (Испания), University of Turku (Финляндия), Ghent University (Бельгия), University of Edinburgh (Англия), Pukong National University (Корея), Punjab Agricultural University (Индия), Centre National de la Recherche Scientifique (Франция); Российская академия наук, Национальный университет Байкал (Россия Федерацияси), Научно-исследовательский институт санитарной гигиены и профзаболеваний, Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В результате научных исследований по снижению негативных последствий действия пестицидов и повышению продуктивности сельского хозяйства в мире был опубликован ряд научных результатов, в том числе: методы выявления острого и хронического воздействия пестицидов (University of Murcia); 250 из них доказаны безопасными (Colorado State University, University of Rochester, University of California, Harvard University, Emory University); выявлены экологические загрязнители характеризующиеся эпигенетическими нарушениями, способствующими гетерогенности и росту заболеваемости различными заболеваниями. (University of Milan, Universitat de València, University of Illinois at Chicago, University of Turku, Ghent University); разработаны современные методы выявления токсического воздействия пестицидов на ряд органов.

<sup>3</sup>[www.ncbi.nlm.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed), <http://www.rsl.ru>, <http://www.biomedcentral.com>

<sup>4</sup>Barnola F.V., Camero G., Villegans R. DDT-nerve membrane inter-action and ionic channels // "Biophys.Soc Program. AndAbsrsts 15th Ann Meet., New Orleans, La., " 2001 - New York, - P.51.

(Национальный университет Байкал, Российская Федерация); Очень низкое содержание пестицидов в воде, почве и пище оказалось серьезной угрозой для здоровья человека и животных. (Centre National de la Recherche Scientifique); механизмы эндокринно-деструктивного действия пестицидов во время беременности и в первый послеродовой период (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В настоящее время в мире проводятся следующие исследования в изучении механизма действия токсичных химических веществ и солей тяжелых металлов влияющие на клетки и ткани организма: изучение механизма токсического действия химического агента, изучение влияния токсических соединений на клеточном, субклеточном и молекулярном масштабе, выявление токсического воздействия пестицидов на структурно-функциональные свойства биологической мембраны и клеточных органелл, разработка мероприятий по предотвращению отравления токсичными химическими веществами с учетом экологических зон.

**Степень изученности проблемы.** К.М.Ибрагимовой, С.А.Куценко, Г.М.Саидходжаевым, Н.Г.Акиншиной, М.И.Асраровым, З.С.Орынбасовой, Д.С.Туйчиевой, К.Т.Алматовым, А.А.Исмаиловой, К.В.Яковенко, Ю.Салимовым были проведены обширные исследования для определения фактической концентрации отравления путем изучения токсического воздействия различных пестицидов, дефолиантов и солей тяжелых металлов, используемых в сельском хозяйстве в Республике Узбекистан.

Кроме того, ряд зарубежных авторов, такие как N.Loffhagen, C.Hartig, W.B., K.E.Dineley et al., C.P.Lewis, M.Demedts, B.Nemery, M. Valko, H. Morris и M.T.Cronines обнаружили и научно обосновали, что ксенобиотики и токсические соединения в мире оказывают мембранозонозное воздействие на органы и ткани организма и что окислительный стресс (ОС) играет существенную роль в интоксикации организмов тяжелыми металлами.

В нашей стране существуют такие проблемы, как отравление животных токсичными химическими веществами и солями тяжелых металлов и связанные с этим негативные последствия. Поэтому разработка методов выявления отравлений, основанных на изучении механизма действия тяжелых металлов и пестицидов на уровне биологических клеточных и мембраноносных организмов, является одной из актуальных проблем современности.

**Связь диссертационной темы с научно-исследовательскими работами ВУЗа.** Диссертационная работа выполнена в рамках проектов Бухарского государственного медицинского института по плану научно-исследовательской работы №05.2018.DSc.003 на тему «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечение и профилактика пред патологические и патологические состояние организма в условиях жаркого климата Бухарского региона».

Целью настоящей работы являлось исследование действия некоторых пестицидов и тяжелых металлов при раздельном и совместном применении на морфофункциональное состояние различных клеточных структур тканей животных.

**Задачи исследования:**

определение влияния разделения и смешивания солей кадмия и свинца на структуру гепатоцитов;

научное обоснование влияния солей кадмия и свинца на функциональное состояние клеток митохондрий печени;

оценка ткани и субспециального распределения пестицидов в организме животного;

определение влияния пестицидов на соответствие архитектоники эритроцитов *in vivo*;

определение механизма взаимодействия пестицидов с нервно-мышечными синапсами;

изучение последствий объединения некоторых пестицидов в отдельные соли и соли тяжелых металлов в клетках печени;

разработать методы комплексной идентификации влияния дефолиантов на клетки клеточной ткани, проницаемость мембран и обмен энергии в условиях *in situ* и *in vitro*.

Объектом исследования являются клетки животных (timoциты, гепатоциты, эритроциты) и мембранные структуры (митохондрии, синапсы), пестициды и дефолианты, а также белые крысы линии *vistar*.

Предметом исследования являются морфофункциональное состояние клеточных структур в условиях различных отравлений организма пестицидами и тяжелыми металлами.

**Методы исследования.** В данном диссертационном исследовании были использованы современные методы биохимического, морфологического, биофизического, просвечивающего электронного микроскопа, спектрофотометрического, колориметрического, патологоанатомического, статистического и клеточного исследования биологии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

функциональное состояние митохондрий печени и ультрарегиональные изменения определялись, когда первые соли тяжелых металлов и пестициды использовались отдельно и в сочетании с животными;

наиболее эффективными ультраструктура печени под воздействием токсикантов являются митохондрии и эндоплазматическое ядро, что было доказано экспериментами с наибольшим накоплением этого ультраструктура (дропл, бутилкаптакс, бутифос);

сочетание свинца и кадмия в сочетании с животными в функциональном состоянии митохондрий выявило ультразвуковую трансформацию гепатоцитов и сдвиги в синергизме этих токсикантов;

разработан новый метод определения механизма действия пестицидов и токсичных химических веществ на организм животных;

когда дефолианты и соли свинца используются вместе и отдельно, были выявлены наиболее значительные изменения в обмене энергией и биосинтетических процессах в гепатоцитах.

митохондрия модифицирующий эффект в токсикологических свойствах дефолиантов *in vitro* определялся окислительно-восстановительным статусом митохондрий, энергетическим обменом клеток печени и соотношением тимоцитов.

#### **Практические результаты исследования:**

в ходе исследования был разработан новый метод обнаружения пестицидов и солей тяжелых металлов в ходе изучения воздействия пестицидов и токсичных химических веществ на организм. Этот метод определяет токсическое воздействие на органы и ткани новых пестицидов и токсичных химических веществ, используемых в сельском хозяйстве;

разработан метод определения влияния пестицидов и солей тяжелых металлов на организмы более эффективно, чем их совместная активность;

для определения отравления животных пестицидами и солями тяжелых металлов при проведении анализа в лабораторно - химической практике было сэкономлено 30000 сум при проведении одного анализа;

доказано, что несоблюдение пределов определенной концентрации пестицидов в сельском хозяйстве может привести к нарушению клеточной структуры и функции, что приведет к глубоким патологическим изменениям и возникновению профессиональных заболеваний.

Достоверность результатов исследования была обусловлена тем фактом, что исследование проводилось с использованием современных методов и инструментов, положительной оценкой исследовательской комиссии и предварительных материалов, биометрической обработкой всех цифровых данных и результатов исследований в ветеринарной и судебно-химической лабораториях.

#### **Научное и практическое значение результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования разъясняет, что механизм действия на клеточные мембранные структуры токсичных соединений и функциональное состояние ткани печени, то, что комбинированное воздействие органических и неорганических соединений на организм действует намного сильнее, чем те, которые они имеют, их способность усиливать друг друга, даже несоблюдение предельно определенной концентрации для каждого из токсикантов, клеточная структура приводят к функциональным нарушениям в результате образуются патологические состояния и возникают различные профессиональные заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в определении токсического воздействия промышленных токсинов и токсикологических воздействий на человека и животных, разработке

санитарно-гигиенических нормативов использования пестицидов, лаборатории ветеринарной токсикологии и медицинской химии, лабораторной практики и патологической анатомии, гистологии, экологии, патоморфологии и др. реализация целевых государственных программ, направленных на улучшение учебной программы по биологии.

**Внедрение результатов исследования.** Основываясь на исследованиях влияния токсичных химических веществ и солей тяжелых металлов на функциональное состояние морфологии клеток:

экспериментальные методы выявления механизма токсического воздействия пестицидов и солей тяжелых металлов на клетки и ткани животных и внедрены в судебно-химическую лабораторную практику (справка Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, 8 июня 2018 г., 8-4 / 157). В то же время эффективные результаты были получены при химическом и лабораторном определении отравления животных пестицидами и солями тяжелых металлов;

лабораторные испытания отравления животных пестицидами и солями тяжелых металлов проводятся в лабораторной практике (справка Государственный ветеринарный комитет Республики Узбекистан от 5 июня 2018 года № 02 / 13-577). В результате удалось сэкономить до 30 000 сум за однократное лабораторное тестирование;

для определения присутствия небольших количеств пестицидов и солей тяжелых металлов в биологических объектах с помощью мелкозернистой газожидкостной хроматографии во время исследования в судебно-медицинскую практику внедрены методы судебной медицины (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8-4 / 157 от 4 июня 2018 года.). В результате диагностика отравления людей и животных пестицидами и солями тяжелых металлов повысила их эффективность и позволила определить причину смерти;

разработанные лабораторные методы были внедрены в практическую деятельность Бухарского областного ветеринарно-диагностического центра (справка Государственный ветеринарный комитет Республики Узбекистан, 5 июня 2018 года, справочный номер 02/13-577). В результате была достигнута ранняя диагностика и предотвращение отравления животных ядами и пестицидами.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации докладывались на объединенном семинаре Института биохимии АН РУз, Ученом совете Бухарского Медицинского института на Международной конференции клеточной биологии Барии (Италия), Хельсинки (Финляндия), Брюссель (Бельгия), Республиканской конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии», посвященной 90-летию со дня рождения академика Я.Х.Туракулова (Ташкент, 2006).

**Публикация результатов исследования.** Опубликовано в общем 35 научных работ по теме диссертации, в том числе 16 научных работ опубликованы в научных публикациях докторских диссертаций Высшей

аттестационной комиссии Республики Узбекистан, 14 из них опубликованы в республиканских и 2 зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 181 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В части «Введение» обоснованы актуальность и востребованность исследований, охарактеризованы цель и задачи, объекты и предмет исследования, указано соответствие темы приоритетному направлению развития науки и техники республики, даны научная новизна и практические результаты, приведены сведения о внедрении результатов исследования в ветеринарных и судебно-химических лабораториях, публикациях и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Литературный обзор» приводится краткая характеристика научно-исследовательских работ учёных нашей республики и зарубежья по воздействию экотоксикантов на живой организм, о влиянии пестицидов на организм теплокровных, клеточные основы влияния тяжелых металлов на организм, о влиянии свинца и кадмия на организм человека и животных. Анализ литературных данных показывает исполноту изученности воздействия пестицидов и солей тяжелых металлов на клеточных структур живого организма.

Во второй главе диссертации «Материал и методы исследования» описаны основные методы и объекты, использованные в работе. Для выявления действия ряда токсикантов на ультраструктуру печени были проведены эксперименты, в которых использовались белые крысы-самцы линии Вистар, массой не менее 120 г. В зависимости от используемых токсических веществ все животные были разделены на две основные группы. Группа I (действие солей тяжелых металлов): 1) раствор  $CdSO_4$  в концентрации 5 мг/мл и дозе 0,4 мл/100 г массы животного, однократно, внутривбрюшинно; 2) раствор  $Pb(CH_3COO)_2$  в концентрации 10 мг/мл и дозе 0,6 мл/100 г массы животного, однократно, внутривбрюшинно. Группа II. (действие пестицидов): 1) бутилкаптакс в дозе 0,13 г/100 г массы животного, однократно, внутривбрюшинно; 2) дропп в дозе 0,4 г/100 г массы животного, однократно, внутривбрюшинно. В зависимости от раздельного и сочетанного применения токсикантов в работе использовались следующие опытные группы: 1) введение соли кадмия; 2) введение соли свинца; 3) сочетанное введение солей свинца и кадмия - растворы солей в концентрации по 2 мг/мл и дозе смеси 0,5 мл/100 г массы животного, однократно, внутривбрюшинно; 4) введение дефолианта дропп; 5) введение дефолианта бутилкаптакс; 6) сочетанное введение дроппа и соли свинца; 7) сочетанное введение бутилкаптакса и соли свинца. Забой животных осуществлялись методом мгновенной декапитации в сроки 3 и 24 часа после введения препаратов или

их смеси. Каждая опытная группа содержала по 6 крыс, а в подгруппах, с учетом срока забоя - по 3 крысы. Фрагменты ткани печени для световой микроскопии фиксировались в нейтральном 10 % за буференном формалине. После промывки и дегидратации в спиртах возрастающей концентрации кусочки заливались в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином.

Для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) ткань печени размерами не более 1,5x1,5 мм фиксировали в течение 2 часов в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4), с последующей до фиксации в течение 1 часа в 1 % растворе осмиевой кислоты. После обезживания ткани в растворах ацетона возрастающей концентрации, материал заливался в смесь эпоп-аралдит. Полутонкие (1 мкм) и ультратонкие срезы изготовлялись на ультрамикротоме "ЛКВ-III" и "Ultracut". Полутонкие срезы окрашивали смесью метиленового синего - фуксина и пиронина G. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом свинца (микропроцессор «Ultra-stainer»), просматривали и фотографировали в электронном трансмиссионном микроскопе «HitachiH-600». В таблицах результатов приведены экспериментальные средние величины из 6 опытов, стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Все представленные в настоящей работе результаты, полученные на экспериментальных группах животных, обрабатывали статистически по Фишеру-Стьюденту.

В третьей главе диссертации «Состояние клеточных структур при воздействии солей тяжелых металлов» приводятся результаты изучения как раздельного, так и совместного воздействия ионов свинца и кадмия на особенности структурной организации клеток печени. Приведены данные о ультраструктурном строении клеток печени при введении на организм солей тяжелых металлов, влияние тяжелых металлов на морфологию печени через 3 и 24 часа, при сочетанном введении солей свинца и кадмия.

Интересные данные получены нами при исследовании воздействия солей свинца на морфологию клеток методом трансмиссионной электронной микроскопии. Наиболее уязвимыми органеллами при воздействии свинца в ранние сроки интоксикации, являются в Мх, которые подвержены количественному уменьшению и деструкции различной степени выраженности.

При введении животным соли кадмия общая структура ее не подвержена дисконфлексии. Наблюдается умеренное полнокровие синусоидных капилляров, причем на всем протяжении от центральных вен до портальных трактов. Характерным является увеличение электронной плотности матрикса и умеренная гиперплазия крист в части Мх. В целом следует отметить, что при введении животным солей кадмия в большой степени поражаются структуры, ответственные за гетеросинтез.

Сочетанное введение препаратов свинца и кадмия приводит к изменениям в структуре гепатоцитов, которые характерны для каждого

отдельно, но вместе с тем имеют новые признаки.

Проведенные нами эксперименты показали, что уксусноокислый свинец и серноокислый кадмий в количествах, соизмеримых с предельно допустимыми, способны вызывать модификацию как структурных, так и функциональных свойств мембран клеток и внутриклеточных органелл. Изменения структурно-функциональных характеристик, в свою очередь могут быть одной из причин, наблюдаемых изменений в жизненно важных функциях клеток и их органелл. Есть веские основания говорить о нарушении функционирования антиоксидантной системы и активации процессов ПОД в организме человека и животных в условиях комбинированного воздействия тяжелых металлов, а также других загрязнителей окружающей среды.

Можно с уверенностью полагать, что подобный эффект на мембраны клеток и их органелл способны оказывать не только уксусноокислый свинец и серноокислый кадмий, но и другие органические и неорганические соединения данных металлов, различные токсиканты вообще. На это указывают, в частности, наши эксперименты по изучению влияния на ультраструктуру гепатоцитов совместного и раздельного введения животным свинца и дефолиантов.

Крайне важное значение имеет показанный факт взаимоусиления влияния токсических соединений на структурно-функциональные параметры мембран. Совместное действие на организм ионов свинца и кадмия оказывает существенно более сильное воздействие, чем каждый из металлов поодиночке, даже если в случае изолированного воздействия используется большие количества металла. Иначе говоря, совместный эффект воздействия превышает арифметическую сумму эффектов каждого из токсикантов, поскольку они способны усиливать эффект друг-друга. Из этого следует важный вывод, значение которого нельзя переоценить, а именно о стратегии адекватного подхода к разработке санитарных и гигиенических норм в условиях контакта с промышленными токсинами и ядохимикатами в различном сочетании.

В четвертой главе диссертации «Состояние клеточных структур при воздействии пестицидов» приводятся результаты изучения воздействия пестицидов – бутифоса, бутилкаптакса, этафоса и дроппа. Установлено, что бутифосовзаимодействуя с внутриклеточными органеллами, нарушает их функциональные параметры, в итоге клеточный метаболизм в целом. Значительная часть, примерно 80% радиоактивного бутифоса обнаруживается в белковой фракции мембран Мх во все исследованные сроки после введения препарата животным.

В настоящей работе показано, что меченный дропп в значительных количествах обнаруживается в Мх и микросомах практически всех исследованных тканей. Опыты с радиоактивным бутилкаптаксом также показали, что этот пестицид может взаимодействовать с компонентами внутриклеточных структур и нарушить метаболизм в разных компонентах клетки.

При исследовании влияния пестицидов - бутифоса, бутилкаптакса, этафоса и дроппа на структурно-функциональные характеристики мембран эритроцитов в условиях *in vitro*, обнаружено, что бутифос и бутилкаптакс дозозависимо увеличивают скорость пассивного выхода  $K^+$  из эритроцитов, что свидетельствует о наличии значительных структурно-функциональных перестроек в структуре мембраны эритроцитов. Полученные нами результаты по влиянию пестицидов на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов в условиях *in vitro* в целом согласуются с мембранотропным действием их *in vivo*.

Таким образом, при воздействии бутифоса на организм животных происходит значительное изменение поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови, обусловленные как непосредственным влиянием бутифоса на структурно-функциональное состояние эритроцитарных мембран, так и опосредованным его воздействием через печень, органы гемопоэза и плазму.

Таблица 1.

**Количественное соотношение различных форм эритроцитов периферической крови кроликов при воздействии бутифосом и после лечения**

( $M \pm m$ , в %).

Формы эритроцитов	Группы экспериментальных животных		
	контрольные	бутифос	Лечение дистоксином
Дискоцит	78,2 ± 2,1	72,2 ± 3,1	77,5 ± 1,8
Дискоцит с одним выростом	6,4 ± 1,3	6,5 ± 0,7	4,2 ± 0,5*
Дискоцит с гребнем	6,2 ± 0,3	5,4 ± 0,2	6,1 ± 0,4
Дискоцит с множественными выростами	4,4 ± 0,4	5,8 ± 1,0	4,5 ± 0,4
Эритроцит в виде «Тутовой ягоды»	1,3 ± 0,4	2,9 ± 0,5	1,7 ± 0,4
Куполообразный эритроцит	1,6 ± 0,5	3,8 ± 0,8	2,4 ± 0,4
Сферический эритроцит	0,6 ± 0,1	1,7 ± 0,3	1,1 ± 0,2
Эритроцит в виде спущенного мяча	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,8	2,0 ± 0,2
Дегенеративное изменение эритроцитов	0,02 ± 0,001	0,8 ± 0,005	0,05 ± 0,002*

\* -  $P \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Эти изменения в значительной степени корригируются при введении антидота - дистоксина.

Так как многие пестициды, взаимодействуя с возбудимыми мембранами нервных и мышечных волокон, нарушают их нормальное функционирование, нами в настоящей работе изучали действие ряда пестицидов на нервно-мышечную передачу электрофизиологическими методами. При воздействии пестицидов не наблюдали достоверного изменения частоты МПКП, параметров ПКП и величины МП мышечных волокон. Обнаруженные эффекты пестицидов были обратимыми и исчезали при отмывании. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что фосфорорганические соединения нарушают нормальное функционирование нервно-мышечного синапса, очевидно, вследствие ингибирования холинэстеразной активности. В целом полученные данные коррелируют с общей токсикологической характеристикой исследуемых пестицидов.

Попытки выведения наиболее общих закономерностей в действии того или иного пестицида на функции Мх осложняются существованием порой противоположных изменений, обусловленных величиной используемой дозы, частотой введения препарата, сроками эксперимента, условиями выделения и инкубации Мх. При этом с неизбежным постоянством возникает вполне резонный вопрос, сформулированный нами в предыдущих разделах: являются ли обнаруженные эффекты прямым следствием действия пестицида или же они отражают включение определенных механизмов в ответ на введение этого или другого ксенобиотика (опосредованные действия).

Возможно, эта проблема несущественна с точки зрения общей оценки энергетического состояния тех или иных тканей животного отравленного пестицидом, разработки путей коррекции энергетического обмена и т.д. Но эта проблема требует своего решения, если преследуется цель выявления первичных механизмов, последовательных этапов в реализации токсического действия.

Проведенные нами опыты *in vitro* показали, что пестициды бутифос, дропп и бутилкаптак эффективно влияют на дыхание и ОФ, на транспорт  $Ca^{2+}$  в Мх и пассивную проницаемость внутренних мембран Мх. В целом, индуцированное пестицидами неспецифическое увеличение проницаемости мембран и активности мембраносвязанных ферментов или транспортных систем может служить объяснением токсических свойств этих пестицидов. Более того, активность этих препаратов как дефолианта также может быть ассоциирована с мембранотропным действием, поскольку известно, что многие пестициды одинаковым образом модифицируют мембран Мх как животного, так и растительного происхождения.

Следует отметить, что дропп, бутилкаптак и бутифос также эффективно влияют на функциональные параметры тимоцитов. Полученные данные по действию вышеперечисленных дефолиантов на энергетику клеток в целом согласуются с описанными нами выше эффектами их на дыхание и ОФ изолированных Мх печени крыс *in vitro*.

Можно сделать вывод, что общая токсичность различных дефолиантов в целом коррелирует с их мембранной активностью. Следовательно, Мх животных тканей, мембраны клеток и БЛМ можно использовать в качестве простейшей и высокоинформативной тест-системы при оценке токсичности новых пестицидов и механизма их действия.

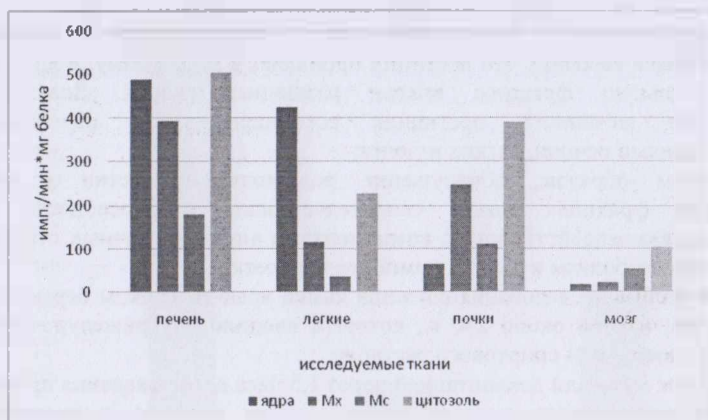
В пятой главе «Взаимодействие пестицидов с мембранными структурами клеток животных тканей» приводятся данные исследования по изучению проникновения пестицидов в ткани и внутриклеточные структуры. Результаты по изучению проникновения меченого дроппа в различные органы показали (рис.1.), что через 60-90 мин. после введения радиоактивного пестицида значительная активность его обнаруживается в легких, печени и почках крыс (823, 217 и 688 имп./мин. Мг белка), несколько меньшее накопление  $^3\text{H}$ -дроппа отмечается в головном мозге крыс (149 имп./мин.мг белка).

Изучение внутриклеточного распределения дроппа выявило, что этот может проникать в цитоплазму, в ядро, в Мх и микросом всех исследованных нами тканей. Особенно значительное его количество ассоциировано с ядрами, Мх и цитозолем легких и печени крыс.

В субклеточных фракциях легких значительное количество меченого дроппа ассоциировано с ядрами и цитозолем клеток (425-228 имп./мин.мг белка), несколько меньшее количество пестицида отмечается в Мх легких (118 имп./мин.мг белка).

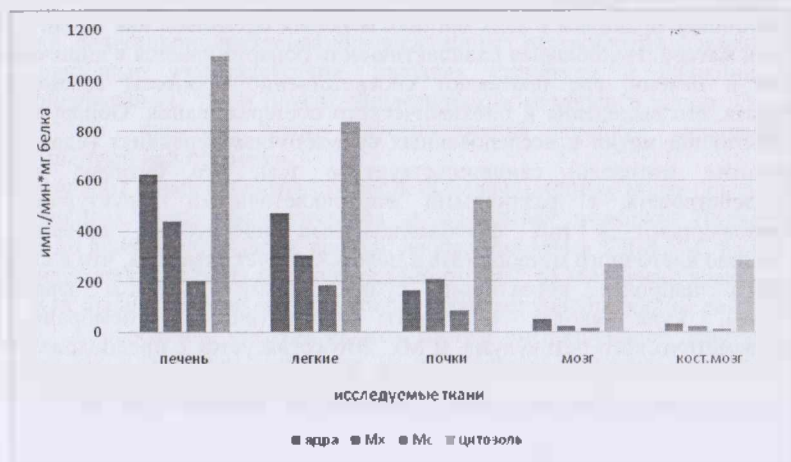
Аналогичное распределение меченого дроппа отмечается в печени крыс. Значительное количество дроппа отмечается в ядрах, цитозоле и Мх печени (соответственно 490, 506 и 395 имп./мин.мг белка), микросомах печени (181 имп./мин.мг белка).

В почечной ткани значительная активность отмечается в цитоплазматической фракции (393 имп./мин.мг белка) клеток, несколько меньшее количество пестицида ассоциировано с митохондриями и микросомами клеток почек (248 и 113 имп./мин.мг белка). Значительное количество дроппа отмечается в ядерной фракции почек (66 имп./мин.мг белка). Из данных рис. 1 следует, что в головном мозге крыс отмечается лишь незначительное количество этого пестицида.



**Рис. 1.** Распределение ( $^3\text{H}$ )-дроппа по органам и субклеточным фракциям организма крысы (имп./мин мг белка)

В следующей серии экспериментов нами было выявлено распределение пестицида бутилкаптакса по органам крысы. Результаты исследований показали, что максимальное количество метки в крови регистрируется на 20 мин., в крови после введения меченого пестицида. Как следует из данных, представленных на рис. 2. через 60 мин после введения радиоактивного пестицида значительная активность обнаруживается в печени, легких и почке. Наименьшее накопление наблюдается в головном мозге крысы.



**Рис.2.** Распределение ( $^3\text{H}$ )-бутилкаптакса по органам и субклеточным фракциям (имп./мин мг белка)

Исследование внутриклеточного распределения меченого бутилкаптакса выявило, что пестицид проникает в цитоплазму, в ядро, Мх и микросомальную фракцию клеток различных тканей. Значительное количество меченого пестицида ассоциировано с цитозолем и митохондриями печени, легких и почек.

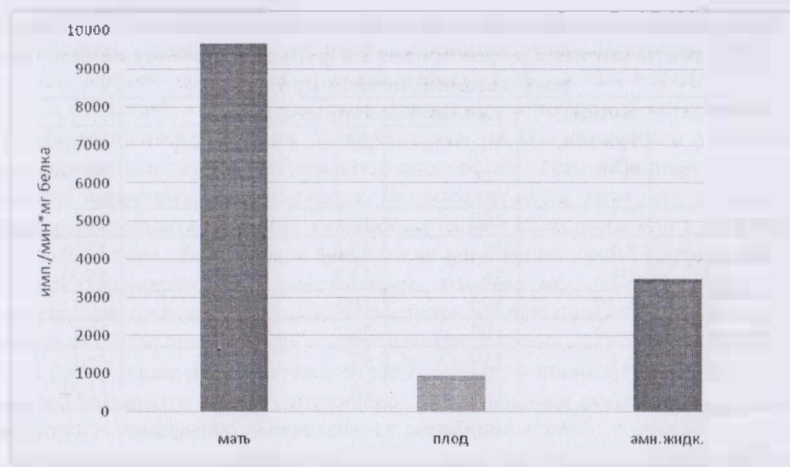
Таким образом, обнаружение радиоактивной метки в разных клеточных фракциях может свидетельствовать о способности этого препарата взаимодействовать с компонентами внутриклеточных структур и нарушить метаболизм в разных компонентах клетки.

Объектом исследования служили самки крыс со сроком беременности 19-21 день, массой около 250 г., которым вводили внутривенно (Н)-бутифос в виде 20 % спиртового раствора.

Самок забивали декапитацией через 1,5 часа после введения препарата. Для анализа собирали сыворотку крови самки и плода, амниотическую жидкость, а также различные ткани и органы, которые помещали в холодную среду, содержащую 0,25 М сахарозу, 5мМ  $MgCl_2$ , 25 мМ  $KCl$ , 10 мМ трихлорида, рН 7,5. Ткани гомогенизировали и фракционировали методом дифференциального центрифугирования (центрифуга ЦВР-1 и VAC - 601).

Для плацент гомохориального типа, к которому относятся плаценты человека, обезьяны, крысы и др., вследствие максимального сближения кровотоков матери и плода показана наибольшая проницаемость для химических соединений, молекулярная масса которых превышает 500-600.

Как следует из эксперимента бутифос уже через 1,5 часа после введения обнаруживается в значительных количествах в сыворотке крови матери, плодов и амниотической жидкости. Обращает на себя внимание неравномерность распределения пестицида как по органам, так и по субклеточным фракциям в этих органах и тканях организма как плода (рис. 3), так и матери. Наибольшая радиоактивность обнаруживается в кишечнике, почках и печени, где протекают соответственно процессы всасывания препарата, его выделения и биохимического обезвреживания. Обнаружение радиоактивной метки в исследованных субклеточных фракциях (ядро, Мх, микросомы, цитозоль) свидетельствует о том, что бутифос может взаимодействовать с различными внутриклеточными структурами и локализованными в них функциональными процессами, приводя к нарушению клеточного метаболизма в целом. Следует отметить, что в случае бутифоса наиболее вероятными субклеточными являются фракции микросом, куда входят фрагменты плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума, и Мх. Это согласуется с предположением о важности взаимодействия различных пестицидов с митохондриями в процессе реализации их токсического действия на организм в целом.



**Рис 3.** Радиоактивность меченого бутифоса в сыворотке крови организмов матери и плода, а также в амниотической жидкости через 1,5 часа после введения пестицида в материнский организм.

С целью выяснения вопроса о возможной локализации бутифоса в Мх мы провели их разделение на фракции белков и фосфолипидов. Согласно полученным данным, наиболее значительная часть (до 80 %) радиоактивного бутифоса обнаруживается в белковой фракции во все исследованные сроки (1,8 и 24 часа) после введения препарата животным.

Таким образом, бутифос, захваченный митохондриями, может, вероятно, модифицировать барьерные свойства фосфолипидного бислоя мембран, функционирование мембраносвязанных растворимых ферментов и белок-липидные взаимодействия, нарушая структуру и функции как митохондриальных, так и других биологических мембран в целом. Однако каждый из пунктов такого предположения требует специальной экспериментальной проверки.

Изучены мембраноактивных свойств перечисленных выше препаратов на различных типах биологических и модельных мембран. Приведены данные по влиянию бутифоса, дрошна, препаратов МН и УДМ-П-С на ОФ, а также на скорость выхода аккумулированного  $Ca^{2+}$  из Мх печени крыс.

Как было отмечено выше, бутифос обладает разобщающим действием на ОФ, одновременно следует указать на его ингибирующее действие на дыхание Мх в активном состоянии  $V_3$  и индукцию значительной скорости выхода  $Ca^{2+}$ , аккумулированного в Мх.

Таблица 2.

**Влияние различных дефолиантов на функциональные параметры  
митохондрий печени крыс**

Исследуемый дефолиант	Концентрация, мМ	Исследуемый препарат, %			
		V <sub>3</sub>	ДК	АДФ/О	Скорость выхода Ca <sup>2+</sup>
Контроль		100	100	100	100
Бутифос	0,1	48	55,6	99,5-*	1300
	0,3	36	25,8		1500
«МН»	1-10	100	100	100	100
УДМ-П-С	1-10	100	100	100	100
Дропп	0,1	119	57	85-*	440
	0,3	132	26		1100

*Примечание: \*ДК=1 и величину АДФ/О в условиях полярографического эксперимента при этом измерить не удается.*

В аналогичных условиях препараты «МН» и «УДМ-П-С» в концентрациях 1-10 мМ не влияли на параметры функционального состояния Мх. В присутствии 15 мМ этих препаратов или входящих в них компонентов – хлорат натрия или магния, мочевины - проницаемость внутренних мембран Мх для ионов Н<sup>+</sup>, К<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup> или Mg<sup>2+</sup> практически не изменялись.

В то же время в присутствии 10-30 мкМ бутифоса существенно увеличивалась проницаемость мембран Мх для ионов Н<sup>+</sup>, К<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и незаряженных молекул сахарозы, причем в первую очередь для ионов калия. В отличие от бутифоса, препараты «МН» и «УДМ-П-С», а также составляющие их компоненты в концентрации 10 мМ и выше не влияли на сопротивление бислоиных липидных мембран в различных солевых средах (трис- КСl, НСl, NaCl, CaCl<sub>2</sub>). В отличие от этих двух препаратов, дефолиант дропп проявил заметную разобщающую активность, снижая при концентрации 300 мкМ величину ДК до единицы. Дропп стимулировал на 20-30 % скорость дыхания изолированных Мх в метаболическом состоянии V<sub>3</sub> и более значительно (в 4-5 раз) в состоянии покоя (V<sub>4</sub>). Аналогично бутифосу, дропп индуцировал выход Ca<sup>2+</sup>, ранее аккумулированного в Мх. Так. В присутствии 300 мкМ дроппа скорость выхода Ca<sup>2+</sup> возрастала в 11 раз.

С целью выявления механизма влияния этого дефолианта на ОФ и транспорт Ca<sup>2+</sup> мы рассмотрели его эффекты на проницаемость внутренних мембран Мх для некоторых ионов. Как следует из полученных данных, дропп в концентрации 50-100 мкМ наиболее значительно увеличивает протонную проницаемость митохондриальной мембраны и при этом практически не влияет на скорость переноса ионов Ca<sup>2+</sup> и лишь слегка увеличивал калевую проницаемость.

Следует отметить, что дропп в отличие от бутифоса не индуцирует значительную неспецифическую проницаемость для многочисленных других

исследованных ионов, т.е. действует существенно избирательное, модифицируя только протонную проницаемость митохондриальных мембран. Эффект дроппа на скорость выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из Мх, вероятнее всего, является следствием снижения  $\text{DmH}^+$  за счет протонофорной активности.

Исследование действия бутилкаптакса на ОФ позволило установить относительно высокую разобщающую активность этого дефолианта. Однако снижение величины ДК контроля происходит при этом, не вследствие повышения скорости дыхания в метаболическом состоянии 4, а в результате общего снижения дыхательной активности в метаболических состояниях  $V_3$  и  $V_4$ , при одновременно уменьшении отношения АДФ/О. Так, при концентрации бутилкаптакса 100 мкМ скорость дыхания Мх в состоянии  $V_3$  снижена на 60 %, величина ДК- более чем наполовину, АДФ/О – на 30 %.

В этой главе также приводятся данные о действии некоторых пестицидов на функцию тимоцитов крыс. Установлено, что начальная скорость потребления кислорода в тимоцитах соответствует метаболическому состоянию (покоя)  $V_4$  по Чансу. Бутифос уже в концентрации 10 мкМ подавляет дыхание тимоцитов на 27 % относительно контроля. Дропп в дозе 10 мкМ стимулирует дыхание тимоцитов, что является следствием разобщения окислительного фосфорилирования Мх, о котором свидетельствует величина процента ингибирования олигомицином (34%).

Вместе с тем, если связь мембраноактивных свойств того или иного дефолианта с его токсикологическими характеристиками имеет свое логическое объяснение, то отношение конкретных мембранных эффектов к процессу искусственной дефолиации, несомненно, требует дальнейшего выяснения.

В пятой главе также приведены результаты влияния тяжелых металлов на функциональную активность клеточных структур. Изучалось действие некоторых тяжелых металлов и их смеси на функциональное состояние тимоцитов и Мх печени крыс.

Введение крысам тяжелых металлов вызывает изменение в функциональном состоянии Мх печени крыс такой направленности, что наиболее существенно нарушается эффективность фосфорилирования. При сочетанном введении в течение 2 суток препаратов кадмия и свинца механизм ОФ в изолированных Мх имеет ряд признаков, свойственных «свинцовому» отравлению, однако вместе с тем активность дыхательной цепи, оцениваемая по параметру  $V_{\text{адф}}$ , занимает промежуточное значение между вариантами с кадмием и свинцом.

Считается, что проблема изучения механизмов токсичности пестицидов сводится к исследованию взаимодействия их с мембранами клеток и внутриклеточных структур, а митохондрии животных тканей являются важнейшими внутриклеточными мишенями, инициирующими дисфункции клетки. Многие пестициды способны вызывать нарушать ультраструктуру клеток, биоэнергетические и метаболические нарушения в клетках, непосредственно или опосредованно повреждая дыхательную цепь Мх и

порождая тканевую гипоксию.

Эксперименты с радиоактивной меткой показали, что некоторые пестициды (в частности бутифос) могут взаимодействовать с внутриклеточными органеллами и нарушать их функциональные параметры, в итоге клеточный метаболизм в целом. Значительная часть, примерно 80 % радиоактивного бутифоса обнаруживается в белковой фракции мембран Мх во все исследованные сроки после введения препарата животным.

В настоящей работе показано, что меченный дропп в значительных количествах обнаруживается в Мх и микросомах практически всех исследованных тканей. Опыты с радиоактивным бутилкаптаксом также показали, что этот пестицид может взаимодействовать с компонентами внутриклеточных структур и нарушить метаболизм в разных компонентах клетки.

При исследовании влияния пестицидов - бутифоса, бутилкаптакса, этафоса и дроппа на структурно-функциональные характеристики мембран эритроцитов в условиях *in vitro*, обнаружено, что бутифос и бутилкаптакс дозозависимо увеличивают скорость пассивного выхода  $K^+$  из эритроцитов, что свидетельствует о наличии значительных структурно-функциональных перестроек в структуре мембраны эритроцитов. Полученные нами результаты по влиянию пестицидов на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов в условиях *in vitro* в целом согласуются с мембранотропным действием их *in vivo*.

Так как многие пестициды, взаимодействуя с возбудимыми мембранами нервных и мышечных волокон, нарушают их нормальное функционирование, нами в настоящей работе изучали действие ряда пестицидов на нервно-мышечную передачу электрофизиологическими методами. При воздействии пестицидов не наблюдали достоверного изменения частоты МПКП, параметров ПКП и величины МП мышечных волокон. Обнаруженные эффекты пестицидов были обратимыми и исчезали при отмывании. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что фосфорорганические соединения бутифос, гетерофос и этафос нарушают нормальное функционирование нервно-мышечного синапса, очевидно, вследствие ингибирования холинэстеразной активности. В целом полученные данные коррелируют с общей токсикологической характеристикой исследуемых пестицидов.

Попытки выведения наиболее общих закономерностей в действии того или иного пестицида на функции Мх осложняются существованием порой противоположных изменений, обусловленных величиной используемой дозы, частотой введения препарата, сроками эксперимента, условиями выделения и инкубации Мх.

Возможно, эта проблема незначительна с точки зрения общей оценки энергетического состояния тех или иных тканей животного отравленного пестицидом, разработки путей коррекции энергетического обмена и т.д. Но эта проблема требует своего решения, если преследуется цель выявления

первичных механизмов, последовательных этапов в реализации токсического действия.

Проведенные нами опыты *in vitro* показали, что пестициды бутифос, дропп и бутилкаптакс эффективно влияют на дыхание и ОФ, на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в Мх и пассивную проницаемость внутренних мембран Мх. В целом, индуцированное пестицидами неспецифическое увеличение проницаемости мембран и активности мембраносвязанных ферментов или транспортных систем может служить объяснением токсических свойств этих пестицидов. Более того, активность этих препаратов как дефолианта также может быть ассоциирована с мембранотропным действием, поскольку известно, что многие пестициды одинаковым образом модифицируют мембран Мх как животного, так и растительного происхождения.

Следует отметить, что дропп, бутилкаптакс и бутифос также эффективно влияли на функциональные параметры тимоцитов. Полученные данные по действию вышеперечисленных дефолиантов на энергетику клеток в целом согласуются с описанными нами выше эффектами их на дыхание и ОФ изолированных Мх печени крыс *in vitro*.

Можно сделать вывод, что общая токсичность различных дефолиантов в целом коррелирует с их мембранной активностью. Следовательно, Мх животных тканей, мембраны клеток и БЛМ можно использовать в качестве простейшей и высокоинформативной тест-системы при оценке токсичности новых пестицидов и механизма их действия.

Изучение влияния некоторых тяжелых металлов и их смеси на дыхание, ОФ и пассивную проницаемость мембраны Мх для ряда катионов показало, что введение крысам тяжелых металлов вызывает изменение в функциональном состоянии Мх печени крыс такой направленности, что наиболее существенно нарушается эффективность фосфорилирования. При сочетанном введении тяжелых металлов (свинец и кадмий) механизм ОФ в изолированных Мх имеет ряд признаков, свойственных «свинцовому» отравлению, однако вместе с тем активность дыхательной цепи, оцениваемая по параметру  $V_{\text{диф}}$ , занимает промежуточное значение между вариантами с кадмием и свинцом. Полученные данные эти согласуются с результатами по влиянию ионов кадмия и свинца при раздельном и сочетанном введении на морфологию гепатоцитов. Необходимо отметить, что ионы изученных металлов в концентрации  $10^{-4}\text{M}$  -  $10^{-3}\text{M}$  воздействуют на ОФ Мх в тимоцитах.

При исследовании влияния тяжелых металлов и их смеси (свинец, кадмий, смесь свинца и кадмия) на ПОЛ в биологических системах обнаружено, что соли свинца и кадмия увеличивают способность липидов биологических мембран к перекисному окислению. Возможно, что в организме в качестве защитной меры, может произойти усиление антиоксидантной защиты.

Проведенные нами эксперименты показали, что уксусноокислый свинец и серноокислый кадмий в количествах, соизмеримых с предельно допустимыми, способны вызывать модификацию как структурных, так и функциональных

свойств мембран клеток и внутриклеточных органелл. Изменение структурно-функциональных характеристик, в свою очередь могут быть одной из причин, наблюдаемых изменений в жизненно важных функциях клеток и их органелл. Есть все основания говорить о нарушении функционирования антиоксидантной системы и активации процессов ПОЛ в организме человека и животных в условиях комбинированного воздействия тяжелых металлов, а также других загрязнителей окружающей среды.

Можно с уверенностью полагать, что подобный эффект на мембраны клеток и их органелл способны оказывать не только уксуснокислый свинец и сернистый кадмий, но и другие органические и неорганические соединения данных металлов, различные токсиканты вообще. На это указывают, в частности, наши эксперименты по изучению влияния на ультраструктуру гепатоцитов совместного и раздельного введения животным свинца и дефолиантов.

Крайне важное значение имеет показанный факт взаимоусиления влияния токсических соединений на структурно-функциональные параметры мембран. Совместное действие на организм ионов свинца и кадмия оказывает существенно более сильное воздействие, чем каждый из металлов поодиночке, даже если в случае изолированного воздействия используется большие количества металла. Иначе говоря, совместный эффект воздействия превышает арифметическую сумму эффектов каждого из токсикантов, поскольку они способны усиливать эффект друг-друга. Из этого следует важный вывод, значение которого нельзя переоценить, а именно о стратегии адекватного подхода к разработке санитарных и гигиенических норм в условиях контакта с промышленными токсинами и ядохимикатами в различном сочетании.

Даже в строгое соблюдение предельно допустимых концентраций для каждого из токсикантов в отдельности, в условиях одномоментного контакта человека с несколькими из них, может приводить к грубым нарушениям структуры и функции клеток различных тканей, в конечном счете к возникновению патологических состояний, профессиональных заболеваний и т.д.

## ВЫВОДЫ

1. При исследовании влияния солей свинца на морфологический статус гепатоцитов крыс показано, что однократное внутрибрюшное введение лабораторным животным соли свинца в дозе 6 мг/100 г массы животного через 3 часа приводит к определенным патологическим изменениям в структуре клеток различных органов. При свинцовой интоксикации наиболее выражены патологические изменения в митохондриях печени: увеличение размеров, снижение количества, фрагментация или исчезновение кристов, изменение формы.

2. При введении животным соли кадмия в дозе 6 мг/100 г массы животного в гепатоцитах в большой степени поражаются структуры, ответственные за гетеросинтез. При этом в ядрах гепатоцитов отмечается

умеренное уменьшение количества конденсированного хроматина, часть ядер не содержит ядрышек, некоторые ядра неправильной форме, количество митохондрий незначительно уменьшено. В этих условиях характерным является увеличение электронной плотности матрикса митохондрий, умеренная гиперплазия крист, фрагментация и вакуолизация профилей гранулярной и гладкой эндоплазматической сети.

3. Сочетанное введение препаратов свинца и кадмия животным приводит патологическим нарушениям в ультраструктуре гепатоцитов, и прежде всего - в тех компонентах, которые ответственны за осуществление биоэнергетических и биосинтетических функций. При этом отмечается выраженное снижение электронной плотности хроматина ядер, с уменьшением его конденсированного компонента, увеличение митохондрий в размерах, просветление их матрикса, возрастание количество крист, сокращение протяженности профилей гладкой и гранулярной эндоплазматических сетей, отсутствие в цитоплазме зерна гликогена.

4. При изучении проникновения дроппа в ткани и внутриклеточные структуры с радиоактивной меткой выявлено, что этот пестицид проникает в цитоплазму, в ядро, в значительных количествах обнаруживается в митохондриях и микросомах практически всех исследованных нами тканей. Особенно значительное его количество ассоциировано с ядрами, митохондриями и цитозолем легких и печени крыс. Интоксикация животных дефолиантом дропп приводит через сутки к обширным и выраженным изменениям в структурном статусе гепатоцитов.

5. Совместное введение солей свинца и дроппа в организм животных приводит к их взаимно потенцирующему эффекту в отношении поражения структурных компонентов печени, резкому уменьшению зерен гликогена, вплоть до его полного исчезновения в цитоплазме гепатоцитов.

6. В опытах *in vivo* показано, что бутилкаптакс поражает структурные компоненты печени. Сочетанное введение животным бутилкаптакса и свинца приводит к тяжким патологическим изменениям структурного статуса гепатоцитов, чем раздельное введение. Наблюдающиеся изменения ультраструктуры гепатоцитов через 24 часа после сочетанного введения животным бутилкаптакса и свинца носят более выраженный и глубокий характер, нежели в случае сочетания свинца с другим дефолиантом, дроппом.

7. При введении в организм животных ( $^3\text{H}$ )-бутифоса обнаружено, что наиболее вероятными субклеточными структурами являются фрагменты плазматической мембраны, эндоплазматического ретикулума и митохондрии. При этом значительная часть - до 80 % радиоактивного бутифоса накапливается в белковых фракциях.

8. Бутифос в концентрации 10-50 мкМ дозозависимо увеличивает скорость пассивного выхода  $\text{K}^+$  из эритроцитов, что свидетельствует о наличии значительных структурно- функциональных перестроек в структуре мембраны эритроцитов. Эффект бутилкаптакса на этот параметр был намного слабее, чем бутифос. Эксперименты со спиновым зондом - бензо-g-

карболином показали, что молекулы бутифоса легко встраиваются в гидрофобную область мембраны и выталкивают молекулы зондов из занятой ими области в водную фазу, что и приводит к изменению ее проницаемости.

9. При исследовании влияния фосфорорганических соединений на нервно-мышечный синапс лягушки показано, что бутифос, бутилкаптакс, дропп, гетерофос и этафос нарушают нормальное функционирование нервно-мышечного синапса, возможно, вследствие ингибирования холинэстеразной активности. Обнаружено, что бутифос в концентрации  $5 \cdot 10^{-5}$  М не действует на состояние пре- и постсинаптической мембраны, а увеличивает амплитуду потенциала концевых пластинок.

10. Исследовано распределение меченого дроппа, бутилкаптакса и бутифоса в различных тканях и внутриклеточных структурах. Показано, что меченные пестициды через 60-90 мин. после введения накапливаются в легких, печени и почках, в головном мозге крыс. Обнаружено, что исследуемые пестициды проникают в цитоплазму, ядро, в Мх и микросомальную фракцию клеток различных тканей. Значительное количество меченных пестицидов ассоциировано с цитозолем и митохондриями печени, легких и почек.

11. Изучен механизм действия действия различных дефолиантов на синтез АТФ и транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях печени. Обнаружено, что дефолианты бутилкаптакс, бутифос и дропп в концентрациях 10-50 мкМ эффективно действуют на дыхание митохондрий в состоянии  $\text{V}_3$  и разобщают ОФ, индуцируют скорость выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий. Бутилкаптакс и бутифос увеличивают пассивную проницаемость мембран митохондрий для ионов  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и незаряженных молекул сахарозы, а дропп - для ионов  $\text{H}^+$  и незначительно для  $\text{K}^+$ . В аналогичных условиях менее токсичные препараты «МН», «УДМ-П-С» и хлорат магния в концентрациях 1-10 мМ не проявляют мембранную активность.

12. Бутилкаптакс, дропп и бутифос эффективно влияют на параметры дыхания тимоцитов и модифицируют энергетический обмен интактных клеток. Влияние бутилкаптакса, дроппа и бутифоса на митохондриальные окислительные процессы в тимоцитах коррелирует с эффектами дефолиантов, установленными на изолированных органеллах. Дефолианты этрел, геметрел, сихат и АЦПК стимулируют дыхание тимоцитов в среднем на 45%, их можно охарактеризовать как разобщители дыхания на уровнях целой клетки.

13. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что соли тяжелых металлов (кадмия, свинца) вызывают разобщение ОФ со снятием механизма дыхательного контроля, увеличивают пассивную проницаемость внутренних мембран митохондрий. Сочетанное введение животным смеси солей кадмия и свинца (доза 0,6 мг смеси/100 г массы ежедневно) через двое суток приводит к уменьшению синтеза АТФ, возможно, в результате ингибирования электрон-транспортной функции дыхательной цепи митохондрий печени крыс.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL ON BASES OF SCIENTIFIC COUNCIL  
AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREE  
DSc.30.08.2018.V.12.01AT THESAMARKAND INSTITUTE of  
VETERINARY MEDICINE**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**OCHILOV KOMIL RAKHIMOVICH**

**EFFECT OF PESTICIDES AND HEAVY METAL SALTS ON THE  
MORPHOLOGICAL STATE OF CELLULAR STRUCTURES**

**16.00.02 – Pathology, Oncology and morphology of animals. Veterinary obstetrics and  
biotechnology animals' reproduction**

**ABSTRACT OF DISSERTATION  
DOCTOR OF BIOLOGICAL SCIENCES (DSc)**



**Samarkand – 2019**

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2019.1.DSc.B88

The doctoral dissertation is carried out in the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the web page of the Scientific Council ([www.samvmi.uz](http://www.samvmi.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific consultant:** Ilyasov Aziz Saidmuradovich  
Doctor of Biological Sciences, dotsent

**Official opponents:** Dilmuradov Nasriddin Babakulovich  
Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Rajamuradov Zaynitdin Turabovich  
Doctor of Biological Sciences, Professor

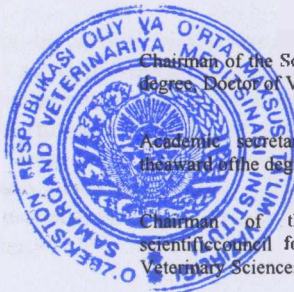
Oripov Firdavs Suratovich  
Doctor of Medical Sciences, dotsent

**Leading organization:** Veterinary scientific-research institute

Protection will take place 26 03 2019 at 14 hours at a meeting of the Scientific Council DSc.30.08.2018.V.12.01 under Samarkand Institute of Veterinary Medicine (Address: 140103, Samarkand city, Mirzo Ulugbek street, 77. Tel: (99866) 234-33-20, fax: (99866) 234-07-86, e-mail: [samvmi@edu.uz](mailto:samvmi@edu.uz)).

Doctoral dissertation is available at the Information Resource Center of the Samarkand Institute of Veterinary Medicine (registered under the number of №     ). (Address: 140103, Samarkand city, Mirzo Ulugbek Street 77. Tel.: (99866) 234-33-20; Fax: (99866) 234-07-86)

The thesis abstract distributed on "26 03 2019  
(Distribution protocol № 2 from "26" 03 2019)



*[Signature]*  
**K.N. Norboev**  
Chairman of the Scientific Council for the award of the degree, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

*[Signature]*  
**S.B. Estimurtyev**  
Academic secretary of the Scientific Council for the award of the degree, Doctor of Veterinary Sciences

*[Signature]*  
**S. Salimov**  
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for awarding the degree, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

## RESUME OF THE DOCTOR OF SCIENCES (Dsc) DISSERTATION

The purpose of this work is to study the effect of certain pesticides and heavy metals when used separately and in combination on the morphofunctional state of various cellular structures of animal tissues.

The object of the study is animal cells (thymocytes, hepatocytes, red blood cells) and membrane structures (mitochondria, synapses), pesticides and defoliant, and so white rats of the vistar line.

### The scientific novelty of the research is follows:

the functional state of liver mitochondria and ultraregional changes were determined when the first heavy metal salts and pesticides were used separately and in combination with animals;

The most effective ultrastructure of the liver under the influence of toxicants are the mitochondria and the endoplasmic nucleus, which has been proven by experiments with the greatest accumulation of this ultrastructure (dropp, butylcaptax, butifos);

the combination of lead and cadmium in combination with animals in the functional state of mitochondria revealed ultrasonic transformation of hepatocytes and shifts in the synergy of these toxicants;

developed a new method for determining the mechanism of action of pesticides and toxic chemicals on the animal organism;

when defoliant and lead salts are used together and separately, the most significant changes in energy metabolism and biosynthetic processes in hepatocytes were identified.

The mitochondria modifying effect in the toxicological properties of defoliant in vitro determined by the redox status of mitochondria, the energy metabolism of liver cells and the ratio of thymocytes.

**The introduction of research results.** Based on studies of the influence of toxic chemicals and heavy metal salts on the functional state of cell morphology:

Experimental methods for identifying the mechanism of toxic effects of pesticides and heavy metal salts on animal cells and tissues and introduced into the forensic chemical laboratory practice (reference Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, June 8, 2018, №8-4/157). At the same time, effective results were obtained in the chemical and laboratory determination of the poisoning of animals by pesticides and heavy metal salts;

Laboratory tests of poisoning animals with pesticides and heavy metal salts are carried out in laboratory practice (reference State Veterinary Committee of the Republic of Uzbekistan of June 5, 2018 №2/13-577). As a result, succeeded to save up to 30,000 sums for a one-time laboratory testing;

To determine the presence of small amounts of pesticides and heavy metal salts in biological objects using fine-grained gas-liquid chromatography, forensic medicine methods were introduced into forensic practice (reference №8-4/157 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 4 of June 2018). As a result, the diagnosis of poisoning of people and animals with pesticides and heavy metal

salts increased their effectiveness and made it possible to determine the cause of death;

The developed laboratory methods were introduced into practical activities of the Bukhara Regional Veterinary and Diagnostic Center (reference State Veterinary Committee of the Republic of Uzbekistan of June 5, 2018 №.2/13-577). As a result, it was achieved early diagnosis and prevention of poisoning of animals with poisons and pesticides.

**The structure and scope of the thesis.** The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, references and applications. The size of the thesis is 181 pages.

**ЎЗЛОҚ ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**Їбулим (I часть; I part)**

1. Очилов К.Р. Морфофункциональное состояние клеточных структур при действии пестицидов и солей тяжелых металлов // Монография. Ёзбекистон миллий энциклопедияси. – Ташкент, 2009. 130 с.
2. Гизатуллина З.З., Орынбаева З.С., Очилов К.Р., Галустьян Г.Г., Гагельганс А.И., Журбенко И.М. Действие дефоллантов на энергетикку митохондрий печени крыс in vitro // ISSN: 0470-4606. Ж. Биологические науки. – Москва, 1992. -№ 10. - С. 81-87.
3. Гизатуллина З.З., Гагельганс А.И., Орынбаева З.С., И.И.Степанченко, К.Р.Очилов, А.А.Тыщенко, Карцев В.Г. Действие природных фунгицидов - производных нафтохинона на энергетический метаболизм митохондрий печени и тимоцитов крыс. // Ж. Биологические науки. – Москва, 1993. - № 4. - Б. 95-103.
4. Хидояттов Б.А., Тен С.А., Очилов К.Р., Раджабов А.Б., Тешаев Ш.Ж., Бобомуродов Н.Л. Ингичка ва чамбар ичак лимфоид тузилмаларининг илк постнатал даврдаги ривожланиши ва уларнинг цимбуш таъсиридаги реактив узгаришлари. // Ежквартальный международной научный журнал. Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2001. - № 4,1. (22) - С. 41-44. (14.00.00.№19).
5. Очилов К.Р. Ультраструктурные изменения печени крыс при пероральном введении солей тяжелых металлов. // Ежквартальный международной научный журнал. Проблемы биологии и медицины.- Самарканд, 2001. - №2. (19) - С. 48-50. (14.00.00.№19).
6. Тен С.А., Бобомуродов Н.Л. Очилов К.Р. Структурные изменения желез пилорического отдела желудка крысы при действии пестицидов // Морфологические ведомости. -№ 3-4, - Москва - Минск, 2002. - С. 55-56.
7. Очилов К.Р. Действие солей тяжелых металлов на функциональное состояние клеточных структур. // Ежквартальный международной научный журнал. Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2004. - №2. (19) - С. 21-24.(14.00.00.№19).
8. Очилов К.Р., Урманова Г.У, Асраров М.И. Изучение пассивной проницаемости митохондриальных мембран при воздействии хлорида кобальта в опытах IN VIVO. // Доклады АН.Ёзбекистана. -Ташкент, 2008. - №5. – С. 37-39. (03.00.00.№6).
9. Очилов К.Р. Проницаемость митохондриальных мембран при воздействия кобальта. // Научно-теорический медицинский журнал. “Морфология” - Санкт-Петербург. 2008 г. - №2. 101с.
10. Очилов К.Р. Ультраструктурные изменения печени крыс при пероральном введении солей тяжелых металлов. // Вестник Тинбо. - Ташкент, 2010. -№1. - С. 54-57.

11. Очилов К.Р. Функциональные изменения митохондрий печени крыс при отравлении организма бутилкаптаксом. // Вестник Тинбо. - Ташкент, 2010. - №2. - С. 84-86.

12. Очилов К.Р. Влияние ионов кобальта и кадмия на дыхание и окислительное фосфорилирование (ОФ) митохондрий печени. // Вестник Тинбо. - Ташкент, 2010. - №2. - С.103-107.

13. Очилов К.Р. Воздействие различных дефолиантов на энергетические процессы митохондрий печени крыс *in vitro*. // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. - Самарқанд, 2017. -№2 (94) С.175-177.(14.00.00.№19).

14. Очилов К.Р., Илёсов А.С. Влияние ионов солей тяжёлых металлов на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. - Самарқанд, - №2. (100) 2018. -Б.155-159. (14.00.00.№19).

15. Очилов К.Р., Илёсов А.С. Ультраструктурные изменения печени крыс при сочетании введении солей тяжёлых металлов // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. Самарқанд, - №2. (100) 2018. - Б.159-162. (14.00.00.№19).

16. Ochilov K.R., Influence of ions of heavy metal salt on breathing and oxidative phosphorylation of mitochondria of rat liver // European Science Review. - Austria, Vienna, IJSSN: 2310-5577. 2018, -№3-4.P. 186-189. (03.00.00.№6). (Impact Factor: 1.26).

## II булим (II часть; II part)

1. Ochilov K.R. 5  $\beta$ -OH-Cotorane inclusion into organs and subcellular structures of rats. // In: 2-nd IUMB Conference "Biochemistry of Cell Membranes". Bary (Italy), 1993, p.1

2. Mirakhmedov A.K., Ochilov K.R., Sagatova G.A., Khan M.Z. Effect of defoliant (Butiphose) on morpho-physiological properties and enzyme systems of natural membranes // Indian J. Exp. Biol. 1989, V.27, - № 3, P. 245-247.

3. Гизатуллина З.З., Гагельганс А.И., Орынбаева З.С., Степанченко Н.Н., Очилов К.Р. Действие природных фунгицидов на мембран у митохондрий печени крыс. // Тезисы докладов симпозиума Содружества Независимых Государств "Организм и среда", 12-14 мая 1992. - Бухара, 39. с.

4. Гизатуллина З.З., Гагельганс А.И., Орынбаева З.С., Очилов. К.Р. Действие дефолиантов на митохондрии печени крыс. // Тезисы докладов симпозиума Содружества Независимых Государств "Организм и среда", 12-14 мая 1992. Бухара, 40. с.

5. Очилов К.Р., Тонких А.К., Гагельганс А.И. Действие электрохимически активированных водных растворов на растения. // Тезисы докладов симпозиума Содружества Независимых Государств "Организм и среда", 12-14 мая 1992. - Бухара, 118. с.

6. Очиллов К.Р., Тонких А.К., Гагельганс А.И. Действие ионов металлов на растения. // Тезисы докладов симпозиума Содружества Независимых Государств "Организм и среда", 12-14 мая 1992.-Бухара, 119. с.

7. Mirakhmedov A.K., Ochilov K.R., Batyrov B.M., Khamidov D.Kh. Effect of pesticides on morpho-functional properties and enzyme systems of cell membranes. // In 5-th Internat. Congress of Cell Biol. Madrid (Spain), 1992, P. 1

8. Очиллов К.Р., Бобомуродов Н.Л., Гагельганс А.И. Мембраноактивные свойства некоторых гербицидов. // Тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции "Охрана природы есть защита Родины".-Бухара, 1992.2 с.

9. Mirakhmedov A.K., Achilov G.B., Ochilov K.R. Effect of pesticides on Cell metabolism. //In: Congress of Management Systems. Helsinki (Finland), March 1, 1994, p.

10. Тухтаев К.Р., М.Ф.Маматназарова, К.Р.Очиллов. Морфологические морфометрические особенности селезенки при интоксикации пестицидами и некоторые пути их коррекции. // Сборник научных трудов «Функциональная морфология внутренних органов, тканей и клеток в клинике и эксперименте».Ташкент, 1995. - С.169-172.

11. Журбенко И.М., Очиллов К.Р., Марзоев А.И. Влияние тяжелых металлов на функциональное состояние митохондрий печени крыс. // Тезисы докладов научной конференции, посвященной 50-летию АН РУз, октябрь 1993 г., г. - Ташкент, 2 с

12. Орынбаева З.С., Гизатуллина З.З., Очиллов К.Р. Энергия алмашинувига пестицидлар таъсири. // Тезисы докладов научной конференции, посвященной 50-летию АН РУз, октябрь 1993 г., г.Ташкент, 2 с

13. Очиллов К.Р., Мирахмедов А.К., Тухтаев К.Р. Влияние некоторых дефолиантов на структурно-функциональное состояние биологических мембран печени крыс. // Тезисы докладов I съезда морфологов Узбекистана.Ташкент, 4-6 октября 1993 г., С. 240-241.

14. Очиллов К.Р. Қўрғошин билан захарланишда айрим гепатоцитлар тузилмаси. // Илмий – амалий конференция материаллари тўплами.Тошкент, 2006. – Б.8-9.

15. Очиллов К.Р. Ҳайвонлар организмга дропп дефолиантга таъсирини ўрганиш // Биология ва эндокринологиянинг замонавий муаммолари илмий амалий конференция материаллари тўплами. - Тошкент, 2006. - Б.7-8.

16. Очиллов К.Р. Қўрғошин билан захарланишда гепатоцитларнинг таркиби ўзгариши. // Илмий – амалий конференция материаллари тўплами. - Тошкент, 2006 – Б.151-154.

17. Очиллов К.Р. Нерв мушак синапсига фосфорорганик бирикмалар таъсири // Илмий – амалий конференция материаллари тўплами. - Тошкент, 2006. – Б.154-156.

18. Очиллов К.Р, Тешаев Ш.Ж, Хидоятлов Б.А. Каламушлар захарланишда физик ривожланишни ўрганиш // Экстренетал

касалликларнинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий анжумани материалари туплами. - Бухоро, 1999. – Б.166-168.

19. Очилов К.Р. Ж.Т.Каюмов. Ультраструктурные изменения печени крыс при пероральном введении солей тяжёлых металлов. "Пути совершенствования судебной экспертизы. Зарубежный опыт" Материалы научно-практической конференции 15-16 ноября 2017 г. - Ташкент, 175. с

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'S. R. Ochiyev', is centered on the page. The signature is written in a cursive style with a light blue background behind it.