КИМЁТЕРАПИЯ ФОНИДА РИВОЖЛАНГАН БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ИНГИЧКА ИЧАКНИНГ МОРФОЛОГИК ВА МОРФОМЕТРИК ЎЗГАРИШЛАРИ

С.Т. Бахронов

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти,

Бухоро, Ўзбекистон Республикаси

Аннотация. Платина препаратлари билан кимётерапиянинг нефротоксик таъсири ичак-буйрак ўқининг бузилишига олиб келади, аммо бу шароитда ингичка ичакнинг бўлимга хос морфометрик ўзгаришлари етарли ўрганилмаган.

Мақсад. Тажрибада кимётерапия фонида ривожланган буйрак етишмовчилигида оқ зотсиз каламушлар оч ва ёнбош ичагининг морфологик ва морфометрик ўзгаришларини баҳолаш.

Материал ва усуллар. 7,12-диметилбензантрацен (ДМБА) билан тери ўсмаси чақирилган каламушларга цисплатин (0,4 мг/кг) ёки карбоплатин (3 мг/кг) вена ичига юборилди. 9 ойлик тажриба гуруҳи ҳайвонлари ингичка ичаги 6 ойлик интакт назорат билан солиштирилди.

Натижалар. Тажриба гуруҳида крипта баландлиги оч ичакда 25,7% га (198,47±8,32 мкм), ёнбош ичакда 30,3% га (186,25±7,91 мкм) камайди, крипта чуқурлиги эса мос равишда 12,9% ва 18,7% га ортди. Қадаҳсимон ҳужайралар сони энг кўп камайди (−44,8% ва −46,3%). Шиллиқ қават улуши 17,8–20,0% га камайиб, шиллиқ ости ва мушак қаватлари улуши ортди. Строма коллагени оч ичакда 59,2% га, ёнбош ичакда 69,9% га кўпайди. Марказсиз фолликулаларда кичик лимфоцитлар улуши 11,6–11,9 фоиз бандга камайиб, плазмобластлар сони 3,6 ва 1,7 баравар ортди, лимфоид зичлик эса 34,8% ва 38,8% га ошди.

Хулоса. Кимётерапия фонидаги буйрак етишмовчилигида ингичка ичакда тўсиқ функциясининг сусайиши, регенератор аппаратнинг қайта тузилиши, фиброз ва лимфоид тўқиманинг реактив фаоллашиши кузатилади; ёнбош ичак оч ичакка нисбатан кўпроқ шикастланади.

Калит сўзлар: ингичка ичак; кимётерапия; цисплатин; карбоплатин; буйрак етишмовчилиги; морфометрия; қадаҳсимон ҳужайра; фиброз.

Долзарблиги. Платина бирикмалари — цисплатин ва карбоплатин клиник онкологияда кенг қўлланилади, бироқ уларнинг дозани чекловчи асосий асорати нефротоксиклик ҳисобланади. Цисплатиннинг буйрак шикастлантирувчи таъсири оксидловчи стресс, яллиғланиш ва проксимал каналчалар эпителийининг апоптози билан боғлиқ [1]. Буйрак фаолиятининг бузилиши метаболик маҳсулотларнинг тўпланишига ва иккиламчи аъзо шикастланишларига олиб келади.

Ингичка ичак бундай шароитда икки йўналишдаги таъсир остида қолади. Бир томондан, цитостатиклар тез бўлинувчи крипта ҳужайраларига бевосита таъсир кўрсатиб, мукозит ривожланишига сабаб бўлади [2]. Иккинчи томондан, уремик муҳит ичак эпителийининг зич бирикмаларини бузиб, тўсиқ функциясини сусайтиради: мочевинанинг юқори концентрацияси ичак эпителийида зич бирикма оқсилларининг парчаланишига олиб келиши тажрибада кўрсатилган [3]. Шу тариқа «ичак–буйрак ўқи» шаклланади. Бироқ кимётерапия фонидаги буйрак етишмовчилигида ингичка ичакнинг оч ва ёнбош бўлимларида юзага келадиган морфометрик ўзгаришлар миқдорий жиҳатдан етарли баҳоланмаган.

Тадқиқотнинг мақсади. Тажрибада кимётерапия фонида ривожланган буйрак етишмовчилигида оқ зотсиз каламушлар оч ва ёнбош ичагининг морфологик ва морфометрик ўзгаришларини аниқлаш.

Материал ва тадқиқот усуллари.

Тажриба модели. Тадқиқот эркак жинсли оқ зотсиз каламушларда ўтказилди. Тери ўсмасининг экспериментал модели 0,5% ли 7,12-диметилбензантрацен (ДМБА) эритмасини бел-елка соҳасига аппликация қилиш йўли билан шакллантирилди. ДМБА таъсир эттирилган 161 та ҳайвоннинг 120 тасида ўсма жараёни шаклланди (самарадорлик 74,5%); ўсма шаклланганлиги клиник, макроскопик ва патоморфологик мезонлар мажмуаси (эпидермис архитектоникасининг бузилиши, ҳужайравий ва ядро атипияси, гиперхромазия, митотик фаолликнинг ортиши) асосида тасдиқланди.

Кимётерапия. Ўсма шаклланган ҳайвонларга вена ичига (дум венаси орқали) цисплатин 0,4 мг/кг ёки карбоплатин 3 мг/кг дозада юборилди. Назорат гуруҳини 40 та интакт ҳайвон ташкил этди.

Буйрак етишмовчилигини баҳолаш. Буйракнинг функционал ҳолати сийдикнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари (ранг, тиниқлик, нисбий зичлик, pH, оқсил, глюкоза, кетон таначалари, қон, билирубин, уробилиноид) бўйича баҳоланди.

Морфологик усуллар. Оч ва ёнбош ичак кесмалари гематоксилин-эозин, Ван Гизон ва алциан кўки усулларида бўялди. Крипта баландлиги, кенглиги ва чуқурлиги, битта криптадаги энтероцитлар ва қадаҳсимон ҳужайралар сони, девор қаватларининг улуши, коллаген майдони ҳамда марказсиз лимфоид фолликулаларнинг ҳужайравий таркиби рақамли морфометрия билан ўлчанди.

Этик жиҳатлар. Тажрибалар умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенцияси (ETS № 123, Страсбург, 1986) талабларига мувофиқ бажарилди [этика қўмитаси баённомаси рақами ва санаси – уточнить].

Статистик таҳлил. Натижалар M±m кўринишида, фарқлар назорат гуруҳига нисбатан фоизда келтирилди [статистик мезон ва p қийматлари – уточнить].

Натижалар.

1. Буйракнинг функционал ҳолати. Даволанмаган ўсма гуруҳида сийдикда оқсил 17±0,1 мг/л, глюкоза 7±0,16 ммоль/л бўлса, цисплатин қўлланилган гуруҳда сийдик пушти-қизил рангга кириб лойқаланди, нисбий зичлик 1,041±0,04 г/мл, оқсил 42±0,5 мг/л, глюкоза 26±0,1 ммоль/л гача кўтарилди; кетон таначалари, билирубин ва уробилиноид аниқланиб, қон реакцияси мусбат бўлди ($p<0,05$). Бу буйракнинг фильтрацион ва экскретор фаолияти бузилганлигидан далолат берди.

2. Ичакнинг гистологик кўриниши. Крипта архитектоникасида қисқариш ва деформация кузатилди, чегаралар назоратга нисбатан қийинроқ аниқланди. Ёнбош ичак хусусий пластинкасида лимфомакрофагал инфильтрация, майда қон қуйилишлар ва фолликулаларнинг катталашиши; оч ичакда крипта чўққиларида эпителий десквамацияси ва митотик фаоллик қайд этилди (1-расм).

4. Лимфоид тузилмаларнинг реактив ўзгаришлари. Марказсиз фолликулаларда кичик лимфоцитлар улуши камайиб, ўрта ва катта лимфоцитлар, ретикуляр ҳужайралар, плазмобластлар, деструктив ҳужайралар ва макрофаглар улуши ҳамда лимфоид зичлик ортди **Муҳокама.** Олинган натижалар кимётерапия фонидаги буйрак етишмовчилигида ингичка ичак шикастланишининг тўртта ўзаро боғлиқ компонентини ажратиш имконини берди.

Тўсиқ функциясининг сусайиши. Энг катта нисбий ўзгариш қадаҳсимон ҳужайралар сонида қайд этилди (−44,8% ва −46,3%). Уремик муҳитда зич бирикмаларнинг бузилиши [3] билан бирга олганда, тўсиқ функцияси ҳам шиллиқ, ҳам эпителиал даражада бузилади.

Регенератор аппаратнинг қайта тузилиши. Крипта баландлигининг камайиши (−25,7% ва −30,3%) билан бир вақтда чуқурлигининг ортиши (+12,9% ва +18,7%) кузатилди. Бундай қарама-қарши силжиш пролифератив зонанинг чуқурлашуви — эпителий йўқотилишини қоплашга қаратилган компенсатор реакция сифатида талқин қилиниши мумкин, бироқ энтероцитлар сонининг камайиши (−17,4% ва −22,2%) компенсациянинг тўлиқ эмаслигини кўрсатади. Бу цитостатиклар мукозитининг классик кўриниши [2] билан мос келади.

Фиброз. Строма коллагени улушининг кескин ортиши (+59,2% ва +69,9%) шиллиқ ости қавати улушининг кўпайиши билан параллел кечди; демак шиллиқ қават улуши фақат унинг йўқотилиши эмас, строма кенгайиши ҳисобига ҳам пасайган.

Лимфоид тўқиманинг реактив фаоллашуви. Кичик лимфоцитлар улушининг камайиши фонида плазмобластлар (оч ичакда 3,6 баравар), макрофаглар ва деструктив ҳужайралар улушининг ҳамда лимфоид зичликнинг ортиши антиген юкламасига жавобан эффектор ҳужайраларнинг кўпайишини акс эттиради, бу эса тўсиқ функциясининг сусайиши билан изоҳланади.

Барча кўрсаткичлар бўйича ёнбош ичакдаги ўзгаришлар оч ичакдагидан кучлироқ бўлди. Бу ёнбош ичакда дастлабки антиген юкламасининг юқорилиги ва лимфоид аппаратнинг зичроқ жойлашганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин [4].

Тадқиқот чекловлари. Тажриба гуруҳи 9 ойлик, назорат эса 6 ойлик бўлгани учун фарқларнинг бир қисми ёшга боғлиқ бўлиши мумкин. Цисплатин ва карбоплатин гуруҳлари натижалари алоҳида келтирилмагани сабабли иккала препарат таъсирини қиёслаш мумкин бўлмади; кўрсаткичларнинг аксарияти учун статистик аҳамиятлилик баҳоланмаган.

Хулосалар.

1. Кимётерапия фонидаги буйрак етишмовчилигида тўсиқ функцияси сусаяди: қадаҳсимон ҳужайралар сони оч ичакда 44,8% га, ёнбош ичакда 46,3% га камаяди.

2. Регенератор аппаратда крипта баландлиги 25,7–30,3% га камайиб, чуқурлиги 12,9–18,7% га ортади; энтероцитлар сонининг 17,4–22,2% га камайиши компенсациянинг тўлиқ эмаслигини кўрсатади.

3. Строма коллагени улуши 59,2–69,9% га ортади; лимфоид тўқимада плазмобластлар ва макрофаглар улуши ортиб, лимфоид зичлик 34,8–38,8% га кўтарилади.

4. Барча кўрсаткичлар бўйича ёнбош ичак кўпроқ шикастланади, бу бўлимларни алоҳида ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР.

1. Motwani S.S., Kaur S.S., Kitchlu A. Cisplatin nephrotoxicity: novel insights into mechanisms and preventative strategies // Seminars in Nephrology. – 2022. – Vol. 42, № 6. – Art. 151341. – DOI: 10.1016/j.semnephrol.2023.151341.

2. Dahlgren D., Sjöblom M., Hellström P.M., Lennernäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 681417. – DOI: 10.3389/fphar.2021.681417.

3. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease // American Journal of Nephrology. – 2013. – Vol. 37, № 1. – DOI: 10.1159/000345969.

4. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Anatomical uniqueness of the mucosal immune system (GALT, NALT, iBALT) for the induction and regulation of mucosal immunity and tolerance // Mucosal Vaccines / eds. H. Kiyono, D.W. Pascual. – Academic Press, 2020. – P. 21–54. – DOI: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X.