

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

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Соғлиқни сақлаш вазирлиги

Илмий техник кенгаши раиси

_____ Ш.К.Атаджанов

« _____ » _____ 2026 й.

ЗАРИПОВА ОЙСАРА ОЛИМЖОН ҚИЗИ

**ТАЖРИБАДА ОЗИҚ-ОВҚАТ БЎЁҚЛАРИ ТАЪСИРИДА БОШ МИЯ
ЯРИМ ШАРЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР ТАВСИФИ**

Монография

Бухоро – 2026

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

ЗАРИПОВА ОЙСАРА ОЛИМЖОН ҚИЗИ

**ТАЖРИБАДА ОЗИҚ-ОВҚАТ БЎЁҚЛАРИ ТАЪСИРИДА БОШ МИЯ
ЯРИМ ШАРЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР ТАВСИФИ**

Монография

Бухоро – 2026

Тузувчи: Зарипова Ойсара Олимжон қизи – Патологик физиология ва патологик анатомия кафедраси ассистенти, PhD.

Тажрибада озиқ-овқат бўёқлари таъсирида бош мия ярим шарларидаги морфологик ўзгаришлар тавсифи/ Зарипова Ойсара Олимжон қизи – Бухоро:

УДК: [613:632.2:547.97]:612.823-092.9

Тақризчилар

Ахмедов К.Х - Тошкент давлат тиббиёт университети, Термиз филиали, нормал ва патологик, физиология кафедра мудири, доцент, DSc

Бахронов Ж.Ж - Бухоро давлат тиббиёт институти гистология, цитология ва эмбриология кафедра мудири, доцент, DSc

МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	5
I-БОБ. Адабиётлар шархи. Сунъий озуқа бўёқларининг организмга ва марказий нерв системасига таъсирининг замонавий жиҳатлари.....	14
§1.1. Турли токсик моддаларнинг бош мияга таъсири.....	14
§1.2. Озуқа бўёқларининг номенклатураси, қўлланилиши ва ўрганишнинг долзарблиги.....	17
§1.3. Е 171 озуқа бўёғи таркибидаги титан диоксидининг организмга кириш йуллари, тўпланиши, салбий оқибатлари ва асаб тизимига таъсири.....	21
§1.4. Е173 озуқа бўёғи таркибидаги алюминий манбалари, организмга кириш йуллари, умумий саломатлик ҳолатига таъсири ва нейродегенератив касалликлар ривожланишидаги аҳамияти.....	27
II-БОБ.Тажрибада озиқ-овқат бўёқлари таъсирида бош мия яримшарларидаги морфологик ўзгаришлар тавсифини ўрганишда қўлланилган тадқиқот материаллари ва усуллари.....	35
§2.1. Тажриба дизайни ва инструментал нейтрон-активацион анализ усулини ўтказиш.....	35
§2.2. Озуқа бўёқлари қабул қилган оқ зотсиз каламушларни бўёқ турига ва ўрганиладиган соҳасига кўра тадқиқот гуруҳларига ажратиш ва морфологик ўзгаришларни аниқлаш усули (микроскопик)	39
§2.3. Бош мия яримшарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳасида юзага келган ўзгаришларни гистокимёвий бўёқ усули. Қизил-конго билан бўёқ техникаси.....	40
§2.4. Бош мия яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳасида иммуногистокимёвий маркёрлар экспрессиясини аниқлаш.....	41
2.5. Олинган натижаларнинг статистик таҳлил усули.....	42
III- БОБ. Алюминий ва титан диоксида таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ва бош мия яримшарлари пўстлоқ қисмининг пешона ва энса соҳаларидаги ўзгаришларнинг хусусий текширув натижалари.....	43

§3.1. Назорат гуруҳи ҳайвонларида мия яримшарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса бўлақларининг морфологик ва морфометрик хусусиятлари тавсифи.....	43
§3.2. Озиқ-овқат бўёғи E171 таркибидаги титан диоксиди таъсирида бош мия яримшарлари кулранг моддаси пешона, энса соҳаларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришларни ўрганиш натижалари.....	48
§3.3.E173 озуқа бўёғи таркибидаги алюминий таъсирида мия яримшарлари кулранг моддаси пешона, энса соҳалари юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришлар.....	54
§3.4. E171 ва E173 озуқа бўёқларининг биргаликда мия яримшарлари кулранг моддаси пешона, энса соҳасига таъсири, морфологик ва морфометрик таҳлили.....	59
§3.5.Титан диоксиди ва алюминийнинг бош мияда кумулятив миқдор кўрсаткичларини аниқлаш.....	66
IV- БОБ. Оқ зотсиз каламушлар мия яримшарларида озуқа бўёқлари (E171 ва E173) таъсирида юзага келган ўзгаришларни гистокимёвий (амилоид) ва иммуногистокимёвий усуллар ёрдамида ўрганиш натижалари.....	67
4.1. Оқ зотсиз каламушлар мия яримшарлари пешона ва энса соҳалари хужайравий таркибига озуқа бўёқларининг келтириб чиқарадиган гистокимёвий ўзгаришлари.....	67
4.2. Иммуногистокимёвий маркерлар ёрдамида мия яримшарлари пўстлоқ қисмининг пешона ва энса соҳаларидаги таҳлил натижалари.....	79
Хотима	101
Хулоса	112
Амалий тавсиялар	114
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	115

Қисқартма сўзлар изоҳи

E171- E “Edible”, таркибида титан диоксид сақлаган озуқа бўёғи.

E173- таркибида алюминий сақлаган озуқа бўёғи.

MAT- марказий асаб тизими

ГЭТ-гематозэнцефалик тўсиқ

EFSA-European Food Safety Authority

IgA -иммуноглобулин А

IL-интерлейкин

TiO₂-титан диоксиди

INS-International Numbering System

IARC-Халқаро Тадқиқотлар ва Саратон Агентлиги

ЕСНА -Европа Кимёвий Агентлиги

CLP-Таснифлаш, Ёрлиқлаш ва Қадоқлаш

FDA –Озиқ-овқат ва Дори санитария бошқармаси

ЖССТ- Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

ҚМТ-қон-мия тўсиғи

ПАУ -полиароматик углеводородлар

Аннотация

Монографияда бош мия катта ярим шарлари пўстлоғи нормада, озиқ-овқат бўёқлари титан диоксид ва алюминийнинг алоҳида ҳамда биргаликда таъсиридаги морфологик ҳамда морфометрик ўзгаришлар, нейронлар ва глиал хужайраларнинг хусусиятлари ва уларнинг озуқа бўёқлари таъсирида ўзгаришлари ҳақида тўлиқ маълумот келтирилган. Олинган маълумотларга асосланиб бош мия кулранг моддаси пешона ва энса қисмларининг морфологияси, бу қисмларга ҳар иккала бўёқ таъсири ўзаро таққосланган ва ўзгаришлар таҳлил қилинган. Бундан ташқари озуқа бўёқларининг узоқ муддатли таъсири натижасида миёда титан ва алюминийнинг кумулятив хусусиятлари ва амилоидли тўпланмалар ҳосил бўлиш механизмлари ёритиб берилган.

Монография фундаментал тиббиёт илмий тадқиқотчилари, онкологлар, неврологлар ва магистратура талабалари учун мўлжалланган

Аннотация

В монографии представлены подробные сведения о морфологических и морфометрических изменениях коры больших полушарий головного мозга в норме, а также при воздействии пищевых красителей — диоксида титана и алюминия — как по отдельности, так и в сочетании. Освещены особенности нейронов и глиальных клеток и их изменения под влиянием пищевых красителей. На основании полученных данных проведён сравнительный анализ морфологии серого вещества головного мозга в лобной и затылочной долях при воздействии обоих красителей, а также дана оценка выявленных изменений. Кроме того, раскрыты кумулятивные свойства титана и алюминия в мозге при длительном воздействии пищевых красителей и механизмы образования амилоидных отложений.

Монография предназначена для научных сотрудников в области фундаментальной медицины, онкологов, неврологов и магистрантов.

Abstract

The monograph presents detailed information on the morphological and morphometric changes in the cerebral cortex of the brain hemispheres under normal conditions, as well as under the influence of food colorants—titanium dioxide and aluminum—both individually and in combination. The characteristics of neurons and glial cells and their alterations under the impact

of these food colorants are thoroughly examined. Based on the obtained data, a comparative analysis of the morphology of the brain's gray matter in the frontal and occipital lobes under exposure to both colorants has been conducted, and the identified changes have been evaluated. In addition, the cumulative properties of titanium and aluminum in the brain during prolonged exposure to food colorants, as well as the mechanisms of amyloid deposit formation, are elucidated.

The monograph is intended for researchers in fundamental medicine, oncologists, neurologists, and master's degree students.

КИРИШ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда овқатланиш таркибий ва сифат жиҳатидан нотўғри шакллантирилганлиги сабабли ааҳолининг катта қисми гастроинтестинал патологиялар, гепатобилиар тизим хасталиклари, эндокрин дисфункциялар ва суяк-мушак тизими касалликларидан азият чекмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, озуқа факторлари билан боғлиқ касалликлар орасида кардиоваскуляр патологиялар 61%, неоплазиялар 32% ва II тип қандли диабет 5% ни ташкил этади. Бугунги кунда жараёнга бош мия ва нерв системаси билан боғлиқ касалликлар ҳам қўшилмоқда. Хусусан, «...2018-йилда Россия федерациясида ўлим ҳолатларининг ярмидан кўпи айнан шу касалликларга тўғри келган...»¹.

Жаҳонда XXI аср тиббиёт илми олдида турган энг мураккаб вазифалардан бири —бош мия билан боғлиқ патологияларнинг олдини олиш, даволаш ва ўлим ҳолатларини камайтириш йўлларини ўрганишдир. Муаллифларнинг таъкидлашича, бугунги кунда мия билан боғлиқ муаммолар эпидемиологик ҳолатнинг жуда хавотирли экани сабабли, ҳамда турли хил цереброваскуляр патология шакллариининг оғир асоратлари туфайли илмий жамият эътибор марказида қолмоқда. Бош мия касалликлари дунёдаги ўлим ва ногиронликнинг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади. Иқтисодий ривожланган мамлакатлар аҳолиси ўлим сабаблари тузилмасида марказий нерв тизими касалликлари биринчи ўринни эгаллаб, барча ўлим ҳолатларининг 45,6 фоизини ташкил этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни даволашга йўналтирилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу бўйича мамлакатимизни 2022-2026 йиллар давомида ривожлантириш Стратегиясида баён этилган 7 та устувор йўналишнинг 4-

¹ Погожева А. В., Смирнова Е. А. Роль образовательных программ в области здорового питания как основы профилактики неинфекционных заболеваний (обзор литературы) //Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99. – №. 12. – С. 1426-1430.

қисм 56-мақсадида «...аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси:

Сунъий озуқа бўёқлари, уларнинг организмга таъсири ва бош миёда юзага келувчи асоратлар илгари олиб борилган морфологик тадқиқотларда ўрганилган ва таҳлил қилинган. Жумладан, сунъий синтез қилинган озуқа қўшимчаларининг организмда тўпланиши ва инсон саломатлиги учун жиддий хавф туғдириши (Ротарь Л. А, Спивак И. А., 2018), бундай қўшимчаларнинг мутагенлик ва канцерогенлик хусусияти (Тарасова А.В., 2023), Е 171 озуқа бўёғининг нерв тизимига таъсири (Song B., 2015), титан заррачаларининг талок, тимус, иммун тизими, гиппокамп ва мия нейронларига таъсири (Шарафутдинова Л. А ва бошқалар., 2018), титан диоксиди (Е 171) таъсирида хотира бузилиши (Ивлиева А. Л ва ҳаммуллифлар., 2022), болалар эмлаш воситалари таркибидаги алюминийнинг нерв системасига таъсири (Miller N. Z., 2016), Е 173 (алюминий) озуқа бўёғи таъсирида глиал хужайраларда яллиғланишнинг юзага келиши (Mold M ва ҳаммуллифлар., 2019), бу бўёқ таркибидаги алюминий таъсирида Алцгеймер касаллиги ривожланиш

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони

механизмлари (Mirza A ва ҳаммуаллифлар.,2017), бўёқнинг қисқа вақтли таъсирида нерв системасидаги функционал ўзгаришлар (King A ва ҳаммуаллифлар., 2017) ўрганилган.

Ўзбекистонда озуқа қўшимчаларининг организмга таъсири (Шодиев.Д.А ва ҳаммуаллифлар., 2022; Ugli S.D ва ҳаммуаллифлар 2024) ўрганилган, бироқ бундай қўшимчаларнинг бош миёга таъсири, бунда миё яримшарлари пўстлоғидаги морфологик ва морфометрик ўзгаришлар характеристикаси, миёда тўпланиш хусусиятлари етарлича ўрганилмаган ва тўлиқ тавсифга эга эмаслиги муаммони комплекс ўрганиш зарурлигини тақозо этади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Ушбу диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро минтақасида аҳоли саломатлигига таъсир этувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташхислаш, даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш (2022-2026 й.й)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади тажрибада озиқ-овқат бўёқлари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош миё ярим шарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳаларидаги морфологик ва морфометрик ўзгаришларни ўрганишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

меъёрда ва тажрибада (озиқ-овқат бўёқлари E171 ва E173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий таъсирида) каламушлар бош миё яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳаларида юзага келувчи морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларни аниқлаш;

E171 ва E173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган оқ зотсиз каламушлар бош миё яримшарлари кулранг моддаси пешона, энса соҳаларида юзага келувчи морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларни тавсифлаш;

оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарларида озуқа бўёқлари E171 ва E173 таъсирида гистокимёвий амилоид тўпланмаларини аниқлаш;

инструментал нейтрон-активацион анализ усулида оқ зотсиз тажриба каламушлар бош миясида озуқа бўёқлари E171 ва E173 таркибидаги титан ва алюминий элементларининг кумуляциясини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида 160 та, 6 ойлик, ҳар иккала жинсли, оғирлиги 250-350 гр бўлган оқ зотсиз каламушлар ўрганилган.

Тадқиқот предмети сифатида оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарлари тўқимасининг пешона ва энса қисмларидан тайёрланган микропрепаратлар хизмат қилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда гистологик, морфологик морфометрик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий, инструментал нейтрон-активацион анализ усули ва статистик усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги фаол моддалар титан ва алюминий элементларининг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши ва бош мияда тўпланиш хусусияти аниқланган;

илк бор экспериментал усулда озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳалари қаватларида юзага келувчи морфологик ва морфометоик ўзгаришлар ўрганилган;

биринчи марта гистокимёвий усулда титан диоксиди ва алюминий таъсирида оқ зотсиз каламушлар мия ярим шарларида амилоид тўпланмалари ҳосил бўлиши исботланган;

экспериментал усулда, титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисмининг қаватларида иммуногистокимёвий GFAP маркерининг юқори даражадаги экспрессияси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тажрибада озиқ-овқат бўёқларининг оқ зотсиз каламушлар бош мияга таъсирини ўрганиш, морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни аниқлаш услубининг қўлланилиши тажрибавий тадқиқотларда турли хил патологияларда лаборатория ҳайвонлари мия яримшарлари морфологик ўзгаришларини ўрганиш ва баҳолашни тизимлаштирган, ушбу тадқиқотларнинг софлигини таъминлаш имконини берган.

озуқа бўёқлари таъсирида бош мия яримшарлари пўстлоқ қисмининг пешона ва энса соҳаларидаги кузатиладиган ўзгаришларни аниқлаш бўйича тажрибалар ўтказишнинг босқичма-босқич методологияси ишлаб чиқилган ва тиббий амалиётга тавсия этилган;

Е171 ва Е 173 озуқа бўёқлари миянинг ички структур тузилмаларига таъсир этиши билан биргаликда, улар келтириб чиқариши мумкин бўлган асоратлар: деменция, аутизм, ривожланиб боровчи склероз, Алцгеймер, Паркинсон касалликларнинг ривожланиш механизмларини тушунтиришда, ҳамда бўёқларнинг канцероген хусусиятлари ҳақида тўлақонли маълумот берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий-тадқиқот ишида фойдаланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи морфологик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий, нейтрон-активацион анализ ва статистик тадқиқот усуллариининг тўғри қўлланганлиги, шунингдек морфологик материалнинг етарли миқдори, тадқиқот материаллари статистик усулларда қайта ишланганлиги, олинган натижаларнинг мамлакатимиз ва хорижий тадқиқотчиларнинг маълумотлари билан солиштирилганлиги, олинган натижалар ва хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти озуқа бўёқларининг бош мия яримшарлари морфологик тузилиши ва унинг таркибий ўзгаришларига таъсири, мияда юзага келувчи чуқур дегенератив асоратларни морфологик ва морфометрик кўрсаткичлар билан мужассамлаштириш орқали ўрганиш илмий изланишнинг

заруриятини ва самарадорлигини ошириш каби муҳим вазифаларни очиб беришга имкон яратганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, меъёрида ва озуқа бўёқлари кабулидан сўнг оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарларидаги ўзгаришларнинг структуравий ва функционал механизмларини очиб беришга, озуқа бўёқлари миқдорининг мониторинг режасини ишлаб чиқишга, титан диоксиди ва алюминий сақлаган озуқа бўёқлари E171 ва E173 таъсирида бош мия асоратларини башоратлаш имконини берганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Олинган илмий натижаларга асосланиб, меъерий, озуқа бўёқлари E71 ва E173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий таъсирида каламуш бош мия ярим шарларидаги морфологик, морфометрик кўрсаткичлари асосида:

биринчи илмий янгилик: илк мартаба озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги фаол моддалар титан ва алюминий элементларининг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши ва бош миёда тўпланиш хусусияти аниқланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги фаол моддалар титан ва алюминий элементларининг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши ва бош миёда тўпланиш хусусиятини билиш озуқа бўёқлари таъсирида бош миёда юзага келувчи органик ва функционал ўзгаришларни аниқлаш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, дастлабки босқичларда асоратларни аниқлаш ва олдини олиш тартибини тизимли ташкил этиш имконини бериши билан изоҳланади. *Иқтисодий самарадорлик:* озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги фаол моддалар титан ва алюминий элементларининг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши ва бош миёда тўпланиш хусусиятини аниқлаш орқали даволашда салбий асорат ва оқибатларни олдини олиш имконияти яратилади. Касалликка тез ва аниқ ташхис қўйиш ҳамда даволаш тактикасини тўғри танлаш орқали беморнинг шифохонада даво муддатини қисқартириш, ортиқча дори воситаларидан чекланиш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришилган. Бу тажрибавий тадқиқотлар ва морфологик текширишларни оптималлаштириш ҳисобига ҳар

бир тажрибавий тадқиқот серияси учун сарфланган маблағни 120000 сўмгача тежаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий этилиши:* илмий янгиликлар бўйича таклифлар Бухоро давлат тиббиёт институтининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 феврал 25-m/039-сон билан тасдиқланган «Тажрибада озиқ-овқат бўёқлари таъсирида бош мия ярим шарларидаги морфологик ўзгаришларни аниқлаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали бўйича 4.03.25 йилдаги 16-сон, Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси бўйича 5.03.2025 йилдаги 5-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/60-сон хулосаси);

иккинчи илмий янгилик: экспериментал усулда озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳалари қаватларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришлар ўрганилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* озуқа бўёқлари E171 ва E 173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳалари қаватларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришларни ўрганиш миядаги органик ва функционал ўзгаришларни аниқлаш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, дастлабки босқичларда эрта ташҳислаш ва нерв системаси билан боғлиқ асоратларни олдини олиш тартибини тизимли ташкил этиш имконини бериши билан изоҳланади. *Иқтисодий самарадорлиги:* E171 ва E 173 таркибидаги титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳалари қаватларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришларни ўрганиш касалликка тез ва аниқ ташхис қўйиш ҳамда даволаш тактикасини тўғри танлаш орқали беморнинг шифохонада даво муддатини қисқартириш бу эса тажрибавий тадқиқотлар ва морфологик

текширишларни оптималлаштириш ҳисобига ҳар бир тажрибавий тадқиқот серияси учун сарфланган маблағни 120000 сўмгача тежаш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: биринчи марта гистокимёвий усулда титан диоксиди ва алюминий таъсирида оқ зотсиз каламушлар мия ярим шарларида амилоид тўпланмалари ҳосил бўлиши исботланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* биринчи марта гистокимёвий усулда титан диоксиди ва алюминий таъсирида оқ зотсиз каламушлар мия ярим шарларида амилоид тўпланмалари ҳосил бўлишини олдиндан башоратлаш натижасида бош миядаги органик ва функционал ўзгаришларни аниқлаш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, дастлабки босқичларда эрта ташҳислаш ва нерв системаси билан боғлиқ асоратларни олдини олиш тартибини тизимли ташкил этиш имконини бериши билан изоҳланади. *Иқтисодий самарадорлиги:* биринчи марта гистокимёвий усулда титан диоксиди ва алюминий таъсирида оқ зотсиз каламушлар мия ярим шарларида амилоид тўпланмалари ҳосил бўлишини исботлаш касалликка тез ва аниқ ташҳис қўйиш ҳамда даволаш тактикасини тўғри танлаш орқали беморнинг шифохонада даво муддатини қисқартириш бу эса тажрибавий тадқиқотлар ва морфологик текширишларни оптималлаштириш ҳисобига ҳар бир тажрибавий тадқиқот серияси учун сарфланган маблағни 120000 сўмгача тежаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: экспериментал усулда, титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисмининг қаватларида иммуногистокимёвий GFAP маркерининг юқори даражадаги экспрессияси исботланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* экспериментал усулда, титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисмининг қаватлари нейроглиоцитларида иммуногистокимёвий GFAP маркерининг юқори даражадаги экспрессиясини исботлаш миядаги органик ва функционал ўзгаришларни аниқлаш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, дастлабки босқичларда эрта ташҳислаш ва нерв системаси билан боғлиқ асоратларни олдини олиш тартибини тизимли ташкил этиш имконини бериши

билан изоҳланади. *Иқтисодий самарадорлиги*: экспериментал усулда, титан диоксиди ва алюминий моддалари таъсирида оқ зотсиз каламушлар бош мия ярим шарлари пўстлоқ қисмининг қаватлари нейроглиоцитларида иммуногистокимёвий GFAP маркерининг юқори даражадаги экспрессиясини исботлаш касалликка тез ва аниқ ташхис қўйиш ҳамда даволаш тактикасини тўғри танлаш орқали беморнинг шифохонада даво муддатини қисқартириш бу эса тажрибавий тадқиқотлар ва морфологик текширишларни оптималлаштириш ҳисобига ҳар бир тажрибавий тадқиқот серияси учун сарфланган маблағни 120000 сўмгача тежаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси: Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 4 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг умумий ҳажми 110 бетни ташкил этган.

I-БОВ. Адабиётлар шархи. Сунъий озуқа бўёқларининг организмга ва марказий нерв системасига таъсирининг замонавий жиҳатлари .

1.1.Турли токсик моддаларнинг бош миёга таъсири.

Бош миёнинг нормал ишлаши нейротрансмиттерлар (дофамин, серотонин, гормонлар, ферментлар ва электролитлар ўртасидаги ўзаро мураккаб таъсирларга боғлиқ. Кўплаб мураккаб кимёвий тузилишга эга бўлган моддалар ушбу ўзаро таъсирларга аралашиб, уларни бузиши мумкин. Ҳозирги вақтда 100 000 дан ортиқ кимёвий бирикмалар маълум бўлиб, уларнинг 25% миёга зарар етказиши мумкин[11; 13-19-б].

Дунё олимларини бир неча йилдан буён қийнаб келаётган ва қайта қайта илмий тадқиқот олиб боришга мажбур қилаётган долзарб муаммолардан бири марказий нерв тизими (МНТ) ривожланишидаги муаммолар, айниқса, эрта онтогенез даврида, мукаммал миёга хос асосий тузилма ва функциявий нуқталар, йўналишлар шаклланиганда юзага келувчи нуқсонлар ва руҳий касалликлардир[15; 21-27-б., 40; 28-32-б].

Сурункали алкоголизм ва мембранотроп таъсир кўрсатувчи гиёҳванд моддалар, дори воситалари, алкоголь суррогатлари билан қўшилишган интоксикациялар таъсири тажриба моделида асосан бош миё ва ўпка зарарланиши қайд этилди [14; 521-526-б]. Клиник жиҳатдан бу ҳолатлар кўпинча энцефалопатия сифатида белгиланади ва умумий ҳамда ўчоқли миё неврологик симптоматикаси тавсифи билан намоён бўлади[13; 57-б].

Нерв ҳужайралари аксони гипертрофияланган, спиралсимон буралган – Альцгеймер ҳужайралари деб аталувчи шаклли махсус ҳужайралар сурункали алкоголизм таъсирида юзага келади [15; 21-27-б]. Пирамидасимон ҳужайралар соҳасида йўқолиш майдонлари кўзатилади, улар аралаш компенсаторли глиоз фонида пайдо бўлади. Цитоплазмада липофуциноз аниқланади. Алкоголь интоксикациясида асосий, катта ўзгаришлар нафас олиш ва юрак фаолиятини бошқарувчи марказлар жойлашган узунчоқ миёда содир бўлади. Бу ўзгаришлар макроскопик равишда миё устуни моддасида кучли қон қуйилишлари билан яққол ифодаланади. Пўстлоқости қават тузилмаларда

нейронларнинг ўта оғир ишемик ўзгаришлари перицеллюляр шиш кузатилади. Миянинг оқ ва кулранг моддасидаги астроцитлар дистрофик ўзгаришларга учрайди. Улар калинлашган, спиралсимон буралган; деградацияга учраб, амёбага ўхшаш глиага айланади. Қўшма алкогольли захарлагийда миячада ҳам турли патоморфологик ўзгаришлар намоён бўлади [34; 207-216-б].

Сўнгги илмий далиллар шуни кўрсатадики, атроф-муҳитни ифлослантирувчи моддалар айниқса оғир метал таркибли бирикмалар миянинг мураккаб вазифалари ва хулқ-атворнинг айрим жиҳатларига таъсир салбий таъсир кўрсатади [104; 1-17-б].

Франция, АҚШ ва бошқа йирик ривожланган давлатларда "Пассив тамаки чекиш" феноменининг организмга таъсири ўрганилган. Натижада, тамаки тутунининг таркибий қисмлари (углерод оксиди, никотин, альдегидлар, акролеин ва бошқалар) масофадаги тамаки чекмайдиганлар (пассив чекувчиларга) салбий таъсир кўрсатиши аниқланган. Оддий ҳолатда қонда ҳосил бўладиган карбоксигемоглобин миқдори 0,4% дан 1% гача ўзгариб туради. ЖССТ маълумотларига кўра, унинг миқдорий максимал чегараси 4% ни ташкил қилади. Тамаки тутуни таъсирида бу миқдор бир неча баробарга ошади ва организмда жиддий муаммоларни келтириб чиқаради [7; 34-б].

Атроф-муҳитнинг техноген токсинлар билан ифлосланиши – замонавий цивилизациянинг ортга тортувчи энг негатив аспектларидан биридир. Бундай техноген саноат чиқиндиларга асосан: углеводородлар, оғир металллар ва радиоактив чиқиндилар киради. Атроф-муҳитнинг углеводородлар билан ифлосланиш муаммоси Каспий денгизи ва каспий бўйи давлатлари учун айниқса долзарб муаммо ҳисобланади. Боку бўлоғи тарихий жиҳатдан нефть маҳсулотлари учун «омбор» ҳисобланади. Ўлчовли тадқиқотлар шуни кўрсатдики, бу ерда ер қопламининг 3,5-5,7 метр чуқурликкача бўлган қисми нефть маҳсулотлари билан тўйинган, ер қопламининг юқори 20-25 см қатламида эса нефть маҳсулотларининг улуши умумий оғирликнинг 67% ни ташкил этади [41;124-142-б]. Бу муаммо маълум даражада барча нефть

сақловчи, нефть қазиб олувчи ва қайта ишловчи давлатлар учун ўта долзарб ҳисобланади. Атроф-муҳитнинг ифлосланишига нефт маҳсулотларининг ёниши натижасида ҳосил бўладиган маҳсулотлар катта ҳисса қўшади, улар полиароматик углеводородлар (ПАУ) ва оғир металлларга тўйинган. Барча углеводород-наркотиклари марказий нерв тизимига таъсир кўрсатиб, қатор функционал бузилишларни келтириб чиқаради [33; 8-15-б].

Бензиннинг енгил фракциялари бош мия пўстлоқ қисмига таъсир кўрсатади, оғир фракциялари эса пўстлоқ ости марказларига таъсир этади [41;124-142-б]. Бензиннинг кичик концентрацияларида, шартли рефлекслар ва тормозловчи жараёнларда ҳали бузилишлар кузатилмаган ҳолатларда ҳам, унинг дастлабки белгилари вегетатив нерв тизимидаги бузилишлар сифатида намоён бўлади. Вегетатив ўзгаришлар ҳам шуни кўрсатадики, бензин буғларининг асосий таъсир кўрсатувчи МНС нинг қисми бош мия пўстлоғи ҳисобланади. Шунинг учун хулоса қилиш мумкинки, углеводородларнинг таъсири организмнинг турли соҳаларида ҳатто оз концентрацияларда ҳам намоён бўлиши мумкин [33; 8-15-б]. Кескин заҳарланишлар умумий кўрсаткичларида психотроп таъсирга эга моддалар билан содир бўлган интоксикациялар етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Бундай моддаларга психофармакологик дори воситалари, наркотик потенциалга эга моддалар ва наркотик аналоглар киритилиши мумкин ва улар токсикоманик қарахтлик мақсадида қўлланилади [23; 12-34-б].

Психотроп фаолликка эга моддалар билан юз берадиган оғир кескин заҳарланишларда, миянинг электр фаолиятидаги ўзгаришлар ўрганилди. Юзага келувчи белгилар таъсир қилувчи модданинг миқдorigа боғлиқ эканлиги кўрсатилди. ЭЭГ доминант частота параметрларининг секинлашиши ва медиатор фаоллигининг сусайиши ушбу тадқиқотда аниқланди. Барбитурат кислотаси ҳосилаларидан юзага келган кескин заҳарланишларда адабиётларда «барбитурат чигириғи» деб аталувчи феномен юзага келади. Бензодиазепинлар билан заҳарланиш ҳолатида марказий нерв тизимининг сопор-кома даражасигача сусайиши кузатилган [1; 85-88-б., 23; 12-34-б].

1.2 Озуқа бўёқларининг номенклатураси, қўлланилиши ва ўрганишнинг долзарблиги.

Озиқ-овқат қўшимчаларини қўллаш бир неча минг йиллик тарихга эга бўлиб, қадимда сирка кислотаси ва ош тузи таомга ўзгача таъм бериш мақсадида қўшилган. Кейинчалик, айниқса, XX асрнинг иккинчи ярмида овқат маҳсулотларига қўшиладиган қўшимчалар тури шунчалик кўпайиб кетдики, олимлар бу турдаги қўшимчалар учун алоҳида номенклатура ва классификация яратишга мажбур бўлишди [55; 30-32-б].

Аслида озиқ-овқат қўшимчалари истеъмол маҳсулотларининг фойдали кийматига таъсир қила олмайди, яни бундай қўшимчалар инсон организми учун ҳеч қандай амалий аҳамиятга эга эмас. Кўпчилик ишлаб чиқарувчи тадбиркорлар озиқ-овқат қўшимчаларини организм учун зарур бўлган микроэлементлар, витаминлар ва аминокислотар гуруҳига кирази деб ҳисоблашади. Бундай нотўғри қарашлар ва тушунчалар аҳоли орасида ҳам кенг тарқалган [27; 58-60-б., 38; 303-306-б].

Озиқ-овқат қўшимчалари табиий, сунъий ва ярим сунъий кўринишларда бўлади ва бу турлар уларнинг ишлаб чиқариш технологияси билан узвий боғлиқдир. Бундай қўшимчалар овқат маҳсулотларига маълум бир мақсадни кўзлаган ҳолда ишлаб чиқаришнинг турли босқичларида қўшилади [26; 36-39-б].

Ишлаб чиқариш саноатида истеъмол маҳсулотларига қўшиладиган қўшимчалардан кўзланган асосий мақсадлар қуйидагилардир: маҳсулотнинг турғунлигини таъминлаш, сақлаш муддатини узайтириш, турли ташқи муҳит таъсирига чидамлилигини ошириш, ишлаб чиқариш жараёнини осонлаштириш, маҳсулотнинг бир жойдан иккинчи жойга кўчиришни осонлаштириш, маҳсулотнинг ташқи кўриниши ва таркибини ўзгармаган ҳолда сақлаб туриш, маҳсулотга турли органолептик хусусиятлар бағишлаш [112; 1-22-б].

Озиқ-овқат қўшимчаларининг турлари: (бу классификация органолептик хусусиятларни ўзгартириш нуқтаи назардан яратилган): истеъмол

махсулотининг ташки кўринишини ўзгартирадиган ва яхшилайдиган (озик-овқат бўёқлари, оқартирувчилар, бўёқ турғунлигини оширувчилар), махсулотга ўзгача таъм берувчи ёки янги таъм ҳосил қилувчилар (ароматизаторлар, таъмли қўшимчалар, ширин таъм ҳосил қилувчи махсус қўшимчалар, кислота ва кислота миқдорини регуляция қилувчилар), махсулот консистенциясини ва унинг таркибидаги сув миқдорини регуляция қилувчилар (сунъий қуюлтирувчилар, гел ҳосил қилувчилар, турғунлаштирувчи стабилизаторлар, эмулсияловчилар), махсулотнинг сақлаш муддати ва турғунлигини оширувчи қўшимчалар (консервантлар ва турли таъсирга эга бўлган антиоксидантлар) [114; 2394-б].

Европа олимлари озик-овқат махсулотлари учун махсус рақамланган, кодли номенклатура яратдилар. Шунга кўра Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти ягона, халқаро, рақамланган, кодли номенклатура (International Numbering System — INS) ни қабул қилди. Бу номенклатура дунё бўйича тан олинди. Номенклатурага кўра қўшимчалар олдида “Е” ҳарфи ва қайси гуруҳга кириши кўрсатилади. Номенклатурада “Е” ҳарфи Европа сўзининг бош ҳарфи, қолаверса, “Edible”(еса бўладиган) сузининг бош ҳарфи асос қилиб олинган [54; 24-26-б].

Таклиф қилинган рақамли код система бўйича озик-овқат қўшимчалари қуйидаги гуруҳларга бўлинади: Е 100-182 – махсулот рангини ўзгартирувчи ва ранг-баранглик бахш этувчи турли хил бўёқлар; Е 200 ва ундан кейингилари – консервантлар; Е 300 ва ундан кейингилари – антиоксидантлар; Е 400 ва ундан кейингилари – стабилизаторлар; Е 450 ва ундан кейингилар ва Е 1000 – эмулсияловчилар, қуюлтирувчилар; Е500 ва ундан кейингилар - кислоталилик регуляторлари, хамиртурушлар; Е600 ва ундан кейингилар - лаззат ва ҳид кучайтиргичлар; Е700–Е800 - бошқа захира қўшимчалар: микробларга қарши таъсирга эга бўлган антитоксик ва антибактериал қўшимчалар; Е900 ва ундан кейинги–глазурловчи, кўпиртирувчи воситалар, нон сифатини яхшиловчилар[105; 167-б].

Озиқ-овқат қўшимчаларининг ишлаб чиқариш саноатида кенг қўлланишдан асосий мақсадлардан бири бу – маҳсулот ишлаб чиқариш жараёнида дуч келинадиган техник муаммоларни бартараф қилишдир. Шу сабабли ҳам озуқа қўшимчаларининг аксарият қисми ёки катта гуруҳига “техник муаммоларни ҳал қилувчилар” деб ном берилган. Бундай саноат муаммоларига: технологик жараённи кучайтириш (турли ферментатив қўшимчалар, махсус технологик жараённи тезлаштирувчи катализаторлар), овқат маҳсулоти таркибидаги кислота миқдорини регуляция қилиш, маҳсулотни қуюлтириш, сақлаш муддатини узайтириш ва бошқалар киради [17; 43-144-б., 67; 170013-б].

Ҳар бир қўшилган озуқа қўшимчалари номенклатураси ва рақами расталарда сотишга тайёр бўлган маҳсулот қадоғида кўрсатилиши шарт ва зарур [68; 2984-б]. Озуқа қўшимчалари орасида бўёқлар гуруҳи салмоқли ўринни эгаллайди. Озиқ-овқат бўёқлари олиниш манбасига кўра икки йирик гуруҳга бўлинади: 1-табiiй; 2-сунъiiй.

1-гуруҳ бўёқлар табiiй равишда олинади ва организм учун доим фойдали қийматга эга бўлиб келган.

Юқорида кўрсатилган “Е” номенклатура 100 рақамидан 182 гача бўлган гуруҳ озуқа бўёқлари ҳисобланади ва уларнинг ҳаммаси ҳам синтетик бўёқлар эмас. Е 160, Е161 (табiiй каротиноид), Е 100, Е 101 (вит В 2), Е 120(кармин), Е 150(карамел), Е 162(лавлагии бўёғи), Е 163(қора смородина экстракти) барчаси табiiй озиқ-овқат бўёғи ҳисобланади [21; 45-50-б]. Табиатдан олинган қўшимчалар организм учун доим фойдали қийматга эга бўлиб келган.

Сўнги ўн йилликда олиб борилган изланишлар натижасида олимлар сунъiiй озуқа бўёқлари таркиб жиҳатдан табiiй бўёқларга жуда яқин бўлсада, бундай бўёқларнинг табiiй фаоллиғи кам, таъм хусусиятига эга эмаслиғи, ўзида ҳеч қандай витаминлар сақламаслиғи, синтетик усулда ишлаб чиқарилиши бу икки гуруҳ бўёқлар орасида йирик фарқни юзага келтиришини таъкидладилар [56; 91-94 б].

Кўплаб адабиётларда бу турдаги қўшимчаларнинг устунлиги ва кам токсиклиги айтиб ўтилган бўлсада, яна бир бошқа манбаларда ранг берувчи қўшимчалар баъзан маҳсулотнинг сифатини бузиб, саломатлик учун хавф туғдириши айтилади. Аммо, агар сунъий озуқа бўёқлари қатъий нормативларга асосланиб маҳсулотга қўшилса ва кунлик истеъмол меёрларига амал қилган ҳолда фойдаланилса, бундай қўшимчалар организм учун хавфсиз ҳисобланади [88; 1-23-б]

Табиий бўлмаган бўёқларнинг энг салбий жиҳатларидан бири уларнинг аллергик реакцияларга сабаб бўлиши, аллергик фон билан бошқа жиддий соғлиқ муаммоларига сабаб бўлиши кўрсатиб ўтилган [56; 91-94-б].

Сунъий озуқа бўёқлари кучли бўяш хусусиятига эга эканлиги, турғунлик даражасининг юқорилиги ва техник арзонлиги саноатда уларни ўрин алмаштириб бўлмайдиган қўшимчалар қаторига киритяпти. Аммо синтетик бўёқлар келтириб чиқариши мумкин бўлган оқибатлар бутун дунёни долзарб миқдор мониторингига мажбур қилади [42; 150-б].

Дунёнинг етакчи мамлакатларида, етакчи олимлар томонидан кенг кўламли изланишлар сунъий озуқа қўшимчаларининг ўсма ва ўсма олди касалликлари ривожланишидаги ролини баҳолашга қаратилган бўлиб, уларнинг фикрича канцерогенлик хавфини бартараф қилиш мақсадида сунъий озуқа қўшимчалари ва айниқса бўёқларнинг организмга салбий таъсирини ўрганиш ўта долзарбдир. Кимёвий бўёқларнинг генотоксиклиги чуқурроқ ўрганилганда ўсма ривожланишига сабаб бўлувчи яна бир омил аниқланади ва дунё аҳолиси бу ҳақида огоҳлантирилади [57; 323-341-б].

Саноатда энг кўп қўлланиладиган синтетик озуқа бўёқлари 5та йирик гуруҳга бўлинади: азобўёқлар (Е 102, Е 110, Е 122, Е 124, Е 151), триарилметан унумлари (Е 131, Е 133, Е 142, Е 154, Е 155), ксантан унумлари (Е127), хинолин унумлари (Е 104), индигоид унумлари(индигоркамин) [42; 150-б].

Европа мамлакатлари таклиф қилган юқоридаги сунъий бўёқлар классификациясидан ташқари озиқ-овқат маҳсулотларига ранг берувчи модда сифатида яна турли метал ва уларнинг бирикмалари ҳам саноатда фаол

қўлланилади. Буларга: кальций карбонат(Е 170), титан диоксиди(Е 171), темир оксиди(Е 172), алюминий (Е 173), кумуш (Е174), олтин (Е 175) [42; 150-6].

1.3. Е 171 озуқа бўёғи таркибидаги титан диоксидининг организмга кириш йуллари, тўпланиши, салбий оқибатлари ва нерв системасига таъсири

Титан диоксиди (Е 171) ва алюминий (Е 173) каби бўёқлар юқорида келтирилган сунъий, метал таркибли саноат бўёқларининг типик вакиллари бўлиб, улар асосан маҳсулотни оқартириш ёки тўлиқ оқ ранг ҳосил қилиш учун қўлланилади [110; 229-232-б].

Охирги ўн йилликда нанозаррачалар препаратларини ўрганиш ва уларни амалиётга жорий этиш жаҳондаги етакчи илмий-технологик йўналишлардан бирига айланди. Нанозаррачаларнинг ўзига хос хусусияти эса уларнинг ўта юқори даражадаги пенетрация қобилиятидир [24; 46-49-б].

Титан диоксиди бирикмаси кристал структурасига кўра 3 хил кўринишда саноатда учрайди: рутил, анатаза, брукит. Аммо Европа иттифоқи фақат рутил ва анатазани озуқа бўёғи Е171 сифатида қўллашга рухсат беради. [65; 207-б]. Айнан шу модел натижасидан сўнг Халқаро Тадқиқотлар ва Саратон Агентлиги (IARC) титан диоксидини респиратор канцероген гуруҳига киритди [70; 203-223-б]. 2017-йилда Европа Кимёвий Агентлиги ЕСНА нинг Хавфни Баҳолаш Қўмитаси RAC титан диоксидини 2-тоифа ингалецион канцероген модда сифатида классификация қилишни таклиф қилди. Бу хулоса Таснифлаш, Ёрлиқлаш ва Қадоклаш CLP қоидалари ва мезонлари асосида ишлаб чиқилди [66; 1256-б].

Титан диоксидининг организмга кириш йўллари таҳлил қилиш учун унинг қўлланилиш соҳаларига алоҳида тўхталиб ўтиш лозим [69; 1-17-б].

Титан диоксиди Е171 рақам остидаги озуқа бўёғи бўлиб, аҳоли орасида талаб юқори бўлган маҳсулотлар таркибида учрайди. Қурилиш йўналишида фойдаланиладиган титан диоксиди лак-бўёқ ишлаб чиқаришда, глазур синтезида, эмал, термик турғун ва оптик ойналар саноатида, пластик, ёпишқоқ

гулқоғоз ишлаб чиқаришда, резина маҳсулотлар синтезида ишлатилади [5; 7-16-б].

Титан таркибли рўйхат элементнинг организмга кириши асосан озиқ-овқат маҳсулотлари орқали энтерал йўл эканлигини кўрсатиб турибди [5; 7-16-б]. Бундан ташқари ушбу оқартирувчи бўёқ косметика саноатида: қуёшдан химоя қилувчи крем, оқартирувчи бўёқлар ва шахсий гигиеник воситалари, тиш пастаси ишлаб чиқаришда фойдаланилади[51; 947-953-б., 102; 1110-б].

Қурилиш моллари саноатида фойдаланиладиган, дисперслиги турли ўлчамда бўлган титан диоксиди қўлланилиш фақтида завод чангини ҳосил қилади ва ингаляцион йўл орқали организмга патогенетик таъсир кўрсатади. [2; 771-780-б., 5; 7-16-б., 102;1110-б].

АҚШ нинг Озиқ-овқат ва Дори санитария бошқармаси FDA озуқа бўёғи сифатида организмга кираётган титан диоксиди миқдори тана массасининг 1% дан ошмаслиги керак эканлигини таъкидлаган. Айниқса ширинлик, чақич ва сут маҳсулотларини севиб истеъмол қиладиган болаларда кўрсатилган миқдор 1 кунда 100мг гача етиши мумкин [5; 7-16-б., 63; 118-129-б].

Олиб борилган кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатдики титан ташқи муҳитда эркин бўлмасдан, тезда кислород билан бирикади ва мустаҳкам, коррозияга чидамли қобикқа эга бўлади. Тиш имплантлари, брекетлар, бўғимлар учун эндопротезлар, остеосинтез амалиёти конструктив элементлар, урологик ва юрак қон-томир стентлари, ритм етакчиси каби турли сунъий чиплар титандан ишлаб чиқарилди [58; 44-49-б].

Титан қотишмаларидан тайёрланган металлофиксация воситалари ҳозирги пайтгача суяк синиқларини даволашда ва тиш имплантлари тайёрлашда "олтин стандарт" деб ҳисобланмоқда [58; 44-49-б].

Организм ферментатив йўл орқали бундай титанли “майда ёрдамчиларни” чиқариб ташлай олмаслиги, титаннинг ўзи эса табиатан инсон учун жуда муҳим эмаслиги медицина соҳасида уни мукаммал металга айлантирди. Кейинчалик олимлар титан диоксидининг инсон учун қанчалик фойдали ва қанчалик зарарли эканлигини ўрганишга киришишди ва

тажрибаларда, бирор бир метал организм учун универсал биологик мосликка эга эмаслигини ўрганилган [58; 44-49-б].

Ферментатив жиҳатдан ўта турғун бўлган титан диоксид бир кун келиб рН таъсирида емирилиши, манфий электрик заряд, доимий ортиқча механик юк протез эксплуатациясига сабаб бўлиши, қўйилган бегона метал атрофида маҳаллий оксиллар, аминокислоталарнинг металорганик комплекслар ҳосил қилиши юқоридаги фикрнинг яққол далили ҳисобланади [2; 771-780-б].

Оғиз бўшлиғига қўйилган тиш имплантлари оғизнинг биологик муҳити таъсирида емирилиши ҳам аниқланди. Сон-чаноқ бўғими эндопротезлаш амалиётидан сўнг ёнбош суякдан олинган қизил кўмик текширилганда, турли ҳажмдаги, қора гранулалар сақлаган макрофаглар аниқланган [2; 771-780-б., 37; 110-118-б].

Титан заррачалари ва унинг оксиди имплантдан тўқимага ажралиб чиқиб, биологик суюқликлар таркибидаги оксиллар билан бирикади ва иммункомплекс ҳосил қилади. Бу эса турли аллергияларга сабаб бўлади [99; 37-53-б., 25; 106-112-б].

Замонавий адабиётлар маълумотларига кўра, ҳозирги кунда титан диоксидининг бир кунлик қабул қилиш миқдори 0.5-3.2мг/кг ни ташкил этмоқда. Албатта бу миқдор аҳолининг овқатланиш одатларига ва дори-дармон қабул қилиш даражасига боғлиқдир [2; 771-780-б].

Титан диоксиди дори дармон саноатида асосан оқ капсулани дори маҳсулотлари ишлаб чиқаришда ёки дориларга оқ ранг бериш мақсадида қўлланилади [2; 771-780-б., 4; 313-322-б., 49; 830-839-б].

Яна бир кўнгилли олимлар гуруҳи майда ўлчамли (анатаза ва рутил) титан диоксидини қон зардобига аралаштириб, худди юқорида кўрсатилганидек турғун аралашма ҳосил бўлганига гувоҳ бўлишди. Бу натижа ҳам организмга патологик таъсир юқори эканлиги билдирди [3; 37-42-б].

Организмга тушаётган наноўлчамли (100нм дан кичик) титан диоксидининг 17-36% миқдори озуқа маҳсулотлар ҳиссасига тўғри келиши

титан диоксидига нисбатан қизиқишни кучайтириб юборди [4; 313-322-б., 6; 60-68-б., 78; 1549-1561- б].

Озиқ-овқат маҳсулотлари ва дори маҳсулотлари орқали овқат ҳазм қилиш трактига тушган титан, ичаклар микрофлорасига антибактериал таъсир кўрсатади. Ичаклар шиллиқ қавати орқали қонга ўтади ва аъзоларда тўпланиш хусусиятини намоён қилади. Титаннинг жигар, буйрак, талок, ўпка ва мияда тўпланиши олимлар томонидан очиқланди [111; 42-59-б].

Доимий титан диоксиди бериб борилган ва талок зарарланганлиги ўрганилган. Тромбоцитлар сонининг камайиши, гемоглабин миқдорининг пасайиши, иммуноглобулинлар, CD 3, CD 4, CD 8 лимфоцитлар, В-хужайралар, интерлейкин-2,4,6,8,18, TNF- α , IL-2,4,6,8,10,18,1 β , TGF- β , IFN γ , Hsp70 и Bcl-2 миқдори сезиларли даражада ошганлиги айнан шу тажрибада ўз исботини топди. Яна бир бошқа текширувда, суткасига 10мг/кг доза титан диоксиди буйракларнинг кучли зараланишига, нефронлар апоптози, ген апоптози ва оксидловчи стрессга сабаб бўлиши ўз исботини топди [5; 7-16-б., 47; 115-121-б].

Атопик бронхиал астма билан оғриган бемор болаларнинг 20% ида сўлак таркибида титанга нисбатан А синфга оид (IgA) антитело аниқланган. 37,5 % бемор қонида титанга нисбатан IgE, 29,1% беморда IgG ва 22,9 % ида IgA аниқланган[12; 145-163-б].

Провакацион синама билан яна бир тажрибада 68 та бронхиал астма, аллергик ринит ва поллинози бор беморлар титан диоксидига нисбатан жавоб реакцияси ўрганилди. Бунга кўра 75 % беморда тери қичиши, маҳаллий қизаришлар ва бронхлар спазми кузатилган, 25 % беморда эса клиника синамага боғлиқ бўлмаган ҳолда вақти вақти билан пайдо бўлган [4; 313-322-б].

АҚШ ва Европанинг турли мамлакатларида титан диоксидининг суткалик дозаси катталар учун 0,5-1.1мг/кг орасида, болалар учун 1,4-3,2 мг/кг орасида ўзгариб туради. Энтерал йўл орқали кираётган титаннинг кўп миқдори баъзан 3,6 мг/г дори воситалари ҳиссасига ҳам тўғри келади. EFSA нинг 2016

йилги хулосасига кўра титан диоксидининг хавфсиз суткалик қабул қилиш дозаси ҳақида аниқ бир тўхтамга келишгани йўқ [6; 60-68-б].

Дунё бўйича титан диоксидининг ишлаб чиқарилиш миқдори бир неча миллион тоннага етади. Шундан 70% улуши майда заррали титан диоксидига тўғри келади Айниқса охирги ўн йил ичида титан диоксидининг майда заррали турига бўлган талаб ошиб кетди. Бу тажрибада 10 кун давомида 100мг/кг титан диоксиди энтерал берилган ва цитокинлар секрецияси кузатилган [31; 288-289-б., 49; 830-839-б].

Кўплаб адабиётларда титан диоксидининг канцероген эффекти қайта қайта таъкидланади. Айниқса, ошқозон ичак тракти, жигар, ўпка паренхимаси, қон системасида учровчи ўсма касалликлари учун титан диоксиди туртки фактор бўлиб хизмат қилмоқда. Титан диоксидининг индивидуал дозаси 50мг/кг этиб белгиланди. Оғирлиги 180-210 гр гача келадиган урғочи лабаратор каламушлар танлаб олинди ва уларга белгиланган доза сувда эритилиб *per os* юборилди. Қонда турғунлиги паст эритроцитлар популяцияси, соғлом қизил қон таначаларига нисбатан бир неча баробар ошганлиги маълум бўлди [18; 18-20-б].

Плацента она ва ҳомила ўртасида моддалар алмашинувини тартибга солувчи турли хил гормонлар ишлаб чиқаради, бу эса ҳомиладорликнинг нормал кечиши ва эмбрионнинг тўлақонли ривожланишини таъминлайди. Бундан ташқари плацента тўсиғи ҳомилани хавфлилик даражаси юқори бўлган агентлардан ҳимоя қилади. Майда заррачали титан диоксиди плацентадан ўта олади ва ҳомила атрофи сувида унинг юқори концентрацияси аниқланган [46; 27-42-б].

Яқинда ўтказилган яна бир илмий изланишда титан диоксиди фетоплацентар тўсиқдан ўтиб, эмбрионда нейротоксик таъсир кўрсатиши аниқланди. Бунга кўра 15 кунлик эмбрион массаси ва бўй узунлиги кўрсаткичлари назорат гуруҳига қараганда паст эканлиги аниқланди [45; 185-б].

Худди юқорида кўрсатилган доза (50мг/кг) билан шунга ўхшаш яна бир тажрибада титан диоксиди перорал 20 кун давомида берилган. Шу вақт ичида хомиладор тажриба каламушларида интоксикатсион белгилари, кўринарли шиллик қаватларда гиперемия, ташқи таъсирларга гипореактивлик кузатилган [46; 37-42-б].

Титан диоксидининг организмга киришининг яна бир йўли тери орқали бўлсада, энтерал ва нафас йўллари орқали кирган бўёқ кўпроқ патоген ҳисобланади [70; 203-223-б].

Инсоният ҳаёти учун ўта муҳим бошқарув аъзоси бош мия ҳисобланиб, нанозаррачали титаннинг мияга етиб бориш йўли асосан 3 йўналишда амалга ошади: қон оқими ва мия ўртасидаги табиий тўсиқ орқали, ҳидлов нерви транслокация йўли ва фетоплацентар тўсиқ орқали ўтиши [109; 1-17-б].

Титан диоксидининг гематозэнцефалик тўсиқдан ўта олиши ва тўпланиш хусусиятини бундан 15 йил олдин турли мамлакат олимлари алоҳида тажрибаларда кўрсатиб ўтишган. Лаборатор каламушларда *in vitro* наноўлчамли (30нм) титан диоксиди таъсирида микроглиял ҳужайралар қаторидан бўлган BV-2 митохондрияларида реактив кислород миқдорининг ошиши ва функциясида бузилишлар кузатилган [20; 223-239-б].

Худди шундай яна бир тадқиқотда 15нм ўлчамли титан диоксиди миқдори ва таъсир давомийлигидан қатъий назар инсон глиал (D384) ва нейрон (SH-SY5Y) ҳужайраларида ситотоксик таъсирни юзага чиқарганлиги кўрсатиб ўтилган. Умуман олганда мия тўсиғи орқали майда зарралар токсик моддаларнинг ўтиши уч хил механизм: пассив диффузия, актив транспорт ва эндоцитоз асосида амалга ошади [48; 32-37-б].

Микрозаррачалар ўлчами 50-75нм бўлган бўёқ 21 кун давомида 500мг/кг кунига тажриба каламушларига бериб борилган ва мия пўстлоқ қисмида реактив кислород ажралиши, антиоксидант ферментлар активлигининг ошганлиги, дофамин ва норадреналин секрецияси бир мунча кўпайганлиги аниқланди. Зичлиги жуда паст (5-6нм) титан диоксидининг бор йўғи 24 соат ичидаги таъсири натижасида гипокампус нейронларида апоптоз кузатилган.

60 кун давомида 5-50мг миқдордан берилган бошқа бир тажрибада каламушларда когнитив функциянинг пасайиши намоён бўлган [75; 2655-2686-б].

Нейрон хужайралари, эндотелиоцитлар ва астроцит хужайраларининг асосий химоя омили қон-мия тўсиғи ҳисобланади. Наноўлчамли моддалар бундан мустасно бўлиб, уларнинг ўта кичик заррачалари мия тўқимасига ўта олади ва шу ерда кумуляцияланади [109; 1-17-б].

Кўп учрайдиган нейротоксик таъсирлар қуйидагиларни ўз ичига олади: хулқ-атвор бузилишлари, нерв тизими функциясининг бузилиши ва оксидловчи стресс, яллиғланиш ёки маълум сигнал йўллариининг фаоллашиши туфайли келиб чиқадиган тузилма ўзгаришлари [52; 125-б].

TiO₂ нанозарраларининг нейротоксиклиги ҳақидаги маълумотларнинг етишмаслиги улар таъсиридан кейинги хавфларни баҳолашни ҳам қийинлаштиради ва бу масала устида кўпроқ тадқиқотлар олиб бориш кераклиги ҳақида огоҳлантиради [113; 7183-7204-б].

1.4. E173-озуқа бўёғи таркибидаги алюминий манбалари, организмга кириш йўллари, умумий саломатлик ҳолатига таъсири ва нейродегенератив касалликлар ривожланишидаги аҳамияти.

Алюминий (Ал) ер қобиғида энг кенг тарқалган металллардан бири ҳисобланади. Бу элементнинг организмига зарарли таъсири, унинг токсик хусусиятлари мукамал даражада ўрганилган ва тажрибаларда ўз исботини топган бўлишига қарамасдан, алюминийнинг баъзи неврологик касалликлар ривожланиш патогенезидаги роли кўплаб мунозараларга сабаб бўлмоқда [39; 110-124-б].

Бирламчи алюминийнинг саноат миқёсида ишлаб чиқарилиши ишчи зонанинг ҳаво муҳитини комплекс зарарли кимёвий моддалар билан сезиларли даражада ифлосланиши, юқори шовқин ва вибрация сатҳлари, электромагнит майдонлар таъсири ҳамда ноқулай микроклимат билан тавсифланади [53; 899-904-б].

Алюминий асосан озиқ-овқат маҳсулотлари, ичимлик суви ва нафас олиш аъзолари орқали қабул қилинади. Ушбу йўлларнинг организмга нақадар аҳамиятли эканини билган ҳолда, юқоридаги фикрга ортиқча изоҳ шарт эмаслигини айтиб ўтиш лозим [71; 7228-б].

Табиатда жуда кенг миқёсда тарқалган бўлсада алюминий элементи инсон ёки ҳайвон организми учун муҳим аҳамиятга эга эмас. Элементнинг организмга кириш миқдори ошган сари унинг токсиклик хусусияти ошиб боради ва тананинг турли аъзолари, жумладан: мия тўқимаси, суяклар, жигар ва буйракда кумуляцияланади. Кам миқдордаги алюминий организмга узок муддат таъсир қилганда ҳам унинг токсик эффекти яққол намоён бўлади [9; 59-68 б., 84; 19-б].

Алюминий элементининг токсик таъсири кўплаб тажрибаларда, амалиётларда ўз исботини топган бўлиб, бунинг яққол далили сифатида Алцгеймер касаллиги, аутизм, эпилепсия ва бошқа марказий нерв системаси билан боғлиқ касалликлар билан оғриган беморлар бош миёсида алюминийнинг юқори концентрация миқдори аниқланган. Бу маълумот аниқ факт деб эътироф этилган [60; 44587-44597-б].

Алюминийнинг асосий манбаси: болани озиқлантириш учун мўлжалланган сунъий сут ва сут ўрнини босувчи маҳсулотлар, парентерал озиқлантириш учун тайёрланган турли суюқликлар ҳамда таркибида алюминий сақлаган эмлаш воситалари деб кўрсатилди [60; 44587-44597-б].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти эълон қилган маълумотга кўра она сути билан озиқланаётган болалар 0 ёшдан 6 ойгача бўлган гўдаклар ҳисобланиб, дунё бўйича уларнинг фақат 38% тўлиқ она сути билан қолганлари эса сут ўрнини босувчи сунъий сут маҳсулотлари орқали озиқлантирилади [79; 953-961-б].

Она сути ўрнини босувчи қадоқланган сут формулалари юқори миқдорда токсик алюминий сақлаши тажрибаларда ўз исботини топди [79; 953-961-б].

Ўтказилган бир неча тажрибалар сунъий сут ўрнини босувчи маҳсулотлар таркибидаги алюминий миқдорини аниқлашга қаратилди. Буррел ва Экслей

2010 йилда 15 хилдаги, турли маҳсулот брендига эга бўлган сут ўрнини босувчи, гўдакларга мўлжалланган сут формулуларининг таркибини ўрганиб чиқишди. Бу тадқиқод натижаси маҳсулот турига қараб токсик метал миқдори 6 ойлик болалар учун 206 дан 592 микрограм кунига тўғри келган [72; 1-4-б].

Лактозани ўзлаштира олмайдиган чақалоқлар учун соя ўсимлигидан тайёрланган, қадоқланган сут формулалари мавжуд бўлиб, бундай тайёр маҳсулот таркибида алюминий элементининг миқдори одатий она сути ўрнини босувчи қадоқларга нисбатан бир неча марта юқори эканлиги аниқланди [72; 1-4-б., 73; 1-5-б].

Ҳозирги замон педиатрлари ва неонотологлари алюминий агрессиясидан аввалгиданда кўпроқ хавотирланишлари ва янги туғилган чақалоқлар озуқасидаги алюминий миқдорининг мониторингини бошлашлари шарт ва зарур [81; 101-107-б]. Америка педиатрлар академияси алюминийнинг токсик хавфини янада чуқурроқ ўрганиш керак эканлигини, айниқса бош мия ва буйрак касалликларига чалинган гўдаклар, вақтдан олдин дунёга келган чақалоқларни озиқлантириш рацонида алюминий профилактикасига қатъий амал қилиш кераклигини такрор, такрор таъкидламоқда [74; 1-14-б].

Хомиладорлик даврида она озуқасидаги алюминий бирикмаларининг пренатал таъсири, эмизикли даврда алюминийнинг она сути орқали болага ўтиши, сунъий, сут ўрнини босувчи маҳсулотлардан бевосита гўдак организмга ўтиши, парентерал озиқлантириш воситалари, дори-дармон ва эмлаш учун мўлжалланган вакциналар таркибидаги алюминий юқоридаги хавотирни янада кучайишига сабаб бўлмоқда [81; 101-107-б].

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, маҳаллий ва халқаро экспертлар томонидан болалар орасида неврологик касалликларнинг экспоненциал ўсиши қайд этилган. Шунингдек, бола ҳаётининг биринчи йили давомида у миллий эмлаш тақвими доирасида парентерал йўл орқали 4 мгдан ортиқ алюминий қабул қилади [39; 110-124-б].

Баъзи алюминий бирикмалари, масалан, алюминий гидроксид ва алюминий фосфат вакцина тайёрлаш жараёнида фойдаланилади. Бундан

асосий мақсад вакцинанинг таъсир кучини ошириш ва самарадорлигини кучайтириш ҳисобланади. Эмлаш воситалари таркибидаги алюминий вакцинанинг таъсир кучини ошириш мақсадида қўшилади [86; 45-б]. Голос ва Лутинсканинг фикрига кўра эмлаш воситалари таркибидаги алюминий ёт модда сифатида вакцина орқали организмга кириб, антигенга нисбатан курашувчанликни оширади. Шу хусусияти туфайли вакцина эффективлигига таъсир қилади [82; 731-734-б].

Бази олимларнинг фикрича, эмлаш орқали кираётган алюминий боланинг алюминийга нисбатан толерантлигини оширади ва бу эрта болалик вақтида юзага келгани фойдалироқдир [82; 731-734-б].

Шунга қарамасдан баъзи изланишлар ҳозирги эмлаш воситалари таркибида ҳаддан ортиқ нейротоксик алюминий борлиги ва аҳоли соғлиги учун жиддий хавфни юзага келтириши мумкинлиги ҳақида огоҳлантиради [92; 109-116-б].

Miller N, Z токсик алюминийнинг фетоплацентар тўсиқдан ўта олишини аниқлади. Бу факт билан бола туғилмасдан олдин алюминийли стресс билан тўқнашар экан [92; 109-116-б].

Алюминийнинг хомиладорлик вақтида энтерал киришининг яна бир манбаси алюминий сақлаган антацид дори воситалари ва цитрат сақлаган ичимликлардир. Алюминий сақлаган оғриқ қолдирувчи, антипиретик дори воситалари, анти-рефлюкс препаратлар ва шундай таркибли бошқа фармацевтик препаратлар гестация даврида бутунлай чекланиши тавсия этилади [60; 44587-44597-б., 81; 101-107-б].

Антиперспирантлар таркибидаги алюминий хлоргидрат моддаси айнан тери безлари секрециясини сусайтиради, тер ажралишини каматиради. Шунинг учун ҳам шифокорлар гипергидрозни даволашда таркибида алюминийли бирикма сақлаган гигиеник воситаларни тавсия этишади [77; 573-581-б].

Алюминийнинг тана аъзоларида тўпланиш хусусияти, бу элементнинг организмга кириш йўллари ва воситалари устида чуқур мушоҳада қилишга

ундайди [74; 1-14-б., 95; 333-337-б]. Умуман олганда алюминий элементининг асосий манбалари иккита йирик гуруҳга бўлинади: табиий ва антропоген манба гуруҳлари. Алюминийнинг табиий равишда пайдо бўладиган асосий манбаси бу вулқон емирилишининг оқибати ҳисобланади[97; 1459-б].

Табиий нураш жараёнида алюминий дастлаб тупроққа, ундан сўнг тупроқ орқали сув муҳитига тушади [93; 30-36-б., 94; 3118-3129-б].

Кўплаб олиб борилган тажрибалар шуни кўрсатдики, қишлоқ ва шаҳардан чекка ҳудудларда тупроқ, сув, ҳавонинг алюминий билан ифлосланиш даражаси шаҳар ҳудуди билан солиштирганда анча паст кўрсаткичга эга ва бу бевосита саноатлаштириш жараёни билан боғлиқдир [61; 228-242-б., 106; 96-б].

Шаҳар атмосфера ҳавосида алюминий миқдори-10 мкг/м³, қишлоқ ҳудудларида эса-0.5 мкг/м³ ташкил этган [8; 15-27-б].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти алюминийнинг организм учун бир кунлик миқдорини 1мг/кг этиб белгилади. Аммо бугунги ҳаёт тарзи белгиланган миқдорнинг бир неча баробар ошганлиги кўрсатмоқда [62; 63-70-б].

Озиқ-овқат маҳсулотлари, ичимлик суви, турли хил қадоқланган ва кимёвий ишлов берилган ичимликлар алюминийнинг кундалик қабул қилиниши керак бўлган миқдорини ошириб юбормоқда. Бу худди занжир реакциясига ўхшайди: тупроқдан сувга, сув ва тупроқдан ўсимлик маҳсулотига, кейин одам ва ҳайвон организмига, ҳайвон(гўшт ва гўшт маҳсулотлари) орқали яна инсон организмига [84; 19-б].

Атроф муҳитнинг алюминий билан ифлосланиши ва инсон рационидида бу элемент миқдор даражасининг ошишига қадоқлаш воситалари ва алюминий металидан тайёрланган ошхона анжомлари, пишириш учун мўлжалланган идишлар, овқат маҳсулотларини алюминийли идишларда сақлаш, алюминийли майда консерваланган банкалар ҳам ўзининг каттагина ҳиссасини қўшмоқда [76; 77-78-б].

Яқиндагина ўтказилган бир тажрибада олимлар алюминийли фолгадан тайёрланган идишда ва силикондан тайёрланган идишда пишган маҳсулот сифатини солиштириб, текшириб кўрдилар. Натижа шундай бўлдики алюминий идишда пишган маҳсулот таркибида бу элементнинг миқдори ЖССТ белгилаган нормадан кўра анча юқори даражада эканлиги аниқланган [83; 565-574-б].

Алюминийдан тайёрланган идишларда буғлаб, парлаб ёки қовуриб пиширилган овқат таркибида юқори даражадаги алюминий миқдори аниқланган. Иссиқ муҳитда алюминий идишдан овқатга осонгина ўтади ва уни зарарлайди [87; 618-626-б]. Нордон ва кислоталиги юқори бўлган овқатлар, айниқса, помидорли маҳсулотларни алюминий идишларда пишириш бошқа маҳсулотларга қараганда токсиклиги юқори эканлиги қайта ва қайта таъкидланди [76; 77-78-б].

Баъзи ўсимликлар ўзида юқори миқдорда алюминий сақлайди, масалан: чой, маълум турдаги доривор гиёҳлар, зиравор тайёрланадиган ўсимликлар, помидор, исмалоқ, кофе ўсимлигининг барглари, турли етилган мевалар ва бошқалар [87; 618-626-б., 97; 1459-б].

Чой ўсимлигининг баргларида жуда юқори миқдорда токсик алюминий аниқланди ва бу тўғридан тўғри ўсимлик ўсган тупроқнинг алюминий билан зарарланганлиги билан изоҳланган [84; 9-б., 108; 304-316-б].

Алюминий ва унинг бирикмалари юқори миқдори сут ва сут маҳсулотларида, айниқса пишлоқда, нонушта учун тайёрланган турли қадокли пишириклар, торт маҳсулотлари, пишириклар учун мўлжалланган кукун таркибида, қаймоқ кукун, махсус туз маҳсулотида, қахвада, нон ва нон маҳсулотларида аниқланган [60; 44587-44597-б., 97; 1459-б].

Алюминий реабсорбцияси: овқат ҳазм қилиш органлари орқали алюминий элементининг сўрилиши 0.1-0.3% га тўғри келади ва асосан ичакларнинг юқори қисмида сурилади. Чунки бу соҳаларда ошқозонга нисбатан кислоталик муҳити паст бўлиб алюминий реабсорбцияси учун қулай муҳит ҳисобланади [84; 19-б]. Бу йўл трансферрин – трансферрин йўли деб

номланади. Бу кириш механизмида трансферрин билан боғланган алюминий трансферрин рецепторлари сақлаган хужайраларга боради, бирикма хужайра ичига танувчи рецепторлар орқали киради, қачонки рН даражаси хужайрада 5.5 дан кам бўлса, алюминий иони комплексдан эркин ҳолатда ажралиши ўрганилган [91; 20-30-б].

Алюминий+трансферрин бирикмаси мия-қон тўсиғи орқали мияга ўтиши тажрибаларда исботланган [84; 19-б].

Охирги ўн йилликда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра алюминий кўп миқдорда организмга тушиши остеомалация жараёнига сабаб бўлган. [84; 19-б].

Дунё олимлари томонидан олиб борилган кўплаб изланишларда алюминий қонда темир ионларини регуляция қиладиган оқсилга стабилловчи таъсир кўрсатиб унинг таъсирини секинлаштириши аниқланган [53; 899-904-б., 84; 19-б].

Алюминий элементининг организмга таъсирини бир неча йиллар мобайнида ўрганган биолог Коркинсининг фикрига кўра алюминий энг кўп миқдорда суяк тўқимасида тўпланади ва суяк юмшаши, турли деформацияларга сабаб бўлган [74; 1-14-б].

Ҳозирги кунда алюминий нейродегенератив, нейротоксик модда сифатида тадбиқ этилмоқда. Бундан ташқари бу элемент буйрак касалликларидан азият чекадиган болалар ва катталар орасида когнитив бузилишлар, турли неврологик касалликларга сабаб бўлиши ўрганилган. Бу эса алюминийнинг асосий қисми буйраклар экскрецияси орқали организмдан чиқиб кетишини яққол кўрсатган [59; 7941-б., 107; 62-66-б].

Бугунги кунга келиб алюминий ва унинг бирикмалари таъсирининг болалар ва катталардаги когнитив ҳамда нейродегенератив касалликлар билан боғлиқлиги ҳақидаги гипотезани тасдиқлаш ёки рад этиш мақсадида кенг кўламли тадқиқотларни ўтказиш зарурати бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотларининг кун тартибида долзарб масала бўлиб турибди [39; 110-124-б., 90; 538-541-б., 98; 2129-б].

Ҳозирда олиб борилган изланишлар эпилепсия, аутизм ва Алцгеймер касалликлари билан оғриган беморлар бош миясида алюминий бирикмаларининг юқори миқдорда тўпланганлигини кўрсатган [92; 109- 116 б., 97; 1459-б].

Алцгеймер касаллиги ва оғир даражали деменция ҳолати юзага келиш хавфини бир неча баробарга оширган [60; 44587-44597-б., 90; 538-541-б].

Эпилептик хуружлар бош миянинг айниқса гипокампус қисми билан ўзаро боғлиқлигини ҳисобга олсак, гипокампус соҳасида тўпланган алюминийнинг юқори миқдори бемордаги эпилепсиянинг асосий сабаби бўлган деб айта оламиз [39; 110-124-б., 80; 1-3-б., 96; 1627-1635-б., 97; 1459-б].

Бутунжаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти организмга кираётган алюминийнинг максимал рухсат этилган дозасини тақдим этди, бунга кўра бу элементнинг бир кунлик миқдори кунига 40 мг/кгни ташкил этиши керак. Бошқа тиббиёт ташкилотлари бу миқдорни 10–15 мг/сут этиб белгиланган.

Аммо бу миқдор бирлиги баъзи ҳолларда 1 г/сут га етиб, инсон ҳаёти учун жиддий хавф туғдирган [86; 45-б].

Алюминийли банкаларда қадокланган ичимлик таркибидаги метал миқдори шиша банкалардаги ичимлик таркибига қараганда бир неча маротаба юқори эканлиги аниқланган [89; 3997463-б].

Гистологик олиб борилган текширишлар жинсий хужайралар ситоплазмаси ва ядросида ҳайратланарли ўзгаришлар алюминий таъсирида пайдо бўлганини кўрсатган. Кейинчалик мояк ортиғининг ўлчами назорат гуруҳидаги каламушларга нисбатан анча кичрайганини кузатишган [101; 314-324-б].

Алюминийнинг токсик эффекти хужайра даражасида ҳам обдон ўрганилган. Бунга кўра алюминий хужайра шикастланиши белгиларини юзага келтиради. Масалан: хужайра дегенерацияси, апоптоз, некрознинг турли кўринишлари, атрофия, дисплазия [86; 45-б].

Алюминий ҳужайралар пролиферацияси ва дифференциациясини блоклайди. Ҳужайралар бўлиниб кўпайиши, етилишининг ҳар қандай босқичида бу токсик метал таъсир қилиб, турли ҳужайра патологияларига сабаб бўлган [85; 323-330., 100; 1335-1355-б., 103; 2616-2629-б].

II-БОБ. Тажрибада озиқ-овқат бўёқлари таъсирида бош мия ярим шарларидаги морфологик ўзгаришлар тавсифини ўрганишда қўлланилган тадқиқот материаллари ва усуллари.

2.1. Тажриба дизайни ва инструментал нейтрон активацион анализ усулини ўтказиш. Илмий тажриба амалиёти 2023-2026 йиллар оралиғида Бухоро давлат тиббиёт институти (БДТИ) илмий-тадқиқот лабораториясида амалга оширилди.

Тадқиқот учун виварий шароитида сақланган 6 ойлик, 160 та оқ, зотсиз, аралаш жинсдаги каламушлар танлаб олинди. Дастлаб тажриба учун танланган каламушлар бир ҳафта давомида карантин режимида сақланди, шундан сўнг лаборатор каламушларда соматик ёки юқумли касалликлар мавжуд эмаслигига ишонч ҳосил қилиш мақсадида визуал текширувдан ўтказилди. Улардаги ҳар қандай касалликка хос патология инкор қилингандан сўнг, одатдаги виварий режимида ўтказилди. Барча ажратиб олинган лаборатория ҳайвонлари виварийда ёғоч қипиқлари солинган пластик қафасларда, хона ҳароратида, 12 соат ёруғлик ва қоронғуликни алмаштириш билан, лаборатория ҳайвонларини сақлаш стандартларига мувофиқ сақланди. Тажрибада икки хил: Е 171 (майда заррали, ўлчами 100нм дан кичик бўлган титан диоксиди) ва Е173 (алюминий) озуқа бўёқларидан фойдаланилди.

2.1.1-жадвал

Лаборатория ҳайвонларининг тажриба мазмунига кўра тақсимланиши.

Гуруҳлар	Тажриба характери	Ҳайвонларнинг ёши	Ҳайвонларнинг умумий сони
I гуруҳ	Назорат	6 ойлик	n = 40
I гуруҳ	Е 171 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ	6 ойлик	n = 40
III гуруҳ	Е 173 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ	6 ойлик	n = 40
IV гуруҳ	Е171+Е173 озуқа бўёқларини биргаликда қабул қилган гуруҳ	6 ойлик	n = 40
жами:			n =160

Тадқиқот учун танлаб олинган оқ зотсиз каламушлар ($n=160$) 4 та гуруҳга бўлинди: I) назорат гуруҳи ($n=40$); II) E171 (майда ўлчамли титан) қабул қилган гуруҳ ($n=40$); III) E173 (алюминий) қабул қилган гуруҳ ($n=40$); IV) бир вақтнинг ўзида E171 ва E173 қабул қилган гуруҳ ($n=40$);

I назорат гуруҳи оддий виварий шароитида 3 маҳал одатий овқатлантириш ва сув билан таъминланган режимда сақланди.

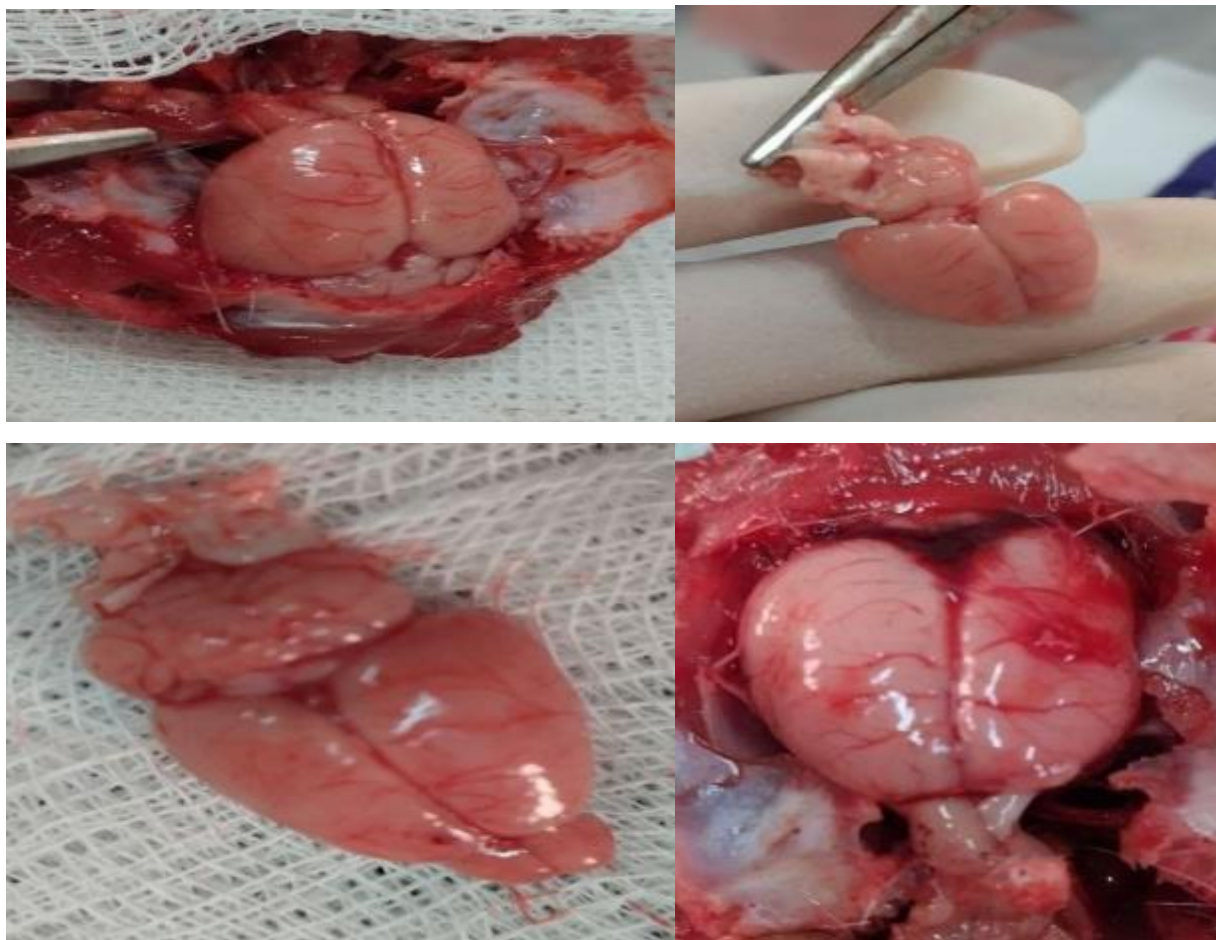
II гуруҳга таркибида титан диоксиди мавжуд E171 озиқ-овқат бўёғи 500мг/кг миқдорда, каламушлар учун тайёрланган доимий озуқага қўшиб берилди.

III гуруҳга таркибида алюминий мавжуд E 173 озиқ-овқат бўёғи 500мг/кг миқдорда, каламушлар учун тайёрланган махсус озуқага қўшиб берилди.

IV гуруҳга бир вақтнинг ўзида 4-гуруҳга ҳам титан диоксиди ҳам алюминий мавжуд озуқа бўёқлари қўшиб берилди.

Белгиланган миқдорда озиқ-овқат бўёғи қўшилган каламушларнинг махсус озуқаси 90 кун давомида бериб борилди ва берилган овқат массаси тугамагунча кун давомида уларга бошқа озиқ берилмади (қўзланган миқдорни организмга киритиш мақсадида).

Тажриба учун белгиланган муддат якунига етгандан сўнг, бош миядан микропрепарат тайёрлаш мақсадида дастлаб оғриқсиз эфтаназия учун каламушлар галоген сақловчи изофлуран воситаси орқали ингаляцион хушсизлантирилди. Сўнгра декапитациядан кейин бош мия ажратиб олинди. Ажратиб олинган яхлит бош мия макропрепаратлари нейтрон активацион текширув учун алоҳида гуруҳларга қараб рақамланган бир марталик (формалинсиз) кичик контейнерларга солиб чиқилди. Гуруҳ I: назоратдаги оддий виварий шароитида озиқланган гуруҳ ($n=40$) ; гуруҳ II: титан диоксиди қабул қилган гуруҳ ($n=40$) ; гуруҳ III: алюминий қабул қилган гуруҳ ($n=40$); гуруҳ IV: титан диоксиди ва алюминийни бирга қабул қилган гуруҳ ($n=40$).



2.1.1-расм. 6 ойлик каламуш бош миясининг яхлит кўриниши (мия сўғони ва яримшарлар). Макропреперат.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ядро физикаси институти “Экология ва биотехнологиялар” илмий лабораториясида Бухоро давлат тиббиёт институти томонидан ўтказилган тажрибаларда олинган намуналарнинг макро- ва микроэлементлар таркиби юқори сезгирликдаги инструментал нейтрон-активацион таҳлил услубияти бўйича тадқиқ этилди. Инструментал нейтрон-активацион таҳлил услубияти намуналарни ВВР-СМ типли атом реакторининг нейтронлар оқимида нурлатиб, намунада ҳосил бўладиган радионуклидларнинг гамма-спектрларини ярим ўтказгичли детекторда қайд этишга ва радионуклидларнинг гамма-спектрларидаги элементларнинг тегишли аналитик пиклари интенсивлиги бўйича элементлар массовий миқдорларини аниқлашга асосланади. Тадқиқ этилаётган намуналардаги макро- ва микроэлементлар массовий миқдорларини аниқлаш

стандарт, яъни таркибида элементлар миқдорлари маълум бўлган намуналарга нисбатан амалга оширилади.

Нейтрон-активацион таҳлили барча элементларни сифат ва миқдорий жиҳатдан таҳлил қилиш учун сезгир кўп элементли таҳлил усули ҳисобланади. Кимёвий элемент мавжуд бўлган намуналар нейтрон манбаси билан алоқа қилгандан кейин кучли радиоактивликка эга бўлади ва айнан шу радиоактивликка кўра миқдор ва сифат баҳоланади. Таҷрибада бу усулдан кўзланган асосий мақсад: 90 кун давомида титан диоксиди ва алюминий истеъмол қилган каламушлар яхлит бош миясида кимёвий элементларнинг қай даражада тўпланганлигини аниқлашдир. Текширув учун ажратиб олинган яхлит макропрепаратлар махсус қуриштиш печларида 60°C ҳароратда қуриштирди. Қуриштирилган препаратлар нейтронлар оқимида, АҚШ нинг Kanberga фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган, Ўзбекистонда ягона бўлган ВВР-СМ типли атом реакторига жойлаштирилди. Қурилмага жойлаштиришдан олдин қуриштирилган препаратларнинг оғирлиги 50мг ва ундан кам эканлигига (кичик электрон тарози орқали) эътибор берилди. Чунки бу объектга шикаст етказишни минимал даражага туширишда ёрдам беради. Сўнгра намуна мос нурланиш объектига жойлаштирилди ва нейтронлар оқими билан бомбардимон қилинди. Бу объектдаги элементларнинг сунъий радиоизотопларини ҳосил қилади. Нурланишдан сўнг сунъий радиоактив изотоплар заррачалар ёки, асосийси, гамма-нурлар чиқариб парчаланади. Нурланишдан сўнг қолган намуна таркибидаги кимёвий элементлар (титан ва алюминий) миқдорини аниқлаш мақсадида асосан гамма нурларини аниқлаш учун мўлжалланган, ярим ўтказгичли “Германий” детектори асосидаги гамма-спекрометрлик қурилмага жойлаштирилди. Қурилма парчаланиш жараёнида чиқарилаётган заррачалар ёки ажралиб чиқаётган гамма нурлар асосида ўлчашни амалга оширди. Детектор кўрсагичида пайдо бўлган рақамлар элементларнинг миқдорий жадвалида қайд қилиб борилди.

2.2. Озуқа бўёқлари қабул қилган оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарлари пешона ва энса соҳасидаги морфологик ўзгаришларни аниқлаш усули (микроскопик) бош мия тўқимасини фиксация қилиш мақсадида формалиннинг 10% эритмасига бир сутка давомида сақланди. Фиксаторнинг ҳажми белгиланган объект ҳажмидан 20-40 марта кўп бўлди. Фиксация тўқималарда ўлимдан кейинги ўзгаришларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади, улардаги биокимёвий жараёнларни тўхтатади. Фиксациядан сўнг препаратлар оқар сувда ювилди. Материални сувсизлантириш белгиланган стандарт жараён бўйича амалга оширилди, кейинчалик борган сари концентрацияси ошиб борган спиртларда сувсизлантирилди. Сувсизлантириш жараёнидан сўнг бош мия яримшарлари мия сўғонидан ажратиб олинди. Ажратилган яхлит яримшарлар тўқимасидан алоҳида алоҳида пешона ва энса қисмлари кесилиб, бўлакчалар рақамланган парафин блокларига фиксацияланди.

Парафинда фиксацияланган намуналардан MS-2 чанали микротомда 3-5 мкм қалинликдаги парафинли гиштчалар кесилиб, ингичка кесмалар тайёрлаб олинди, дастлаб гематоксилин-эозин бўёғи билан бўяб кўриш учун бу ингичка кесмалардан гистологик препарат тайёрлаб олинди.

1. Гистологик препарат тайёрлашнинг дастлабки босқичи кесмаларни парафинсизлантиришдир. Депарафинизация жараёни 20°C дан паст бўлмаган ҳароратда амалга оширилди, акс ҳолда парафин тўқималардан жуда қийин ажралади ва бўяш зарур бўлган соҳаларни тўсиб қўяди.

2. Микротом ёрдамида кесиб олинган тайёр кесмачалар парафинсизлантириш мақсадида толуол (метилбензол) да 3-5 минут сақланди.

3. Сўнгра концентрацияси пасайиб борувчи этанолда: 96° этанол — 3 минут, 80° этанол — 3 минут, 70° этанол — 3 минут сақланди сўнгра эса дистилланган сувда 5 минут солиб қўйилди.

4. Гематоксилин бўёғида 5-7 минутгача сақланди. (бу бўёқ-базофил табиатли хужайра тузилмалари: нуклеин кислоталар сақлаган ядрони кўк бинафша рангга бўяйди).

5. Дистилланган сувда 5минут ювилди.

6. Кесмалар 1% хлорид кислотаси ва 70° этанол аралашмасига қўнғир тусга киргунига қадар ботириб қўйилди, сунгра дистилланган сувда ювилиб, 0.5 % аммиак эритмасида кўк тусга киргунга қадар ювилди

7. Кейинги босқичда намуналар эозин бўёғида 0.5-1 минутгача сақлаб турилди.

8. Эозиннинг ортиқча қолдиқларини бартараф қилиш мақсадида препаратлар 3 марта дистилланган сувда ювилди.

9. Кесмаларни куриштиш мақсадида 70° этанолда бир марта, 90° этанолда икки марта 2 минутдан қолдирилди.

10. Икки ҳиссали карбол- ксилол да 1 дақиқа ушлаб турилди.

11. Сўнгги босқич сувсизлантириш (препарат таркибидаги спирт таъсирини бартараф қилиш) мақсадида икки ҳисса толуолда 2 дақиқа сақлаб турилди ва канада балзамига жойлаштирилди.

Гематоксилин-эозин билан бўяб, тайёр ҳолга келтирилган микропрепаратлар Хитойда ишлаб чиқарилган тринокуляр андройд планшетли микроскоп ёрдамида кўздан кечирилди ва пайдо бўлган ўзгаришлар кўриш майдони $x=4\times 10, 10\times 10, 10\times 20, 10\times 40, 20\times 100$ ўлчамларда расмга олинди. Тўқимада содир бўлган морфологик ўзгаришлар алоҳида қайд этиб борилди ва расмли маълумотлар билан тўлдирилди.

2.3. Бош мия яримшарлари пешона ва энса соҳаси пўстлоқ қисмида юзага келган ўзгаришларни гистокимёвий бўяш усули. Қизил-конго билан бўяш техникаси.

1.Тўқима намуналарига парафиндан тозалаш учун ксилол билан ишлов берилди. Шундан сўнг изопропил спирти ва дистилланган сувдан фойдаланган ҳолда гидратация ўтказилди.

2. Қатламга Конго қизили эритмаси суртилиб, 15–20 дақиқага қолдирилди.

3. Дистилланган сувда ювилгандан сўнг, намунага 5–30 секунд давомида литий карбонат эритмаси билан ишлов берилди.

4. Намунага 2 дақиқа давомида фосфат буфери суртилиб, кейин водопровод сувида ювилди.

5. Майер гематоксилинида 5 дақиқа давомида ушлаб турилди. Намуна изопропил спирти ёрдамида қуритилди ва кетма-кет икки ҳисса ксилол солинган идишдан ўтказилди.

Микроскопия ва визуализация:

Қатлам жойлаштирилган буюм ойначалари Конго қизил бўёғи билан ишлов берилгандан сўнг, монтирловчи муҳит ва ёпувчи шиша билан қопланди. Бўялган қатлам тринокуляр микроскоп остида таҳлил қилинди. Амилоид тузилмалари қизил рангга, ядролар эса кўк рангга бўялганига аниқлик киритилди. Амилоид борлигини тасдиқлаш учун унинг поляризацияланган ёруғликда хос иккиламчи синдира олиши текширилди, бу уни бошқа қизил бўялган тузилмалардан ажратиш имконини берди.

Назорат ва валидация: асосий тадқиқотдан олдин реактивларнинг тўғри ишлашига ишонч ҳосил қилиш учун назорат текшируви ўтказилди. Бунинг учун олдиндан керакли тузилмалар мавжуд бўлган намунада синов ўтказилди. Агар бўяшда ўзгаришлар ёки номутаносибликлар кузатилса, экспозиция вақти ёки реактивлар концентрациясини тўғрилаш талаб қилиниши мумкин.

Ушбу усул турли тўқималарда амилоидни аниқлаш учун самарали бўлиб, ҳам қўлда, ҳам автоматлаштирилган бўяш тизимларида қўлланилиши мумкин.

2.4. Бош мия яримшарлари пешона ва энса соҳаси кулранг моддасида иммуногистокимёвий маркёрлар экспрессиясини ўтказиш.

Тажрибада иммуногистокимёвий маркерлар экспрессияси аниқланди. Бунда асосан Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (EP672Y). GFAP маркери бош мия глиал ҳужайра шикастланишини белгиловчи маркер ҳисобланади. Иммуногистохимик тадқиқотлар оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарларидан олинган намуналарда ўтказилди. Қаторли кесимлар (3 мкм қалинликда) депарафинизация, дегидратация ва демаскировка жараёнларидан ўтказилди ҳамда антигенлар билан бўяш Ventana Benchmark XT (Roche,

Швейцария) ихтисослаштирилган автоматлаштирилган тизими ёрдамида амалга оширилди.

Илмий тадқиқотда бош мия яримшарлари нейрон хужайраларида бластома ривожлаганлиги ёки нейроэндокрин хужайраларда ёмон сифатли ўсма бор йўқлигига ишонч ҳосил қилиш мақсадида қўлланилди. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (EP672Y) Глиал фибрилляр кислотали оксили (GFAP) ноёб маркер сифатида етилиши тугалланмаган, реактив, неопластик астроцитлар ва эпендимал хужайралар учун қўлланилади ва бу EP672Y клони орқали амалга оширилади. Бу текширувдан кўзланган мақсад астроцит хужайраларида глиома ривожланганлигини аниқлаш ҳисобланади.

2.5. Олинган натижаларнинг статистик таҳлил усули.

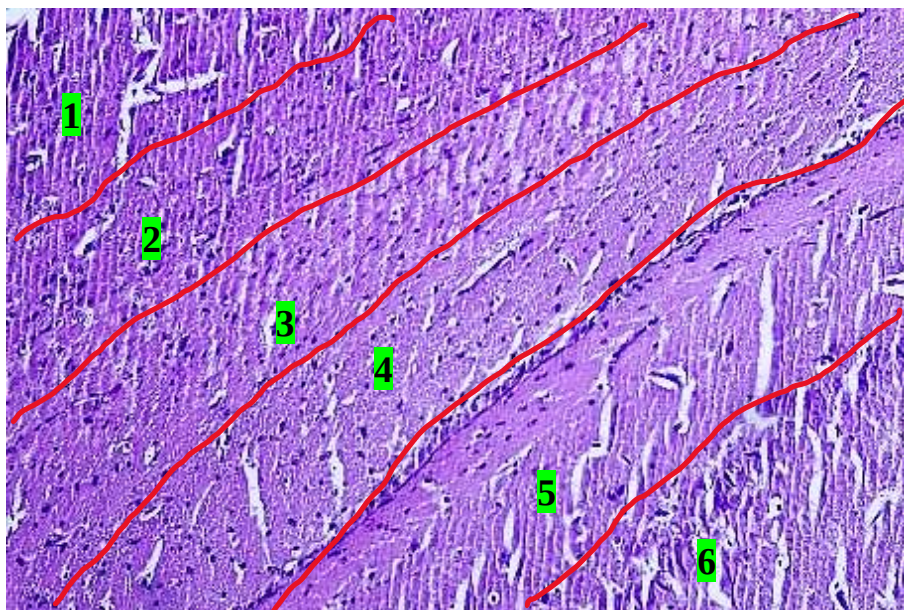
Олинган барча тадқиқот маълумотлари Windows 10 Pro да Microsoft Office Excel – 2016 ва IBM SPSS Statistic 20 дастурий пакетларидан фойдаланган ҳолда шахсий компьютерда статистик ишловдан ўтказилди. Вариацион параметрик ва параметрик бўлмаган статистика усуллари қўлланилган эди: ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметиги (M), стандарт квадрат оғиш (σ), ўртача стандарт хатолик (m) ва нисбий қийматлар (частота,%) ҳисоблаб чиқилди. Ўртача қийматларни солиштирганда, нормал тақсимот билан хатолик эҳтимоли (p) билан Стьюдент тести (t) ва F – Фишер мезони ҳисоблаб чиқилди.

Ҳисобланган мезонларнинг статистик ишончилигини баҳолаш учун қабул қилинадиган аҳамият даражалари (p) учун критик қийматлар кўрсаткичлари ва жадваллари ишлатилди. Статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар учун тўртта асосий аҳамиятга эга бўлган даражалар олинди: юқори - $p < 0,001$, ўрта - $p < 0,01$, паст (чегарали) - $p < 0,05$, аҳамиятга эга бўлмаган (ишончсиз) - $p > 0,05$.

**III- БОБ. Алюминий ва титан диоксиди таъсирида оқ зотсиз
каламушлар бош мия ва бош мия яримшарлари пешона ва энса
соҳасидаги ўзгаришларнинг хусусий текширув натижалари.**

3.1. Назорат гуруҳи хайвонларида мия яримшарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса бўлақларининг морфологик ва морфометрик хусусиятлари тавсифи. Олиб борилган илмий тадқиқот натажаларига кўра назорат гуруҳидаги оқ зотсиз каламушларнинг аутопсиядан кейин олинган бош мия ярим шарлари кулранг моддаси морфологик жиҳатдан ўрганилганда, бош мия ярим шарлари пўстлоғининг ҳаракатлантирувчи зонаси (марказий пуштаси) аниқ чегараланмаган 6 қаватдан иборат эканлиги аниқланди. Қуйида тўлиқ олтита қават микроскоп кўрув майдонида акс этган (3.1.1-расм). Биринчи қават молекуляр қават (*lamina molecularis*); ташқи донадор қават (*lamina granularis externa*); ташқи пирамидасимон хужайралар қавати (*lamina piramidalis externa*); ички донадор қават (*lamina granularis interna*); ганглионар қават (*lamina ganglionaris*) ёки ички пирамидасимон нейронлар қавати; полиморф хужайралар сақловчи қават.

Назорат гуруҳидаги оқ зотсиз каламушлар мия яримшарлари фронтал кесимлари 1-қаватида нормохром молекуляр ва донадор қават нейронлари устунлик қилган, улар катта ядро ва битта кичик ядрочага эга бўлган. Цитоплазмада ядро марказий жойлашувга эга бўлиб, цитоплазма нейрон танасининг деярли барча қисмини эгаллаган, ядрочани ўз ичига олган ва апикал дендритларни кўриш мумкин бўлган (3.1.1-расм). Нормохром нейронлар яримшарларнинг барча қатламларида бир тексликда жойлашган.



3.1.1- расм. Назорат гурухидаги 6 ойлик оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксиллин-эозин билан бўялган, ок 10х10 об.

1-молекуляр қават; 2- ташқи донатор қават; 3- ташқи пирамидал қават; 4- ички донатор қават. 5-ички пирамидал қават(ганглионар); 6- полиморф хужайралар сақловчи қават.

Молекуляр қават оз миқдорда урчуқсимон майда нейронлардан ташкил топган бўлиб, уларнинг нейритлари мия сиртига параллел ҳолда жойлашган нерв толаларининг чигали таркибига киради. Ташқи донатор майда нейронлар ҳисобига ҳосил бўлиб, улар асосан пирамида шаклидадир. Бу хужайраларнинг нейритлари оқ модда томонга йўналиб, қисман молекуляр қаватнинг тангенциал чигалига ҳам қўшилиб кетади. Пирамидасимон хужайралар майда ва калта пирамидасимон нейронлардан иборат. Бу нейронлар катталиги ва ҳажми турлича бўлади. Уларнинг учидан чиққан шохланувчи дендритлари молекуляр қаватда тугалланади, ён томондан чиқувчи дендритлари эса шу қаватдаги қўшни хужайралар билан синапслар ҳосил қилади. Нейритлари эса оқ модда томон йўналади. Ички донатор қават пўстлоқнинг ҳар хил қисмларида турлича ривожланган. Пўстлоқнинг айрим жойларида умуман бўлмаслиги мумкин. Улар майда пирамидасимон ва юлдузсимон хужайралардан иборат. Бу қаватда яхши ривожланган тангенциал - ташқи кўндаланг нерв толалари (Баярже тизимчалари) жойлашади. Ганглионар қават йирик пирамидасимон нейронлар қавати бўлиб, пўстлоқнинг асосан ҳаракатлантирувчи марказларида, масалан, олдинги марказий пуштада

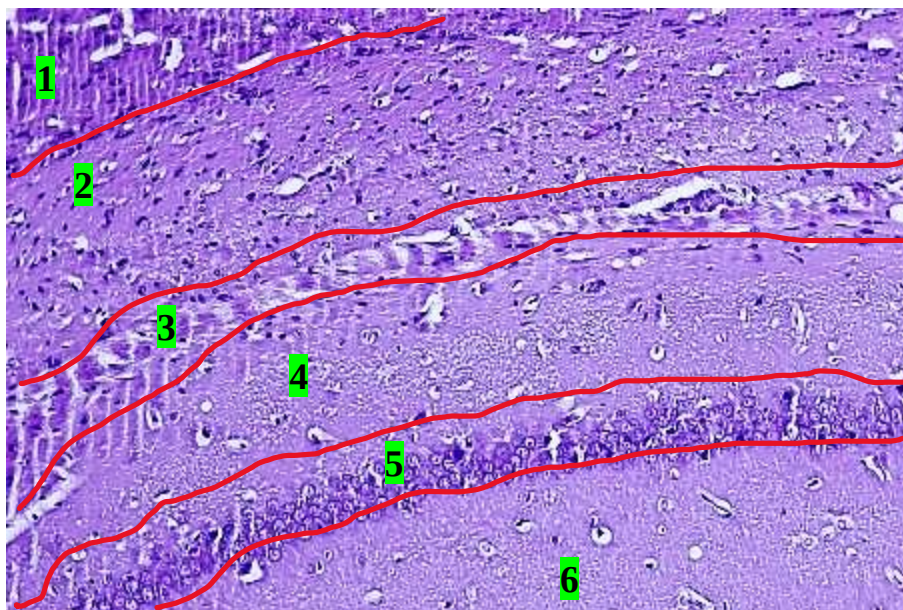
муҳассамланган. Бу ҳужайраларнинг нейритлари ҳаракатлантирувчи ядроларнинг нейронлари билан синапслар ҳосил қилиб тугайди. Шу билан бирга Бец ҳужайраларининг нейритлари кўп миқдорда коллатераллар ҳосил қилиб, улар орқали пўстлоқнинг бевосита ўзига тормозловчи импульслар бериши мумкин. Полиморф ҳужайралар турли шаклдаги майда нейронлардан иборат бўлиб, уларнинг нейритлари оқ моддага йўналган, дендритлари пўстлоқнинг молекуляр қаватигача етиб боради.

3.1.1- жадвал

Назорат гуруҳи каламушларининг бош мия ярим шарлари кулранг моддаси пешона соҳаси қаватлари қалинлигининг морфометрик кўрсаткичлари (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

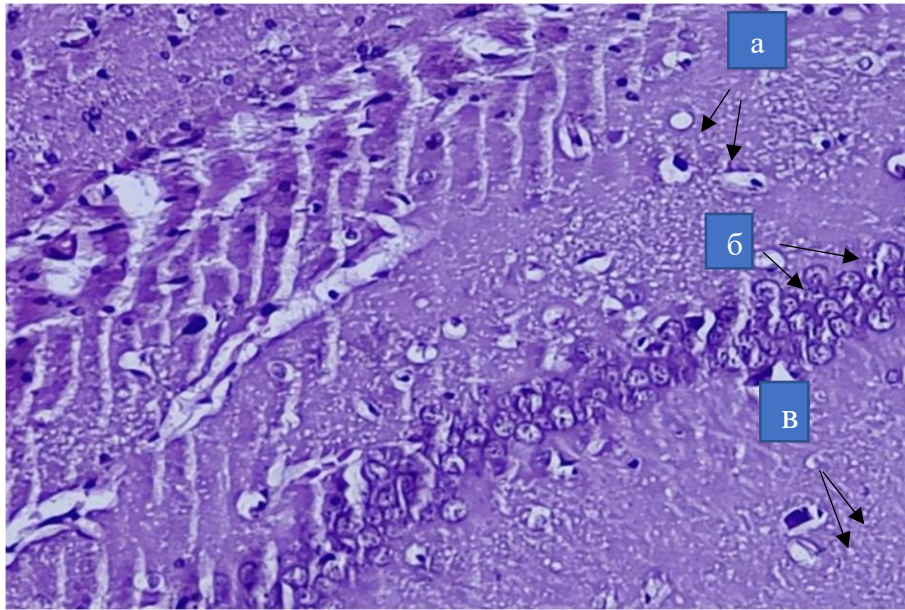
Бош мия ярим шарлари қаватлари	Назорат гуруҳи		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	140	160	150±0,9
ташқи донадор	340	360	350±0,9
ташқи пирамидал	445	505	472±2,7
ички донадор	420	461	443±1,7
ички пирамидал	569	668	634,7±4,0
полиморф	521	567	550,0±1,6

Назорат гуруҳидаги 6 ойлик каламушлар мия яримшарлари энса соҳасида ҳам юқорида санаб ўтилган аниқ чегараланган 6 қаватни яққол кўришимиз мумкин(3.1.2 ва 3.1.3-расмлар)



3.1.2-расм. Назорат гурухидаги 6 ойлик оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксин-эозин билан бўялган, ок 10х10 об. 1-молекуляр қават; 2- ташқи донатор қават; 3- ташқи пирамидал қават; 4- ички донатор қават. 5-ички пирамидал қават(ганглионар); 6- полиморф хужайралар сақловчи қават.

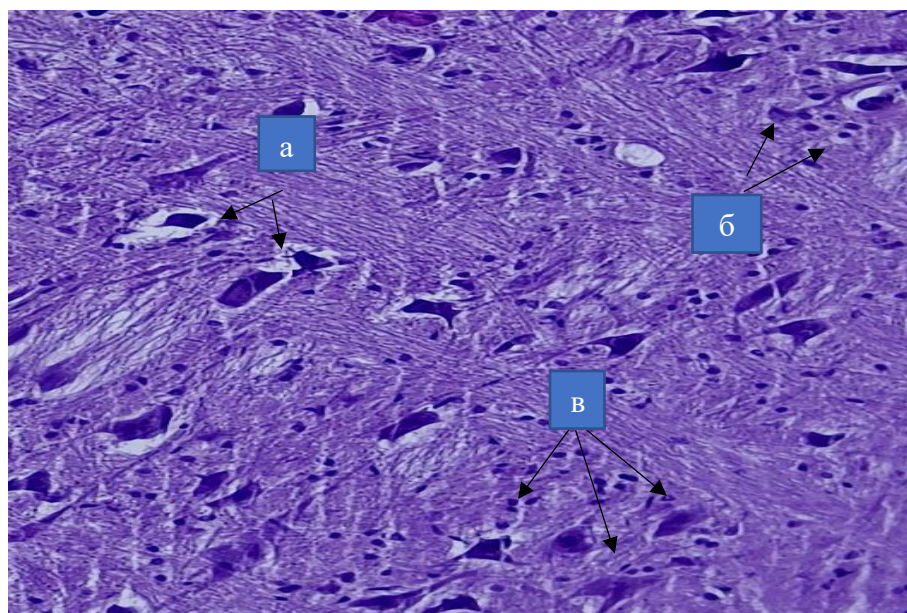
Мия яримшарларнинг энса соҳаси молекуляр қатлами якка ҳолда жойлашган юмалоқ шаклдаги перикарион хужайраларидан ташкил топган бўлиб нормохром бўялган. Гранулали қатлам эса бир неча қаторга жойлашган зич гранулали хужайралардан ташкил топган. Пирамидасимон қатлам тўғри кўриниб турадиган ядро ва битта ядрачасига эга бўлган пирамидасимон (учбурчак) шаклдаги хужайралардан иборат. Ёруғлик микроскопи орқали кузатишлар кўрув майдонларидаги донатор хужайралар қатлами 3–4 қатор хужайралардан ташкил топганини кўрсатади. Нейронлараро Ниссл жисмларининг хос доначалилиги кузатилади (3.1.3-расм), улар бир текисда чаңсимон тарқалган, айрим жойларда эса майда маҳаллий тўпланишлар бўлиб, бу хужайрадаги юқори энергия жараёнларини ифодалайди.



3.1.3-расм. Назорат гуруҳи 6 ойлик каламуш мия яримшарлари энса қисми. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х40 об. а-юмалоқ шаклдаги перикарионлар, б-Ниссл донаторлиги, в-майда нейронларнинг чангсимон тарқалиши.

Бош мия ярим шарлар пўстлоғи энса қисми мураккаб тузилган соҳа бўлиб, унинг асосий ҳужайра элементлари нерв ҳужайралари – нейронлар (паренхиматоз ҳужайралар) ва нерв тўқимаси стромасини ташкил этувчи глиал ҳужайраларидан (нейроглиалар) иборат бўлади. Нерв тўқимаси стромасини ташкил этувчи глиал ҳужайраларига астроцитлар, олигодендроглиоцитлар, эпендима ҳужайралари ва микроглиоцитлар ҳисобланади. Бош мия ярим шарлар пўстлоғидаги нейронлар шакли ва катта-кичиклиги жиҳатидан жуда хилма-хил бўлиб, улар функцияси жиҳатдан ҳам турличадир. Чунончи, мия ярим шарлар энса қисмининг пўстлоғи нейронлари тузилиш жиҳатидан мияча пўстлоғининг нейронларидан фарқ қилиниши аниқланган. Нейронларнинг ўзига хос структуралари Ниссл субстанцияси (тигроид модда), дендритлар ва аксонлардир. Этиологик омил таъсирида нейронларда ҳар хил дегенератив жараёнларда авж олиши мумкин, нерв тизимининг ўзига хос касалликлари асосида ана шу жараёнлар ётиши аниқланган. Мия яримшарлари пешона ва энса соҳаларида 4 хил нейроглия ҳужайралари мавжуд: 1. олигодендроглиоцитлар МНС да бир вақтнинг ўзида бир қанча аксон атрофида миелин парда ҳосил қилиб жойлашади. 2.

астроцитлар танасидан радиал йўналган кўп сонли ўсиқчалари қон капиллярлари деворида периваскуляр оёқчалар ҳосил қилиб тугаб, гематоенцефалик тўсиқ (ГЕТ) ҳосил қилишда иштирок этади. 3. эпендимокитлар эпителий ҳужайраларига ўхшаш бўлиб, бош мия қоринчалари ва орқа миянинг марказий канал деворини қоплаб, мия суюқлиги билан мия тўқимаси орасидаги тўсиқ бўлиб ҳисобланади. 4. микроглия ҳужайралари фаготцитоз ва иммун – химоя вазифаларни бажарувчи ҳужайрадир. Илмий тадқиқотда микропрепаратларда нейронлар жойлашуви ва қаватлар кетма кетлиги цитоархитектоника қоидаларига бўйсунган ҳолда жоцлашганлигини кўришимиз мумкин. Бундан ташқари оқ зотсиз бош мия пўстлоғининг пешона ва энса соҳалари ҳужайралар тузилиши ва толаларининг ўзига хос жойлашиши бироз фарқ қилиши аниқланиб, бу фарқларни қаватлар ҳажмида кўришимиз мумкин.



3.1.4-расм. Назорат гуруҳи 6 ойлик каламуш мия яримшарлари энса қисми. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х40 об. а-олигодендроцитлар, б-эпендимокитлар, в-астроцитлар.

3.1.2- жадвал

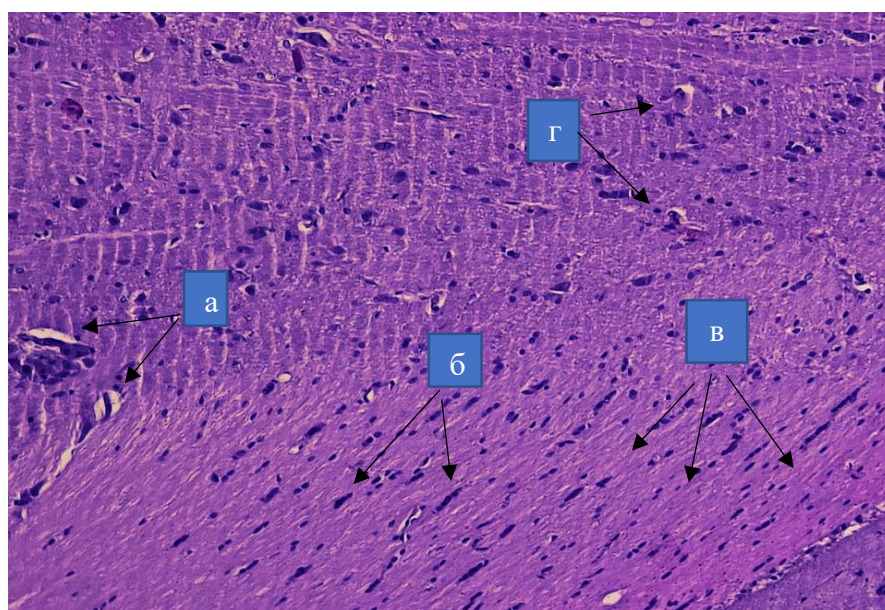
Назорат гуруҳидаги каламуш бош мия ярим шарлари кулранг моддаси энса соҳаси қаватлари қалинлиги (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланади).

Бош мия ярим шарлари қаватлари	Назорат гуруҳи		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	140	160	149,5±0,8
ташқи донадор	233	268	249,1±1,3
ташқи пирамидал	286	313	300±0,1
ички донадор	341	367	353,2±1,0
ички пирамидал	534	574	553±1,5
полиморф	330	467	408±6,2

3.2. Озиқ-овқат бўёғи E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида бош мия яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳаларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришларни ўрганиш натижалари.

E171 бўёғи таркибидаги майда ўлчамдаги TiO_2 нанозаррачаларининг бош мия ярим шарлар пўстлоғи пешона ва энса соҳаси тўқималарига таъсир қилиши ўрганилганда, дастлаб, пешона соҳасидаги нейронлар полиморфизми пайдо бўлиши, уларнинг юмалоқ шаклдан урчуқсимон шаклга ўзгариши ва цитоплазманинг кескин гиперхромияси кузатилди. Бир неча қаторга зич жойлашган, юмалоқ шаклли донали хужайралардан ташкил топган донали ёки молекуляр қатламда ҳам нейронлар зичлигининг бузилиши ва хужайралараро фазонинг кенгайиши кузатилди. Микроскоп кўриш майдонида пешона соҳаси пирамидасимон қатламидаги нейронлар нотекис жойлашган бўлиб, уларнинг зичлиги бузилган, хужайралар орасида бўшлиқлар кузатилган. Пирамидасимон хужайралар ядролари тўқлашган ва марказий ҳолатни эгаллаган, ядро ўлчамлари аниқ, 1–2 та ядрочани кузатиш мумкин. Глиал хужайралар асосан қатлам перифериясида тизим ҳозил қилиб жойлашади, бироқ нейронлар орасида ҳам кузатилган. Шунини қайд этиш лозимки, пешона

соҳасининг ташқи пирамидал қаватида “нейрон-астроцит” комплекслари кузатилган, яъни нейронлар 5–6 тадан гуруҳ бўлиб жойлашган ва уларнинг юзасида ҳамда нейронлараро фазода астроцитлар аниқланган (3.2.1-расм). Кейинги кўриш майдонларида ички пирамидал (ганглионар) қават ҳужайраларнинг бўш жойлашиши ва катта ҳужайралараро фазонинг мавжудлиги хос (3.2.1-расм) . Полиморф қават ҳужайралари тажриба гуруҳига нисбатан хромофобликнинг ошиши ва нейронлар сонининг камайиши кузатилди.



3.2.1-расм. Е171 таркибидаги титан диоксид таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х 40 об.
а-“нейрон-астроцит” комплекси, б-урчуксимон нейронлар; в-нейронлараро бўшлиқларнинг пайдо бўлиши, д-глиал ҳужайралар.

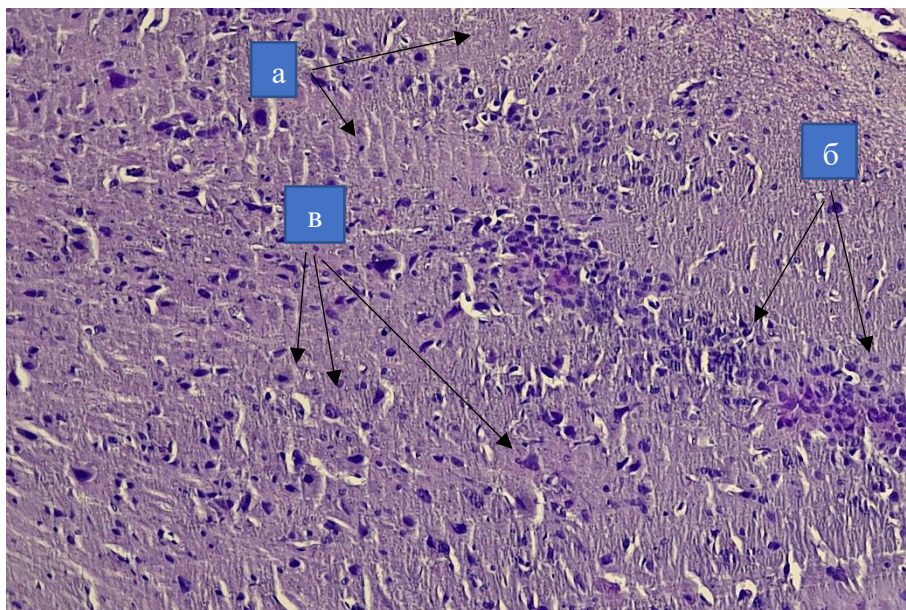
3.2.1-жадвал

Е 171 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси пешона соҳаси қаватлари қалинлиги кўрсаткичлари (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

Пешона соҳаси қаватлари	Е171		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	93	107	100,5±0,6*
Ташқи донатор	285	315	300±1,2*
Ташқи пирамидал	438	478	457 ±1,8*
Ички донатор	233	268	248,5±1,4*
Ички пирамидал	340	360	350±0,9*
Полиморф қават	669	686	679±0,7*

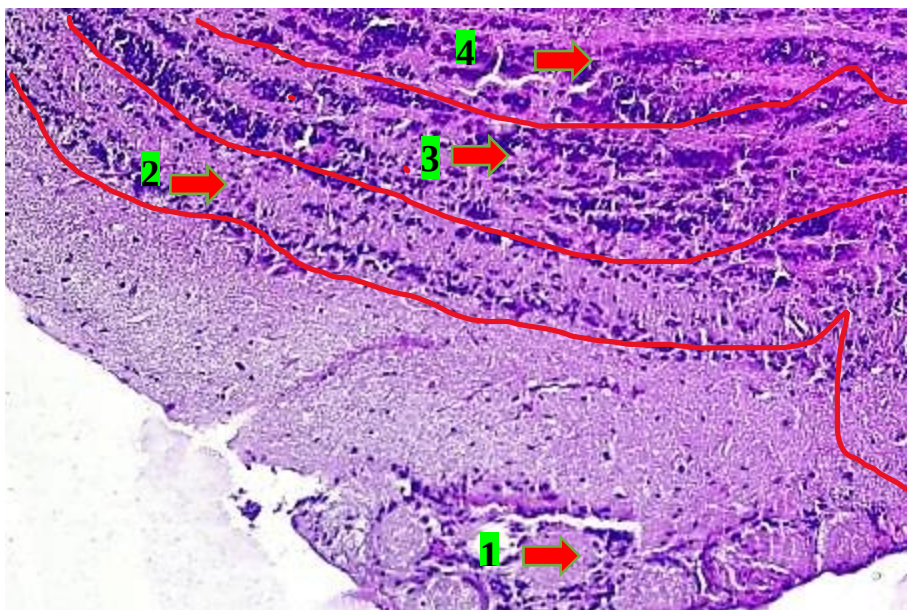
Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги ($P \leq 0,05$).

Е171 озуқа бўёғи таркибидаги титан диоксид таъсирида бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларининг морфологик кўрсаткичлари титан диоксиди зарраларининг ўлчамига боғлиқ равишда мия нейронларининг морфологик параметрлари ўзгаришини тасдиқлайди. Титан диоксиди таъсирида мия пўстлоғи пешона соҳасида 1 ва 2 қаватларда нейронларнинг сийраклашиши ва базофилликнинг камайиши кузатилди, 3, 4 қаватларнинг кўриш майдонларида кўп бурчак шаклдаги, буришган хужайралар учрайди ва ғуж тўпламларни ҳосил қилган. Мия яримшарлари энса кесимларини ўрганиш шуни кўрсатдики, тажриба гуруҳининг кўрув майдонларидаги мия пўстлоғининг пирамидасимон қатламида хужайралар зичлиги назорат гуруҳига нисбатан камроқ яни нейронлар сийрак жойлашган. Тажриба гуруҳида нейронлар якка якка жойлашган бўлиб, улар орасида перикарионлари буришган нейронлар ҳам мавжуд. Нейронларда базофил модданинг камайиши кузатилган бўлиб, бу жараён локал ёки тўлиқ характерга эга бўлиши мумкин. Бундай ҳолатлар патологик ҳолатлар учун хосдир (3.2.2-расм).



3.2.2-расм. Расм 3.2.1. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х 40 об. а-1-2 мия қаватларида нейронларнинг сийраклашиши ва базофилликнинг пасайиши б-3-4 қават нейронларининг ғуж тўпламлар ҳосил қилиши в- кўп бурчакли буришган нейронларнинг пайдо бўлиши.

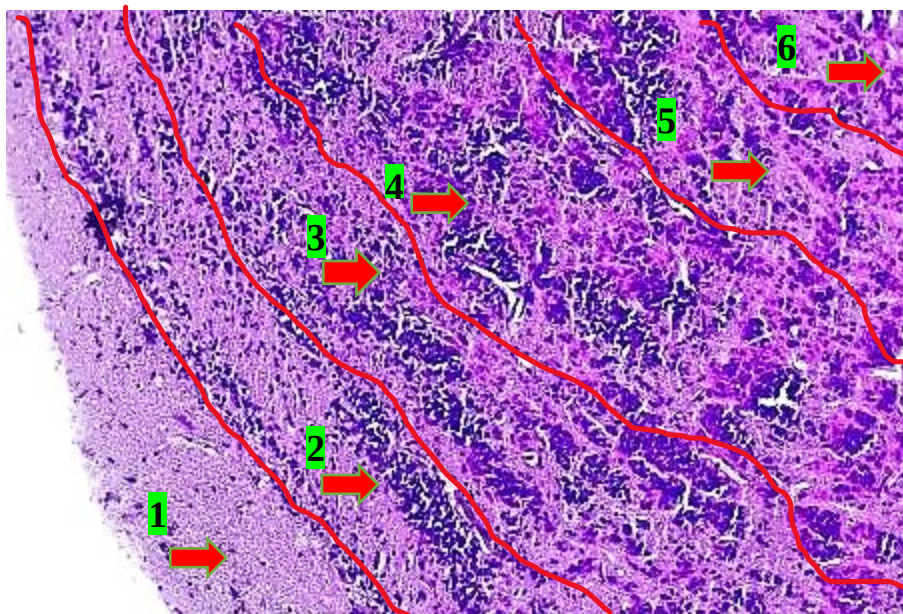
Специфик реакция сифатида микроўлчамли титан диоксиди зарраларининг мия пўстлоқ тўқимасидан синусоид майда капиллярлардан ўтади ва юқоридаги морфологик ўзгаришларга сабаб бўлди. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши пешона соҳасидаги ўзгаригишларга жуда ўхшайди. Бу қисмда ҳам 1 ва 2 қаватларда нейронларнинг сийраклашиши ва базофилликнинг камайиши кузатилади, 3, 4 қаватларнинг кўриш майдонларида кўп бурчак шаклдаги ва буришган ҳужайралар учрайди ва ғуж тўпламларни ҳосил қилган. Қатламлар борган сари секин асталик билан зичлашиб, энг юқори ҳужайра зичлиги ички донатор қаватда кузатилди (3.2.3-расм).



3.2.3- расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксиллин-эозин билан бўялган, ок 10x 10 об.

1-молекуляр қават мия юмшоқ пардаларининг қалинлашиб, мия тўқимасига ўсиб кириши, нейронларнинг сийраклашиши; 2- нейронларнинг сийраклашиши; 3- буришган нейронлар ва уларнинг сон жиҳатдан ортиши, 4- ички донатор қаватда буришган нейронлар ва глиоцит тўпланмалари.

Кламушлар бош мия пўстлоғи энса қисмидаги морфологик ўзгаришлар пешона қисми билан солиштирилганда, микроскопик белгилар пешона соҳасида кўпроқ намоён бўлганини, пролифератив жараён ҳам айнан энсада кўпроқ юзага чиқганини кўриш мумкин. Микроўлчамли титан диоксиди зарраларининг специфик реакция сифатида бош мия пўстлоғи энса соҳасидаги нейронлар танасидаги дистрофик ўзгаришлар, нейронофагиялар билан бир қаторда ГЕТ атрофида нейроглиоцит ҳужайраларнинг зўр бериб пролиферацияга учрагани ва иммун-ҳимоя вазифани бажарувчи микроглия ҳужайралари кўшилиши бош мия пўстлоғи энса соҳасини микроскопик йўлбарс терисига ўхшаб йўл-йўл кўринишига олиб келган (3.2.4-расм), бунда мия нейронлари оч пушти рангда, ГЕТ ва унинг атрофидаги пролиферацияга учраган нейроглиоцитлар эса тўқ пушти рангда ифодаланган. Бу ўзгаришлар кўпроқ 2 ва 3 соҳасига тўғри келиши, молекуляр қатламдан бошлаб қолган қатламлар ҳажмининг кичрайишига олиб келганлиги яққол кўзга ташланади. Тўқ пушти рангда ифодаланган соҳаларда некротик ўзгариш ҳам аниқланади (3.2.4-расм).



3.2.4- расм E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксиллин-эозин билан бўялган, ок 10x 10 об. 1-молекуляр қават атофик ўзгариши ва нейронларнинг сийраклашиши, базофилликнинг пасайиши; 2- донали ҳужайраларнинг ғуж бўлиб жойлашиши; 3- ғужлашган ташқи пирамидал қават нейронлари, 4-нейронлароаро йўл-йўл чизиклар , 5-ички пирамидал қаватга келиб нейронларнинг сийраклашиши, 6- полиморф ҳужайралар сақловчи қаватларида ҳужайраларнинг перикарионлари пирамидасимон, юмалоқ, урчуксимон ва кўп бурчакли шаклларда намоён бўлиши.

E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниш натижасида титан диоксиди зарраларининг ўлчамига боғлиқ равишда мия нейронларининг морфологик параметрлари ўзгаришини тасдиқлайди. Энса соҳасида эса 2 ва 3 қатламлари яни молекуляр қатламидан бошлаб, қолган қатламлар ҳажмининг кичрайишига, кўриш майдонларида кўп бурчак шаклдаги ва буришган ҳужайралар учрайди ва ғуж тўпламларни ҳосил қилган. Қатламлар борган сари секин асталик билан зичлашиб, энг юқори ҳужайра зичлиги ички донатор қаватда кузатилади, ГЕТ атрофида нейроглиоцит ҳужайраларнинг зўр бериб пролиферацияга учрагани ва иммун-ҳимоя вазифани бажарувчи микроглия ҳужайралари кўшилиши нейронофагия феноминининг ривожланиши, титан диоксид пешона соҳага нисбатан энса соҳасига кучли таъсир қилиши, шу соҳада кумулятив жараёнлар устунлик қилиши аниқланди.

3.2.2- жадвал.

E171 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси энса соҳаси қаватлари қалинлиги кўрсаткичлари (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

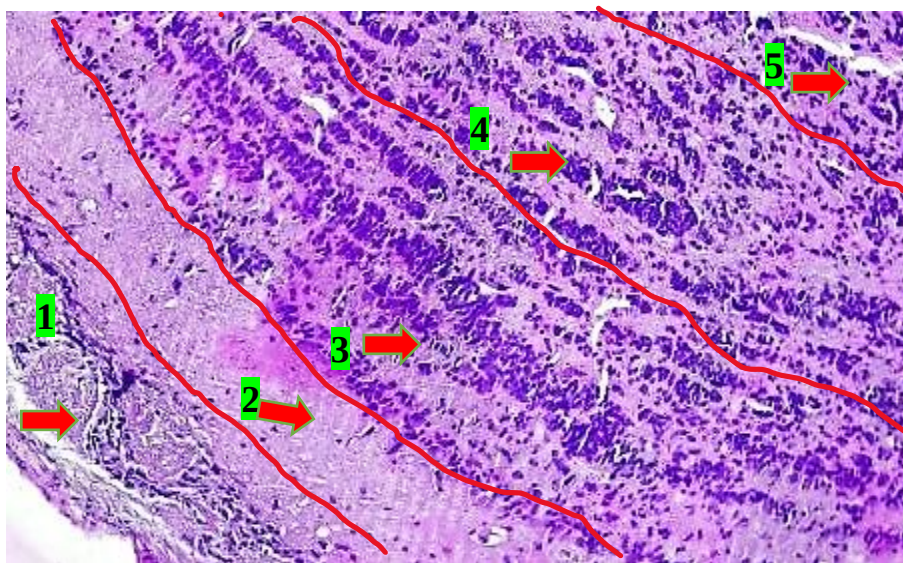
Энса соҳаси қаватлари	E171		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	285	247	212,01±2,5*
Ташқи донатор	140	159	150,8±0,7*
Ташқи пирамидал	335	476	431,5±4,6*
Ички донатор	401	496	467,7±3,7*
Ички пирамидал	500	564	539,4±3,2*
Полиморф қават	330	455	398,2±5,1

Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончлилиги ($P \leq 0,05$).

3.3. E173 таркибидаги алюминий таъсирида бош мия яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳаларида юзага келувчи морфологик ва морфометрик ўзгаришлар.

E173 таркибидаги алюминийнинг нанозаррачалари таъсирида бош мия яримшарлари пешона ва энса соҳалари кулранг моддасида юзага келувчи морфологик ўзгаришларни ўрганишдан олдин бу элементнинг гематоэнцефалик тўсиқ самарадорлигини пасайтириши ва ушбу табиий тўсиқдан бемалол ўта олишини (трансферрин оксидига бириккан ҳолда) алоҳида таъкидлаб ўтиш жоиз. Тадқиқот давомида каламушлар бош мия пўстлоғи пешона қисмининг молекуляр қатламда урчуқсимон майда нейронлар ва пастки қатламларнинг нерв хужайраларидан, ташқи грануляр (донатор) қатламда зич жойлашган юлдузсимон хужайралардан, пирамидасимон қатламда кичик, ўрта ва йирик пирамидал нейронлар ва юлдузсимон нейронлардан, ички грануляр (донатор) қатлам зич жойлашган кичик юлдузсимон нейронлардан иборатлиги, улардан бир нечтаси катта бўлиши, ганглионар қатлам йирик пирамидал нейронлар (Бец) хужайраларининг мавжудлиги, полиморф хужайралар қатлами ҳар хил шаклдаги хужайралардан иборат бўлиб, аксарияти цилиндр шаклда бўлиши ва бу қатламда Мартиноtti хужайралари ҳам мавжуд бўлишини билган ҳолда ,

юқоридаги қатламларда бўладиган ўзгаришларни лабораторияда E173 таркибидаги алюминий нанозаррачалари таъсирида ўрганиш давом эттирилди. Нейроглиоцит хужайраларининг пролиферацияси 2 ва 3-қатламлардан бошланиб мия оқ моддасига ҳам тарқалган (3.3.1-расм). Бундан ташқари сурункали E173 бўёғи таъсири натижасида мия пардаларининг қалинлашувига ва мия моддасига томон ўсиб кириши аниқланди. Юқоридаги морфологик ўзгаришлар алюминий нанозарраларининг бош мия ярим шарлар пўстлоқ пешона соҳасидаги соғлом гуруҳдагиларга солиштирганда ўлчамига боғлиқ равишда мия нейронларининг кичрайганлигини тасдиқлади. Специфик реакция сифатида микроўлчамли алюминий зарралари нейроглиоцитларнинг кучли пролиферациясига олиб келади. Нейроглиоцитларнинг кучли пролиферацияси натижасида нейронларнинг кичрайишига ва жуда кичик ҳажмли соҳада қолганлигини кўришимиз мумкин(3.3.1-расм).



3.3.1-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксилін-эозин билан бўялган, ок 10х 10 об.

1-молекуляр қават мия пардасининг ўсиб кириши, мия тўқимасининг атрофияси; 2-ташқи донатор қаватда нейронларнинг сийраклашиши; 3- ташқи пирамидал қаватда нейроглиоцитлар пролиферацияси натижасида нейронлар ҳажмининг кичрайиши ; 4-ички донатор қаватда нейронлар сонининг камайиши ва диаметрининг кичрайиши; 5-ички пирамидал қаватларда кенг тарқалган нейроглиоцитлар пролиферацияси.

Озуқа бўёғи E173 таркибидаги алюминий таъсирида каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларининг микроскопик кўринишидаги

яна бир ўзига хослик мия яримшарларининг деярли барча соҳаларида нейронлар сонининг кескин камайиши ва сийраклашишидир. Бу эса типик атрофик ўзгаришдан далолат беради. Айниқса бу ҳолатни ташқи пирамидал нейронлар қаватида яққол кўриш мумкин.

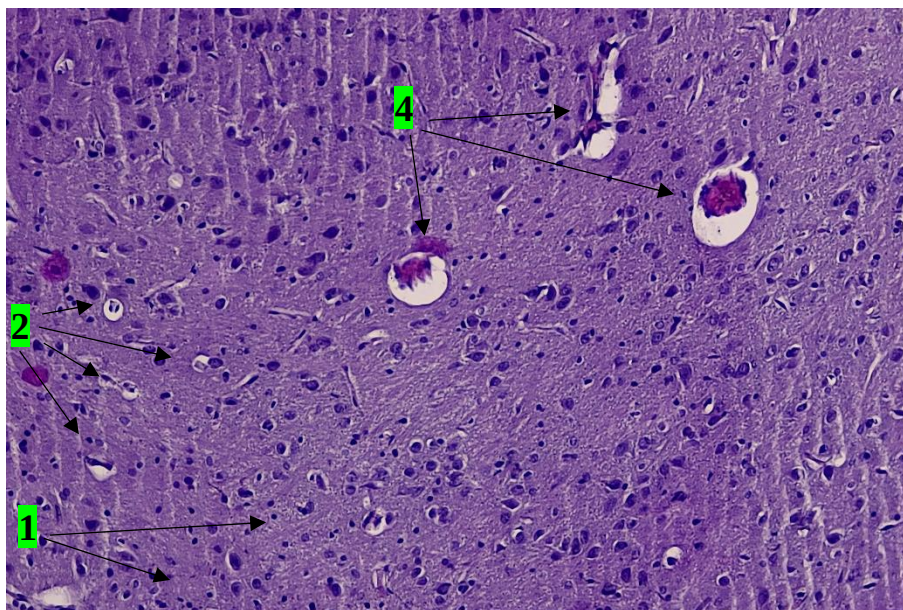
3.3.1-жадвал.

E173 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси пешона соҳаси қаватлари қалинлиги (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

Пешона соҳаси қаватлари	E173		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	56	87	67,4±1,4*
Ташқи донатор	260	314	295,4±1,5*
Ташқи пирамидал	671	698	683,±0,1*
Ички донатор	574	687	656±3,2*
Ички пирамидал	533	593	562±2,3*
Полиморф қават	539	594	568 ±2,2*

Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончлилиги ($P \leq 0,05$).

Алюминий нанозаррачалари тасирида бош мия пўстлоғи энса қисми қаватлари орасидаги нейронларда атрофик жараёнлар фақат нейронларнинг ҳалок бўлиши билан эмас, балки синапсларнинг деградацион ўзгаришлари, уларнинг сонининг камайиши, дендрит шохланишлари ва тукчаларининг камайиши билан ҳам боғланмоқда. Бош мия пўстлоқ қисмининг баъзи тузилмаларида перикарионлар ўлчамининг пасайиши кузатилади, бу эса йирик нейроцитлар сонининг камайиши ва майда нейронлар улушининг ошишига олиб келади. Бу эса пўстлоқ атрофиясидан далолат беради. 1 ва 4 қаватларда нейронларнинг бўялиш даражаси жуда паст (3.3.2-рasm).



3.3.2-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х 40 об. 1-молекуляр қават нейронларининг атрофияси; 2- ташқи донатор қават ва ташқи пирамидал қаватда перикарионлар ҳажмининг кичрайиши ; 3- ички донатор қават нейронлар сонининг камайиши ва якка якка жойлашган глиал хужайралар.

Тажрибамизда E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг морфологик ўзгаришларни ўрганиш давомида, энса қисмидаги морфологик ўзгаришлар пешона қисмига нисбатан кучсиз ифодаланганлиги аниқланди. Асосий морфологик ўзгаришлар мия пўстлоғининг пешона соҳасида нейронлар ҳажмининг кичрайиши, сонининг камайиши ва унинг атрофида нейроглиоцитларнинг кучли пролифератсияси, қолган нейронлар ҳажмининг 1-гурухга (назорат) нисбатан кичрайишига ва жуда кичик ҳажмли соҳада қолганлигини кўришимиз мумкин. Бу морфологик ўзгариш пешона соҳасида атрофик ўзгаришлар билан бирга ифодаланиши аниқланди.

3.3.2- жадвал.

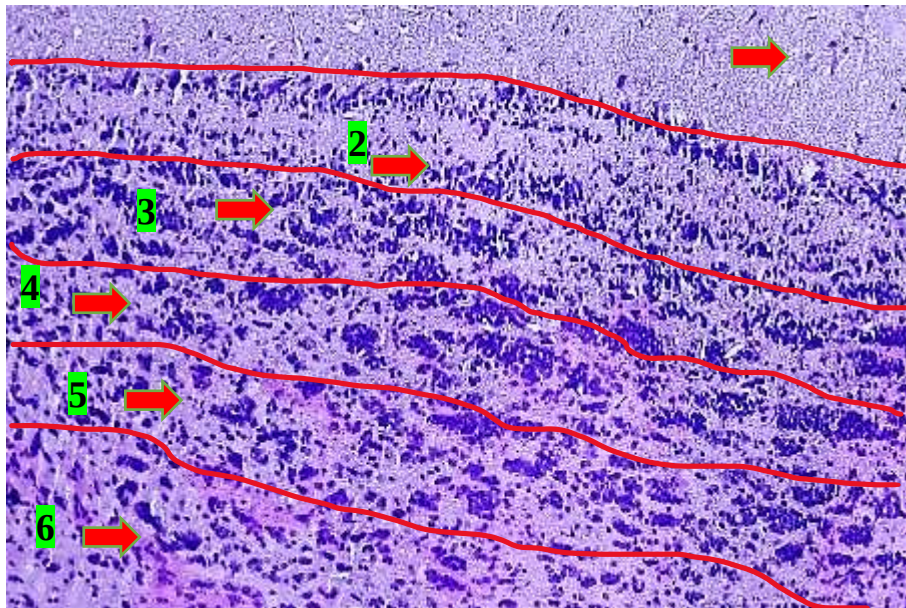
E173 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси энса соҳаси қаватлари қалинлиги (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

Энса соҳаси қаватлари	E173		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	49	76	64,35±1,05*
Ташқи донатор	201	261	231,8±2,3*
Ташқи пирамидал	342	367	355,2±0,9*
Ички донатор	601	685	641,2±5,5*
Ички пирамидал	500	552	509,7±2,3*
Полиморф қават	545	657	602,5±2,5*

Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги ($P \leq 0,05$).

3.4. E171 ва E173 озуқа бўёқларининг биргаликда мия яримшарлари кулранг моддаси пешона, энса соҳасига таъсири, морфологик ва морфометрик таҳлили. Илмий тадқиқотда титан диоксид ва алюминийнинг биргаликда мия яримшарларининг пешона ва энса бўлакларига таъсирини морфологик кўринишларини ўрганишдан мақсад, титан диоксид ва алюминийни алоҳида қўллаш давомида каламушлар бош мия пўстлоғи пешона ва энса соҳаларида чуқур ўзгаришлар юзага келганлиги аниқланди. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликда қўллаш орқали алоҳида қўллаганга нисбатан бош мия ярим шарлар пўстлоғининг пешона ва энса соҳасининг нейронларининг морфологик ўзгариши билан бир қаторда нейроглиоцит ҳужайраларда ҳам атрофик, дистрофик, пролифератив ва структуравий ўзгаришлар, юмшоқ мия пардасининг қалинлашганлиги аниқланди. Аҳамиятлиси шундаки алюминий ва титан диоксиди бир вақтнинг ўзида бериб борилган оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарлар пўстлоғида юзага келган морфологик ўзгаришлар юқорида таҳлил қилинган, алоҳида алоҳида элемент қабул қилган иккала гуруҳлардаги морфологик ўзгаришларни бир вақтнинг ўзида мия яримшарлари тўқимасида

муҳассамлаштирган. Бунда яримшар пўстлоғининг 1, 5, 6 қаватларида худди алюминий таъсирида юзага келган ўзгаришлар сингари хужайраларнинг сон ва ҳажм жиҳатдан камайганлиги (атрофия) акс этган бўлса, 3,4 қаватлардаги ўзгаришлар титан диоксиди таъсирига ўхшаб, тўқима базофиллигининг пасайиши, кўриш майдонларида кўп бурчак шаклдаги буришган хужайраларнинг учраши ва ғуж тўпламларни ҳосил қилишини кўришимиз. Энг юқори хужайра зичлиги ташқи пирамидал қаватда кузатилади (3.4.1-расм).



3.4.1-расм. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х 10 об. 1-молекуляр қават нейронларининг ўта сийраклашиши (атрофия); 2- ташқи донатор қават нейроглиоцитлар пролифератсияси; 3- ташқи пирамидал қаватнинг глиоцитлар ҳисобидан зичлашиши, 4- ички донатор қават, 5-ички пирамидал қават(ганглионар), 6- полиморф хужайралар сақловчи қаватларда нейронлар сонининг ва ҳажмининг кичрайиши.

3.4.1-жадвал.

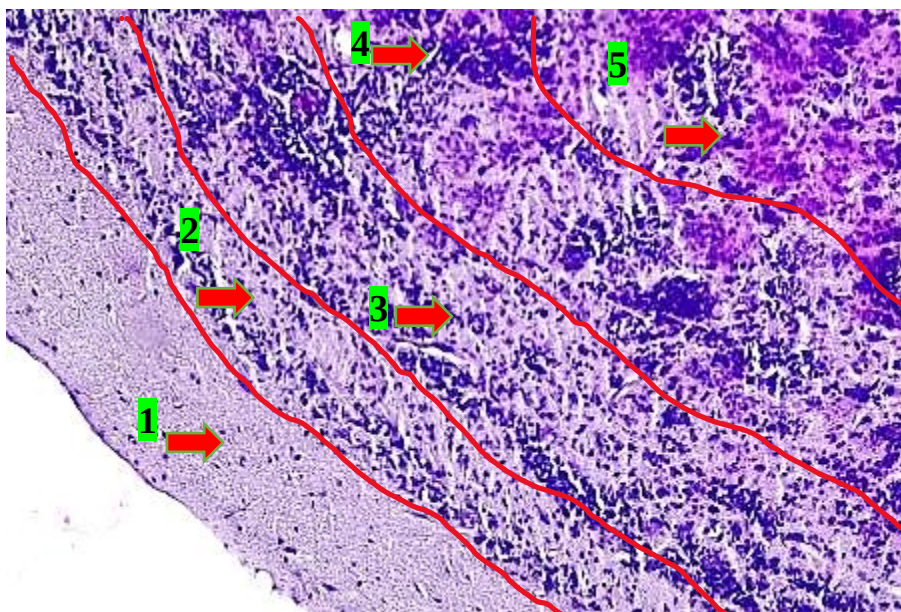
E171+E173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси пешона соҳаси қаватлари қалинлиги (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

Пешона соҳаси қаватлари	E171+E173		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	56	79	65,5±1,5*
Ташқи донатор	135	155	147,6±0,8*
Ташқи пирамидал	229	268	246,2±1,4*
Ички донатор	231	264	244±1,3*
Ички пирамидал	335	378	353,5±1,4*
Полиморф қават	300	378	343,8±2,8*

Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги ($P \leq 0,05$).

Бош мия ярим шарлар пўстлоғининг энса соҳасининг мия пардаларининг қалинлашганлиги, молекуляр қатламдаги саватсимон нейронлар томон ўсиб кирганлиги, капиллярлар атрофида нейроглиоцит хужайраларнинг пролифератив ўзгариши натижасида ушбу соҳаси қават-қават кўринишга кириб қолганлигини кўришимиз мумкин. Нейронлар ва нейроглиоцит хужайраларнинг морфологик параметрларининг ўзгариши назорат гуруҳига нисбатан кучли эканлигини ифодаланади. Пирамидасимон қатламдаги пирамидал нейронлар ва юлдузсимон нейронлар, ички грануляр (донатор) қатламдаги юлдузсимон нейронлар, ганглионар қатлам йирик пирамидал нейронлар (Бец) хужайралари, полиморф хужайралар қатлами нейронлар ва нейроглиоцит хужайралар ҳажми кичрайиб борганлигини кўришимиз мумкин. Морфометрия параметрларининг ўзгаришини назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда нейронларнинг 2,3,4,5 ва 6 қатламларида ҳажмининг кичрайиб борганлигини кўришимиз мумкин. Энг юқори кўрсаткичда 5 ва 6 қатламлардаги нейронларда бўлиб, кумулятив соҳаларнинг катта-кичик ўчоқли кўринишга ўтганлиги, қолган нейронлар ҳажми назорат гуруҳига нисбатан камаяганлиги аниқланди. E 171 ва E 173 бўёқларини бир вақтда

юқори ўлчов бирликда қабул қилган гуруҳ мия пўстлоғининг пешона соҳасида, айниқса, атрофия кучли намоён бўлган (3.4.2-расм).



3.4.2-расм. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларининг микроскопик кўриниши. Гематоксилин-эозин билан бўялган, ок 10х 10 об.

1-молекуляр қават атрофик ўзгариши, нейронларнинг кескин камайиши; 2- ташқи донатор қават, 3- ташқи пирамидал қават, 4- ички донатор қават, 5-ички пирамидал қават(ганглионар)ларда кумулятсия соҳаси, продуктив яллиғланиш.

3.4.2-жадвал

Е171+Е173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ бош мия ярим шарлари кулранг моддаси энса соҳаси қаватлари қалинлиги (кўрсаткичлар мкм бирликда ифодаланган).

Энса соҳаси қаватлари	Е171+Е173		
	Min	Max	M±m
Молекуляр	56	79	65,5±1,1*
Ташқи донатор	135	155	147,6±0,7*
Ташқи пирамидал	180	294	207,6±2,5*
Ички донатор	188	251	217,2±2,8*
Ички пирамидал	301	378	345,2±2,5*
Полиморф қават	300	364	325±3,3*

Изоҳ: - *- назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончлилиги ($P \leq 0,05$).

Тажрибамизда ушбу гуруҳдаги микропрепаратларни 1- гуруҳдагилар(назорат гуруҳи), 2-гуруҳ (Е171) ва 3- гуруҳлар (Е173) билан

солиштирганимизда титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсири жуда кучли эканлиги ва бу жараён мия усти пардасидан бошланиб, пўстлокдаги нейронлар ва нейроглиоцитлар оқ моддага яқинлашган сари атрофик, дистрофик, некротик ва пролифератив ўзгаришлар кучайиб борганлиги аниқланди. Энг кўп чуқур ўзгаришларга учраган қатламлар 1(нейронлар сонининг ўта камайиши), 2 ва 3 қатламлари бўлиб, пўстлокнинг асосий тузилмаси бўлган нейронлар кичик ҳажмни эгаллагани аниқланди. Қолган қатламларда ҳам назорат гуруҳига нисбатан хужайраларнинг кичрайиб борганлиги ва жараёнлар қайтмас ўзгаришларга олиб келиши мумкинлиги аниқланди.

3.5. Титан диоксиди ва алюминийнинг бош мия қуруқ моддасидаги кумулятив миқдор кўрсаткичларини аниқлаш

Инструментал нейтрон-активацион таҳлили шуни кўрсатдики, 90 кун давомида, лаборатор оқ зотсиз каламушларни E171 (TiO_2 - титан диоксид) ва E173 (алюминий) озуқа бўёқлари билан тўйинтирилган намуналарда қуйидаги натижалар олинган. Эксперимент сифатида озуқа бўёқлари қабул қилган каламушлар 3 гуруҳга бўлинди:

I гуруҳ 90 кун давомида эксперимент сифатида, лаборатор оқ зотсиз каламушларга оғиз орқали – кунига 500 мкг/кг дан E171 (TiO_2 – титан диоксид) озуқа бўёғи берилганда тўпланган титан миқдори инструментал нейтрон-активацион анализ текширув таҳлилида бош мия қуруқ моддасига нисбатан $3,63 \pm 0,003$ мкг/г миқдорни ташкил этди. Бу миқдор назорат гуруҳида $0,28 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил қилди.

3.5.1-жадвал.

Титан моддасининг мияда тўпланиш миқдор кўрсаткичларинг назорат ва тажриба гуруҳлари кесимида таққосланиши.

Кўрсаткичлар	Назорат	E171	E173	E171+E173
M±m	0,28±0,002	3,63±0,003	0,322±0,001	3,5±0,002
Max	0,3	3,67***	0,34	3,52***
Min	0,26	3,6***	0,31	3,48***
Медиана	0,28	3,63	0,32	3,5

P		<0,001		<0,001
----------	--	--------	--	--------

Изоҳ: * - фарқлар 1 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (*** - $p < 0,001$); ^ - фарқлар 2 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (^^ - $P < 0,001$).

Тажрибада титан моддасининг кумуляция даражаси акс этган жадвалдан кўриниб турибдики: мия қуруқ моддасида назорат билан солиштирилганда E 171 гуруҳдаги оқ зотсиз каламушлар бош миясида титан элементининг миқдори 13 баробарга ошган, ушбу гуруҳга тегишли кўрсаткичларда титан миқдори назорат гуруҳида энг юқори кўрсаткич 0.3 мкг/г ни энг паст кўрсаткич эса 0.26 мкг/г ни ташкил этади. Худди шундай титан моддасининг энг юқори миқдор кўрсаткичи 3.67, энг паст кўрсаткич эса 3.6 ни ташкил этган. E171+E173 бўёқларини бир вақтда 500 мг дан энтерал қабул қилган гуруҳда титаннинг мияда тўпланиш миқдори 3.5 ± 0.002 мкг/г ни ташкил этади. Бу эса алоҳида фақат E171 бўёғи қабул қилган гуруҳ кўрсаткичига (3.63 ± 0.003) жуда яқин. E171+E173 бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳда энг юқори кўрсаткич 3.52 мкг/г ни энг паст кўрсаткич эса 3.48 мкг/г ни ташкил этади.

3.5.2-жадвал.

Титан моддасининг мияда тўпланиш миқдор кўрсаткичларини E171, E173 ва E171+E173 тажриба гуруҳлари кесимида таққосланиши.

Кўрсаткичлар	E171 1-гуруҳ	E173 2-гуруҳ	E171+E173 3-гуруҳ
M±m	3,63±0,003	0,322±0,001	3,5±0,002
Max	3,67***	0,34	3,52***
Min	3,6***	0,31	3,48***
Медиана	3,63	0,32	3,5
P	<0,001		<0,001

Изоҳ: * - фарқлар 1 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (*** - $p < 0,001$); ^ - фарқлар 2 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (^^ - $P < 0,001$).

Юқоридаги таққослаш натижаларидан шу нарса маълум бўлдики, E171 бўёқ қабул қилган гуруҳда титаннинг ўтача миқдори $3,63 \pm 0,003$ мкг/г миқдорни ташкил этган ва бунда титан тўпланишининг энг юқори кўрсаткичи 3, 67 ни, энг паст кўрсаткичи 3.6 ни ташкил қилган. E 173 қабул қилган гуруҳда

титан $0,322 \pm 0,001$ мкг/г ни ташкил этган. Бу эса 173 қабул қилган гуруҳга нисбатан E171 бўёғи қабул қилган гуруҳда титан элементининг миқдори 11,3 маротаба юқори эканлигини билдиради. Маълумотлар E171+E173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ билан солиштирилганда, тўпланган титан миқдори $3,5 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этади. Агар E171 гуруҳли намунада титаннинг миқдори $3,63 \pm 0,003$ мкг/г эканлигини ҳисобга олсак, бу миқдор кўрчатгичи E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.03 мартагача кўп эканлиги маълум бўлади. Демак, E171 ва E171+E173 қабул қилган гуруҳларда титаннинг мияда тўпланиш даражаси деярли бир хил натижа берган.

3.5.3-жадвал

Алюминий моддасининг мияда тўпланиш миқдор кўрсаткичларини назорат ва тажриба гуруҳлари кесимида таққосланиши.

Кўрсаткичлар	Назорат	E171	E173	E171+E173
M±m	$0,53 \pm 0,002$	$0,282 \pm 0,01$	$4,2 \pm 0,002$	$3,8 \pm 0,002$
Max	0,55	0,3	4,23***	3,82***
Min	0,53	0,27	4,19***	3,78***
Медиана	0,53	0,28	4,21	3,8
P			<0,001	<0,001

Изоҳ: * - фарқлар 1 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (*** - $p < 0,001$);
 ^ - фарқлар 2 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (^^^ - $P < 0,001$).

Алюминий элементининг оқ зотсиз каламушлар бош миясида кумуляция даражасини акс этган жадвалда, назорат гуруҳида алюминий $0,53 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этган, бу кўрсаткич E 171 гуруҳ кесимида $0,282 \pm 0,01$ мкг/г, E173 гуруҳ учун эса $4,2 \pm 0,002$ мкг/г, E171+E173 гуруҳида эса $3,8 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этган, E173 гуруҳида алюминийнинг энг юқори кўрсаткичи 4.23 мкг/г ни, энг паст кўрсаткичи эса 4,19 мкг/г ни ташкил этган. Назорат гуруҳига нисбатан алюминийнинг тўпланиш миқдори E173 гуруҳда 8 маротабагача ошган, E 171 гуруҳда алюминийнинг тўпланиш миқдори E173 гуруҳига нисбатан 15 баробарга кам аниқланган, E171+E173 гуруҳ билан назорат гуруҳи ўзаро таққосланганда алюминий миқдори назорат гуруҳига

нисбатан 7 баробаргача ошганлиги маълум бўлди. E173 ва иккала бўёқни бир вақтда қабул қилган гуруҳлар кесимида алюминийнинг кумуляция даражаси таққосланганда, E171 гуруҳдаги алюминийнинг миқдори E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.1 баробаргача юқори эканлиги аниқланди.

3.5.4-жадвал.

Алюминий моддасининг мияда тўпланиш миқдор кўрсаткичларини E171, E173 ва E171+E173 тажриба гуруҳлари кесимида таққосланиши.

Кўрсаткичлар	E171 1-гуруҳ	E173 2-гуруҳ	E171+E173 3-гуруҳ
M±m	0,282±0,01	4,2±0,002	3,8±0,002
Max	0,3	4,23***	3,82***
Min	0,27	4,19***	3,78***
Медиана	3,63	0,320.	3,5
P		p<0,001)	p<0,001)

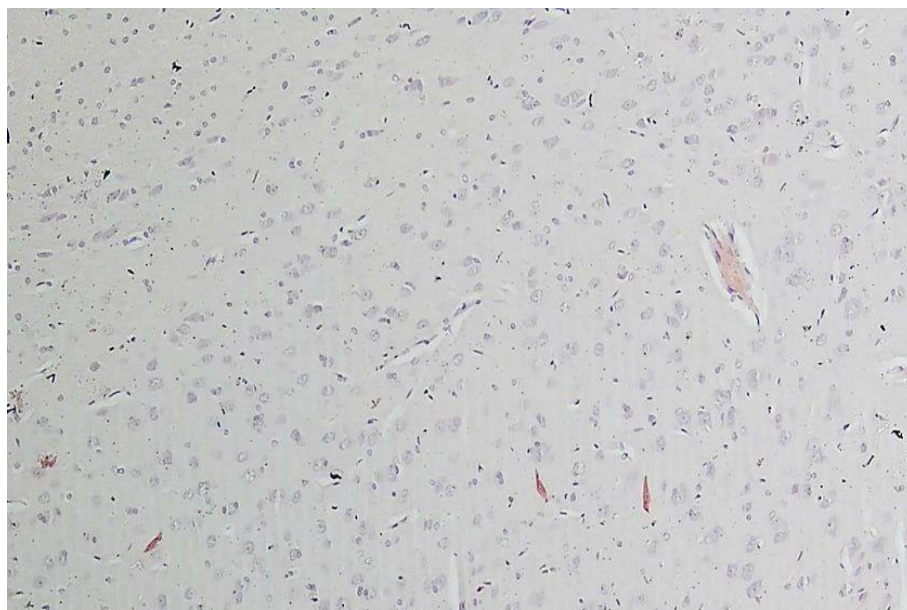
Изоҳ: * - фарқлар 1 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (*** - p<0,001); ^ - фарқлар 2 гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (^^ - P<0,001).

E171, E173 ва E171+E173 тажриба гуруҳ маълумотлари алюминий миқдорига кўра таққосланган жадвалда E173 озуқа бўёғи қабул қилган гуруҳда алюминий элементининг ўтача миқдори 4,2±0,002 мкг/г ни ташкил этган. E171 қабул қилган гуруҳда алюминийнинг миқдори 0,282±0,01мкг/г ни ташкил этган. Бу эса 171 қабул қилган гуруҳга нисбатан E173 бўёғи қабул қилган гуруҳда алюминийнинг 15 маротабагача ошганлигини билдиради. Маълумотлар E171+E173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ билан солиштирилганда, тўпланган алюминий миқдори 3,8±0,002мкг/г ни ташкил этади. Агар E173 гуруҳли намунада алюминий миқдори миқдори 4,2±0,002 мкг/г эканлигини ҳисобга олсак, бу миқдор кўрчатгичи E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.1 мартагача кўп эканлиги маълум бўлади. Демак, E173 ва E171+E173 қабул қилган гуруҳларда алюминийнинг мияда тўпланиш миқдори жуда яқин эканлиги маълум бўлади.

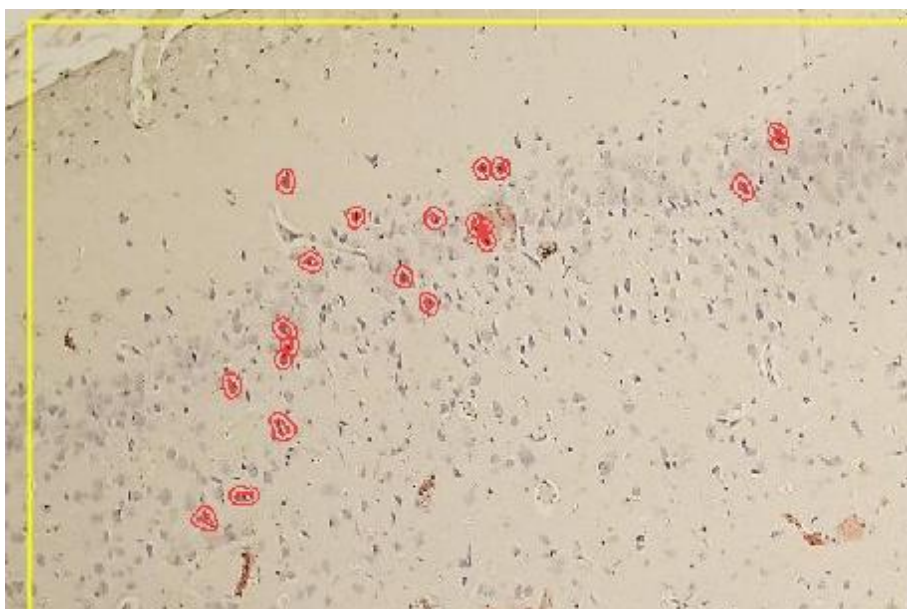
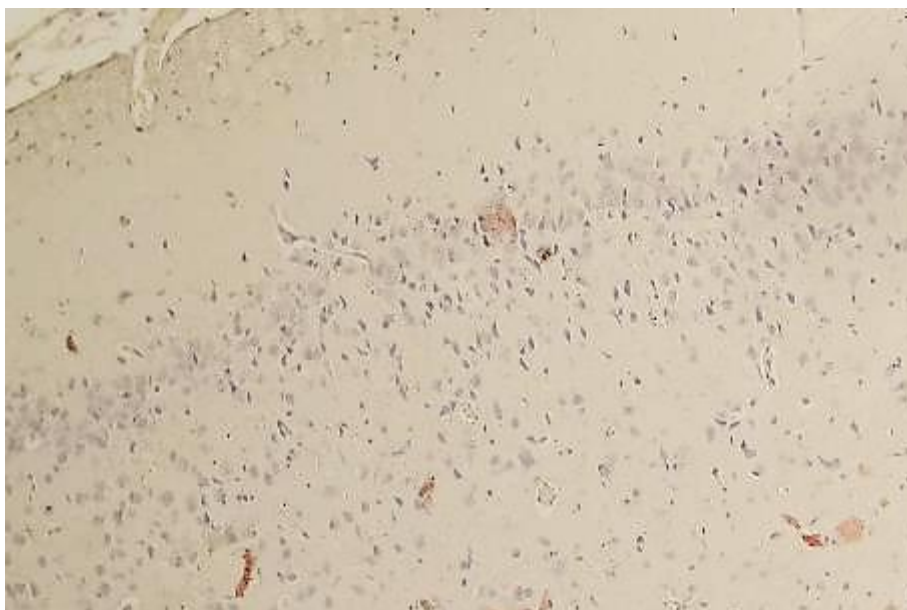
IV- БОБ. Оқ зотсиз каламушлар мия яримшарларида озуқа бўёқлари (E171 ва E173) таъсирида юзага келган ўзгаришларни гистокимёвий (амилоид) ва иммуногистокимёвий (GFAP) усуллар ёрдамида ўрганиш натижалари

4.1. Оқ зотсиз каламушлар мия яримшарлари пешона ва энса соҳалари хужайравий таркибига озуқа бўёқларининг келтириб чиқарадиган гистокимёвий ўзгаришлари

Тажрибада Е171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлогининг пешона ва энса қисми қаватларидаги хужайралари сурункали (шикастланиши) деструктив жараёнлар юқори даражада эканлиги, жараённинг сурункали кечганлигини билган ҳолда микропрепаратларни қизил конго бўёғига бўяб кўрилди. Е171 таркибидаги титан диоксид моддаси таъсирида моддалар алмашинуви ривожланиб бош мияга қон айланиш системасига тасир кўрсатиб, мия моддасининг ишемиясига сабабчи бўлган ва мия моддасида деструктив жараёнлар ривожланган. Хусусан фибриллар оксилнинг синтезида ўзгаришлар юзага келиб, амилоидга айланишига олиб келган ва амилоидобластларнинг пайдо бўлиши назорат гуруҳи билан таққосланганда кўзга яққол ташланади (4.1.1 ва 4.1.2.-расмлар).



4.1.1-расм. Назорат гуруҳи 6 ойлик каламуш мия яримшарлари пўстлок қисмининг қизил конго бўёғи ёрдамида бўялиши. Оқ 10х40 об катташтирилга тасвир.



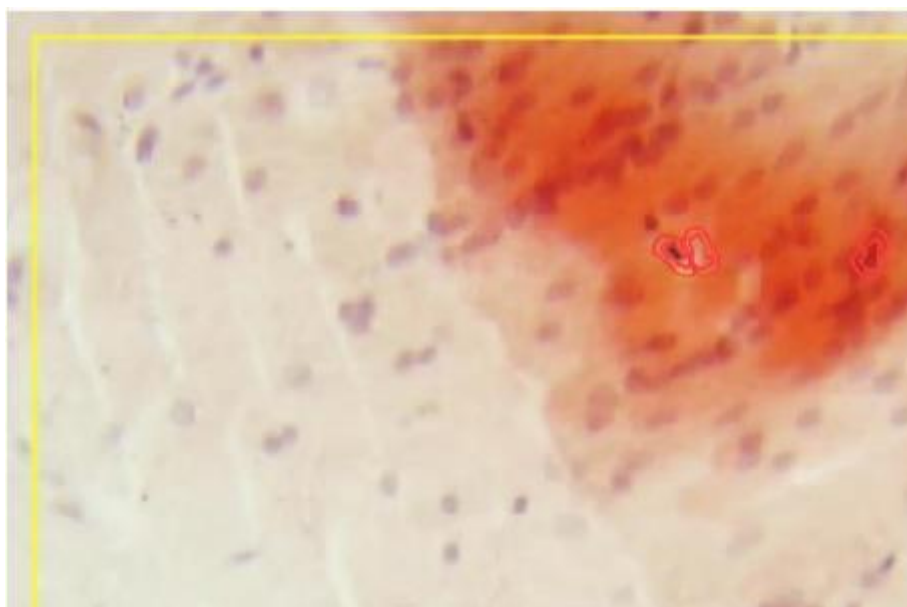
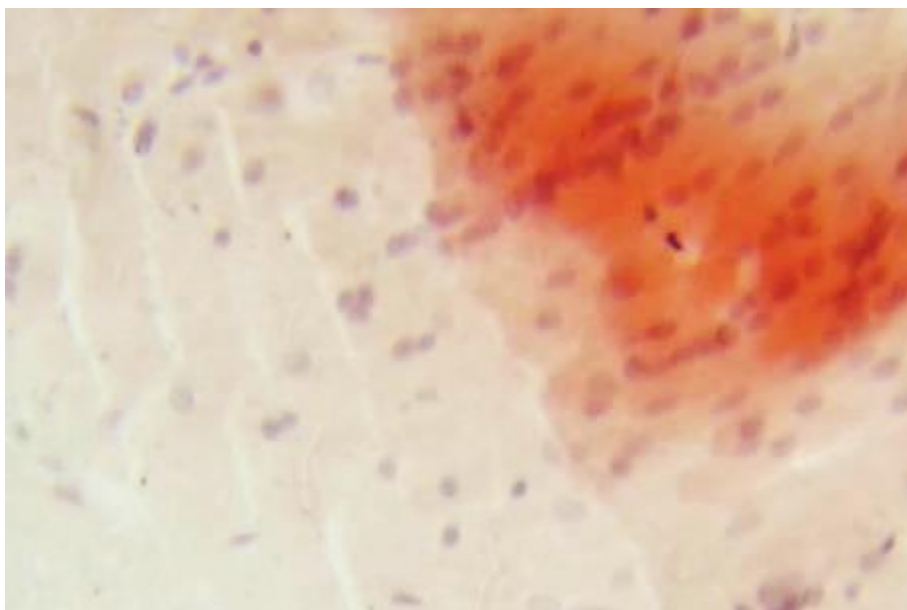
Умумий аниқланган ҳужайралар сони	21
Позитив ҳужайралар	21
Негатив ҳужайралар	0
Позитив экспрессия	100 %
Умумий майдон	412191 пх ²

4.1.2-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Ок 10х40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 100 %.

Конго қизил бўёғида кўпроқ бош миянинг пешона соҳасининг 2 ва 3 қатламларида бошқа қатламларига нисбатан кўпроқ учраши аниқланди. Конго қизил экспрессияланиш бўйлиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши 100% эканлиги аниқланди ва

экспрессияланиш бўйлиши натижаси 3+ га тўғри келди, қолган соҳаларда эса экспрессияланиш бўйлиши натижаси 0 га тўғри келди бунда бош мия пешона соҳасидаги пўстлоқ қаватининг 2 ва 3 қатлам хужайраларининг орасида экспрессияланиш бўйлиши аниқланди. Унинг гистокимёвий кўриниши(4.1.2-расмда) келтирилган.

Конго қизил бўёғи(маркери) бош мия хужайраларининг сурункали шикастланиши натижасида мураккаб табиатли оқсилларнинг пайдо бўлишини белгиловчи, рангловчи маркер ҳисобланади. Қизил конго амилоид моддани танлаб қизил рангга бўйайди ва бошқа тўқималарни эса бўймайди, улар рангсиз кўринишда бўлади. Қизил конго билан бўялган амилоид қутблаштирилган ёруғликда яшил бўлиб кўринади. Амилоид модданинг барча шакллариға характерли бўлган мана шу реакция асосида амилоидли фибриляр оқсилнинг ўзига хос тузилишида (қат-қат букланган бета шаклда) бўлиши ҳисобланади. Амилоид модда анча қаттиқ тузилма бўлиб, чириш, айнаш ҳодисаси бўлмайди ва кучли кислота ҳамда ишқорлар тасирида камдан-кам парчаланади. Конго қизил экспрессияланиш бўйлиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Энга қисми қаватларидаги хужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши барча ҳолатларда юқори экан аниқланди ва экспрессияланиш бўйлиши натижаси 3+ га тўғри келади, бунда ҳам бош мия энга соҳасидаги пўстлоқ қаватининг 2 ва 3 қатлам хужайраларининг орасида экспрессияланиш бўйлиши аниқланди. Е171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энга қисми қаватларидаги хужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиш жараёнида 100% ташкил этгани, қолган ҳолатларда 421720 пх² майдонда позитив хужайралар 4та, негатив хужайралар аниқланмади (4.1.3-расм).

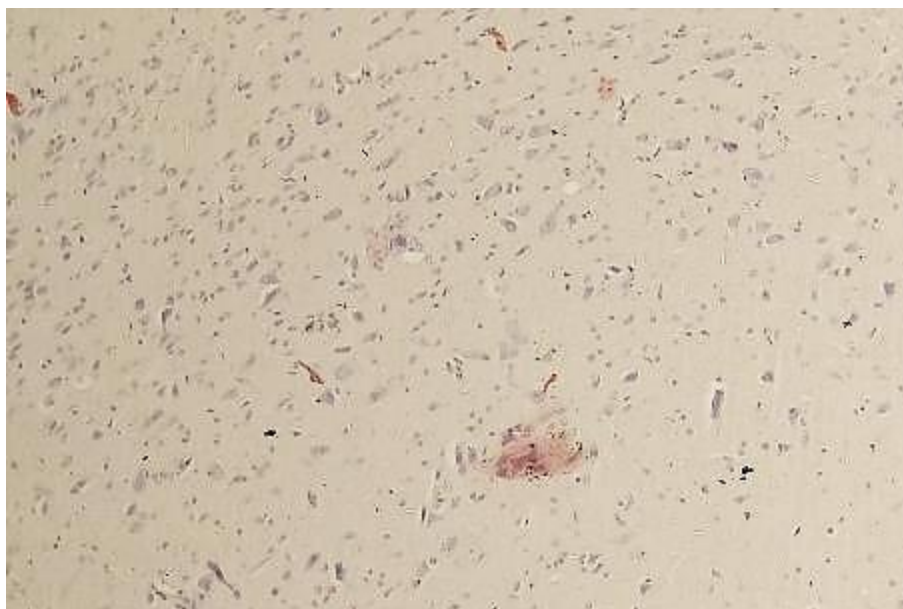


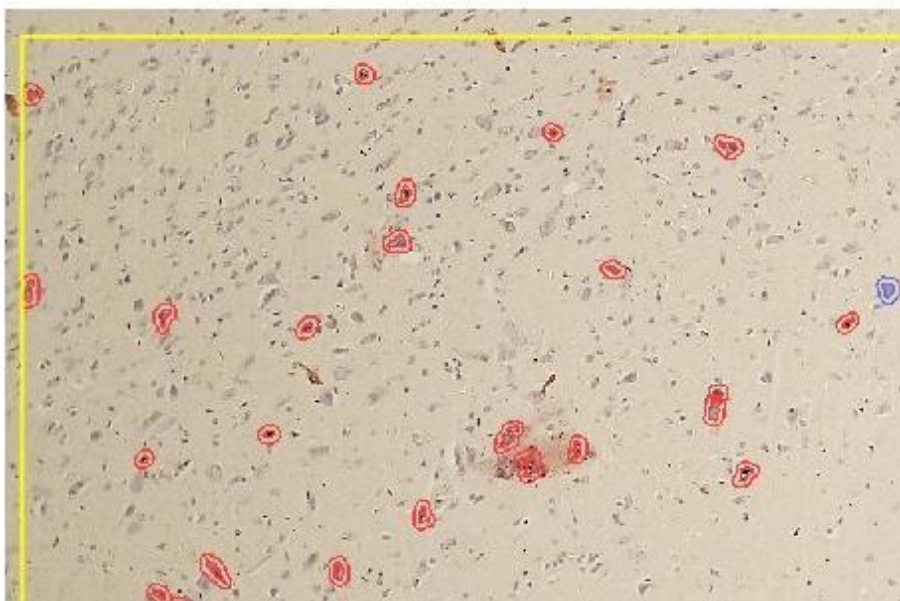
Умумий аниқланган ҳужайралар сони	4
Позитив ҳужайралар	4
Негатив ҳужайралар	0
Позитив экспрессия	100 %
Умумий майдон	415853 пх ²

4.1.3-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Оқ 10х40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 100 %.

Тажрибада E173 таркибидаги алюминий нанозаррачалари таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғининг пешона ва энса қисми қаватларидаги нейронлар Конго қизил бўёғига бўяб ўрганилди. E173 таркибидаги алюминий нанозаррачалар қон оқимиға кириб, артериал қон-томирлар орқали бош мияга

етиб боради, бош миядаги қон томир деворидаги эндотелиоцит ва астроцитлар орасидаги гематоэнцефалик тўсикдан ўтади. Бу эса майда капиллярларни тўлақонлигига олиб келиши ва бу жараён сурункали кечиши натижасида моддалар алмашинуви таъсир кўрсатади, мия моддасининг ишемияси сабабли микро маляция бошланиш олдидан мия моддасида деструктив жараёнлар ривожланади. Хусусан фибриллар оксилнинг синтезида ўзгаришлар юзага келиб, амилоидга айланишига олиб келиши мумкин. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги хужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланишини ўрганиш давомида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди. Конго қизил экспрессияланиш бўйлиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги хужайраларда Конго қизил маркерининг экспрессияланиши энг юқори кўрсаткичи, умумий 400314 пх² майдонда жами бўлиб 26 хужайра аниқланиб, позитив экспрессияланган хужайралар 25 тани, негатив хужайралар эса 1 тани ташкил этиб, позитив экспрессия 96,2% эканлиги ва экспрессияланиш бўйлиши натижаси 3+ га тўғри келиши аниқланди. Унинг гистокимёвий кўриниши(4.1.4-расм).

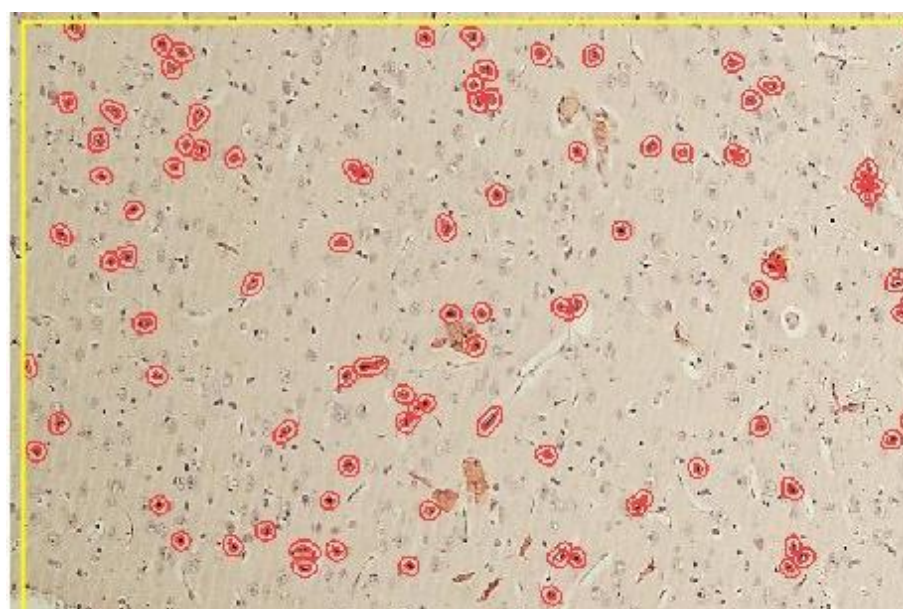
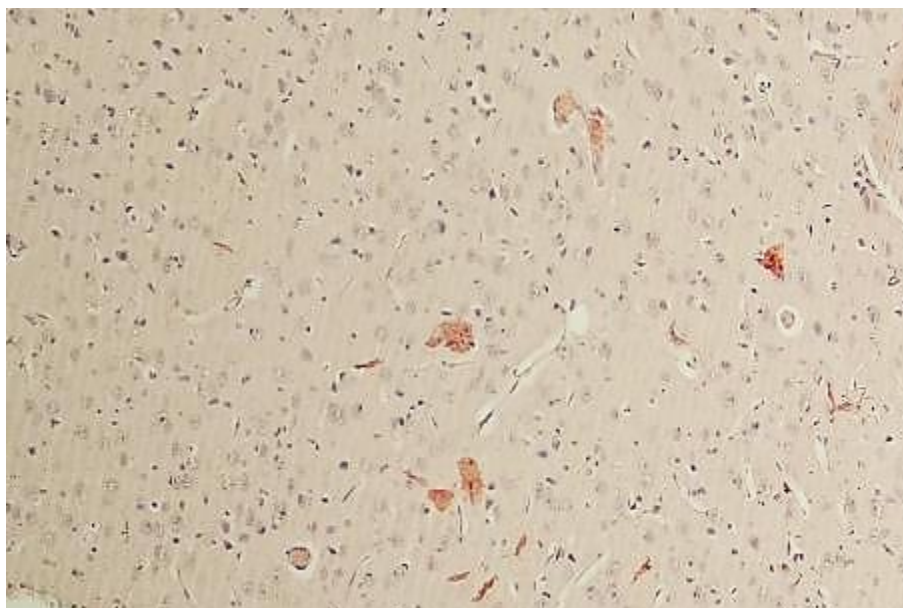




Умумий аниқланган ҳужайралар сони	26
Позитив ҳужайралар	25
Негатив ҳужайралар	1
Позитив экспрессия	96,2 %
Умумий майдон	400314 пх ²

4.1.4-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Оқ 10x10 об катташтирилга тасвир.
Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 96,2 %.

E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланишини ўрганиш давомида қуйидаги ўзгаришлар аниқланилди. Конго қизил экспрессияланиш бўялиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Энса қисми қаватларидаги ҳужайраларда энг юқори кўрсаткичи, умумий 434826 пх² майдонда жами бўлиб, 100 ҳужайра аниқланилиб, позитив экспрессияланган ҳужайралар 100 тани, негатив ҳужайралар йўқ, позитив экспрессия 100% эканлиги аниқланилди ва экспрессияланиш бўялиши натижаси 3+ га тўғри келиши аниқланди. Унинг гистокимёвий кўриниши(4.1.5-расм).



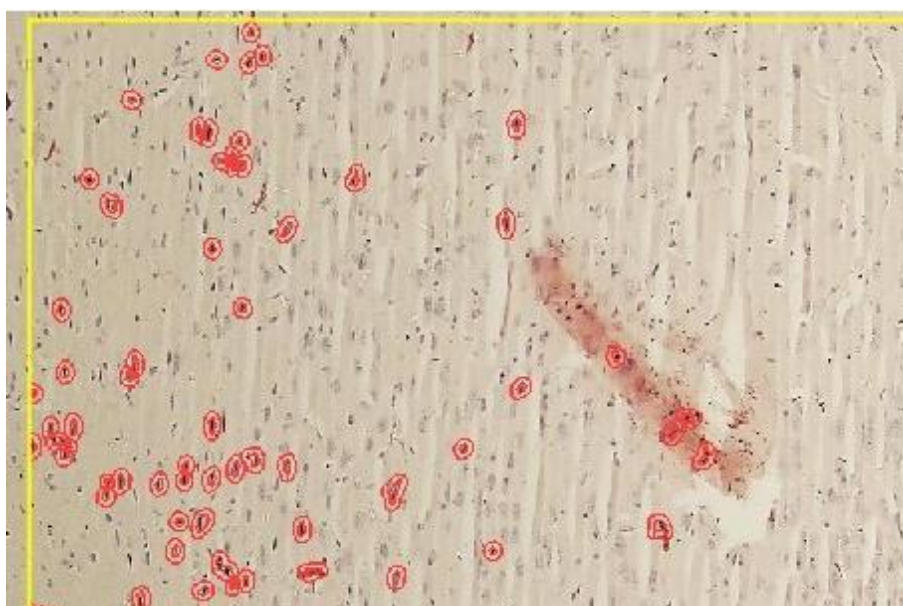
Умумий аниқланган ҳужайралар сони	100
Позитив ҳужайралар	100
Негатив ҳужайралар	0
Позитив экспрессия	100 %
Умумий майдон	434826 пх ²

Расм 4.1.5. E173 таркибидаги алюминий таъсирида 6 ойлик каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Оқ 10x10 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 100 %.

E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши даражалари ўрганиб чиқилганда мусбат экспрессия пешона соҳасидаги препаратларда умумий ҳужайралар сони 16 тадан 26 тагача эканлиги, бунда позитив экспрессияланиш 96,1% дан 100%

гача эканлиги аниқланилди, яъни мусбат экспрессия 3+. Энга соҳасидаги препаратларда эса умумий ҳужайралар сони 7 тадан 100 тагача эканлиги, бунда позитив экспрессияланиш 71,4% дан 100% гача эканлиги аниқланди, яъни мусбат экспрессияланиш 2+ ва 3+ни ташкил этди. Демак мусбат экспрессияланиш пешона соҳасида юқори бўлишидан қатъий назар, энга соҳадаги ўзгаришлар пешона соҳасидан қолишмаслиги, ҳар иккала соҳада мураккаб табиатли оксилларнинг ҳосил бўлиши юқори эканлиги, чунки уларда юзлаб позитив ҳужайралар борлиги, кейинчалик чуқур неврологик ва морфологик ўзгаришларга олиб келиши мумкинлиги аниқланди.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энга қисми қаватларидаги нейронларда амилоид ўзгаришлар ва бир вақтнинг ўзида амилоидобластлар пайдо бўлишини аниқлаш мақсадида Конго қизил бўёғида бўяб, уларнинг позитив экспрессияси аниқланилди. Қуйидаги ўзгаришга учраган препаратларни кўришимиз мумкин. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизилда экспрессияланиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши 5 ва 6 қатламлар билан бир қаторда оқ моддада ҳамда қон-томир деворида ҳам позитив ҳужайралар аниқланиб, уларнинг кўрсаткичи умумий 424875 px^2 майдонда жами бўлиб 79 ҳужайра аниқланиб, барчаси позитив экспрессияланган ҳужайралар, негатив ҳужайралар эса аниқланмади, позитив экспрессия 100% эканлиги ва экспрессияланиш бўйлиши натижаси 3+ га тўғри келиши аниқланди. Унинг гистокимёвий кўриниши(4.1.6-расм) келтирилган.

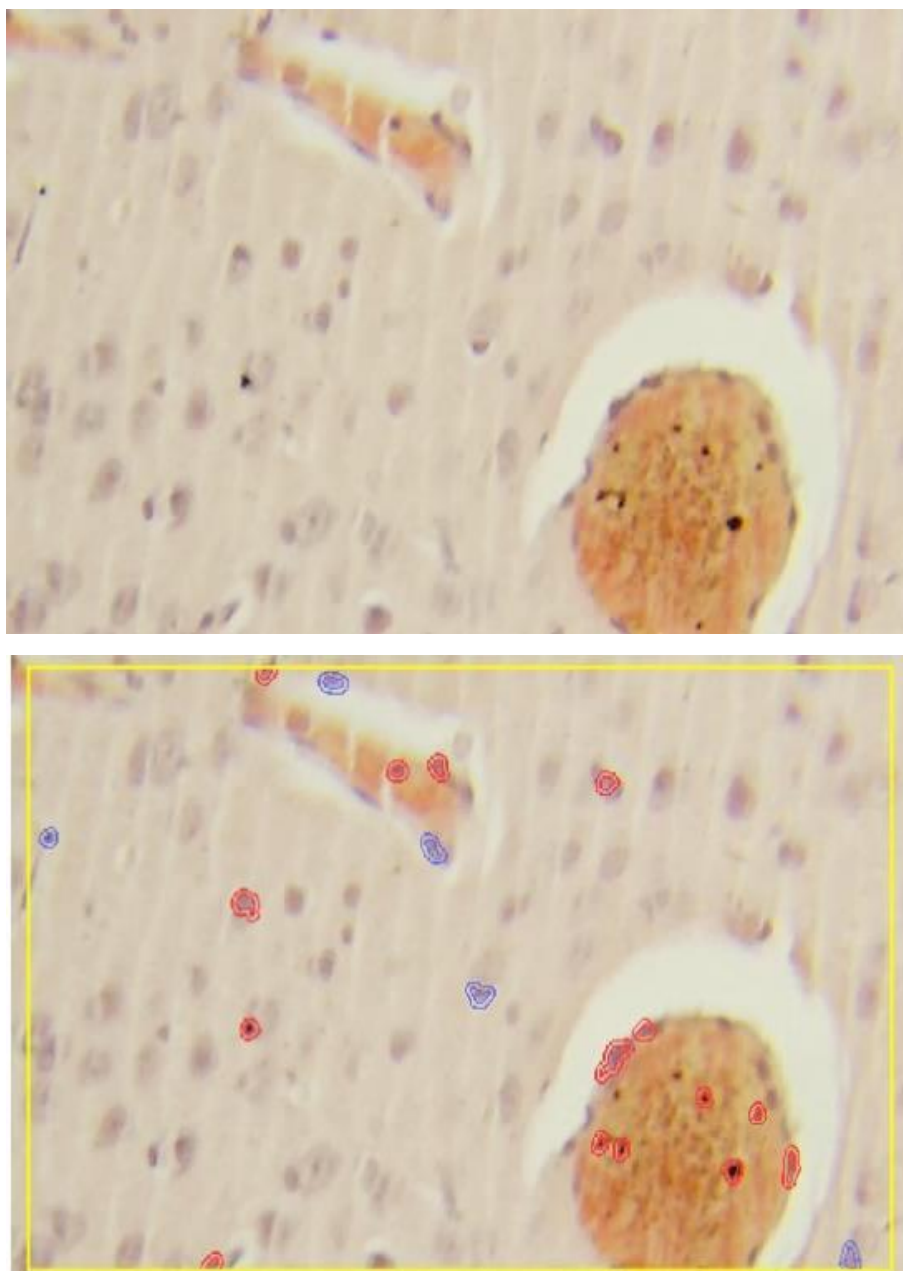


Умумий аниқланган ҳужайралар сони	79
Позитив ҳужайралар	79
Негатив ҳужайралар	0
Позитив экспрессия	100 %
Умумий майдон	424875 пх ²

4.1.6- расм Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Оқ 10х10 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 100%.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизилда экспрессияланиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил

маркерининг экспрессияланиши пешона соҳадаги каби юқори қатламлари билан бир қаторда 5 ва 6 қатламлар, оқ моддада ҳамда қон-томир девори ва томир ичида ҳам позитив ҳужайралар аниқланиб, паст кўрсаткич умумий 393936 пх² майдонда жами бўлиб 20 ҳужайра аниқланилиб, позитив экспрессияланган ҳужайралар яъни 15 тани, негатив ҳужайралар 5 тани ташкил этиб, позитив экспрессия 75% эканлиги аниқланди, экспрессияланиш бўялиши натижаси 2+ ва 3+ га тўғри келиши аниқланди. Унинг гистокимёвий кўриниши 4.1.7-расмда келтирилган.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	20
Позитив ҳужайралар	15
Негатив ҳужайралар	5
Позитив экспрессия	75 %
Умумий майдон	393936 пх ²

Расм 4.1.7. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиши. Оқ 10х40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 75 %.

Е171 таркибидаги титан диоксиди ва Е 173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида Конго қизил маркерининг экспрессияланиш даражаларини ўрганиб чиқилганда мусбат экспрессия пешона соҳасидаги препаратларда умумий ҳужайралар сони 39 тадан 79 тагача эканлиги, уларда позитив экспрессияланиш 100% га тенг эканлиги аниқланди, яъни мусбат экспрессия 3+. Энса соҳасидаги препаратларда эса умумий ҳужайралар сони 20 тадан 87 тагача эканлиги, бунда позитив экспрессияланиш 75% дан 100% гача эканлиги аниқланди, яъни мусбат экспрессияланиш 2+ ва 3+ни ташкил этди. Юқоридаги 2 ва 3 гуруҳларга нисбатан амилоид модданинг мия пўстлоғи 5 ва 6 қатламларига ҳам етиб борганлиги, шу соҳада мусбат экспрессияланиш пешона ва энса соҳаларида нисбатан бир хил эканлиги, кейинчалик чуқур неврологик ва қайтмас морфологик ўзгаришларга олиб келиши мумкин.

4.2. Иммуногистокимёвий маркерлар ёрдамида мия яримшарлари пўстлоқ қисмининг пешона ва энса соҳаларидаги таҳлил натижалари.

Маркерлар экспрессияланиш бўйлиши миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланади. Экспрессияланишнинг енгил, ўрта ва кучли даражалари фарқланади ва бу кўрсаткичларда:

- 0 (бўйлишнинг йўқлиги);
- 1+ (<20% ҳужайралар, суст бўялган);
- 2+ (20-60% ҳужайралар, ўртача даражада бўялган);
- 3+ (>60% ҳужайралар, кучли даражада бўялган) таснифга

ажратилган.

Иммуногистохимёвий текширишни амалга ошириш учун назорат гуруҳи ва тажриба гуруҳидаги 6 ойлик каламуш бош мия пўстлоғи пешона ва энса қисмларидан олинган намуналар ўрганилди.

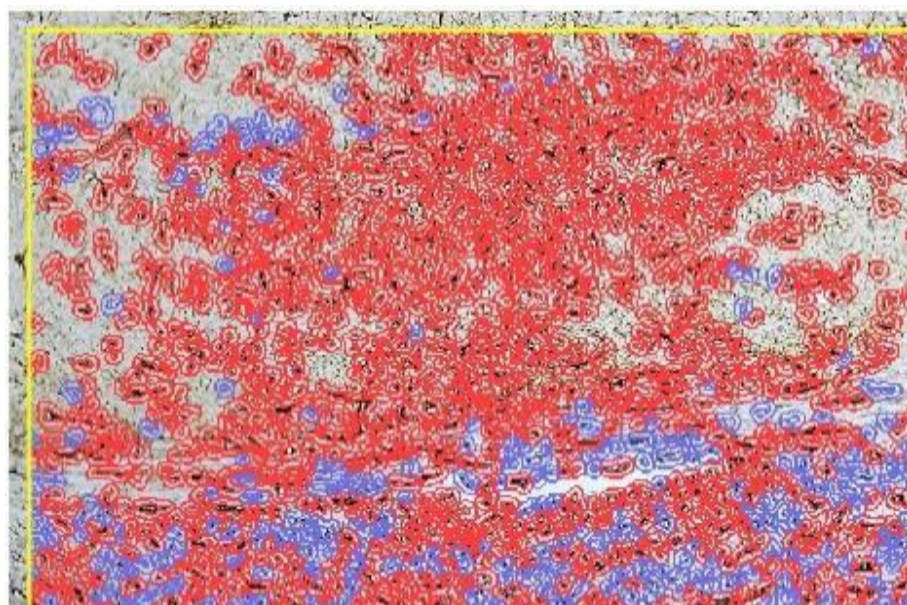


4.2.1-расм. Назорат гуруҳи 6 ойлик каламуш мия яримшарлари пўстлоқ қисмининг иммуногистохимёвий GFAP маркери экспрессияси.

Тадқиқот намуналари GFAP антитаначалар ёрдамида бўялди, олинган микротасвирларни (QuPath-0.5.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) дастурий таъминот асосида позитив ва негатив экспрессияланган хужайраларни жуда юқори кўрсаткич билан ифодалайди.

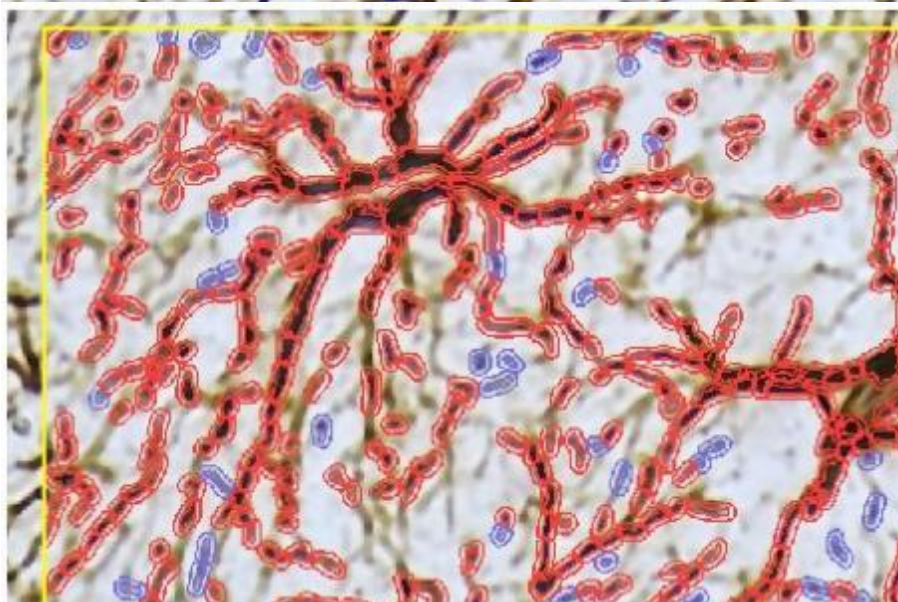
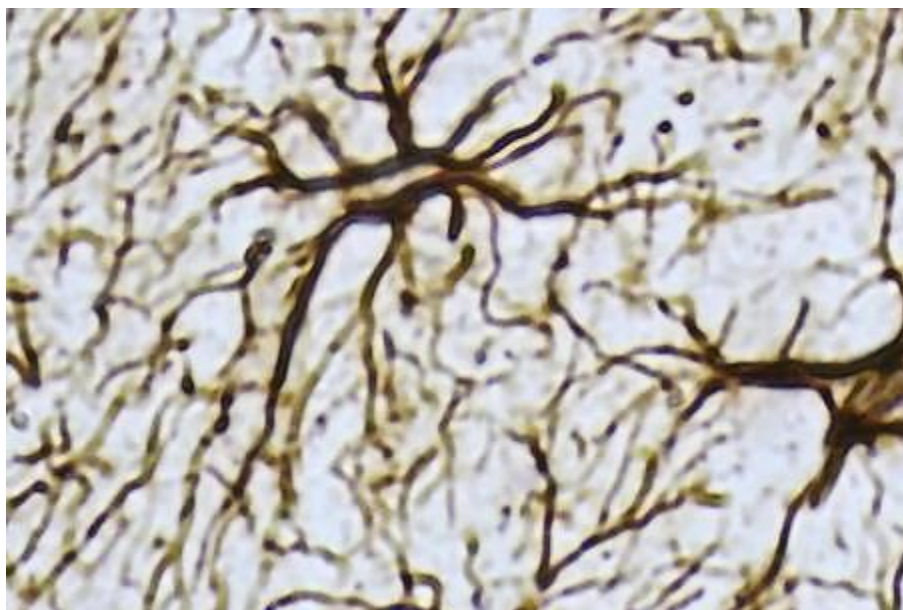
GFAP маркери бош мия глиал хужайра шикастланишини белгиловчи маркер ҳисобланади. Глиал хужайралар шикастланган вақтда хужайралардан чиқариладиган оксил ва кейинчалик қонда ҳам аниқланилади. GFAP жароҳатдан сўнг тезда қон намуналарида аниқланиши мумкин бўлади. Бош миянинг шикастланишлари маркер бўлиб ҳисобланади. GFAP маркери экспрессияланиш бўялиши, микдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши барча ҳолатларда юқори экан аниқланилди ва экспрессияланиш бўялиши натижаси 3+ га тўғри келади, бунда бош мия пешона соҳасидаги пўстлоқ қаватининг барча хужайраларининг

шикастланишлари ҳам юқори даражада эканлигини англатади. Унинг иммуногистокимёвий кўриниши 4.2.2-расмда келтирилган.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	1739
Позитив ҳужайралар	1398
Негатив ҳужайралар	341
Позитив экспрессия	80,4 %
Умумий майдон	412673 пх ²

4.2.2-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъс ирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x4 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 80,4 %.

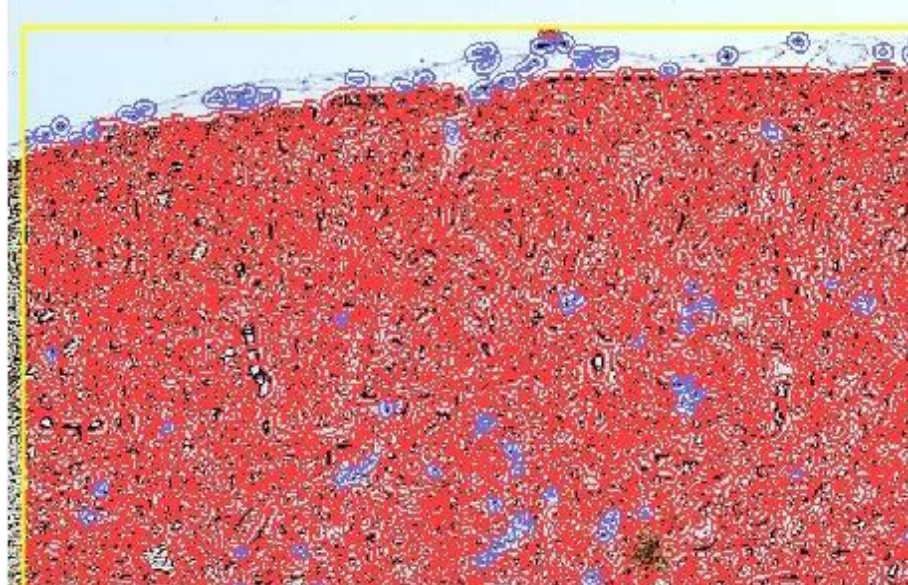
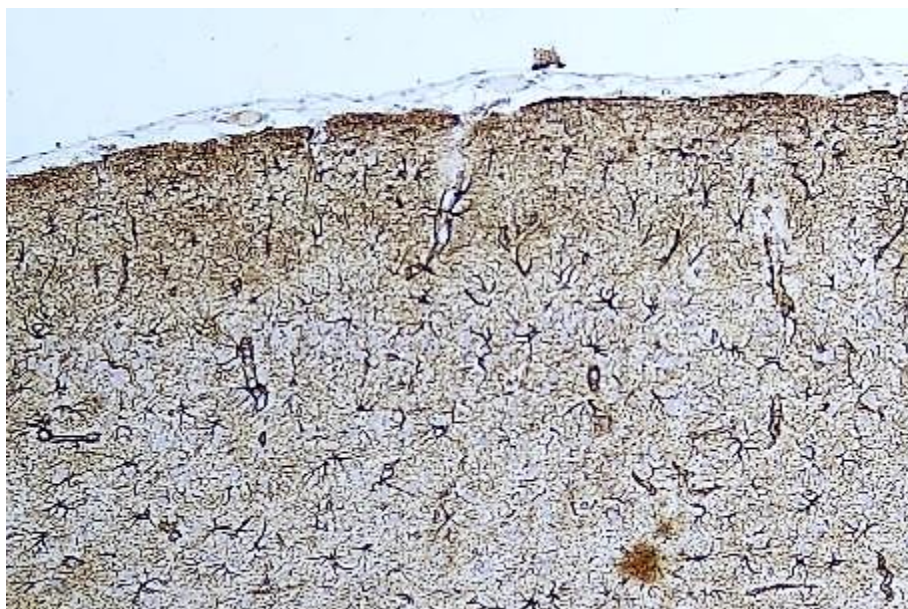


Умумий аниқланган ҳужайралар сони	448
Позитив ҳужайралар	361
Негатив ҳужайралар	87
Позитив экспрессия	80,4 %
Умумий майдон	387870 пх ²

4.2.3-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 87,3 %.

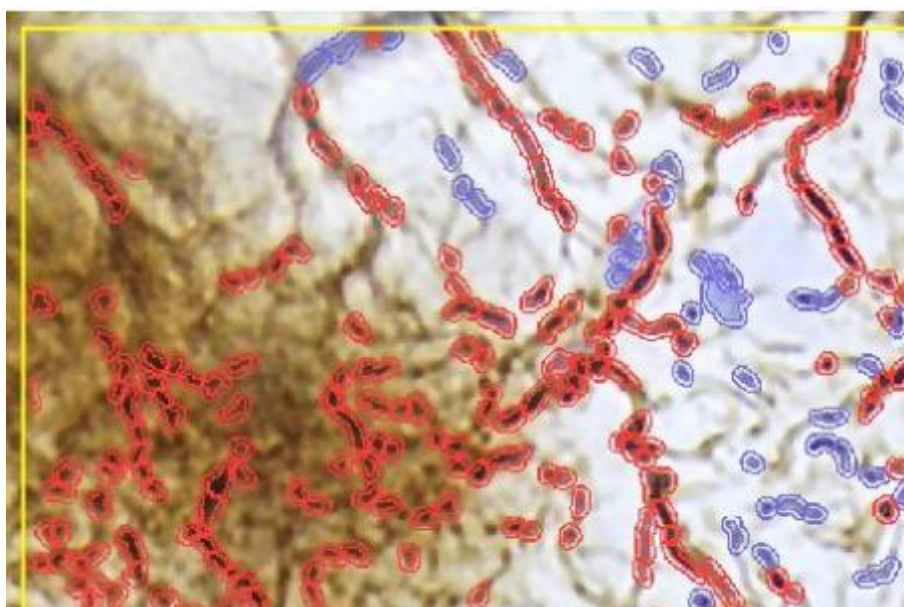
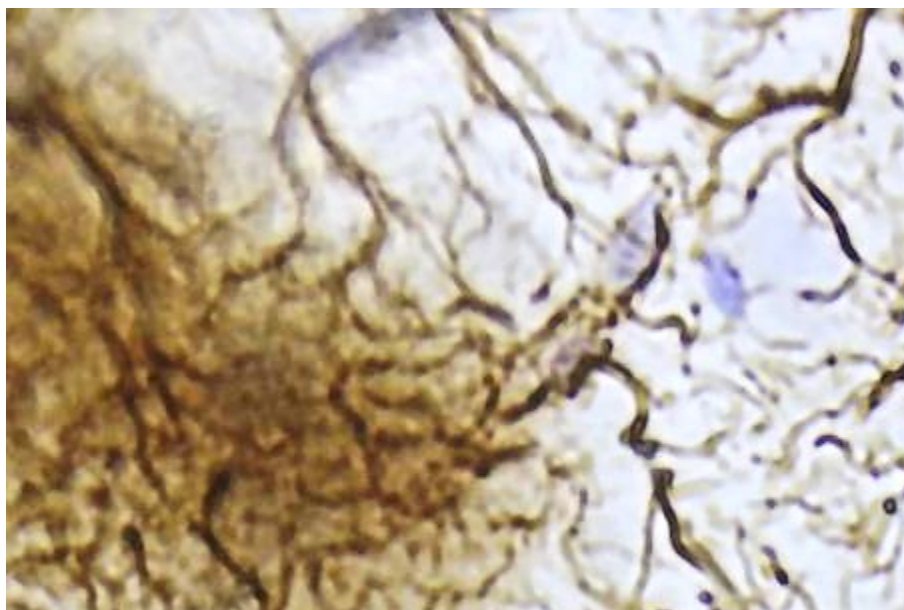
Ушбу расмларда келтирилган ДАБ (диаминобензидин реакцияси) хромоген усулида бўялган, 400 мартагача катталаштирилган тасвирда позитив ва негатив ҳужайралар сони аниқланганида позитив ҳужайралар сони қарийб 4,5 бараварга кўп бўлиб, уларнинг сони 387870 пх² майдонда позитив

хужайралар 391 тани, негатив хужайраларнинг сони эса, 57 тани ташкил қилган бўлса, бунда позитив экспрессия эса, 87,3 ни ташкил этди. Ундан ташқари гуруҳлардаги негатив экспрессия мия пардалари ва оқ моддасида кўпроқ эканлиги ўрганганимизда аниқланди (4.2.3-4.2.4-расмлар).



Умумий аниқланган хужайралар сони	2204
Позитив хужайралар	2098
Негатив хужайралар	106
Позитив экспрессия	95,2 %
Умумий майдон	401310 пх ²

4.2.4-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми каватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган хужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 95,2 %.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	293
Позитив ҳужайралар	279
Негатив ҳужайралар	14
Позитив экспрессия	95,2 %
Умумий майдон	420864 пх ²

4.2.4-расм. E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 81,5 %.

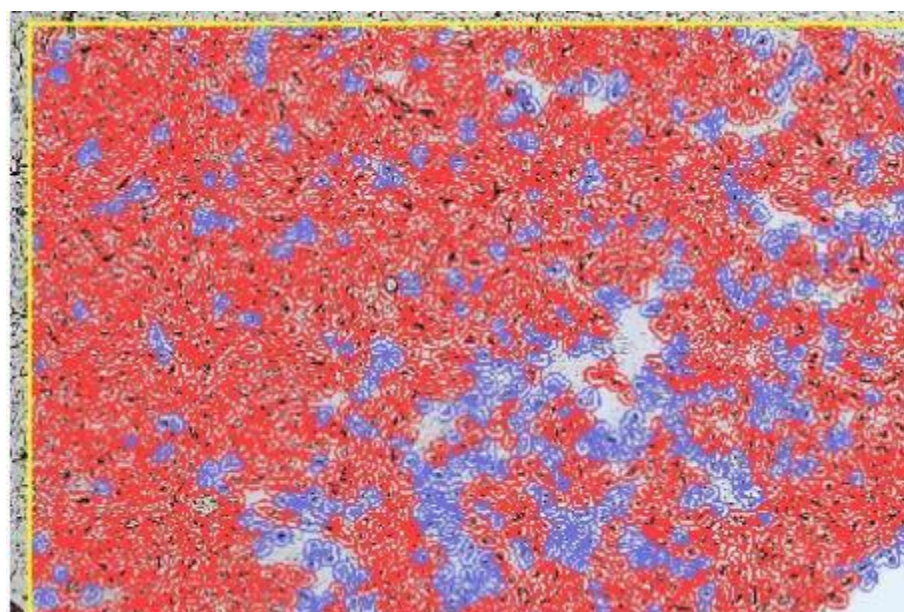
Е 171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиш жараёни аниқлаш ва пешона соҳаси билан

ўзаро ўхшашлик ва фарқларини аниқлаш мақсадида микропрепаратларни ДАБ (диаминобензидин реакцияси) хромоген усулида бўялган, 400 мартагача катталаштирилган тасвирда позитив ва негатив хужайралар сони аниқланганида позитив хужайралар сони қарийб 4 бараварга кўп бўлиб, уларнинг сони 420864 пх^2 майдонда позитив хужайралар 239 тани, негатив хужайраларнинг сони эса, 54 тани ташкил қилган бўлса, бунда позитив экспрессия эса, 81,5 ни ташкил этганлиги аниқланилди (4.2.4-расм). E171 таркибидаги титан диоксид таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги хужайралари шикастланиш кўрсаткичи юқори даражада эканлигини аниқланилди, шикастланмаган хужайралар яъни негатив экспрессия мия пардалари ва оқ моддасида кўпроқ эканлиги аниқланилди ва ушбу кўринишлар пешонасига нисбатан энса соҳаларида биров кучлироқ ҳолатда эканлигини аниқлаштириш ўрганганимизда аниқланди.

E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса соҳалари қаватларидаги хужайраларда GFAP маркерининг экспрессияланиши.

GFAP маркери бош мия глиал хужайра шикастланишини белгиловчи маркер ҳисобланади. Лаборатория шароитида тажрибада 40 та эркак оқ зотсиз каламушлар 90 кун давомида таркибида E173-алюминий микро заррачалари бўлган озиқ модда билан озиқлантириб, микропрепарат тайёрланди. Бош мия ярим шарлар пўстлоғининг пешона соҳаси морфологик ўрганишлар натижасида , шу соҳадаги шикастланишлар, хужайралардаги деструктив, пролифератив ўзгариш юқори эканлиги сабабли микропрепаратлар ГФАП маркерига текширилди. ГФАП маркери экспрессияланиш бўялиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги хужайраларида ГФАП маркерининг экспрессияланиши барча ҳолатларда юқори экан аниқланилди ва экспрессияланиш бўялиши натижаси 415853 пх^2 умумий майдонда , умумий хужайралар 2158та эканлиги аниқланилиб, негатив хужайралар 424 тани ташкил этиб барча қатламларга бир текисликда тарқалган, позитив хужайралар эса 1734 тани бўлиб 80,4 % да

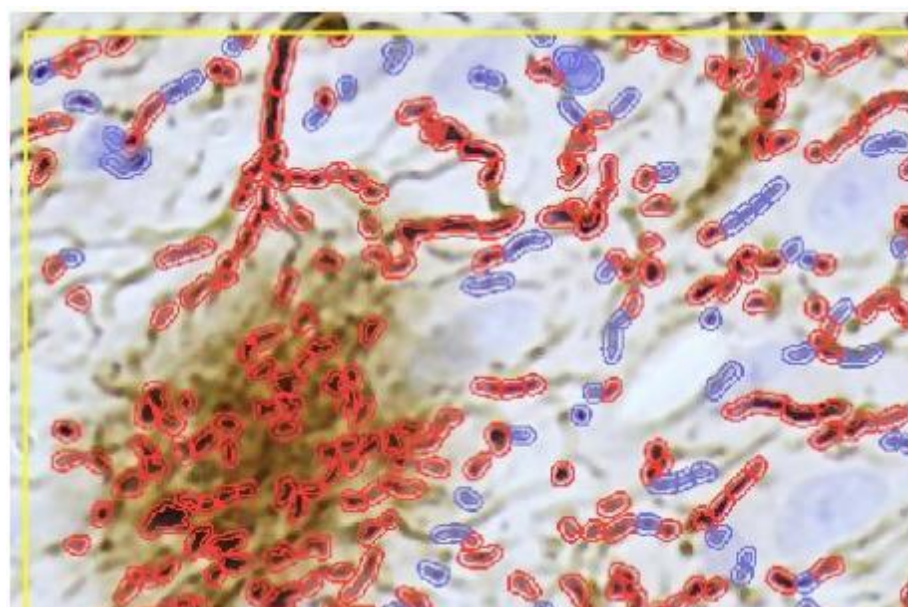
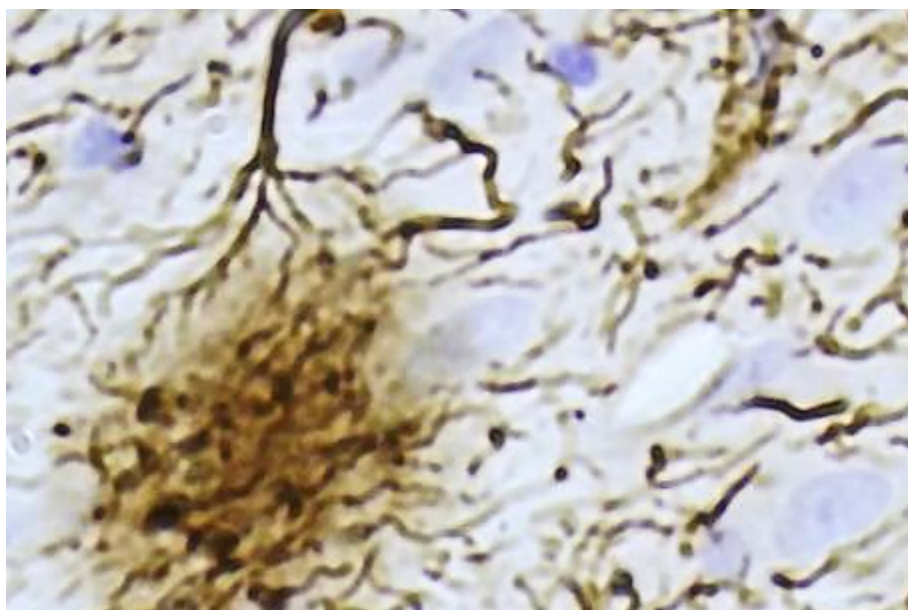
экспрессияланиб, бу кўрсаткич 3+ га тўғри келади, Шунга ўшаш микропрепаратларнинг ҳаммасида GFAP маркерининг экспрессияланиши ўртача 81,4 % ни ташкил этиши ва барча қатламларда бир хил тарқалганлиги аниқланилди. Унинг иммуногистохимёвий кўриниши(4.2.5, 4.2.6-расмларда) келтирилган.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	2158
Позитив ҳужайралар	1734
Негатив ҳужайралар	424
Позитив экспрессия	80,4 %
Умумий майдон	415853 пх ²

4.2.5-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Ок 10x4 об катташтирилга тасвир.

Мусбат экспрессияланган хужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 80,4 %.

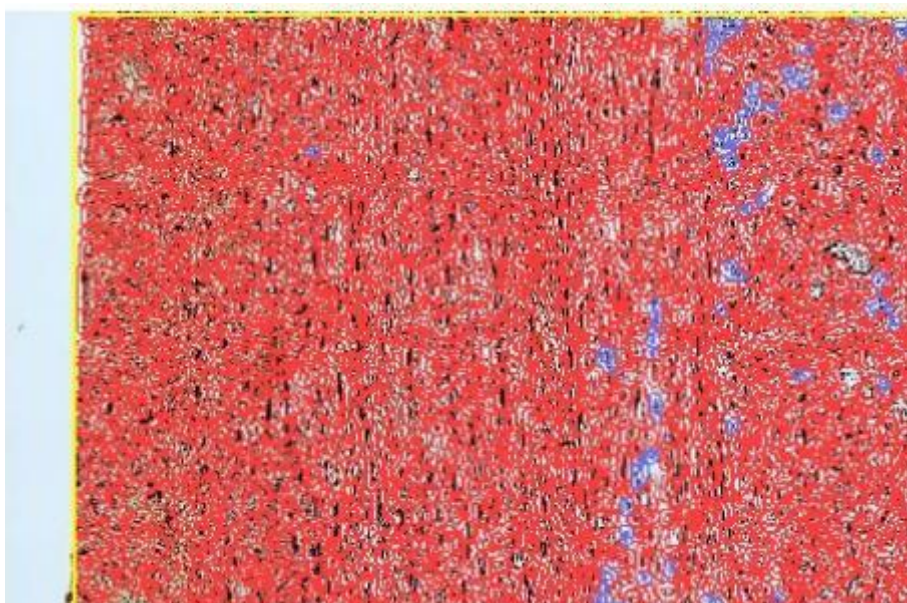


Умумий аниқланган хужайралар сони	375
Позитив хужайралар	301
Негатив хужайралар	74
Позитив экспресия	80,4 %
Умумий майдон	415800 пх ²

4.2.6-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган хужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 80,4 %.

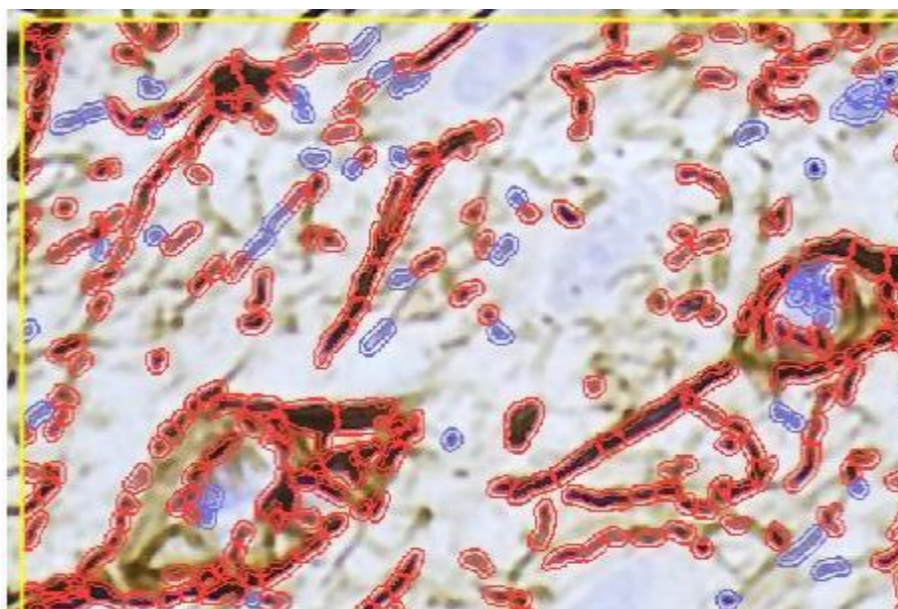
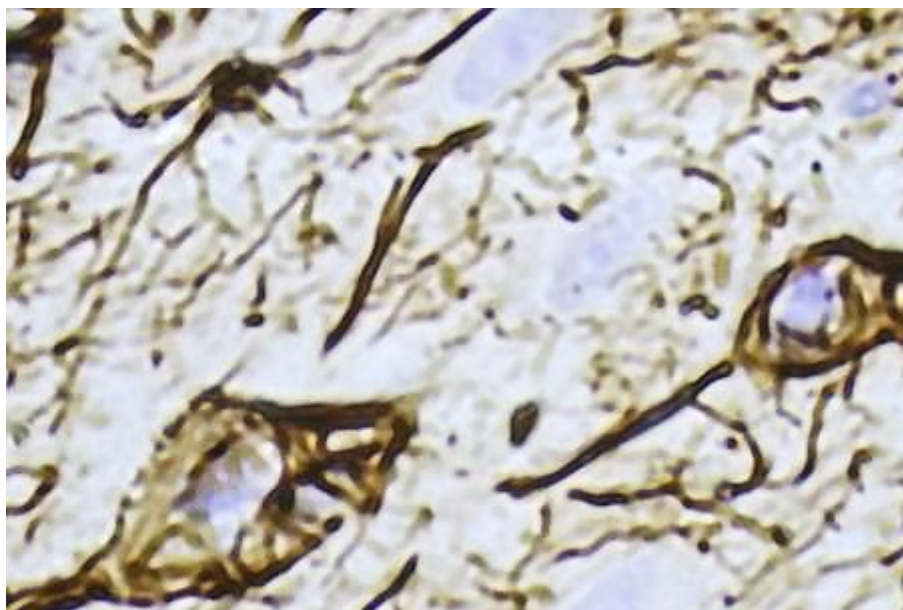
Бош мия ярим шарлар энса қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланишидан олинган микропрепаратлар тасвирларини

40 катталикда, экспрессияланиши 410816 пх^2 майдонда аниқлаганимизда , позитив хужайралар 2165 тани, негатив хужайраларнинг сони эса, 143 тани ташкил қилган бўлса, бунда позитив экспрессия 93,8 ни ташкил этди. Ундан ташқари гуруҳлардаги негатив экспрессия миянинг оқ моддасидаги эканлиги ўрганганимизда аниқланди. Бош мия ярим шарлари пўстлоғининг энса қисми хужайраларида GFAP маркериди барчаси хужайралар позитив экспрессияланганкиги сабабли тасвирларни 400 катталикда ўрганилди. Бунда 424320 пх^2 майдонда умумий 392 та хужайра аниқланилди шундан, негатив хужайралар 60 тани ташкил этиб, қатламда бир текисликда тарқалган, позитив хужайралар эса 332 та бўлиб 84,7 % да экспрессияланиб, бу кўрсаткич 3+ га тўғри келиши аниқланилди. Унинг иммуногистокимёвий кўриниши(4.2.7, 4.2.8-расмларда) келтирилган.



Умумий аниқланган хужайралар сони	2308
Позитив хужайралар	2165
Негатив хужайралар	143
Позитив экспрессия	93,8 %
Умумий майдон	410816 пх ²

4.2.7-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Ок 10х4 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган хужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 93,8 %.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	392
Позитив ҳужайралар	368
Негатив ҳужайралар	25
Позитив экспрессия	93,8 %
Умумий майдон	424320 пх ²

4.2.8-расм. E173 таркибидаги алюминий таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 84,7 %.

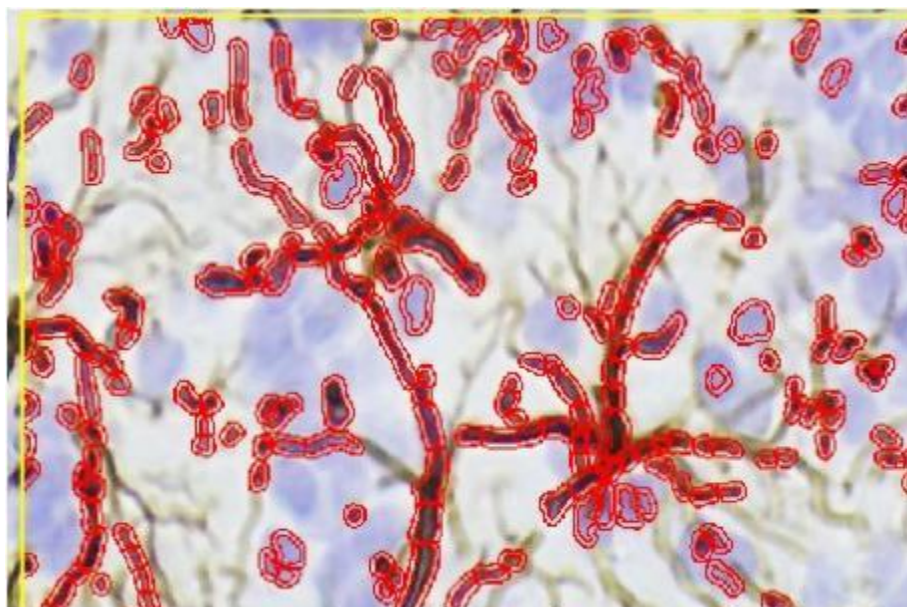
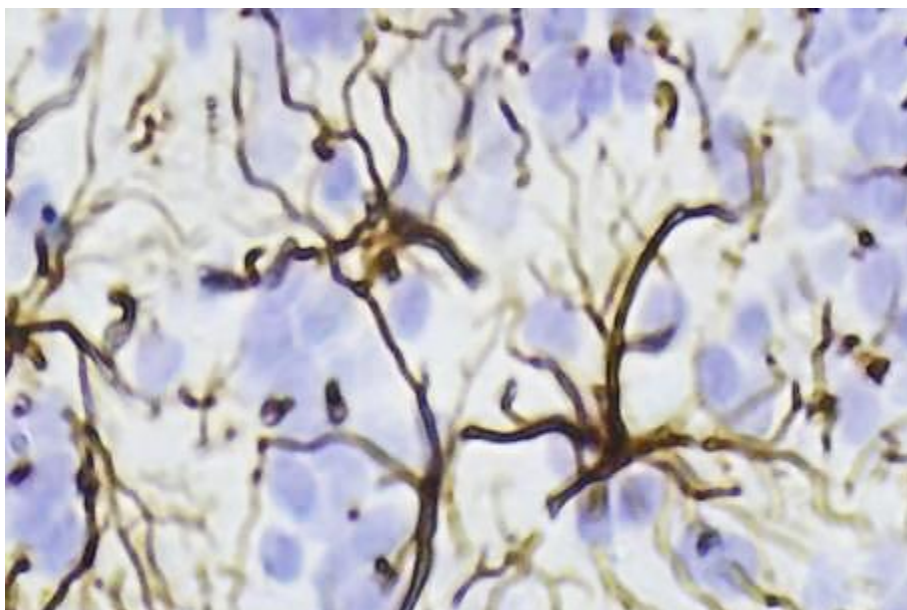
E173 таркибидаги алюминий нанозаррачалари таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида ГФАП маркерининг экспрессияланиш жараёнини аниқлаш ва иккала соҳани бир-бири билан ўзаро ўхшашлик ва фарқларини аниқлаш

мақсадида микропрепаратларни 40 мартадан, 400 мартагача катталаштирилган тасвирда позитив ва негатив хужайралар сони аниқланганида, позитив хужайралар сони ҳар иккала соҳада ҳам позитив экспрессия 3+ эканлиги яъни жуда юқори экспрессияда эканлиги аниқаланилди, демак алюминий нанозаррачалари нейрон ва нейроглиоцит хужайраларинининг деструкцияга учрашига, глиал фибрилляр кислотали оқсилларнинг ривожланишига олиб келиши тажрибамизда аниқланди. Негатив хужайраларнинг сони эса умумий хужайраларнинг 1/5 ва 1/6 қисмини эгаллаши аниқланди. Бунда юқори кўрсаткич пешона соҳасидаги микропрепаратларида аниқланди, бу эса энса соҳаси хужайралари E173 тасирида пешона соҳасига нисбатан кўпроқ зарарланганлигини англатади. Тажрибада E173 таркибидаги алюминий нанозаррачалари таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғининг пешона ва энса қисми қаватларидаги нейронлар ва нейроглиоцит хужайралари иммуногистокимёвий усулда ГФАП маркерида ўрганилганда иккала соҳада ҳам мусбат экспрессияланиш даражаси 3+ дея баҳоланди.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса соҳалари қаватларидаги хужайраларда GFAP маркерининг экспрессияланиши. Бош мия ярим шарлар пўстлоғининг пешона соҳаси морфологик ўрганишлар натижасида, шу соҳадаги шикастланишлар, хужайралардаги глиал фибрилляр оқсилларнинг деструктив ўзгариши ўртача юқориликда эканлиги сабабли микропрепаратлар GFAP маркерига текширилди. GFAP маркери экспрессияланиш бўйлиши, миқдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши барча ҳолатларда ўртача юқориликда эканлиги аниқланди ва экспрессияланиш бўйлиши натижаси 422815 пх^2 умумий майдонда, умумий хужайралар 279 та эканлиги аниқланилиб, негатив хужайралар 86 тани ташкил этиб барча қатламларга бир текисликда тарқалган, позитив хужайралар эса 193 тани бўлиб 69,2 % да экспрессияланиб, бу кўрсаткич 2+ га тўғри келади, Шунга

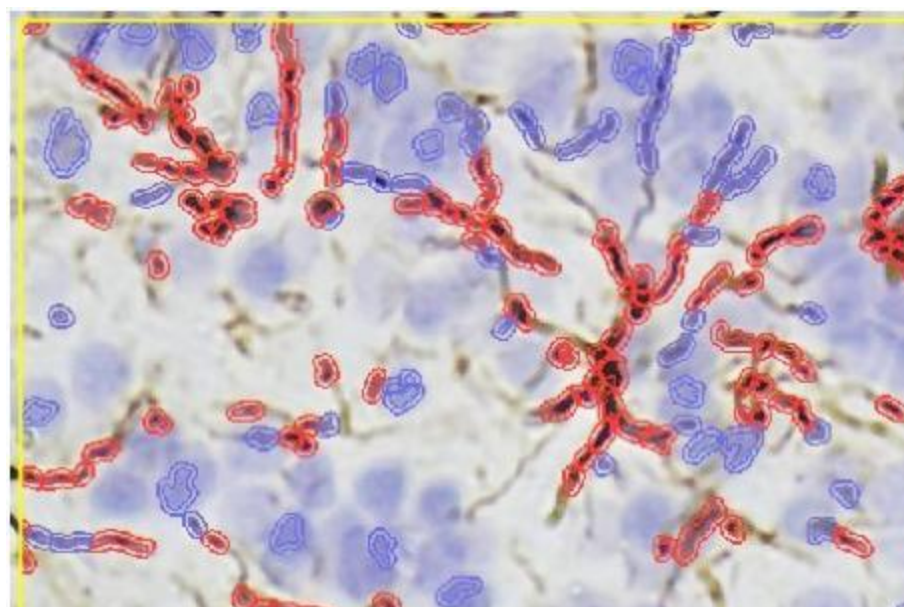
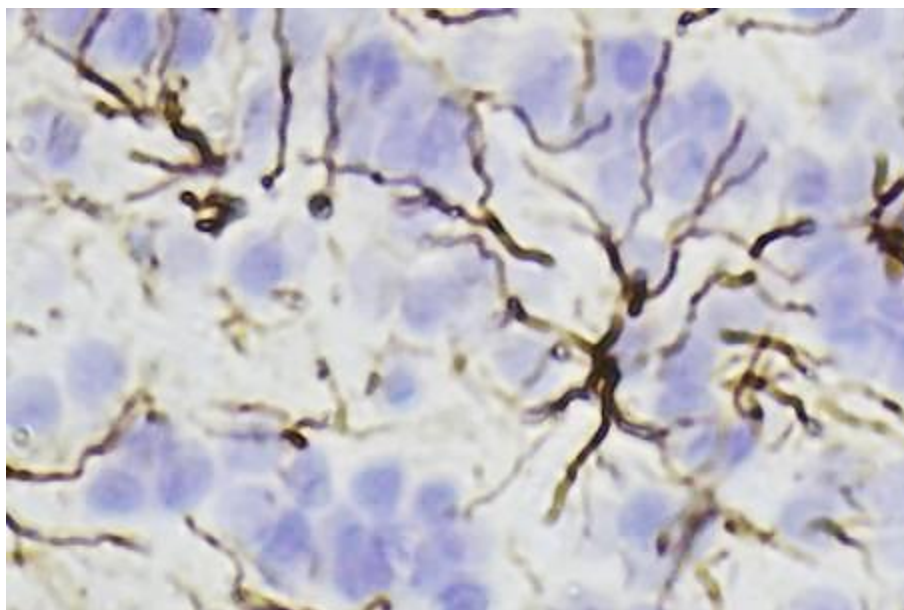
ўхшаш микропрепаратларнинг ГФАП маркерининг экспрессияланиши ўртача 69,2 % ни ташкил этиши ва барча қатламларда бир хил тарқалганлиги аниқланилди. Унинг иммуногистохимёвий кўриниши(4.2.6, 4.2.7-расмларда) келтирилган.

Микропепаратларни 400 мартагача катталаштириб тасвирга олганимизда уларнинг ҳажми кичрайиб, бир-бирига яқин жойлашуви ва ядролари катталашганлигини кўришимиз мумкин. Нейроглиал хужайраларнинг бир-бирига яқинлашиб , пролиферацияга учрагани кўзга ташланади. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона соҳаси пўстлоқ қаватларидаги хужайраларда GFAP (глиал фибрилляр кислотали оқсилнинг) маркерининг экспрессияланиши бош мия пешона соҳасининг микромалятсия каби чуқур, қайтмас морлогик ўзгаришларга олиб келган.



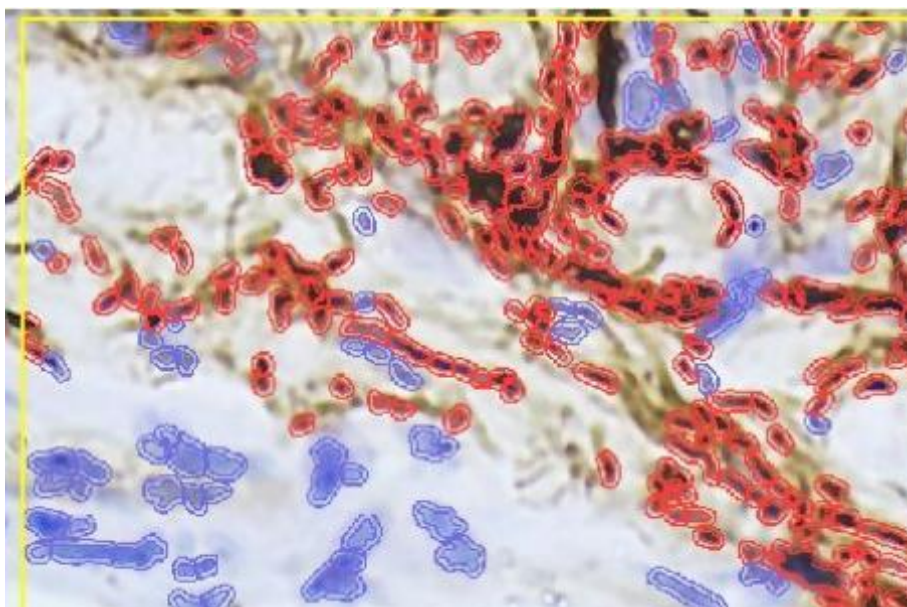
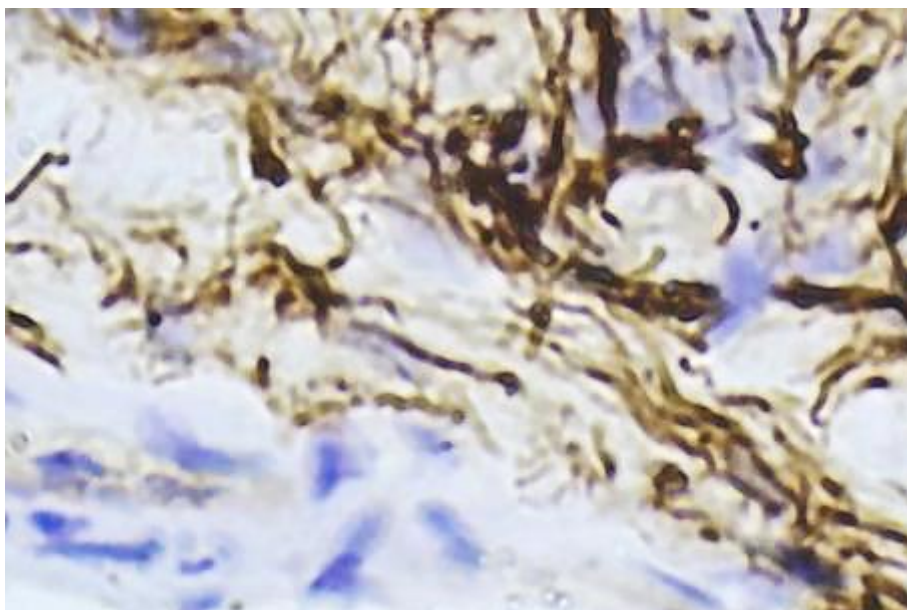
Умумий аниқланган ҳужайралар сони	279
Позитив ҳужайралар	193
Негатив ҳужайралар	86
Позитив экспрессия	69,2 %
Умумий майдон	422815 пх ²

4.2.6-расм. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 69,2 %.



Умумий аниқланган ҳужайралар сони	223
Позитив ҳужайралар	158
Негатив ҳужайралар	65
Позитив экспрессия	69,2 %
Умумий майдон	434084 пх ²

4.2.7-расм. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Ок 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 64,1 %.

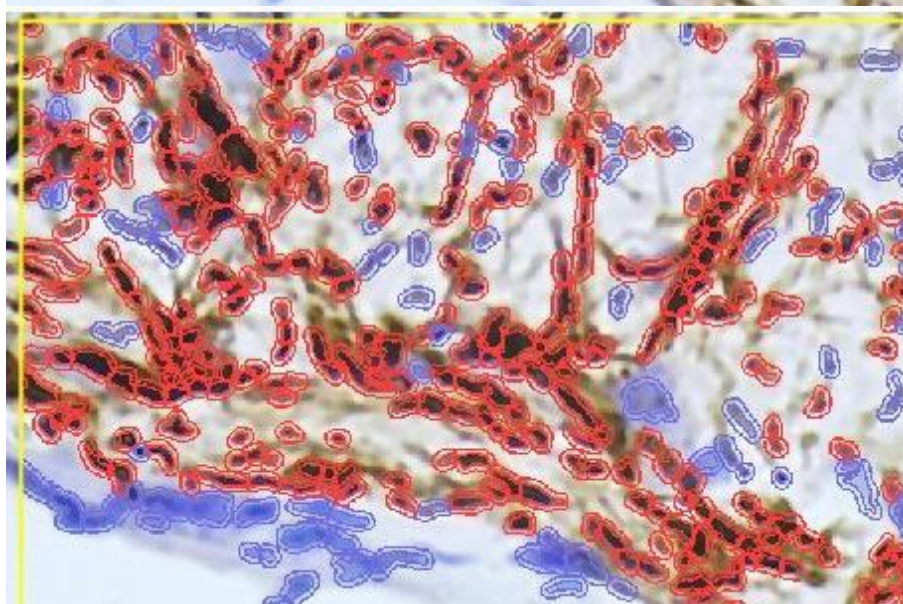
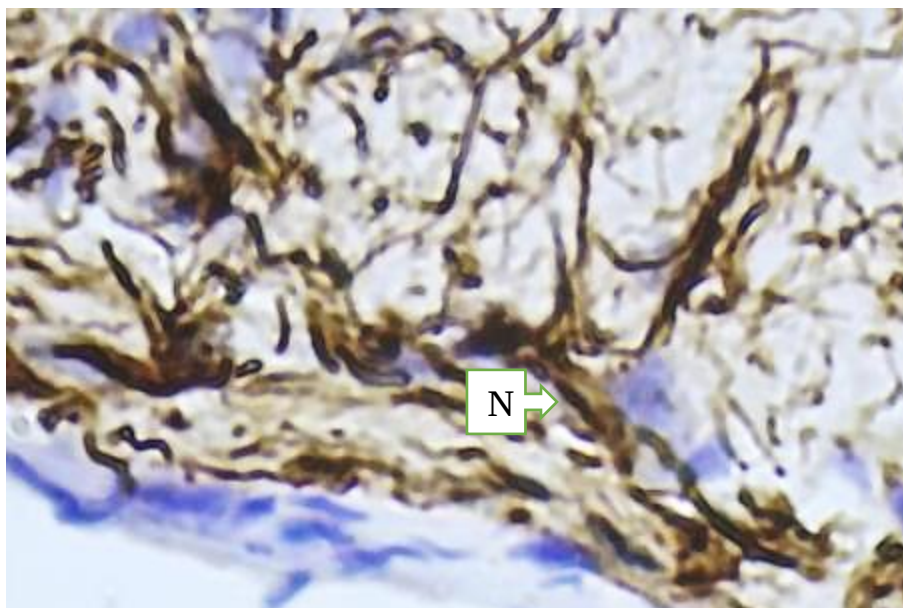


Умумий аниқланган ҳужайралар сони	384
Позитив ҳужайралар	304
Негатив ҳужайралар	80
Позитив экспрессия	79,2 %
Умумий майдон	426618 пх ²

4.2.8-расм. Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат экспрессия 79,2 %. ИГХ. GFAP маркер. Оқ 10x40 об. Энса қисм.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги ҳужайраларида ГФАП маркерининг экспрессияланишидан олинган микропрепаратлар тасвирларини 400 катталикда, экспрессияланиши 417993пх² майдонда

аниқлаганимизда , умумий ҳужайралар 486 тани ташкил этиб, шундан позитив ҳужайралар 379 тани, негатив ҳужайраларнинг сони эса, 107 тани ташкил қилган бўлса, бунда позитив экспрессия 80% ни ташкил этди. Ундан ташқари гуруҳлардаги негатив экспрессия мия нейронлари атрофида экалиги аниқланди. Нейронлар ҳажмининг кичрайганлиги ва зич жойлашганлигини кўришимиз мумкин. Унинг иммуногистохимёвий кўриниши 4.2.9 -расмда келтирилган. Микропрепаратдаги позитив экспрессияга учраган ҳужайралар бир-бирига яқин жойлашган ва ҳажмининг ҳам кичрайганлигини кўришимиз мумкин.



Умумий аниқланган хужайралар сони	486
Позитив хужайралар	385
Негатив хужайралар	101
Позитив экспрессия	79,2 %
Умумий майдон	417993 пх ²

4.2.9-расм.Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош миёси пўстлоғи энса қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши. Даб хромоген усулида бўялган. Оқ 10x40 об катташтирилга тасвир. Мусбат эксперессияланган хужайралар қизил рангда кўрсатилган. Мусбат эксперессия 80 %.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош миёси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиш жараёнини аниқлаш ва иккала соҳани бир-бири билан ўзаро ўхшашлик ва фарқларини аниқлаш

мақсадида микропрепаратларни 40 мартадан, 400 мартагача катталаштирилган тасвирда позитив ва негатив хужайралар сони аниқланганида, позитив хужайралар экспрессия пешона соҳасида ўртача 2+ эканлиги, энса соҳасида эса ўртача 3+ эканлиги яъни энса соҳада экспрессияланиш юқори эканлиги аниқланди, демак титан диоксид ва алюминий нанозаррачаларининг ўзаро биргаликдаги таъсири натижасида пешона ва энса соҳасидаги нейрон ва нейроглиоцит хужайраларинининг деструксияга учрашига, глиал фибриляр кислотали оксилларнинг ривожланишига олиб келиши тажрибамизда аниқланди. Нейронларнинг зичлашиб, бир-бирига яқинлашиб кичик ҳажмли эгаллаганлиги ва улар атрофида ҳажми кичрайган нейроглиоцит хужайраларни кўришимиз уларда ҳам атрофик ва дистрофик ўзгаришлар кечаётганлигини GFAP маркеридида яққол ифодасини топганлигини кўришимиз мумкин. E171 ва E173 моддалари ўзаро бирлашганида пешона ва энса соҳалардаги нейрон ва нейроглиоцитлар хужайраларига тез ва кенг кўламда зарар етказиши тажрибамизда ўз исботини топди.

Титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида оқ зотсиз каламуш бош мияси пўстлоғи пешона ва энса қисми қаватларидаги хужайраларида глиал фибриллар кислотали оксилнинг синтезининг юқори эканлиги, пешона ва энса соҳаларда чуқур қайтмас ўзгаришлага арафасида бўсағасида эканлигини билдиради. Чунки шу маҳалда амилоидобластларнинг пайдо бўлишида учун ҳам қулай имконият ҳисобланади. E171 ва E173 ларнинг ўзаро биргаликдаги таъсири натижасида чуқур морфологик ўзгаришлар нейронлар ва нейроглиоцитларида намоён бўлиши ва унинг исботи сифатида микропрепаратлар GFAP маркеридида 2+ ва 3+ даражада экспрессияси юқори бўлиши оксилларнинг айланиши ва турли туман мутациялар ривожланишига имкон яратади.

ХОТИМА

Ҳозирги вақтда нотўғри овқатланиш билан боғлиқ касалликлар сони тобора ортиб бормоқда. Бу муаммо Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан диққат марказида бўлган глобал аҳамиятга эга асосий вазифалардан бири ҳисобланади. Шу сабабли касалликларни олдини олиш мақсадида соғлом овқатланиш, тайёр ва яримтайёр озуқа маҳсулотлардан, сунъий қўшимчалар билан тўйинтирилган, рангли маҳсулотлардан иложи борича чекланишга қаратилган дастурларни ишлаб чиқиш замонавий жамият эҳтиёжларини қондиришга қаратилган давлат сиёсатида муҳим аҳамият касб этмоқда. Озуқа маҳсулотлари органолептик хусусиятларни ўзгартириш мақсадида қўшилаётган сунъий озуқа қўшимчалари орасида озуқа бўёқлари салмоқли ўрин эгаллайди. Бу қўшимчалар табиатда учрамайдиган, яъни сунъий йўл билан олинадиган органик бирикмалар бўлиб, уларнинг деярли барчаси жаҳон озиқ-овқат саноатида ўнлаб йиллардан бери қўлланиб келинмоқда. Синтетик озиқ-овқат бўёқлари табиий бўёқлардан фарқли ўлароқ, биологик фаолликка эга эмас ва таркибида таъм берувчи моддалар ёки витаминлар бўлмайди. Шунга қарамасдан, улар табиий бўёқлар билан солиштирганда муҳим технологик афзалликларга эга: қайта ишлаш ва сақлаш шароитларига камроқ таъсирчан бўлиб, ёрқин ва осонликча қайта яратиладиган ранг беради. Бундай ранг берувчи, сунъий, метал таркибли озуқа бўёқларининг типик вакили E 171 ва E 173 бўлиб, таркибида титан диоксиди ва алюминий сақлайди. Ушбу илмий тадқиқот ишида айнан майда заррали титан диоксиди таркибли E171 ва алюминий таркибли E173 озуқа бўёқларининг мияга таъсири, тўпланиши ва мия яримшарлари пўстлоқ қисми пешона ва энса соҳалари қаватларидаги морфологик ўзгаришлар назорат гуруҳи билан таққосланган, бўёқлар таъсирида юзага келган ўзгаришлар тавсивланган.

Тадқиқот учун 160 та, 6 ойлик ҳар иккала жинсдаги, оқ зотсиз каламушлар ажратиб олинди ва улар 4 гуруҳга ажратилди. Назорат, E171, E 173, E171+E173. Ҳар бир гуруҳ учун 40 тадан каламуш тақсимланди. Назорат

гуруҳи одатий виварий шароитида озиклантирилди. Е 171 гуруҳига таркибида титан диоксиди сақловчи озуқа бўёғи 500 мкм/кг микдорда каламушлар кунлик озуқасига қўшиб берилди, Е173 гуруҳига алюминий сақлаган сунъий озуқа бўёғи 500мкг/кг микдорда, Е171+Е173 гуруҳига эса ҳар иккала озуқа бўёғидан 500мкг/кг микдорда каламуш кунлик озуқасига қўшиб берилди. Кун давомида уларга бошқа озуқа берилмади (кўзланган микдорни организмга киритиш мақсадида).

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги каламуш мия яримшарлари пешона ва энса қисмида аниқ чегараланмаган 6 қават (молекуляр, ташқи донадор, ташқи пирамидасимон, ички донадор, ички пирамидасимон, полиморф) мавжуд бўлиб, бу қаватлар ўлчамлари пешона ва энса соҳаларида ўзаро таққосланганда деярли бир биридан фарқ қилмайди. Мия яримшарлари фронтал кесимлари 1-қаватида нормохром молекуляр ва донадор қават нейронлари устунлик қилган, улар катта ядро ва битта кичик ядрочага эга бўлган. Цитоплазмада ядро марказий жойлашувга эга бўлиб, цитоплазма нейрон танасининг деярли барча қисмини эгаллаган, ядрочани ўз ичига олган ва апикал дендритларни кўриш мумкин бўлган. Нормохром нейронлар яримшарларнинг барча қатламларида бир текисликда жойлашган. Тажрибамизда назорат гуруҳи каламушларининг мия яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳалари қаватлари морфометриясидан шу аён бўлдики, ички пирамидал қават 300 мкм ва полиморф қават қалинлиги эса 700 мкм қалинликда бўлиб, бу икки қават мия қаватлари ичида энг юқори кўрсаткични ташкил этди. Энг кичик кўрсаткич молекуляр қават бўлиб, 150 мкм ни ташкил этди.

Илмий тадқиқот ишида Е171 озуқа бўёғи 500 мкг/кг микдори 3 ой давомида оғиз орқали берилган гуруҳ каламушлари бош мия яримшарлари кулранг моддасида дастлаб, пешона соҳасидаги нейронлар полиморфизми пайдо бўлиши, уларнинг юмалоқ шаклдан урчуксимон шаклга ўзгариши ва цитоплазманинг кескин гиперхромияси кузатилди. Бир неча қаторга зич жойлашган, юмалоқ шаклли донали ҳужайралардан ташкил топган донали ёки

молекуляр қатламда ҳам нейронлар зичлигининг бузилиши ва хужайралараро фазонинг кенгайиши кузатилди. Кулранг модданинг пешона ва энса соҳалари 1,2,3 қават ўлчамлари ўзгармаган, 4-қават 230 мкм, назоратга нисбатан 1,8 мартага, 5-қават 440мкм, назоратга нисбатан 2,3 мартагача кичрайгани бунинг ҳисобига 6-қават 680мкм, 1,8 мартагача кенгайганлиги маълум бўлди. Шу билан бирга титан диоксиди мия пўстлоғи нейронларига дистрофик таъсир кўрсатди, нейроглиоцитлар пролиферациясига ва базофилликнинг пасайишига сабаб бўлди. Айниқса, полиморф қават хужайралари тажриба гуруҳига нисбатан хромофобликнинг ошиши ва нейронлар сонининг камайиши кузатилди. Олинган бу натижалар Song B ва ҳаммуаллифлари (2015) ўрганган титан диоксиди нанозаррачаларининг нерв системасига таъсири натижаларига тўла мос келади.

Шарафутдинова Л. А ва бошқаларнинг (2018) фикрича, титан диоксиди нанозаррачалари мия нейронлари митохондрияларида структуравий бузилишлар чақириб, энергия таъминоти тизимининг шикастланишига олиб келади, грануляр эндоплазматик тўр цистерналарининг кескин кенгайиши, ядро қобиғининг бўшашиши ва унда кўплаб инвагинациялар мавжудлиги эса оқсил синтезловчи аппаратида салбий ўзгаришлар юз берганидан далолат беради. Биз олиб борган тадқиқотда титан диоксиди таъсирида мия яримшарларида патологик амилоид оқсил пайдо бўлгани қизил-конго гистокимёвий усулида ўрганилди. Бунда пешона ва энса соҳаларида 100 фоизли экспрессия қайд этилди. Иммуногистокимёвий GFAP маркери пешона қисмида 80,4%, энса қисмида эса 95,2 % экспрессияланишни намоён қилди. Шу билан бирга Е 171 тажриба гуруҳида нейронлар якка якка жойлашган бўлиб, улар орасида перикарионлари буришган нейронлар ҳам мавжуд. Нейронларда базофил модданинг камайиши кузатилган бўлиб, бу жараён локал ёки тўлиқ характерга эга бўлиши мумкин. Бундай ҳолатлар миядаги морфологик ўзгаришлардан далолат бериб, юқоридаги ўзгаришлар таъсирида юзага келганини изоҳлаш мумкин.

Ивлиева А. Л ва ҳамуллифлари (2022) илгари сурган фикрга кўра, титан диоксидининг кичик заррачали тури гематоэнцефалик тўсиқдан ўта олади, натижада каламушларда кучайиб боровчи психоневрологик симптомлар: хавотирли холат, қўрқув, узок муддатли хотиранинг йўқолиши, адекватликнинг пасайиши кабиларга сабаб бўлади. Шу билан бирга мия яримшарлари пўстлоғи ва гиппокампида нейронлар зичлигининг пасайиши ҳам кузатилган. Биз олиб борган тадқиқотда титан диоксиди мия яримшарлари пешона ва энса соҳаларида 1 ва 2 қаватларда нейронларнинг сийраклашиши ва базофилликнинг камайиши кузатилди, 3, 4 қаватларнинг кўриш майдонларида эса кўп бурчак шаклдаги ва буришган хужайралар пайдо бўлгани ва ғуж тўпламларни ҳосил қилгани аниқланди. Қатламларда буришган нейронлар борган сари секин асталик билан кўпайиб , бундай нейронларнинг энг юқори зичлиги ички донатор қаватда кузатилди.

Шарафутдинова Л. А. (2015) TiO_2 нанозаррачаларини интраназал йўл билан юбориш натижасида гиппокампидаги турли хил хужайраларда деструктив ўзгаришлар юзага келади, бу эса оксидловчи стресс, апоптоз, хужайра органоидларининг шикастланиши ва яллиғланиш реакциялари индукцияси орқали содир бўлади. Ўрганилган нанозаррачаларнинг таъсир механизмлари, шубҳасиз, биз аниқлаган бош мия яримшарлари микроструктур ўзгаришларида ўз ифодасини топади. Бу ўзгаришлар пирамидал хужайралар жойлашувининг нисбий зичлигининг камайиши, нейронлар ядроси ва перикарионининг майдони қисқариши, уларнинг энергия ва оксил синтези тизимининг шикастланиши, шунингдек глиал тўқима бўлиб шаклланган яра — глиал рубец — пайдо бўлишида намоён бўлади. Бу ўзгаришлар титан диоксидининг мияда тўпланиш хусусияти билан боғлиқдир.

Илмий тадқиқот ишида E173 озуқа бўёғи 500 мкг/кг миқдори 90 кун давомида оғиз орқали берилган гуруҳ каламушлари бош мия яримшарлари кулранг моддаси пешона ва энса соҳаларидаги ўзгаришлар ўрганилганда, пешона қисми қаватларининг микроскопик кўринишидаги ўзига хослик мия яримшарларининг деярли барча соҳаларида нейронлар сонининг кескин

камайтиши ва сийраклаштидир. Бу эса типик атрофик ўзгаришдан далолат беради. Айниқса бу ҳолатни ташқи пирамидал нейронлар қаватида яққол кўриш мумкин. E173 озуқа бўёғи таркибидаги алюминий нанозаррачалари тасирида бош мия пўстлоғи энса қисми қаватлари орасидаги нейронларда атрофик жараёнлар фақат нейронларнинг ҳалок бўлиши билан эмас, балки синапсларнинг деградацион ўзгаришлари, уларнинг сонининг камайтиши, дендрит шохланишлари ва тукчаларининг камайтиши билан ҳам боғланади. Бош мия пўстлоқ қисмининг баъзи тузилмаларида перикарионлар ўлчамининг пасайиши кузатилади, бу эса йирик нейроцитлар сонининг камайтиши ва майда нейронлар улушининг ошишига олиб келади. Бу эса пўстлоқ атрофиясидан далолат беради. 1 ва 4 қаватларда нейронларнинг бўялиш даражаси жуда паст, энса соҳасидаги ўзгаришлар ҳам пешонадаги ўзгаришларга жуда ўхшайди, лекин, паст интенсивликка эга. Бунга кўра E173 бўёғи E171 га нисбатан мия хужайраларида чуқур морфологик ўзгаришларга сабаб бўлди. E 173 бўёғи мия пўстлоғининг, айниқса, пешона соҳаси нейронларида атрофик белгилар, астроцит ўсимталари атрофияси, глиал хужайраларда яллиғланиш ва қайтмас дегенератив ўзгаришларга олиб келди. Mold M ва ҳаммуаллифлари (2019) мия тўқимасида алюминий глиал хужайра ичи яллиғланиши ва мияда амилоидли ангиопатияга сабаб бўлишини ўргандилар ва ушбу ўзгаришлар бизнинг E173 бўёғи билан боғлиқ тадқиқот натижаларимизга жуда яқин.

Таҷрибамизда E 173 бўёғи таъсирида мияда амилоид тўпламлар ва иммуногистокимёвий GFAP маркери экспрессияси аниқланди. Таҳлил натижаларига кўра қизил-конго бўёғи ёрдамида амилоид тўпланмалар пешона соҳасида 96,2 %, энсада эса 100 % ни ташкил қилди. GFAP маркери экспрессияси пешонада 80,4 %, энса соҳасида 93,8 % ни ташкил қилди.

Mirza A ва ҳаммуаллифлар E 173 бўёғи таркибидаги алюминийнинг Алцгеймер касаллиги билан боғлиқлигини ўрганди. Бунда тадқиқотчилар Алцгеймер касаллиги билан вафот этган 12 та беморнинг мия яримшарлари барча қисмларидан намуналар олишган ва нобуд бўлган мия нейронлари, астроцит хужайралари ўрнига бўш соҳалар пайдо бўлганини кузатишган. Биз

олиб борган тадқиқотда алюминийнинг каламуш мия яримшарлари пешона ва энса соҳаларига таъсири ўрганилганда нейронлар ва астроцит хужайраларнинг нобут бўлиши кўпроқ пешона соҳасида кузатилди.

King A ва бошқа олимларнинг (2017) олиб борган тадқиқотларида E173 озука бўёғи таркибидаги алюминийнинг нерв системасига таъсири, гиппокамп, шунингдек, мия яримшарларининг пешона, тепа, чакка соҳаси қаватлари ҳамда базал ганглияларда юзага келган патологик жараёнлар ўрганилган. Бизнинг тадқиқотимизда каламуш мия яримшарларининг пешона ва энса соҳалари ўрганилди. Бунда алюминий бош мия ярим шарларига қон-томирлар орқали етиб бориши, қон-томир эндотелийсига чўкиши, узок вақт қолиши, сурункали тўлақонлик ривожланиши ва бу жараён узок вақт кечиши, гематоэнцефалик тўсиқ химоя тўсиқ хусусиятини ўзгариши яни эндотелиоцитларнинг пролифератциясидан бошланиб, астроцитларнинг периваскуляр оёқчаларидаги дистрофик ўзгаришлар билан давом этиши, пешона соҳасида нейронлар ҳажмининг кичрайиши, сонининг камайиши ва унинг атрофида нейроглиоцитларнинг кучли пролифератсияси, қолган нейронлар ҳажмининг 1-гуруҳга (назорат) нисбатан кичрайишига ва жуда кичик ҳажмли соҳада қолганлиги аниқланди. Энса қисми қаватларининг морфологик ўзгаришларни ўрганиш давомида, ўзгаришлар пешона қисмига нисбатан кучсиз ифодаланганлиги аниқланди.

Тадқиқотимиздан шу аён бўлдики, E 171 ва E 173 бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ мия пўстлоғининг пешона соҳасида, айниқса, атрофия кучли намоён бўлган, титан диоксиди ва алюминий биргаликда таъсири натижасида, пешона ва энса соҳаларида алоҳида таъсирга нисбатан нейронларда чуқур, қайтмас ўзгаришлар, жуда кучли эканлиги ва бу жараён мия усти пардасидан бошланиб, пўстлоқдаги нейронлар ва нейроглиоцитлар оқ моддага яқинлашган сари атрофик, дистрофик, некротик ва пролифератив ўзгаришлар кучайиб борганлиги аниқланди. Энг кўп чуқур ўзгаришларга учраган қатламлар 1(нейронлар сонининг ўта камайиши), 2 ва 3 қатламлари бўлиб, пўстлоқнинг асосий тузилмаси бўлган нейронлар кичик ҳажмни

эгаллагани аниқланди. Қолган қатламларда ҳам назорат гуруҳига нисбатан хужайраларнинг кичрайиб борганлиги ва жараёнлар қайтмас ўзгаришларга олиб келиши мумкинлиги аниқланди. Шу билан бирга гистокимёвий ва иммуногистокимёвий таҳлилларда юқори экспрессияланиш қайд этилди. Бунда титан диоксид ва алюминийнинг биргаликдаги таъсирида бош мия ярим шарлар пўстлоғининг пешона соҳаси морфологик ўзгаришлар фонида, глиал хужайралар ҳолати хужайралардаги глиал фибрилляр оқсил GFAP маркерига текширилди. GFAP маркери экспрессияланиш бўялиши, микдорий жиҳатдан нисбий фоизлар ҳисобида баҳоланди. Пешона қисми қаватларидаги хужайраларида GFAP маркерининг экспрессияланиши барча ҳолатларда ўртача юқориликда эканлиги аниқланди ва экспрессияланиш бўялиши натижаси 422815 пх^2 умумий майдонда, умумий хужайралар 279 та эканлиги аниқланилиб, негатив хужайралар 86 тани ташкил этиб барча қатламларга бир текисликда тарқалган, позитив хужайралар эса 193 тани бўлиб 69,2 % да экспрессияланиб, бу кўрсаткич 2+ га тўғри келади.

Тажриба учун танлаб олинган озуқа бўёқлари E171 ва E173 таркибидаги фаол моддалар титан диоксиди ва алюминий мия тўсиғидан ўтди ва мияда тўпланди. E171 таркибидаги титан диоксиди майда заррачали (100мкм гача) бўлганлиги сабабли мия тўсиғидан диффузия йўли орқали осон ўтади ва титан метали мияда тўпланади. Бу биз олиб борган тажрибада нейтрон-активацион анализ усули орқали кумуляцияни аниқлаб, назорат гуруҳи билан солиштирилганда, тўплагиш даражаси 10 баробардан юқори эканлиги билан изоҳланди. Мавзуга оид адабиётлар таҳлил қилинганда E173 озуқа бўёғи таркибидаги алюминий худди плазма таркибидаги Fe (темир иони) сингари ниқобланиб (маскировка) ферритин оқсалига бирикади ва қон-мия тўсиғидан осонгина ўтиб, мияда тўпланади. Бизнинг илмий ишимизда алюминийнинг кумуляция даражаси назорат гуруҳи билан таққосланганда 12 баробар ва ундан юқори эканлиги аниқланди.

Илмий тадқиқотда I гуруҳ 90 кун давомида эксперимент сифатида, 6 ойлик каламушларга оғиз орқали – кунига 500 мкг/кг дан E171 (TiO_2 – титан

диоксид) озуқа бўёғи берилганда тўпланган титан миқдори инструментал нейтрон-активацион анализ текширув таҳлилида бош мия куруқ моддасига нисбатан $3,63 \pm 0,003$ мкг/г миқдорни ташкил этди. Бу миқдор назорат гуруҳида $0,28 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил қилади. Юқоридаги таққослаш натижаларидан шу нарса маълум бўлдики, E171 бўёқ қабул қилган гуруҳда титаннинг ўтача миқдори $3,63 \pm 0,003$ мкг/г миқдорни ташкил этган ва бунда титан тўпланишининг энг юқори кўрсаткичи 3, 67 ни, энг паст кўрсаткичи 3.6 ни ташкил қилган. E 173 қабул қилган гуруҳда титан $0,322 \pm 0,001$ мкг/г ни ташкил этган. Бу эса 173 қабул қилган гуруҳга нисбатан E171 бўёғи қабул қилган гуруҳда титан элементининг миқдори 11,3 маротаба юқори эканлигини билдиради. Маълумотлар E171+E173 озуқа бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ билан солиштирилганда, тўпланган титан миқдори $3,5 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этади. Агар E171 гуруҳли намунада титаннинг миқдори $3,63 \pm 0,003$ мкг/г эканлигини ҳисобга олсак, бу миқдор кўрчаткичи E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.03 мартагача кўп эканлиги маълум бўлади. Демак, E171 ва E171+E173 қабул қилган гуруҳларда титаннинг мияда тўпланиш даражаси деярли бир хил натижа берган. Назорат гуруҳида алюминий $0,53 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этган, бу кўрсаткич E 171 гуруҳ кесимида $0,282 \pm 0,01$ мкг/г, E173 гуруҳ учун эса $4,2 \pm 0,002$ мкг/г, E171+E173 гуруҳида эса $3,8 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этган, E173 гуруҳида алюминийнинг энг юқори кўрсаткичи 4.23 мкг/г ни, энг паст кўрсаткичи эса 4,19 мкг/г ни ташкил этган. Назорат гуруҳига нисбатан алюминийнинг тўпланиш миқдори E173 гуруҳда 8 маротабагача ошган, E 171 гуруҳда алюминийнинг тўпланиш миқдори E173 гуруҳига нисбатан 15 баробарга кам аниқланган, E171+E173 гуруҳ билан назорат гуруҳи ўзаро таққосланганда алюминий миқдори назорат гуруҳига нисбатан 7 баробаргача ошганлиги маълум бўлди. E173 ва иккала бўёқни бир вақтда қабул қилган гуруҳлар кесимида алюминийнинг кумуляция даражаси таққосланганда, E173 гуруҳдаги алюминийнинг миқдори E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.1 баробаргача юқори эканлиги аниқланди.

E171, E173 ва E171+E173 тажриба гуруҳ маълумотлари алюминий миқдориға кўра таққосланган жадвалда E173 озук бўёғи қабул қилган гуруҳда алюминий элементининг ўтача миқдори $4,2 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этган. E171 қабул қилган гуруҳда алюминийнинг миқдори $0,282 \pm 0,01$ мкг/г ни ташкил этган. Бу эса 171 қабул қилган гуруҳга нисбатан E173 бўёғи қабул қилган гуруҳда алюминийнинг 15 мартабагача ошганлигини билдиради. Маълумотлар E171+E173 озук бўёқларини бир вақтда қабул қилган гуруҳ билан солиштирилганда, тўпланган алюминий миқдори $3,8 \pm 0,002$ мкг/г ни ташкил этади. Агар E173 гуруҳли намунада алюминий миқдори миқдори $4,2 \pm 0,002$ мкг/г эканлигини ҳисобга олсак, бу миқдор кўрчатгичи E171+E173 гуруҳига нисбатан 1.1 мартагача кўп эканлиги маълум бўлади. Демак, E173 ва E171+E173 қабул қилган гуруҳларда алюминийнинг мияда тўпланиш миқдори жуда яқин эканлиги маълум бўлади.

ХУЛОСАЛАР

1. E171 озуқа бўёғи таркибидаги титан диоксиди таъсирида мия пўстлоғининг энса соҳасидаги органик ўзгаришлар, пешона соҳасига нисбатан яққолроқ намоён бўлгани, айниқса, нейронлар танасидаги дистрофик ўзгаришлар, нейроглиоцит ҳужайраларнинг кучли пролиферацияси устунлиги кузатилди. Шу билан бирга қаватлар ўлчамларида морфометрик дисбаланс кузатилди. Титан диоксиди таъсирида гистокимёвий (100%) ва иммуногистокимёвий маркёрлар экспрессияси мия яримшарлари пўстлоғи пешона ва энса соҳаларида юқори даражадаги (80.4%; 95.2%) мусбат натижа аниқланди.

2. E173 озуқа бўёғи таркибидаги алюминий таъсирида мия яримшарлари пўстлоғининг пешона соҳасидаги морфологик ўзгаришлар энсага нисбатан кучлироқ намоён бўлди. Бу ўзгаришлар мия яримшарлари пешона қисми пўстлоқ моддасининг деярли барча соҳаларида нейронлар сонининг кескин камайиши ва сийраклашиши кузатилди. Бу эса типик атрофик ўзгаришдан далолат беради. Гистокимёвий ва иммуногистокимёвий таҳлилда юқори даражадаги (80.4%, 81.4%, 93.8%, 96.2%, 100%) мусбат натижа қайд этилди.

3. E171, E173 таркибидаги титан диоксид ва алюминийни биргаликда қўллаш, алоҳида қўллаганга нисбатан бош мия ярим шарлар пўстлоғининг пешона ва энса соҳасининг нейронларининг морфологик ўзгариши билан бир қаторда нейроглиоцит ҳужайраларда ҳам атрофик, дистрофик ва структуравий ўзгаришлар аниқланди. Шу билан бира алюминий ва титан диоксиди биргаликдаги таъсири, алоҳида элемент қабул қилган иккала гуруҳлардаги морфологик ўзгаришларни мужассамлаштирган. Бунда яримшар пўстлоғининг 1, 5, 6 қаватларида ҳужайраларнинг сон ва ҳажм жиҳатдан камайганлиги (атрофия) акс этган бўлса, тўқима базофиллигининг пасайиши, кўриш майдонида кўп бурчак шаклдаги буришган ҳужайраларнинг учраши ва ғуж тўпламларни ҳосил қилгани аниқланди.

4. Инструментал нейтрон-активацион таҳлили шуни кўрсатдики, E171 ва E173 таркибидаги титан диоксид ва алюминий гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши ва мияда тўпланиш хусусиятига эга эканлиги исботланди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Тажрибада оқ зотсиз каламушлар бош миясига озуқа бўёқлари (титан диоксиди ва алюминий) нинг таъсирини ўрганиш, энг аввало, мамлакатимизда ташкил этилган санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги соҳаси марказларини озуқа бўёқларининг маҳсулотга қўшиладиган миқдорини қаттиқ назоратга олиш ва йиллик миқдорий мониторинг олиб боришга даъват этиш, бунда, нафақат озиқ-овқат, балки, ичимлик суви ва ҳаво таркибидаги титан диоксиди ва алюминийнинг миқдорини аниқлашга қаратилган чора датбирлар ўтказишилиши тўғрисида огоҳлантиришга сабаб бўлади.

Тажрибада озиқ-овқат бўёқларининг оқ зотсиз каламушлар бош мияга таъсирини ўрганиш, морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни аниқлаш услубининг қўлланилиши тажрибавий тадқиқотларда турли хил патологияларда лаборатория ҳайвонлари мия яримшарлари морфологик ўзгаришларини ўрганиш ва баҳолашни тизимлаштиради, ушбу тадқиқотларнинг софлигини таъминлаш имконини беради. E171 ва E 173 озуқа бўёқлари миянинг ички структур тузилмаларига таъсир этиши билан биргаликда, улар келтириб чиқариши мумкин бўлган асоратлар: деменция, аутизм, ривожланиб боровчи склероз, Алцгеймер, Паркинсон касалликларнинг ривожланиш механизмларини тушунтиришда, ҳамда бўёқларнинг канцероген хусусиятлари ҳақида тўлақонли маълумот беради.

Озиқ-овқат бўёқларининг оқ зотсиз каламушлар бош мия яримшарларида келтириб чиқарувчи ўзгаришларини ўрганиш бўёқлар таъсири юзасидан аҳолининг тиббий саводхонлигини ошириш, болалар ўртасида кўпайиб бораётган асабийлик, аутизм, ақлий ривожланишдан орқада қолиш, ёшига нисбатан кеч гапириш каби неврологик муаммоларнинг сабабларидан бири этиб рангли ва сунъий маҳсулотлар эканлигини кўрсатилади. Рангли бўёқлар энг кўп қўшиладиган маҳсулотлар: сақичлар, рангли ширинликлар, қадокланган газли ва рангли ичимликлар, қобикли, сунъий қўшимчалардан иложи борица чекланишга даъват этилади.

ФҶОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Александров М. В. Влияние психотропных средств на биоэлектрическую активность головного мозга //Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №. 1 (103). – С. 85-88
2. Аляхнович Н. С., Янченко В. В. Влияние провокационной пробы с аллергеном на IgE+ CD203c+ базофилы крови //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 60-68
3. Аляхнович Н. С., Новиков Д. К. Взаимодействие диоксида титана с биологическими средами организма //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – №. 1. – С. 37-42.
4. Аляхнович Н. С., Новиков Д. К. Распространенность, применение и патологические эффекты диоксида титана //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – №. 2. – С. 7-16
5. Аляхнович Н. С., Новиков Д. К. Красители в лекарствах и пищевых продуктах-потенциальные иммуномодуляторы //Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 313-322.
6. Аляхнович Н. С. Клиника и диагностика гиперчувствительности, вызванной титаном и его оксидом //Рецепт. – 2022. – Т. 25. – №. 6.– С. 771-780.
7. Ахраров Х. Х. И др. Влияние курения на функции организма человека в аспекте физиологии //The 6 th International scientific and practical conference “Topical aspects of modern scientific research”(February 22-24, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 378 p. – 2024. – С. 34.
8. Ахтиманкина А. В. Загрязнение атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий Иркутской области //Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле. – 2017. – Т. 21. – С. 15-27.

9. Багрянцева О. В. и др. Алюминий: оценка риска для здоровья потребителей при поступлении с пищевыми продуктами //Анализ риска здоровью. – 2016. – №. 1 (13). – С. 59-68.
10. Виницкая А. Г. Особенности взаимодействия нейромедиаторных систем цнс при алкогольной интоксикации //ББК 28.072 я431 А 43. – 2024. – С. 44.
11. Гайкова О. Н. и др. Морфологические характеристики токсического поражения головного мозга //Медицина экстремальных ситуаций. – 2024. – Т. 26. – №. 2. – С. 13-19
12. Гмошинский И. В., Багрянцева О. В., Хотимченко С. А. Токсиколого-гигиеническая оценка наночастиц диоксида титана в составе пищевой добавки E171 (обзор данных литературы и метаанализ) //Анализ риска здоровью. – 2019. – №. 2. – С. 145-163.
13. Гуца В. К., Лелевич С. В. Дофаминергическая система головного мозга при алкогольной интоксикации //ББК 28.072 я431 А 43. – 2023. – Т. 22. – С. 57.
14. Гуца В. К., Лелевич С. В. Состояние нейромедиации в некоторых отделах головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 5. – С. 521-526.
15. Гуца В. К., Лелевич С. В., Шейбак В. М. Нейромедиаторные нарушения в некоторых отделах головного мозга крыс и их коррекция при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации //Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65. – №. 1. – С. 21-27.
16. Дробышевская А. А., Лелевич В. В., Дорошенко Е. М. Функциональное состояние серотонинергической нейромедиации в различных структурах головного мозга при алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии //ББК 28.072 я431 А 43. – 2024. – С. 178..

17. Ефремов А. Ю., Щеголева А. О. Психологические особенности рационального питания в молодежном возрасте //Воспитание и обучение: теория, методика и практика. – 2016. – С. 143-144.
18. Зайнетдинова А. Т., Шамратова В. Г., Шарафутдинова Л. А. Резистентность мембран эритроцитов крыс в условиях длительного воздействия наночастиц диоксида титана //Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 12-4 (66). – С. 18-20.
19. Иваненко Н. Б. и др. Современные представления о возможном участии алюминия в этиологии болезни Альцгеймера //Токсикологический вестник. – 2021. – №. 3. – С. 10-15.
20. Ивлиева А. Л. и др. Наночастицы и наноматериалы-неизбежные современные токсичные агенты. Обзор. Часть 3. Влияние наночастиц на мозг и поведение. Выводы и нерешённые проблемы //Экология человека. – 2022. – №. 4. – С. 223-239.
21. Иманбай Д. Е., Семенихина С. Ф. Разработка технологии извлечения натуральных красителей из выжимок черной смородины //Научный журнал" Вестник Актыбинского регионального университета имени К. Жубанова". – 2023. – Т. 74. – №. 4, С.45-50.
22. Кайшев В. Г., Серегин С. Н. Функциональные продукты питания: основа для профилактики заболеваний, укрепления здоровья и активного долголетия //Пищевая промышленность. – 2017. – №. 7. – С. 8-14.
23. Каркищенко Н. Н. и др. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга //Биомедицина. – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 12-34.
24. Карпенко Д. В., Житков В. В., Карязин С. А. Влияние нанопрепаратов на активность протеаз //Пиво и напитки. – 2016. – №. 4. – С. 46-49.
25. Карпук И. Ю. Выявление аллергии и гиперчувствительность к диоксиду и нитриду титана у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16. – №. 2. – С. 106-112

26. Койнова А. Н. Индустрия пищевых добавок: состояние и перспективы развития //Пищевая индустрия. – 2019. – №. 3 (41). – С. 36-39.
27. Комарова С. Г., Найденова Н. С. Применение пищевых добавок на российском рынке //Успехи в химии и химической технологии. – 2015. – Т. 29. – №. 2 (161). – С. 58-60..
28. Лелевич С. В., Величко И. М., Лелевич В. В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 4. – С. 375-380.
29. Мамедгасанов Т. С. Современные аспекты влияния алкогольной интоксикации на функции головного мозга //Биомедицина (Баку). – 2017. – №. 3. – С. 11-16.
30. Марянян А. Ю., Калькова А. Н. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – №. 1. – С. 48-57
31. Мацко Е. Ф., Аляхнович Н. С. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием диоксида титана //Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – №. 5. – С. 288-289.
32. Моисеенко М. С., Мукатова М. Д. Пищевые продукты питания функциональной направленности и их назначение //Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство. – 2019. – №. 1. – С. 145-152.
33. Оруджев Р. А., Джафарова Р. Э. Особенности токсического действия углеводов нефти на организм человека //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16. – №. 4. – С. 8-15.
34. Павлова А. З. и др. Нейротоксическое действие этанола и других психоактивных веществ как общепатологическое основание токсической энцефалопатии //Журнал медико-биологических исследований. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 207-216.

35. Перфилова О. В. Технологические особенности производства фруктового полуфабриката из вторичного сырья сокового производства //Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2017. – №. 4. – С. 56-60.

36. Погожева А. В., Смирнова Е. А. Роль образовательных программ в области здорового питания как основы профилактики неинфекционных заболеваний (обзор литературы) //Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99. – №. 12. – С. 1426-1430.

37. Рожнова О. М., Павлов В. В., Садовой М. А. Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности (обзор иностранной литературы) //Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 110-118.

38. Ротарь, Л. А., & Спивак, И. А. (2018). Пищевые добавки как фактор риска для здоровья студенто и спортсменов. Проблемы современного педагогического образования, (59-1), 303-306.

39. Скупневский С. В., Иванов Д. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17. – №. 1. – С. 110-124.

40. Солонский А. В., Прокопьева В. Д., Ярыгина Е. Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола //Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – Т. 2. – №. 99. – С. 28-32.

41. Сулейманов Р. А. и др. Эколого-гигиеническая характеристика окружающей среды и состояние здоровья населения на территориях добычи и транспорта нефти //Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №. 4. – С. 124-142.

42. Тарасов А. В. и др. Синтетические пищевые красители: токсичность, регулирование и мониторинг1 //Инновационные технологии. – 2023. – С. 150

43. Филиппова Е. В. и др. Особенности чувствительности ЦНС организма экспериментальных животных к воздействию некоторых

психотропных препаратов на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом эксперименте //Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. – №. 41-1. – С. 45-48.

44. Филиппова Е. В. и др. Современное состояние проблемы хронического алкоголизма, новые подходы к его коррекции (обзор литературы) //Лечащий врач. – 2022. – №. 10. – С. 36-42.

45. Хакимов А. Р. Уфимский университет науки и технологий. Морфофологические характеристики щитовидной железы эмбрионов крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана в антенатальный период развития //мавлютовские чтения. – 2024. – с. 185.

46. Шарафутдинова Л. А., Юсупов А. Р., Федорова А. М. Влияние наночастиц диоксида титана на уровни тревожности и депрессивности крыс //Редакционная коллегия. – 2015. – С. 125.

47. Шарафутдинова Л. А. и др. Исследование эмбриотоксического действия наночастиц диоксида титана на крыс //Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25. – №. 3. – С. 37-42.

48. Шарафутдинова Л. А., Валиуллин В. В. Влияние наночастиц диоксида титана на структурные особенности гиппокампа крыс //Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26. – №. 2. – С. 32-37.

49. Шарафутдинова Л. А., Валиуллин В. В. Морфологическая характеристика селезёнки крыс при воздействии на организм наночастиц диоксида титана //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15. – №. 6. – С. 830-839.

50. Шарафутдинова Л. А., Синельников К. Н., Валиуллин В. В. Морфофункциональная характеристика семенников крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – №. 6. – С. 293-298.

51. Шарафутдинова Л. А., Синельников К. Н., Валиуллин В. В. Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические

характеристики тимуса //Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – №. 6. – С. 947-953.

52. Шарафутдинова Л. А. Токсическое влияние рутильной формы диоксида титана на морфологические характеристики органов иммунной системы //Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30. – №. 2. – С. 115-121.

53. Шаяхметов С. Ф. и др. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия //Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97. – №. 10. – С. 899-904.

54. Шодиев Д. А. У., Курбонов Х. А. Ё. Перспективы использования пищевых добавок в пищевой промышленности //Universum: технические науки. – 2022. – №. 5-7 (98). – С. 24-26.

55. Шодиев, Д. А., & Нажмитдинова, Г. К. (2021). Пищевые добавки и значение. *Universum: технические науки*, (10-3 (91)), 30-32.

56. Юркова А. А. Пищевые добавки в составе популярных продуктов //Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2021. – №. 5-1. – С. 91-94.

57. Юрченко В. В. и др. Генетическая безопасность синтетических пищевых красителей //Обзор литературы. Экологическая генетика. – 2021. – Т. 19. – №. 4. – С. 323-41.

58. Якимов Л. А. и др. Биodeградируемые импланты. Становление и развитие. Преимущества и недостатки.(обзор литературы) //Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – №. 1. – С. 44-49.

59. Adani G. et al. Environmental risk factors for early-onset Alzheimer's dementia and frontotemporal dementia: A case-control study in northern Italy //International journal of environmental research and public health. – 2020. – Т. 17. – №. 21. – P. 7941.

60. Alasfar R. H., Isaifan R. J. Aluminum environmental pollution: the silent killer //Environmental Science and Pollution Research. – 2021. – Т. 28. – №. 33. – P. 44587-44597.

61. Al-Thani H. et al. Evaluation of particulate matter emissions from non-passenger diesel vehicles in Qatar //Journal of the Air & Waste Management Association. – 2020. – T. 70. – №. 2. – P. 228-242.
62. Alwan L. L. Seasonal Variation of Residual Aluminum Concentration in Drinking Water //Engineering and Technology Journal. – 2018. – T. 36. – №. 1 Part – P. 63-70.
63. Baranowska-Wójcik E. et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health—a review //Biological trace element research. – 2020. – T. 193. – P. 118-129.
64. Bettini S. et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – P. 40373.
65. Bischoff N. S. et al. Possible adverse effects of food additive E171 (titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system //International journal of molecular sciences. – 2020. – T. 22. – №. 1. – P. 207.
66. Bischoff N. S. et al. The effects of the food additive Titanium dioxide (E171) on tumor formation and gene expression in the colon of a transgenic mouse model for colorectal cancer //Nanomaterials. – 2022. – T. 12. – №. 8. – P. 1256.
67. Bolan S. et al. The distribution, fate, and environmental impacts of food additive nanomaterials in soil and aquatic ecosystems //Science of the Total Environment. – 2024. – T. 916. – P. 170013.
68. Bolasco P., Reggiardo G. Influence of dietary heritage in a restricted geographic area and role of food additives on risk of recurrent kidney stone //Nutrients. – 2024. – T. 16. – №. 17. – P. 2984.
69. Boutillier S., Fourmentin S., Laperche B. History of titanium dioxide regulation as a food additive: a review //Environmental Chemistry Letters. – 2022. – P. 1-17.

70. Braakhuis H. M. et al. Mechanism of action of TiO₂: recommendations to reduce uncertainties related to carcinogenic potential //Annual review of pharmacology and toxicology. – 2021. – T. 61. – №. 1. – P. 203-223.
71. Bryliński Ł. et al. Aluminium in the human brain: routes of penetration, toxicity, and resulting complications //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – T. 24. – №. 8. – P. 7228.
72. Burrell S. A. M., Exley C. There is (still) too much aluminium in infant formulas //BMC pediatrics. – 2010. – T. 10. – P. 1-4.
73. Chuchu N. et al. The aluminium content of infant formulas remains too high //BMC pediatrics. – 2013. – T. 13. – P. 1-5.
74. Corkins M. R. et al. Aluminum effects in infants and children //Pediatrics. – 2019. – T. 144. – №. 6. P. 1-14.
75. Cornu R., Béduneau A., Martin H. Ingestion of titanium dioxide nanoparticles: a definite health risk for consumers and their progeny //Archives of toxicology. – 2022. – T. 96. – №. 10. – P. 2655-2686.
76. Crisponi G. et al. The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases //Biomolecular concepts. – 2013. – T. 4. – №. 1. – P. 77-87.
77. de Ligt R. et al. Assessment of dermal absorption of aluminum from a representative antiperspirant formulation using a ²⁶Al microtracer approach //Clinical and Translational Science. – 2018. – T. 11. – №. 6. – P. 573-581.
78. Dorier M. et al. The food additive E171 and titanium dioxide nanoparticles indirectly alter the homeostasis of human intestinal epithelial cells in vitro //Environmental Science: Nano. – 2019. – T. 6. – №. 5. – P. 1549-1561. 2
79. Dubascoux S. et al. Simultaneous determination of 10 Ultratrace elements in infant formula, adult nutritionals, and Milk products by ICP/MS after pressure digestion: single-laboratory validation //Journal of AOAC International. – 2015. – T. 98. – №. 4. – P. 953-961.

80. Exley C., Vickers T. Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual occupationally exposed to aluminium: a case report //Journal of medical case reports. – 2014. – T. 8. – P. 1-3.
81. Fanni D. et al. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods //World Journal of Pediatrics. – 2014. – T. 10. – P. 101-107.
82. Gołoś A., Lutyńska A. Aluminium-adjuvanted vaccines—a review of the current state of knowledge //Przegl Epidemiol. – 2015. – T. 69. – №. 4. – P. 731-4.
83. Hafez H. H., Abd El-Salam A. M., Hamed G. H. Studies on the effect of aluminum, aluminum foil and silicon baked cups on aluminum and silicon migration in cakes //Egyptian Journal of Agricultural Research. – 2018. – T. 96. – №. 2. – P. 565-574.
84. Hardisson A. et al. Aluminium exposure through the diet //Food Sci. Nutr. – 2017. – T. 3. – P. 19.
85. Huang W. et al. Aluminum trichloride inhibited osteoblastic proliferation and downregulated the Wnt/ β -catenin pathway //Biological Trace Element Research. – 2017. – T. 177. – P. 323-330.
86. Igbokwe I. O., Igwenagu E., Igbokwe N. A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects //Interdisciplinary toxicology. – 2019. – T. 12. – №. 2. – P. 45.
87. Jabeen S. et al. Aluminum intoxication through leaching in food preparation //Alexandria Science Exchange Journal. – 2016. – T. 37. – №. October-December. – P. 618-626.
88. Juhee P. et al. An update on the sample preparation and analytical methods for synthetic food colorants in food products //Food Chemistry. – 2024. – P. 1-23
89. Kadhim A. et al. Assessment of Histopathological Alterations and Oxidative Stress in the Liver and Kidney of Male Rats following Exposure to Aluminum Chloride //Journal of Toxicology. – 2024. – T. 2024. – №. 1. – P. 3997463.

90. King A. et al. Unusual neuropathological features and increased brain aluminium in a resident of Camelford, UK //Neuropathology & Applied Neurobiology. – 2017. – T. 43. – №. 6. P-538-541.
91. Martinez C. S. et al. Aluminum exposure at human dietary levels for 60 days reaches a threshold sufficient to promote memory impairment in rats //Neurotoxicity research. – 2017. – T. 31. – P. 20-30.
92. Miller N. Z. Aluminum in childhood vaccines is unsafe //Journal of American Physicians and Surgeons. – 2016. – T. 21. – №. 4. – P. 109-16.
93. Mirza A. et al. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease //Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017. – T. 40. – P. 30-36.
94. Mohammad F. S., Al Zubaidy I. A. H., Bassioni G. A comparison of aluminum leaching processes in tap and drinking water //International Journal of Electrochemical Science. – 2014. – T. 9. – №. 6. – P. 3118-3129.
95. Mohiuddin A. K. Heavy metals in cosmetics: the notorious daredevils and burning health issues //Am. J. Biomed. Sci. Res. – 2019. – T. 4. – №. 5. – P. 333-337.
96. Mold M. et al. Aluminum and amyloid- β in familial Alzheimer's disease //Journal of Alzheimer's Disease. – 2020. – T. 73. – №. 4. – P. 1627-1635.
97. Mold M. et al. Intracellular aluminium in inflammatory and glial cells in cerebral amyloid angiopathy: a case report //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – T. 16. – №. 8. – P. 1459.
98. Mold M., Cottle J., Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: a case report from Camelford //International journal of environmental research and public health. – 2019. – T. 16. – №. 12. – P. 2129.
99. Mombelli A., Hashim D., Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review //Clinical oral implants research. – 2018. – T. 29. – P. 37-53
100. Morris G., Puri B. K., Frye R. E. The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children.

How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved?
//Metabolic brain disease. – 2017. – T. 32. – №. 5. – P. 1335-1355.

101. Mouro V. G. S. et al. How bad is aluminum exposure to reproductive parameters in rats? //Biological trace element research. – 2018. – T. 183. – P. 314-324.

102. Musial J. et al. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products—What do we know about their safety? //Nanomaterials. – 2020. – T. 10. – №. 6. – P. 1110.

103. Peng H. et al. Reactive Oxygen Species-Mediated Mitophagy and Cell Apoptosis are Involved in the Toxicity of Aluminum Chloride Exposure in GC-2spd //Biological Trace Element Research. – 2024. – T. 202. – №. 6. – P. 2616-2629

104. Porru S. et al. The effects of heavy metal exposure on brain and gut microbiota: A systematic review of animal studies //Environmental Pollution. – 2024. – P. 1-17.

105. Raoul P. et al. Food additives, a key environmental factor in the development of IBD through gut dysbiosis //Microorganisms. – 2022. – T. 10. – №. 1. – P. 167.

106. Roshan D. R. et al. UV index forecasting under the influence of desert dust: evaluation against surface and satellite-retrieved data //Atmosphere. – 2020. – T. 11. – №. 1. – P. 96.

107. Ruiz-Navarro F., Kobinia G. High aluminium levels in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative diseases //Med Crave Online J Toxicol. – 2017. – T. 3. – P. 62-6.

108. Shaw C. A., Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity //Immunologic research. – 2013. – T. 56. – №. 2. – P. 304-316.

109. Song B. et al. A review on potential neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2015. – T. 10. – P. 1-17.

110. Ugli S. D. O., Erkinovna N. M. Food additives e-171, e-173 and mechanism of their influence on the organism from the biochemical point of view //Research Focus. – 2024. – T. 3. – №. 1. – P. 229-232.

111. Warheit D. B., Brown S. C. What is the impact of surface modifications and particle size on commercial titanium dioxide particle samples?—A review of in vivo pulmonary and oral toxicity studies—Revised 11-6-2018 //Toxicology Letters. – 2019. – T. 302. – P. 42-59.

112. Whelan K. et al. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease //Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2024. – T. 21. – №. 6. – P. 406-427.

113. Zhang X. et al. Neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles: A comprehensive review //International journal of nanomedicine. – 2023. – P. 7183-7204.

114. Zhong Y. et al. Effects of food-additive-information on consumers' willingness to accept food with additives //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 11. – P. 2394.