

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАСИМОВ НОСИРБЕК АДХАМОВИЧ

**МЕХАНИК САРИҚЛИК ФОНИДАГИ ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА
ПЛАЗМОСОРБЦИЯ УСУЛИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА УНИНГ
САМАРАДОРЛИГИНИ ТАЖРИБАДА БАҲОЛАШ**

14.00.27 – Хирургия

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

АНДИЖОН – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor philosophy (PhD)

Касимов Носирбек Адхамович

Механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилигида
плазмасорбция усулини такомиллаштириш ва унинг
самарадорлигини тажрибада баҳолаш..... 3

Касимов Носирбек Адхамович

Совершенствование способа плазмасорбции при печеночной
недостаточности на фоне механической желтухи и оценка его
эффективности в эксперименте..... 21

Kasimov Nosirbek Adxamovich

Improving the method of plasmatorption in liver failure on the background
of obstructive jaundice and evaluating its effectiveness in the experiment..... 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 44

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАСИМОВ НОСИРБЕК АДХАМОВИЧ

**МЕХАНИК САРИҚЛИК ФОНИДАГИ ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА
ПЛАЗМОСОРБЦИЯ УСУЛИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА УНИНГ
САМАРАДОРЛИГИНИ ТАЖРИБАДА БАҲОЛАШ**

14.00.27 – Хирургия

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

АНДИЖОН – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1972 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.adti.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим портали (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Хакимов Дилшодбек Мамадалиевич**
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар: **Махмудов Улугбек Маъруфджанович**
тиббиёт фанлари доктори

Салахиддинов Камолиддин Зухриддинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.М. Мадазимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ф. Нишанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Н.С. Мамасолиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «жигар етишмовчилиги ўлим сабаблари орасида доимий равишда олтинчи ўринда эгалламоқда. Шу билан бирга, ҳар йили 250000 та янги касаллик ҳолатлари қайд этилмоқда, уч ой ичидаги ўлим кўрсаткичи эса 70% га етади».¹ Жигар ва ўт йўлларининг деярли барча касалликлари билан бирга келувчи патогномоник синдромлардан бири бўлгани холда, «жигар етишмовчилиги - механик сариклик (45%), вирусли гепатит ёки цирротик жараённинг фаоллашиши (19%) ва жигарнинг токсик шикастланиши (4%), ташрихдан кейинги асоратлар ёки жароҳатлар (3%) оқибати бўлиши мумкин».² Шу билан бирга, «гипербилирубинемиянинг 300 мкмоль/л дан ортиқ кўрсаткичи ўлим ҳолатлари учун бевосита хавф омил ҳисобланади, жигар етишмовчилиги синдроми қониқарсиз прогнозининг бошқа мезонлари орасида эса, энцефалопатиягача сарикликнинг 7 кундан ортиқ бўлиши, ёшнинг >40 бўлиши, протромбин вақтининг >50 сек бўлиши фарқланади.³ Гепатоцитларнинг детоксикацион ҳолатининг бузилиши ҳамда стандарт медикаментоз терапиянинг самарасизлиги жигар функциясини экстракорпорал ўрнини босиш усуллари амалга ошириш заруриятини туғдиради. Шу муносабат билан, гепатология ривожланишининг замонавий босқичида экстракорпорал детоксификация технологияларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар, хусусан, захарли метаболитларни чиқариб ташлаш сифатини яхшилаш ва полиорган етишмовчилигининг ривожланиш ёки зўрайиш хавфини камайтириш имконини берувчи, махсус турдаги хом ашё ва технологиялар асосида янги юқори сифатли гемосорбентларни ишлаб чиқиш истиқболли бўлиб қолмоқда.

Жаҳон амалиётида турли этиологияли жигар етишмовчилигида, қонни сорбцион тозалаш усуллари қўллаш имкониятларини кенгайтириши мумкин бўлган турли хил гемосорбентларни экспериментал шароитларда физик-кимёвий хусусиятларини ҳамда уларни қўллашнинг гистологик ва морфологик натижаларини ўрганиш давом эттирилмоқда. Янги маҳаллий сорбцион материаллардан фойдаланган холда гомеостаз тизимига детоксикацион таъсир кўрсатиш усуллари тадқиқ қилиш ҳам муҳим аҳамиятга эга, бу эса қайта стационар шароитда даволанишни ва радикал даво чораларини қўллашни талаб қилиши мумкин бўлган хавфли асоратлар ривожланишини олишга имкон беради.

Мамлакатимизда ҳозирги вақтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида кўплаб чоратadbирлар амалга оширилмоқда. Ушбу йўналишда, хусусан, жигар

¹Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC Med. 2014 Sep 18;12:159. doi:10.1186/s12916-014-0159-5.

²Busch M, Wedemeyer H. H. Acute liver failure-The importance of rapid diagnostics and early initiation of treatment. Internist (Berl). 2020;61(11):1151-1162.

³Vollmar J, Stern F, Lackner K, Mildener P, et al. Urinary ethyl glucuronide (uEtG) as a marker for alcohol consumption in liver transplant candidates: a real-world cohort. Z. Gastroenterol. 2020;58(1):30-38.

етишмовчилигини экстракорпорал детоксикация усуллари билан даволаш сифатини оширишда ижобий натижаларга эришилди. Шу билан бирга, кўрсатилаётган ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни такомиллаштириш учун маҳаллий гемосорбентларни ишлаб чиқиш ва плазмасорбция усуллари такомиллаштириш бўйича илмий асосланган натижалар талаб этилади. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф тоифаларининг тўлақонли ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган⁴. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, турли этиологияли жигар етишмовчилигини даволашда, маҳаллий гемосорбент ва плазмасорбциянинг янги усули самарадорлигини экспериментал асослаш орқали экстракорпорал детоксикациядан фойдаланиш натижаларини яхшилаш долзарб йўналишлардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021-йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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. Аъзоларни ўрнини босиш ва химоя қилиш бўйича аксарият клиник тадқиқотлар бир нечта мақсадлардан иборат: гепатоцитлар регенерацияси учун шароит яратиш билан бирга токсинларни олиб чиқиш; трансплантация масаласини ҳал қилиш; трансплантациядан сўнг донор жигар функциясини тиклаш учун шароит яратиш. Жигар етишмовчилигини даволаш комплексида жигар функциясини экстракорпорал протезлаш усуллари, асосан, иккита ёндашувга бўлинади: биологик субстратларни қўллаш орқали ва ушбу субстратларсиз. Агар биологик тизимлар гепатоцитлар ёки бутун аъзоларни (одамдан ёки ҳайвонлардан олинган) ўз ичига олса, унда биологик субстратларсиз ёндашув диализ, фильтрацион ёки адсорбцион усулларга асосланади. Ҳозирги вақтда гемо- ва плазмасорбция ўтказиш учун беморнинг қони билан контактда бўлганда қўйиладиган барча талабларга жавоб берувчи макро - ва микропорали углеродли, углерод-минералли ва иммуносорбентлар кенг

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

қўлланилади. А.С. Морозов ва ҳаммуал.(2016) нинг маълумотларига кўра, «сорбентлар солиштирилганда, уларнинг механик пишиқлиги, сорбцион фаоллиги, гранулометрик таркиби, қоннинг шаклли элементларини шикастлаш даражаси ва токсик хусусиятларининг йўқлигига эътибор берилади. Шу билан бирга, адсорбциянинг самарадорлиги сорбцион материалнинг оксил структуравий токсинларга нисбатан фаоллик даражаси, уларнинг сиртининг кимёвий табиати, адсорбцияланган моддалар молекулалари ва қўлланилган сорбент мезопораларининг мутаносиблиги билан белгиланади».⁵ К. Stahl ва ҳаммуал. (2019) фикрига кўра «жигар етишмовчилигини даволашнинг сорбцион ва плазма алмаштирувчи усулларининг энг асосий устунлиги, уларни қўллаш имкониятларининг кенглиги ва нисбатан осон амалга оширилишидир»⁶.

Ҳозирги вақтда жигар етишмовчилигида жигар функциясини сақлаш алоҳида аҳамиятга эга ва гепатологиянинг истиқболли йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда. F.S. Larsen ва ҳаммуаллифларнинг (2021) яқинда нашр этилган проспектив рандомизацияланган тадқиқоти натижалари «терапевтик плазма алмашинуви» нафақат жигар етишмовчилиги мавжуд беморларда қоннинг гемодинамик ва биокимёвий кўрсаткичларини, балки умумий госпитал омон қолиш кўрсаткичини 10% га яхшилашини кўрсатди.⁷ J. Damsgaard ва ҳаммуал. томонидан 2019 йилда, оралиқ чора сифатида, плазмаферез ва пенициламин ёрдамида Вильсон касаллигини муваффақиятли даволашнинг дунёдаги биринчи ҳолатини эълон қилинди, бу эса жигар трансплантациясига эҳтиёж сезмаган ҳолда беморнинг аҳволини яхшиланишига олиб келди.⁸ Жигар етишмовчилигининг ўткир ва ўта ўткир кечишида, баъзи клиникалар доимий гемодиализдан фойдаланадилар ҳамда муаллифларнинг фикрига кўра, «аммиак молекулаларини самарали диализлайди, аммо диализ самарадорлиги диализат оқими ва фильтр юзасига бевосита боғлиқдир».⁹ Турли хил ҳолатлар ва тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сорбцион даволаш усуллари жигар етишмовчилиги мавжуд беморлар учун хавфсиздир ҳамда аммиак концентрациясини ва жигар энцефалопатия даражасини сезиларли даражада камайтириши мумкин. Плазмсорбцияси битта аралашувда иккита асосий терапевтик тамойилни бирлаштиради: жигарнинг экскретор ва метаболик функцияларини ўрнини алмаштириш ва зарарли токсинлар ҳамда цитокинларни чиқариб ташлаш.¹⁰ Кўпинча жиддий равишда бузилган плазма ивиши ҳам, плазмсорбция хисобига, ҳеч қандай

⁵Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review). General Reanimatology. 2016; 12 (6):82-107.

⁶Stahl K, Hadem J, Schneider A. et al. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. J Clin Apher. 2019; 34:589-597.

⁷Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol. 2021; 64(1):69-78.

⁸Damsgaard J, Larsen FS, Ytting H. Reversal of acute liver failure Due to Wilson disease by are given of high-volume plasma exchange and Penicillamin. Hepatology. 2019; 69:1835-1837.

⁹BuschM, Wedemeyer H.H. Acute liver failure-The import ance of rapid diagnostics and early in itiation of treatment. Internist (Berl). 2020;61(11):1151-1162.

¹⁰LarsenFS, SchmidtLE, Bernsmeier C etal. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. J Hepatol. 2016; 64(1):69-78.

ҳажмли ортикча юкламасиз яхшиланади.¹¹ Экстракорпорал детоксификациянинг ҳал этилмаган муаммоларига адсорбентларнинг қон билан ўзаро мослиги ва элиминацион самарасининг ўзига хослигини киритиш мумкин. Аксарият ўзгартирилмаган сорбентлар қон таначаларига нисбатан «тажовузкор» ва адсорбцион моддаларга нисбатан «ожиз»дир. Ҳозирги вақтда ушбу муаммоларни ҳал қилишнинг баъзи усуллари аниқланган. Шулардан бири, қон таначаларининг адсорбентлар билан алоқасини тўлиқ ёки қисман истисно қилишга олиб келувчи, сорбент гранулаларининг қопламаларини яратиш ёки перфузияни кенг қўллаш ҳисобланади.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, айниқса, организмнинг умумий оксил миқдорининг камайиши ва бактериал инфекциянинг кўшилиши билан боғлиқ бўлган эндоген интоксикациянинг янада кучайишини олдини олиш нуқтаи назаридан, экстракорпорал детоксикация қурилмалари учун сорбцион материални яратишга қаратилган янги технологияларни ишлаб чиқиш жигар етишмовчилиги синдромини даволаш натижаларини яхшилаш бўйича энг долзарб тадқиқотлар бўлиб қолмоқда. Шу билан бирга, асосий эътибор қуйидаги талабларга жавоб берадиган маҳаллий сорбентларни ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга жорий этишга қаратилиши керак: беморнинг қон ва бошқа биологик суюқликлари билан юқори даражада мувофиқлиги, барча турдаги липофил ва гидрофоб моддалардан юқори тезликда тозаланиши ва ички аъзолар тўқималарига инертлиги. Юқорида таъкидланганлар, ушбу йўналишдаги илмий тадқиқотларни давом эттириш заруриятини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 002199-сон «Маҳаллий углерод геморсорбентини ишлаб чиқиш ва жигар етишмовчилигида унинг самарадорлигини баҳолаш» мавзуси доирасида бажарилган (2018-2021 й.).

Тадқиқотнинг мақсади плазмсорбция усулини такомиллаштириш ва унинг биологик хавфсизлигини ҳамда самарадорлигини экспериментал асослаш орқали механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксикация натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экспериментал ва морфологик тадқиқотлар асосида зарурий хусусиятларга эга маҳаллий гемосорбентнинг биомослигини аниқлаш;

механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилигини даволашда детоксикацион самарани кучайтириш учун плазмсорбция ўтказиш усулини ишлаб чиқиш;

¹¹Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. J Clin Apher. 2016;31:149-162.

экспериментал механик сариқлик моделини шакллантириш учун умумий ўт йўлини бошқарилувчи обтурациясини моделлаштириш усулини такомиллаштириш;

экспериментал механик сариқлик моделида маҳаллий гемосорбент кўллаган ҳолда плазмасорбция ўтказишнинг детоксикацион самарадорлигини баҳолаш;

киёсий жиҳатда плазмасорбция ўтказишнинг қондаги умумий оксил даражасига таъсирини аниқлаш;

плазмасорбция жараёнида лазер нурлантириш ҳисобига сорбентнинг сорбцион ҳажмини ошириш имкониятини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида “Акад. В.Вохидов номидаги РИХИАТМ” ДМ да 2020 йилда жигар етишмовчилигини моделлаштириш ва илк маҳаллий донатор углерод сорбентидан фойдаланган ҳолда экстракорпорал детоксикацияни амалга ошириш билан экспериментал тадқиқотлар ўтказилган 138 та оқ лаборатория каламушлари ҳамда 16 та зотсиз итлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети экспериментал шароитда маҳаллий донатор углерод сорбентидан фойдаланган ҳолда такомиллаштирилган плазмасорбция усулини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш натижаларини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда экспериментал, биокимёвий, морфологик ва статистик текширув усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилигида билирубин фракцияларини сорбциялаш самарадорлигини оширишувчи, қон плазмасини лазерли нурлантириш билан биргаликда маҳаллий углеродли нанопороз гемосорбент ёрдамида плазмасорбцияга асосланган экстракорпорал детоксикация усули такомиллаштирилган;

экспериментал гистоморфологик тадқиқот натижалари асосида углеродли нанопороз гемосорбентнинг қорин бўшлиғига таъсири фонида ҳайвонларнинг аъзо ва тўқималарида дистрофик, некробиотик ва яллиғланишли ўзгаришларнинг кузатилмаслиги исботланган;

механик сариқликнинг экспериментал моделини шакллантириш ва жигар етишмовчилиги синдромини даволашнинг турли усуллари самарадорлигини баҳолаш учун илмий-амалий тадқиқотлар ўтказиш имкониятини яратувчи умумий ўт йўлини бошқариладиган обструкциясини моделлаштириш усули такомиллаштирилган;

янги маҳаллий нанопороз гемосорбент юқори адсорбция хусусиятига эгаллиги, плазмасорбция жараёнида захарли метаболитларни самарали сингдириши ва пораларнинг маълум катталиги туфайли оксил фракцияларининг ортиқча чўкишига олиб келмаслиги исботланган;

плазмасорбция жараёнида углерод гемосорбент орқали ўтувчи плазмани импульсли режимда лазерли нурлантириш, патологик метаболитларнинг сўрилишига нисбатан, сорбент гранулаларининг адсорбцион фаоллигини ошириши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

захарли метаболитларнинг экстракорпорал сорбцияси сифатини яхшилашда, янги маҳаллий углеродли гемосорбентдан фойдаланган ҳолда плазма сорбциясини қўллаш билан бирга қон плазмасини лазерли нурлантиришнинг тавсия этилган усулининг юқори самарадорлиги экспериментал тадқиқотлар асосида исботланган;

ўрганилаётган гемосорбент экспериментда ўткир ва сурункали захарланишни моделлаштиришда организмда патологик ўзгаришларга олиб келмаслиги, қоннинг клиник ва биокимёвий кўрсаткичларида ишончли оғишларга олиб келмаслиги ва тадқиқот натижаларига кўра, амалда захарли бўлмаган моддалар гуруҳига киритилганлиги аниқланган;

умумий ўт йўли обструкцияси даражасини сошлаш имконини берувчи ва сафро чиқишини тиклаш учун ҳайвонларда қайта ташрих ўтказишни талаб қилмайдиган, экспериментал тадқиқотлар учун механик сариқликни моделлаштириш усули ишлаб чиқилган;

экспериментал шароитда плазмсорбция вақтида маҳаллий гемосорбентдан фойдаланиш, умумий оксил даражасига сезиларли даражада таъсир қилмаган ҳолда, обструктив сариқлик фонида жигар етишмовчилиги синдромининг токсик кўринишларини самарали равишда камайтириши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги замонавий, амалиётда кенг қўлланиладиган экспериментал, лаборатор, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хулосалар ва тавсиялар назарий аҳамиятга эга бўлиб, қон плазмасини лазерли нурлантириш билан биргаликда янги маҳаллий углеродли нанопороз гемосорбентдан фойдаланишнинг биологик хавфсизлиги ва самарадорлигини ўрганиш орқали механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилиги синдромидан плазмсорбциянинг сорбцион хусусиятларини ошириш учун экстракорпорал детоксикация усулларини такомиллаштиришга муҳим ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, механик сариқликни шакллантиришнинг таклиф этилган модели бўйича экспериментал тадқиқотларда янги маҳаллий углеродли гемосорбентдан фойдаланган ҳолда плазмсорбция қилиш ва қон плазмасини лазерли нурлантиришни биргаликда қўллашнинг тавсия этилган усулини жорий этиш, умумий оксил даражасига сезиларли таъсир қилмасдан, жигар етишмовчилиги синдромининг токсик кўринишларини камайтириш ва умуман олганда, биокимёвий кўрсаткичларни тикланиш жараёнларини тезлашишини таъминлашга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксикация усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

экспериментал механик сариқликда жигар етишмовчилигини даволашнинг янги усулини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Тажрибада нанопороз гемосорбент орқали плазмосорбция ва лазерли нурлантиришдан фойдаланган ҳолда механик сариқликдаги жигар етишмовчилигини даволаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 ноябрдаги 08-09/18470-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар умумий оксил даражасига сезиларли даражада таъсир қилмаган ҳолда, обструктив сариқлик фонида жигар етишмовчилиги синдромининг токсик кўринишларини самарали равишда камайтиришга имкон берган;

механик сариқликни моделлаштиришнинг янги усулини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Тажрибада механик сариқликни моделлаштириш ва экстракорпорал детоксикацияда қўллаш имкониятлари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 ноябрдаги 08-09/18470-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар жигардан ташқари ўт йўллариغا зарар етказмаган ҳамда сафро чиқишини тиклаш учун ҳайвонларга такрорий ташрихни ўтказмаган ҳолда умумий ўт йўлининг обструкция даражасини етарли даражада бошқаришга имкон берган;

жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксикация сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятига, жумладан, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ва Андижон вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказларининг амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 ноябрдаги 08-09/18470-сон маълумотномаси). Тажрибада механик сариқликни моделлаштириш бўйича таклиф этилган тавсиялар ва экстракорпорал детоксикация ўтказиш усули холестази даражасини коррекция қилишга, жигар етишмовчилиги синдромини даволаш самарадорлигини баҳолаш учун илмий-амалий тадқиқотлар ўтказишга, усулнинг умумий билирубин, креатинин ва аммиак миқдорининг камайиши билан исботланган сорбцион таъсирини кучайтиришга имкон берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқот натижаларининг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг апробацияси ва чоп этилган илмий ишлар, диссертациянинг ҳажми ва таркиби тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тиббиётда сорбентларнинг қўлланилиши**» деб номланган биринчи бобида далилий таҳлил, критик баҳо, умумлаштириш ва асоратлар таснифи, патофизиологик асосни ёритиш билан эндоген интоксикация муаммоси бўйича илмий маълумотларни тизимлаштириши берилган, шунингдек тиббиётда қўлланадиган сорбентларнинг турли вариантлари таҳлил қилинган. Адабиётлар бўйича олиб борилган таҳлил натижаларида ушбу муаммо бўйича ҳал қилинмаган вазифалар аниқланган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва қўлланилган текшириш усуллари**нинг тавсифи» деб номланган иккинчи бобида жарроҳликда экспериментал тадқиқот босқичларининг тавсифи берилган. Тадқиқот объекти бўлиб механик сариқлик (МС) моделида нано- ва мезопор таркиби устунлигида янги маҳаллий гранулалашган углерод гемосорбенти билан олиб борилган плазмасорбцияси самарадорлиги ва хавфсизлигини экспериментал баҳолаш ҳисобланди. Клиник таҳлилгача бўлган ушбу босқич клиник фазада кейинчалик тажрибалар олиб бориш имконини беради. Сорбентни ишлаб чиқарувчилар АО «Узкимёсаноат», ООО «Тошкент кимё технологиялар илмий-тадқиқот институти», академик В.Вохидов номидаги РИХИАТМ ДМ ходимлари ҳисобланади (Ортиқов Н.Т., Каримов М.У., Джалилов А.Т., Садиқов Р.А. Углерод сорбентини олиш усули // *Universum: Кимё ва биология: электрон илмий журнал*, 2020, № 11 (75).

Экспериментал тадқиқот усуллари:

1. *in vitro* тадқиқоти. Тадқиқот вазифасига турли концентрациядаги аввал тайёрланган эритмалардан маълум концентрация метаболитлари ва бўёқ элиминацияси бўйича янги углерод сорбенти самарадорлигини баҳолаш киради.

2. *ex vivo* тадқиқоти–УНПГС сорбцион тавсифини ўрганиш учун одамнинг консервланган плазмасидан фойдаланилди. Механик сариқликнинг турли даражасидаги беморлар қон зардобидан фойдаланиб, 30 та тадқиқот ўтказилди. Сорбциянинг максимал вақти 30 дақиқани ташкил қилди.

3. *in vivo* тадқиқоти. Бу тадқиқотнинг вазифаси итлар механик сариқлигининг экспериментал моделида УНПГС қўллаш билан ПС самарадорлигини баҳолаш ҳисобланди. Ҳаммаси бўлиб 16 та тадқиқот зотдор бўлмаган итларда жигар етишмовчилиги ва механик сариқликни моделлаштириш шароитида ўтказилди.

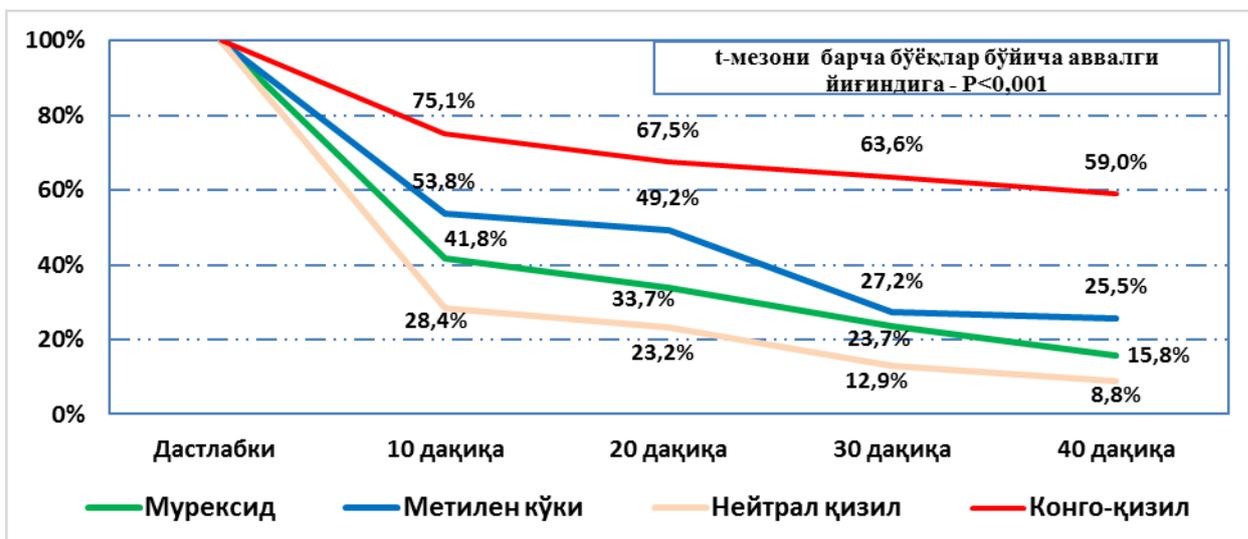
4. Янги маҳаллий УНПГС сорбентининг токсикологик тадқиқоти экстракорпорал детоксикацияда сорбентлар токсиклигини баҳолашнинг стандарт протоколига мувофиқ ўтказилди.

«УНПГС» тайёр маҳсулотнинг физик- кимёвий тавсифи: 0,5мм гача ўлчамдаги гидрофоб гранула, бўёқлар эримайди. рН 6-7. Ташқи кўриниши: қора рангдаги гранула. Эритма ранги таркибида сорбент бўлиб - эритма тиниқ. Кул сувида буғлаш - 3%. Йод рақами – 120. Тешик ўлчами - мезо- ва нанотешик. Аралашма таркиби (%) - $\leq 0,001$. Углероднинг вазн улуши (%) - 99,5 дан кам эмас. Умумий олтингугуртнинг вазн улуши (%) - 0,3 кўп эмас. Кўтарма зичлиги ($\text{кг}/\text{м}^3$) - 600-750. Таъсир қилувчи модда: нано- ва мезотешиклар билан углерод сорбенти. Сорбентнинг физик-кимёвий тавсифи аналитик кимёда қабул қилинган стандарт методлардан фойдаланиш, шунингдек давлат стандартига мувофиқ физик-кимёвий тадқиқотлар билан ўрганилди.

Экспериментал тадқиқотлар янги туғилган, вазни 190 – 300 г бўлган 138 оқ ярим етилган зотсиз каламушлар, 5 та ҳар хил тана вазнига эга иккала жинсдаги оқ қуён –альбинослар, шунингдек 16 та зотсиз итларда ўтказилди. Ҳайвонлар виварий шароитида тажриба ҳайвонларини кузатиш ва тайёрлаш шароити тўғрисидаги ISO 10993-11-2011 давлат стандартлари талабларига мосликда сақланди. Ўткир ва сурункали токсиклик параметрларини аниқлаш учун ISSN 2011 методикаси ҳамда мезонларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Янги углерод гемосорбентининг биологик хавфсизлигини баҳолаш»** деб номланган учинчи бобида бирламчи экспериментал тадқиқот натижалари берилган. Олинган маълумотларда таъкидланишича, назорат йиғиндисиغا нисбатан ўрганилган кўрсаткичнинг ишончсиз ошишидан олинган ($P > 0,05$) текширилаётган модда қоннинг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатмайди. Яна тажриба ҳайвонларида дистрофик, некробиотик ва яллиғланишли ўзгаришлар, шунингдек назорат гуруҳи ва тажриба гуруҳи ўртасида ички органлар тузилишида ишончли фарқ аниқланмади. Текширилган тўқималарнинг аниқланган тузилишли хусусиятлари ички органларнинг нормал функционал фаоллигида акс этади.

Диссертациянинг **«Механик сариқлик фонидаги жигар етишмовчилигида плазмсорбция усулини такомиллаштириш ва уни экспериментда самарадорлигини баҳолаш»** деб номланган тўртинчи бобида ПС да УНПГС қўллаш самарадорлигини аниқлашда экспериментал тадқиқот натижалари берилган. Турли молекуляр вазндаги стандарт бўёқларнинг сувли эритмасидан УНПГС адсорбцияси ўрганилди: метилен кўки, мурексид, нейтрал қизил, конго қизил. Дастлабки ва сорбент алоқасидан кейинги эритмада модда концентрацияси 640 (метилен кўки), 546 нм (нейтрал қизил) ва 580 нм (мурексид, конго қизил) тўлқин узунлигида 10 мм қатлам қалинлигидаги кювет спектрофотометрда ўлчанди. Эритмада (10 дақиқада) бўёқ концентрациясини босқичма босқич аниқлаш кўрсатишича, сорбент адсорбцияси даражаси катта даражада молекула ҳажми билан боғлиқ, яъни катта молекуляр вазндаги бўёқлар кичик вазндаги бўёқларга нисбатан сорбент тешиклари орқали кам сўрилди (2-расм).



2-расм. Углерод гемосорбентлари инкубациясида текширилаётган бўёқлар концентрациясининг камайиш динамикаси (%)

Тажриба натижалари тиббий препаратларга мос келувчи талаблар асосида УНПГС нинг ишлаб чиқилган маҳаллий гемосорбенти биосамарадорлиги ҳамда биологик мослигини тасдиқлади. Сорбентнинг мезо- ва нанотешикли тузилиши жигар ва буйрак касалликларида қоннинг патологик метаболитларига нисбатан юқори фаоллиги билан тавсифланади.

ex vivo клиникагача бўлган тадқиқот натижалари. Сорбентларнинг сорбцион фаоллиги аввал модел эритмаларда, кейин плазмада текширилди. Модел эритмаларда сорбцион суюқлик сифатида 10 мл буфер эритмаси (рН-7,4) қўлланилди. Текширилаётган концентрациянинг пасайиш даражаси сорбент инкубациясидан кейин термошейкерда 30 дақиқа мобайнида баҳоланди. Тадқиқот натижаларида белгиланишича, УНПГС сорбентининг 10 мл эритма инкубациясида ўрганилаётган метаболитларнинг 200 мг концентрацияси камаяди (1-жадвал). Олинган маълумотларда таъкидланишича, углерод гемосорбент зарур хусусиятлар комплекси билан тавсифланади, гемомослик, биологик муҳит билан ўзаро таъсири учун белгиланган материалларда кўрсатилган талабларга жавоб беради, эндоген интоксикациянинг ҳар хил турларида метаболитлар қатори бўйича юқори кинетик параметрлар ва яхши сорбцион бўшлиққа эга.

1-жадвал

Текширилаётган эритмада метаболитлар концентрациясининг ўзгариши

Метаболит	Дастлабки концентрация	Яқуний концентрация	P
Билирубин	200,0+ 1,2	43,5+2,8	<0,001
Мочевина	50,0+0,8	12,5+2,3	<0,001
Аммиак	150,0+1,9	40,5+2,8	<0,001
Лактат	25,0+0,6	16,7+0,4	<0,001
Креатинин	150,0+1,3	33,3+3,1	<0,001

In vivo тажрибада УНПГС самарадорлигининг клиникагача бўлган баҳолаш. Тадқиқот зотсиз итларда механик сариқлик моделида бажарилди. Эксперимент модели умумий ўт йўли (УЎЙ) обтурацияси шаклланишидан иборат бўлди. Экспериментда ҳайвонларни яшашини таъминлаш мақсадида механик сариқликнинг такомиллашган моделидан фойдаланилди (Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулкчилик агентлигида янгилик яратишга талабнома берилди «Экспериментда механик сариқликни моделлаштириш усули»).

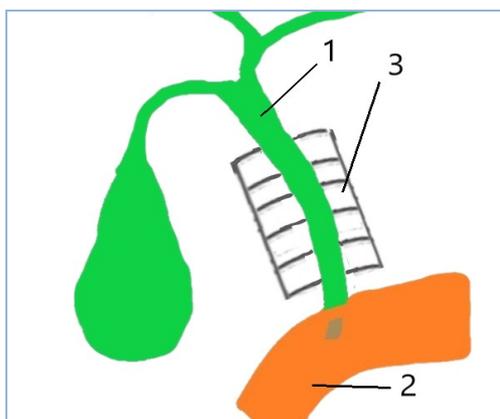
Эълон қилинган усулнинг имкониятлари: қон томир тефлон протезидан фойдаланиш ўт йўли жойи локал бўлмаган компрессияси учун зарур Фогарти катетерининг баллон қисмида боғлов ёки лигатур обструкция сингари кенг кўламда қайд қилиш имконини беради; Фогарти катетерининг эластик баллони умумий ўт йўли деворлари ва яқин органлар шикастланишидан қочади; қон томир тефлон протези ва умумий ўт йўли ўртасида жойлашган Фогарти катетерини баллон билан шишириш охириги 10-12 мм ораликдаги компрессияни таъминлайди Фогарти катетерини баллон билан дозали шишириш турли оғирлик даражасидаги механик сариқликни моделлаштириш ҳамда обструкция даражасини бошқариш имконини беради.

Эксперимент тугаганидан кейин баллон бўшатилади ва катетер кўшимча жарроҳлик аралашувисиз қориндан олиб ташланади. Усул қуйидагича ишлатилади: ўртача 9000 г вазнли зотсиз итларга (эркак ва аёли) ички наркоз остида ўнг қовурға остида лапаротомия қилинди (1), ўн икки бармоқли ичакдан 1,0-1,5 см ораликда (2) 1,0-1,5 см масофада умумий ўт йўли ажратилди (УЎЙ). 10-12 мм ва узунасига 5-10 мм диаметрда барча узунлиги бўйича кўндаланг ёрилган УЎЙ остида қон томирли тефлон протез кўйилади (3). Ўт йўли юзасида қайд қилинган протез Пролон 3/0 ипида 3-4 тугунли чок билан протезнинг ёрилган қисми тикилди. УЎЙ ва қон томирли протез ўртасидаги бўшлиққа Фогарти катетерининг баллон қисми киритилди (4). Протезнинг кенг диаметри Фогарти катетери УЎЙ баллонининг протез бўшлиғида эркин киришини таъминлади. Фогарти катетерининг дистал қисми (5) контраппертура орқали киритилди. Қорин бўшлиғи қаватли тикилди. Кейин Фогарти катетери баллонининг шишишида (4) умумий ўт йўли компрессияси қузатилди (1). Шишириш ҳажмига боғлиқликда турли интенсивликдаги УЎЙ ва механик сариқлик даражаси моделлаштирилди (3-4-расмлар).

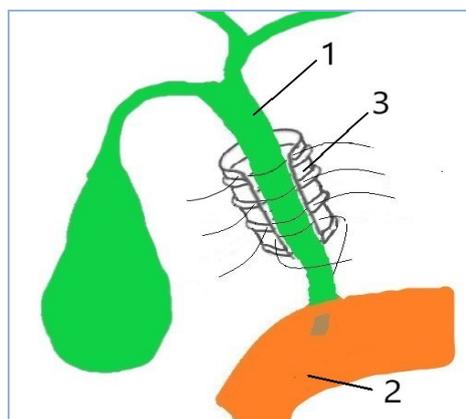
Эксперимент тугаганидан кейин ўт пассажининг бузилиши, шунингдек механик сариқлик баллонни шишириш натижасида ва Фогарти катетерини қорин бўшлиғидан кўшимча жарроҳлик аралашувларисиз олиб ташлаш билан тугатилади.

Экспериментнинг бу босқичидаги тадқиқотда 12 та ҳайвонда механик сариқликни шакллантириш, УЎЙ компрессияси 5 кун мобайнида амалга оширилди. Шу даврдан бошлаб ҳайвонлар 4 тадан 3 та гуруҳга ажратилди:

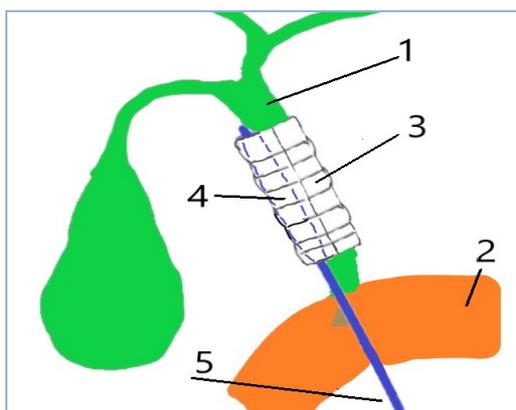
1-назорат гуруҳи – ўт пассажи тиклангандан кейин (5 кун) даволаш муолажалари экстракорпорал детоксикация турида ўтказилмаган ҳайвонлар.



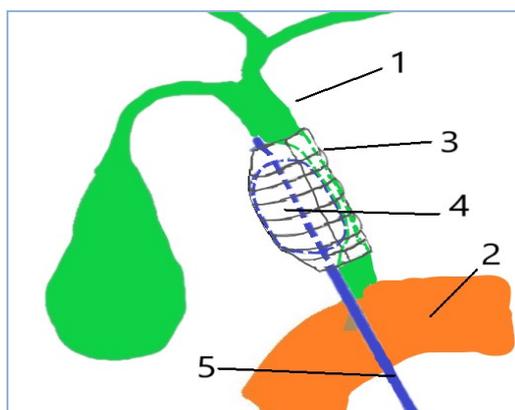
УЎЙ остига протез киритиш



УЎЙ юзаси протезини тикиш



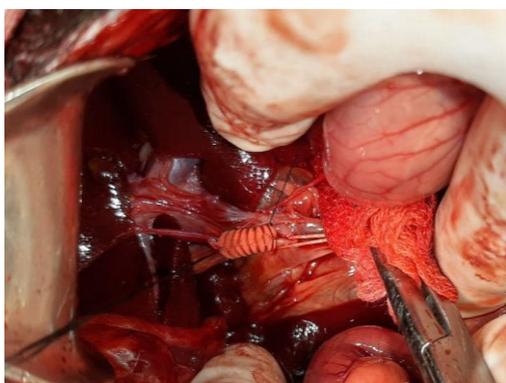
Фогарти катетери баллонининг протез бўшлиғига киритиш



Фогарти катетери баллони шишириш

1 – умумий ўт йўли (УЎЙ); 2 – ўникки бармоқли ичак; 3 – томир протези; 4 – Фогарти катетери баллони; 5 – Фогарти катетерининг дистал қисми

3-расм. Экспериментда механик сариқликни моделлаштириш усулини бажариш босқичларининг чизмали акс этиши



УЎЙ юзаси протезини тикиш



Фогарти катетери баллонини протез бўшлиғида шишириш

4-расм. Экспериментда механик сариқликни моделлаштириш усулларининг босқичлари

2-назорат гуруҳи – патологик жараён шакллантирилган ва ўт пассажиани тиклаш плазмсорбция (2 та сеанс) дан кейин 5 - куни углерод сорбентини қўллаш билан - АН-221 ўтказиладиган ҳайвонлар (ООО «Химимпэкс» томонидан ишлаб чиқилган ,Украина).

Тажриба гуруҳи - патологик жараён шакллантирилган ва ўт пассажиани тиклашдан кейин 5 - куни маҳаллий гемосорбент билан экстракорпорал детоксикация 2 сеансда бажариладиган ҳайвонлар.

Янги маҳаллий гемосорбентлар билан плазмсорбцияни қўллаш самарадорлигини аниқлаш учун назорат нукта механик сариқликнинг экспериментал моделини шакллантириш бошланганидан кейинги 5 – кун бўлди. Ҳар иккала гуруҳда Фогарти катетер баллони иширилди ва охирида олиб ташланди. Экспириментал ҳайвонлар қонида асосий биокимёвий кўрсаткичларнинг пасайиш динамикаси баҳоланди. Ҳайвонларга турли сорбентлар билан ПС, 2 сеанс детоксикация ўтказилди, 1 та сеанс бир кунда плазмани такрорий олиш билан ўтказилди, битта сеанс 3 мартагача такрорланди.

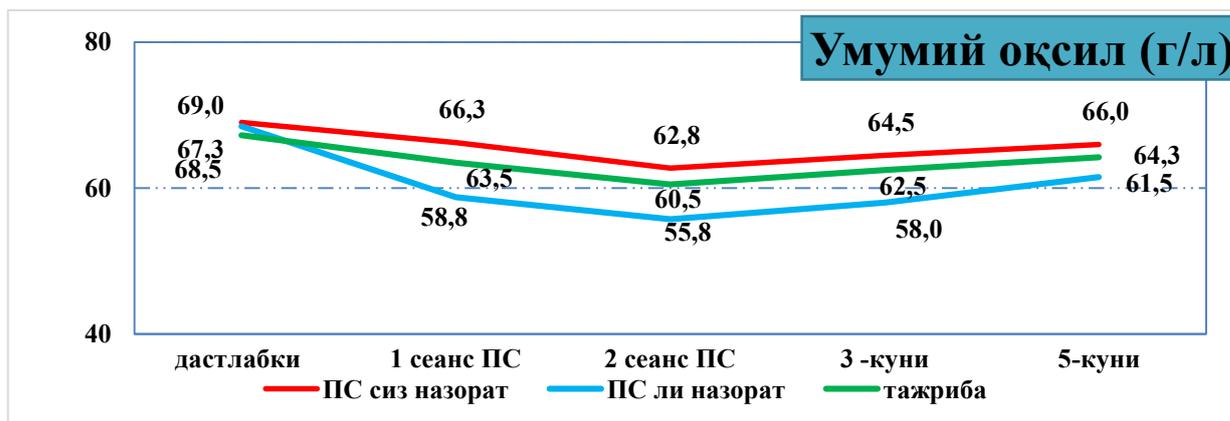
Методика қуйидагилардан иборат. Сон венаси катетеризация қилинади. 150 мл физиологик эритмани аралаштириш билан венадан 200 мл қон олинди. Қон стерилланган натрий цитрат контейнерида тўпланди. Олинган қон 15 дақиқа мобайнида 3000 об/дақ тезликда центрафигураланди. Қон плазмаси муолажа учун тўпланди, эритроцитар масса қон-томирга қуйилди. Қон плазмаси УНИРОЛ аппаратига уланди ва УНПГС гемосорбент орқали киритилди. Контейнерда миқдор 100 г. Рециркуляция тартибида 100 см. сув.уст.босим остида хона ҳароратида 20 дақиқа мобайнида сорбция ўтказилди. Навбатдаги плазма қон-томирга қайтарилди. Ҳайвон қонида метаболитлар концентрациясини максимал камайтириш мақсадида 3 мартагача плазма олишни такрорлаш билан ПС муолажаси ўтказилди. Асорат бўлмади.

Агар дастлаб механик сариқлик моделлаштирилгандан кейин 5-куни умумий билирубур даражаси қиёслаш гуруҳида фарқ қилмади, кейинчалик 2 сеанс ПС олиб бориш бу кўрсаткични сезиларли пасайтиришга имкон берди. Назорат гуруҳида ПС сиз умумий билирубурин икки кун ичида $216,0 \pm 13,2$ дан $146,0 \pm 10,5$ мкмоль/л га пасайган, углерод сорбенти билан ПС ўтказилганда (2-назорат гуруҳида) бу кўрсаткичлар $213,8 \pm 8,0$ дан $100,5 \pm 6,1$ мкмоль/л га ўзгарди, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$), бироқ бунда углерод сорбентига нисбатан сезилмас фарқ олинди ($p > 0,05$). Назорат гуруҳида ПС сиз мочевина даражаси икки кунда $11,8 \pm 0,9$ дан $10,3 \pm 0,6$ ммоль/л гача камайган, углерод сорбенти билан олиб борилган ПС да бу кўрсаткич (2-назорат гуруҳида) $11,5 \pm 1,2$ дан $8,3 \pm 0,5$ ммоль/л га ўзгарган, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилганини кўрсатади ($p < 0,05$). УНПГС қўллаш 2 сеанс ПС дан кейин мочевина даражасини $11,0 \pm 1,1$ дан $8,3 \pm 0,3$ ммоль/л гача камайишига олиб келди, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$), аммо бунда углерод сорбентига нисбатан сезилмас фарқ олинди ($p > 0,05$).

Назорат гуруҳида ПС сиз креатинин икки кун ичида $154,8 \pm 15,1$ дан $134,5 \pm 8,6$ мкмоль/л га камайди, углерод сорбенти билан ПС ўтказишда (2-назорат гуруҳида) бу кўрсаткичлар $151,8 \pm 7,7$ дан $104,5 \pm 3,9$ мкмоль/л га ўзгарди, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$). УНПГС ни қўллаш ПС 2 сеансидан кейин креатинин даражасини $151,3 \pm 10,3$ дан $107,8 \pm 7,1$ мкмоль/л га камайди, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$), аммо бунда углерод сорбентига нисбатан сезилмас фарқ аниқланди ($p > 0,05$).

Назорат гуруҳида ПС сиз аммиак икки кун ичида $61,0 \pm 1,5$ дан $51,3 \pm 2,0$ мкмоль/л га камайган, шу билан бирга углерод сорбенти билан ПС ўтказилганда (2-назорат гуруҳида) бу кўрсаткичлар $59,3 \pm 1,7$ дан $45,5 \pm 1,2$ мкмоль/л га ўзгарган, бу 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилган ($p < 0,05$). УНПГС ни қўллаш ПС нинг 2 сеансидан кейин креатинин даражаси $60,3 \pm 2,3$ дан $44,0 \pm 1,5$ мкмоль/л га камайган, 1-назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилган ($p < 0,05$), аммо углерод сорбентига нисбатан сезиларли фарқ аниқланмаган ($p > 0,05$).

Умумий оқсилга келсак, маҳаллий углерод гемосорбенти қўлланганда поранинг берилган ўлчами ҳисобига бу кўрсаткич сезиларли даражада камаймади (5-расм). Кейинги 3-5- кунлари жигар интоксикацияси синдроми биокимёвий маркерлар билан кўрилганда жуда тез тикланганлиги аниқланди.



5-расм. Текширилаётган гуруҳларда умумий оқсил (г/л) кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси

Маҳаллий гемосорбентнинг юқори сорбцион фаоллиги ҳақида маълумот берувчи олинган натижалар углерод сорбенти билан таққосланганда унинг ҳақиқий идентик самарадорлигини кўрсатди. Шу билан бирга, тадқиқотимизнинг навбатдаги вазифаси гемосорбентнинг сорбцион фаоллигини кучайтириш имконини баҳолаш ҳисобланди. Бу лазер нурланишли гемосорбент порасига таъсир кўрсатиш билан ҳал қилинди. Ушбу усул қуйидагича амалга оширилди: углерод гемосорбенти орқали плазмани киритишда сорбент гранулаларининг патологик метаболит адсорбцияси амалга оширилди. Сорбент тешиқларида метаболитларни яхши сўрилиши учун 890-950 нм диапазондаги импульсли ИК-лазер нурланишидан фойдаланилди. Лазер нурланиши 7В импульсда 80-100Гц частотали параметрлар билан импульс тартибида амалга оширилди. Лазер нурланиши

сорбция бошланганидан 10 дақиқа ўтгач бошланди ва 20 дақиқа мобайнида давом этди. Битта сорбентдан фойдаланган плазмасорбция сеансининг барчаси 30 дақиқа давом этди. Лазердан фойдаланиш муҳит чегарасига: сорбент гранула суюқлиги зарбали нур тўлқинининг таъсири оқибатида сорбентнинг сорбцион ҳажми ошишига сабаб бўлиши керак. Ушбу диапазонда ИК- нурланиш организмнинг биологик муҳитига максимал кириш қобилиятига эга. 80 ГЦ частотадан фойдаланиш бу диапазонда нурланиш частотасининг оптимал биологик самарасига асосланган. Маҳаллий сертификатланган Согдиана лазер аппаратидан фойдаланилган. 890нм диапазондаги нурланиш частотали тартиби 80Гц дан 1500Гц гача. Импульс кучи 10Вт гача.

Самарадорликни баҳолаш учун лазер нурланиши билан плазмасорбциянинг тавсия қилинган усулида 4 та зотсиз итларда экспериментал тадқиқот ўтказилди. Механик сариқлик шаклланиш модели аввал ёритилган методикага мос келган. Эксперимент бу қисмининг натижалари лазер нурланишисиз маҳаллий гемосорбент билан ўтказилган плазмасорбциядан олинган маълумотларга таққосланди.

Механик сариқликнинг экспериментал моделида нанопорли гемосорбент орқали плазмасорбция ўтказиш жараёнига лазер нурланишни киритиш методиканинг сингдириш самарасини кучайтириш имконини берди, бу умумий билирубинни 2 сеансдан кейин камайишини $216,5 \pm 11,0$ дан $63,8 \pm 6,4$ мкмоль/лгача (ЛНсиз - $217,3 \pm 6,6$ дан $90,3 \pm 5,4$ мкмоль/л гача; $p < 0,05$) кейинчалик $38,5 \pm 1,3$ мкмоль/лгача ($49,0 \pm 4,0$ мкмоль/л га қарши; $p < 0,05$), шунингдек, кузатувнинг 3-5 –кунида креатинин ва аммиак кўрсаткичларининг тезда тикланганини кўрсатди ($p < 0,05$ ЛН сиз ПС нисбатан).

ЛН билан ПС ўтказиш методикасининг юқори самарадорлигига асосланган натижалари асосида Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулкчилик Агентлигида янгилик яратишга талабнома ташланган («Экспериментда лазер нурланиш ва нанопорли гемосорбент орқали плазмасорбциядан фойдаланиш билан механик сариқликда жигар етишмовчилигини даволаш усули »).

Лазер нурланиши детоксикацияси жараёнида янги маҳаллий гемосорбент орқали ПС ўтказиш самарадорлиги ва хавфсизлигига асосланган натижалар ишлаб чиқилган методикани тадқиқотнинг клиник фазасида механик сариқлик ёки бошқа этиологияда жигар етишмовчилигини комплекс даволашда экстракорпорал детоксикация сифатини кейинчалик баҳолаш учун тавсия қилинди.

ХУЛОСА

1. Комплекс олиб борилган токсикологик, физиологик ва биокимёвий тадқиқотларда таъкидланишича, қорин ичи таъсирида ўткир токсик параметрлар бўйича углерод гемосорбентининг тавсия қилинган маҳаллий варианты амалий токсик бўлмаган моддаларнинг 4-синфига киради, у тери-

резорбтив бўлиб, тери ва кумулятив самарага маҳаллий кўзғатувчидай таъсир кўрсатмайди, шунингдек тана вазнига 300 мг/кг, 150 мг/кг ва 50 мг/кг дозадаги сурункали қорин ичи таъсири интоксикациясини чақирмайди ва ҳайвонларни ўлдирмайди.

2. Механик сариқлик фонида жигар етишмовчилигини тузатиш мақсадида экстракорпорал детоксикацияда сорбцион самарани кучайтириш учун қон плазмасини лазер нурланиши билан янги маҳаллий углерод нанопорли гемосорбентни биргаликда қўллашга асосланган плазмосорбция усули тавсия қилинган.

3. Механик сариқликни экспериментал моделини шакллантириш учун умумий ўт йўли обтурациясини бошқаришни моделлаштиришнинг такомиллаштирилган усули холестаза даражасини тузатиш имконини беради, жигардан ташқари билиар трактини шикастламайди ва ўт оқимини тиклаш учун ҳайвонларда кейинчалик такрорий ташриҳни талаб қилмайди.

4. Механик сариқлик моделлаштириландан кейин юқори детоксикацион фаоллик аниқланди, углерод сорбентлар сингари 2 сеанс олиб борилганда (умумий билирубиннинг камайиш $213,8 \pm 8,0$ дан $100,5 \pm 6,1$ мкмоль/лгача), маҳаллий углерод гемосорбент қўлланилганда ($217,3 \pm 6,6$ дан $90,3 \pm 5,4$ мкмоль/лгача), ПС сиз назорат гуруҳида ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$), мочевина, креатинин ва аммиак кўрсаткичлари бўйича аналогик кўриниш олинди, экстракорпорал детоксикациянинг биринчи сеансдан кейинок йиғинди нормаллашиши жуда тез кузатилди ($p < 0,05$).

5. Углерод сорбенти билан ПС ўтказиш сорбент порасида оксил фракциясининг сорбцион сўрилиши ҳисобига умумий оксил даражасини ишончли камайишига олиб келди ($68,5 \pm 1,3$ дан $55,8 \pm 1,1$ мкмоль/л гача ПС сиз назорат гуруҳига қарши - $69,0 \pm 1,3$ дан $62,8 \pm 1,0$ мкмоль/л гача; $p < 0,05$), берилган тешик ҳажми ҳисобига маҳаллий углерод гемосорбентини қўллаш бу кўрсаткичнинг сезиларли камайишига олиб келмади ($67,3 \pm 2,3$ дан $60,5 \pm 0,9$ мкмоль/л гача; ПС сиз назорат гуруҳига $p > 0,05$ ва углерод сорбентига $p < 0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 ПРИ
АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАСИМОВ НОСИРБЕК АДХАМОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА ПЛАЗМОСОРБЦИИ ПРИ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ
ЖЕЛТУХИ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.00.27 – Хирургия

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

АНДИЖАН – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2021.2.PhD/Tib1972.

Диссертационная работа выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.adti.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Хакимов Дилшодбек Мамадалиевич**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Махмудов Улугбек Маъруфджанович**
доктор медицинских наук

Салахиддинов Камолиддин Зухриддинович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного Совета PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2021 года).

М.М. Мадазимов

Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

М.Ф. Нишанов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Н.С. Мамасолиев

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация PhD диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения «среди причин смерти, печеночная недостаточность стабильно занимает шестое место. При этом, ежегодно регистрируются 250000 новых случаев заболевания, а показатель трехмесячной летальности достигает 70%»¹. Являясь одним из патогномичных синдромов, сопровождающих практически все заболевания печени и желчевыводящих путей, «печеночная недостаточность, может быть следствием механической желтухи (45%), активации вирусного гепатита или цирротического процесса (19%), токсического поражения печени (4%), послеоперационного осложнения или травмы (3%)»². При этом «гипербилирубинемия более 300 мкмоль/л является независимым фактором риска смертности, а среди других критериев неблагоприятного прогноза синдрома печеночной недостаточности выделяют желтуху более чем за 7 дней до энцефалопатии, возраст > 40 лет, протромбиновое время > 50 сек».³ Нарушение детоксикационного статуса гепатоцитов, малоэффективность стандартной медикаментозной терапии, обуславливают необходимость подключения вариантов экстракорпоральной протезирования функции печени. В этой связи, на современном этапе развития гепатологии перспективными остаются исследования, направленные на совершенствование технологий экстракорпоральной детоксикации, в частности, разработку новых гемосорбентов высокого качества на основе специальных видов сырья и технологий, позволяющих улучшить качество удаления токсических метаболитов и снизить риск развития или прогрессирования полиорганной недостаточности.

В мировой практике продолжают исследоваться в экспериментальных условиях физико-химические характеристики, гистологические и морфологические результаты использования различных гемосорбентов, которые способны расширить возможности применения сорбционных методов очистки крови при печеночной недостаточности различного генеза. Не менее важен научный поиск способов детоксикационного воздействия на систему гомеостаза путем применения новых отечественных сорбционных материалов, что позволит предупредить возникновение опасных осложнений, которые потенциально могут потребовать повторных госпитализаций и проведения радикальных методов лечения.

В настоящее время продолжается широкомасштабная работа по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения. В этом направлении, в частности, в улучшении качества лечения печеночной недостаточности экстракорпоральными методами

¹Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC Med. 2014 Sep 18;12:159. doi:10.1186/s12916-014-0159-5.

²Busch M, Wedemeyer H. H. Acute liver failure-The importance of rapid diagnostics and early initiation of treatment. Internist (Berl). 2020;61(11):1151-1162.

³Vollmar J, Stern F, Lackner K, Mildner P, et al. Urinary ethyl glucuronide (uEtG) as a marker for alcohol consumption in liver transplant candidates: a real-world cohort. Z. Gastroenterol. 2020;58(1):30-38.

детоксикации достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для улучшения оказываемой специализированной медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты по разработке отечественных гемосорбентов и совершенствованию способов плазмосорбции. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности⁴. Реализация данных задач, в том числе, улучшение результатов применения экстракорпоральной детоксикации при лечении печеночной недостаточности различного генеза путем экспериментального обоснования эффективности отечественного гемосорбента и нового способа плазмосорбции является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 7 декабря 2018 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Большинство клинических исследований по органозамещению и органопротекции преследуют несколько целей: удаление токсинов с созданием условий для регенерации собственных гепатоцитов; решения вопроса о трансплантации; создание условий для восстановления функции донорской печени после трансплантации. Методики экстракорпорального протезирования функции печени в комплексе лечения печеночной недостаточности подразделены, главным образом, на два подхода: с применением биологических субстанций и без таковых. Если биологические системы включают гепатоциты или целые органы (имеющие человеческое происхождение или полученные от животных), то подход без биологических субстратов базируется на диализной, фильтрационной или адсорбционной методиках. В настоящее время для проведения гемо- и плазмосорбции широко используются макро- и микропористые углеродные, углеродно-минеральные и иммуносорбенты, которые должны отвечать всем требованиям, обусловленным их контактом с кровью пациента. По данным A.S. Morozov et al. (2016) «при сравнении

⁴Указ. Президента РУз от 07.02.2017г. №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

сорбентов обращают внимание на их механическую прочность, сорбционную активность, гранулометрический состав, степень повреждения форменных элементов крови и отсутствие токсических свойств. При этом, эффективность адсорбции определяется степенью активности сорбционного материала к токсинам белковой структуры, химической природой их поверхности, соразмерностью молекул адсорбируемых веществ и мезопор применяемого сорбента».⁵ По мнению K. Stahl et al. (2019) «решающим преимуществом сорбционных и плазмообменных методов лечения печеночной недостаточности является их широкая доступность и относительно простая реализация»⁶.

В настоящее время поддержание функции печени при печеночной недостаточности имеет особую актуальность и остается одним из перспективных направлений в гепатологии. Недавно опубликованное проспективное рандомизированное контролируемое исследование F.S. Larsen et al (2021) продемонстрировало, что «терапевтический плазмообмен» не только улучшил гемодинамические и биохимические параметры крови у пациентов с печеночной недостаточностью, но и общую больничную выживаемость на 10%.⁷ J. Damsgaard et al. в 2019 году опубликовали первый в мире случай успешного лечения болезни Вильсона с применением плазмафереза и пенициллина, как промежуточной меры, которая привела к улучшению состояния пациента без необходимости в трансплантации печени.⁸ В случае острого и сверхострого течения печеночной недостаточности в некоторых клиниках используют непрерывный гемодиализ, который по мнению авторов «эффективно подвергает диализу молекулы аммиака, однако эффективность удаления напрямую зависит от потока диализата и поверхности фильтра».⁹ Различные серии случаев и исследования показали, что сорбционные методы лечения безопасны для пациентов с печеночной недостаточностью и могут значительно снизить как концентрацию аммиака, так и степень печеночной энцефалопатии. Плазмасорбция объединяет в себе два основных лечебных принципа в одном вмешательстве: замещение выделительной и метаболической функций печени и удаление вредных циркулирующих токсинов и цитокинов.¹⁰

⁵Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review). General Reanimatology. 2016; 12 (6):82-107.

⁶Stahl K, Hadem J, Schneider A. et al. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. J Clin Apher. 2019; 34:589-597.

⁷Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol. 2016; 64(1):69-78.

⁸Damsgaard J, Larsen FS, Ytting H. Reversal of acute liver failure Due to Wilson disease by are given of high-volume plasma exchange and Penicillamin. Hepatology. 2019; 69:1835-1837.

⁹BuschM, Wedemeyer H.H. Acute liver failure-The importance of rapid diagnostics and early initiation of treatment. Internist (Berl). 2020;61(11):1151-1162.

¹⁰LarsenFS, SchmidtLE, Bernsmeier C et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. J Hepatol. 2016; 64(1):69-78.

Свертывание плазмы, которая часто сильно нарушена, также улучшается за счет плазмосорбции без какой-либо объемной перегрузки.¹¹ К нерешенным проблемам экстракорпоральной детоксикации можно отнести совместимость адсорбентов с кровью и специфичность элиминационного эффекта. Большинство немодифицированных сорбентов «агрессивны» по отношению к форменным элементам крови и «слепы» по отношению к адсорбирующим веществам. В настоящее время определены некоторые пути решения этих проблем. Так, один из них - создание покрытий гранул сорбента или широкое применение перфузии, при которых полностью или частично исключается контакт форменных элементов крови с адсорбентами.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что наиболее актуальными исследованиями по улучшению результатов лечения синдрома печеночной недостаточности продолжают оставаться разработка новых технологий, направленных на создание сорбционного материала для аппаратов экстракорпоральной детоксикации, особенно в плане предупреждения дальнейшего усугубления эндогенной интоксикации, связанной как с истощением общего пула белка организма, так и с присоединением бактериальной инфекции. При этом, основное внимание должно уделяться разработке и внедрению в клиническую практику отечественных сорбентов, отвечающих следующим требованиям: высокая совместимость с кровью и другими биологическими жидкостями пациента, более высокая скорость очистки от всех видов липофильных и гидрофобных веществ и инертность к тканям внутренних органов. Вышеизложенное диктует необходимость продолжения научных разработок в этом направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Андиганского государственного медицинского института за №002199 по теме: «Разработка отечественного углеродного сорбента и оценка его эффективности при печеночной недостаточности» (2019-2021 г.).

Целью исследования является улучшение результатов экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности на фоне механической желтухи путем совершенствования способа плазмосорбции с экспериментальным обоснованием его биологической безопасности и эффективности.

Задачи исследования:

изучить на основании экспериментально-морфологических исследований биосовместимость отечественного гемосорбента с заданными свойствами;

¹¹Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. J Clin Apher. 2016;31:149-162.

разработать способ проведения плазмсорбции для усиления детоксикационного эффекта при лечении печеночной недостаточности на фоне механической желтухи;

усовершенствовать способ моделирования регулируемой обтурации общего желчного протока для формирования экспериментальной модели механической желтухи;

оценить детоксикационную эффективность плазмсорбции с применением отечественного гемосорбента при экспериментальной модели механической желтухи;

в сравнительном аспекте определить влияние проведения плазмсорбции на уровень общего белка крови;

исследовать возможность усиления сорбционной емкости сорбента за счет проведения лазерного облучения в процессе плазмсорбции.

Объектом исследования послужили 138 белых лабораторных крыс и 16 беспородных собак, на которых выполнены экспериментальные исследования в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» с моделированием печеночной недостаточности и проведением экстракорпоральной детоксикации с применением первого отечественного гранулированного углеродного сорбента в 2020 году.

Предмет исследования составил анализ результатов экспериментальной разработки и оценки эффективности усовершенствованного способа плазмсорбции с применением отечественного гранулированного углеродного сорбента.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы исследования: экспериментальные, биохимические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

усовершенствован способ экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности на фоне механической желтухи, основанный на проведении плазмсорбции с применением отечественного углеродного нанопористого гемосорбента в совокупности с лазерным облучением плазмы крови для повышения эффективности сорбции фракций билирубина;

доказано по данным экспериментального гистоморфологического исследования органов и тканей животных отсутствие дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений на фоне внутрибрюшинного воздействия углеродного нанопористого гемосорбента, что свидетельствует о его высокой биосовместимости;

усовершенствован способ моделирования регулируемой обтурации общего желчного протока для формирования экспериментальной модели механической желтухи и возможности проведения научно-практических исследований по оценке эффективности различных вариантов лечения синдрома печеночной недостаточности;

доказано, что новый отечественный нанопористый гемосорбент характеризуется высокой адсорбционной способностью, эффективно

поглощает токсические метаболиты при проведении плазмосорбции и не приводит к избыточному осаждению белковых фракций за счет заданного размера пор;

определено, что лазерное облучение в импульсном режиме проходящей через углеродный гемосорбент плазмы при проведении плазмосорбции обуславливает усиление адсорбционной активности гранул сорбента в отношении поглощения патологических метаболитов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана по данным экспериментального исследования высокая эффективность предложенного способа сочетанного применения плазмосорбции с использованием нового отечественного углеродного гемосорбента и лазерного облучения плазмы крови в улучшении качества экстракорпоральной сорбции токсических метаболитов;

определено, что изучаемый гемосорбент не вызывает патологических изменений в организме при моделировании острой и хронической токсичности в эксперименте, не вызывает достоверных отклонений клинико-биохимических параметров крови и по результатам исследования отнесен к группе практически нетоксичных веществ;

разработан способ моделирования механической желтухи для проведения экспериментальных исследований, который позволяет корректировать степень обтурации общего желчного протока и не требует в последующем выполнения повторной операции животным для восстановления желчеоттока;

определено в экспериментальных условиях, что применение отечественного гемосорбента при проведении плазмосорбции позволяет эффективно снизить токсические проявления синдрома печеночной недостаточности на фоне механической желтухи без существенного влияния на уровень общего белка.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных, широко используемых в практике экспериментальных, лабораторных и инструментальных методов исследования. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в совершенствование методов экстракорпоральной детоксикации путем изучения биологической безопасности и эффективности применения нового отечественного углеродного нанопористого гемосорбента в сочетании с лазерным облучением плазмы крови для усиления сорбционных свойств плазмосорбции при синдроме печеночной недостаточности на фоне механической желтухи.

Практическая ценность работы заключается в том, что внедрение предложенного способа сочетанного применения плазмосорбции с использованием нового отечественного углеродного гемосорбента и лазерного облучения плазмы крови в экспериментальных исследованиях на предложенной модели формирования механической желтухи позволили снизить токсические проявления синдрома печеночной недостаточности без существенного влияния на уровень общего белка и в целом обеспечить ускорение процессов восстановления биохимических показателей.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по совершенствованию способа экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности:

по результатам научного исследования по разработку нового способа лечения печеночной недостаточности при механической желтухе в эксперименте разработаны методические рекомендации «Способ лечения печеночной недостаточности при механической желтухе в эксперименте с использованием плазмосорбции через нанопористый гемосорбент и лазерного облучения» (справка Министерства здравоохранения №08-09/18470 от 26 ноября 2021 года). Предложенный способ позволил эффективно снизить токсические проявления синдрома печеночной недостаточности на фоне механической желтухи без существенного влияния на уровень общего белка;

по результатам научного исследования по разработку нового способа моделирования механической желтухи усовершенствован «Способ моделирования механической желтухи и возможности применения экстракорпоральной детоксикации в эксперименте» (справка Министерства здравоохранения №08-09/18470 от 26 ноября 2021 года). Предложенный способ позволил адекватно регулировать степень обтурации общего желчного протока, без повреждения внепеченочного билиарного тракта и выполнения повторной операции животным для восстановления желчеоттока;

полученные научные результаты по улучшению качества экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в клинику Андижанского государственного медицинского института и Андижанского областного многопрофильного медицинского (справка Министерства здравоохранения №08-09/18470 от 26 ноября 2021 года). Предложенные рекомендации по моделированию механической желтухи в эксперименте и способ проведения экстракорпоральной детоксикации позволили корректировать степень холестаза, провести научно-практические исследования по оценке эффективности лечения синдрома печеночной недостаточности, усилить сорбционный эффект методики, что доказано снижением общего билирубина, креатинина и аммиака.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, 4 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 126 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Применение сорбентов в медицине**» проведен тщательный анализ, критическая оценка, обобщение и систематизация научной информации по проблеме эндогенная интоксикации с описанием патофизиологических основ и классифицирования этого осложнения, а также проанализированы различные варианты сорбентов, применяемых в медицине. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе диссертации «Общая характеристика экспериментального материала и примененных методов исследования» дана характеристика этапов экспериментального исследования в хирургии. Объектом исследований явилась экспериментальная оценка безопасности и эффективности проведения плазмсорбции (ПС) с применением нового отечественного гранулированного углеродного гемосорбента (УНПГС) с преимущественным содержанием нано- и мезопор на модели механической желтухи (МЖ). Данный этап доклинического анализа позволит проводить дальнейшие исследования в клинической фазе испытаний. Разработчиками сорбента являются сотрудники АО «Узкимёсаноат», ООО «Ташкентский научно-исследовательский институт химической технологии» и ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» (Ортиков Н.Т., Каримов М.У., Джалилов А.Т., Садиков Р.А. «Способ получения углеродного сорбента // Universum: Химия и биология: электронный научный журнал, 2020, № 11 (75).

Методы медицинских исследований в эксперименте:

1. Исследования *in vitro*. В задачи исследований входила оценка эффективности нового углеродного сорбента по элиминации красителей и метаболитов известной концентрации из заранее приготовленных растворов различной концентрации.

2. Исследования *ex vivo* - использована консервированная плазма человека для изучения сорбционных характеристик УНПГС. Проведено 30

исследований с использованием сыворотки крови пациентов с различной степенью механической желтухи. Максимальное время сорбции составило 30 минут.

3. Исследования *in vivo*. Задачей этих исследований явилась оценка эффективности ПС с использованием УНПГС при экспериментальной модели МЖ у собак. Всего выполнено 16 исследований у беспородных собак в условиях моделирования МЖ и печеночной недостаточности.

4. Токсикологические исследования нового отечественного сорбента УНПГС проведено согласно стандартным протоколам оценки токсичности сорбентов при экстракорпоральной детоксикации.

Физико-химическая характеристика готовой продукции «УНПГС»: гидрофобные гранулы размером до 0,5мм, в растворителях не растворим. рН 6-7. Внешний вид: черного цвета гранулы. Цвет раствора в котором содержится сорбент - раствор прозрачный. Зольность - 3%. Йодное число – 120. Размеры пор - мезо- и нанопоры. Содержание примесей (%) - $\leq 0,001$. Массовая доля углерода (%) - не менее 99,5. Массовая доля общей серы (%) - не более 0,3. Насыпная плотность (кг/м³) - 600-750. Действующие вещества: углеродный сорбент с нано- и мезопорами. Физико-химические характеристики сорбента были изучены с использованием стандартных методик, принятых в аналитической химии, а также физико-химических исследований согласно ГОСТ у.

Экспериментальные исследования проведены на 138 белых половозрелых беспородных крысах первого года жизни массой 190 – 300 г, 5 белых кроликах-альбиносах обоего пола, различной массы тела, а также 16 беспородных собаках. Животных содержали в условиях вивария в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 10993-11-2011 о надлежащих условиях подготовки и наблюдения за подопытными животными. Для определения параметров острой и хронической токсичности использованы методики и критерии ISSN 2011.

В третьей главе диссертации **«Оценка биологической безопасности нового углеродного гемосорбента»** представлены результаты первичных экспериментальных исследований. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что исследуемое вещество не оказывает отрицательного эффекта на гематологические и биохимические показатели крови, по которым получено недостоверное увеличение изученных показателей ($P > 0,05$) по отношению к контрольным значениям. Также, не обнаружено дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений у опытных животных, а также достоверных отличий в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами. Выявленные структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов.

В четвертой главе диссертации **«Совершенствование способа плазмсорбции при печеночной недостаточности на фоне механической желтухе и оценка его эффективности в эксперименте»** приведены результаты экспериментального исследования эффективности применения

УНПГС при проведении ПС. Изучена адсорбция УНПГС из водных растворов стандартных красителей с различной молекулярной массой: метиленовая синь, мурексид, нейтральный красный, конго красный. Концентрацию веществ в растворе, исходную и после контакта с сорбентом, измеряли на спектрофотометре в кювете толщиной слоя 10 мм при длине волны: 640 (метиленовая синь), 546 нм (нейтральный красный) и 580 нм (мурексид, конго красный). Поэтапное определение концентрации красителя в растворе (каждые 10 мин) показало, что степень адсорбции сорбентом в большей степени связана с размером молекул, то есть красители с большой молекулярной массой поглощались через поры сорбента меньше, чем красители с меньшей массой (рис. 2).

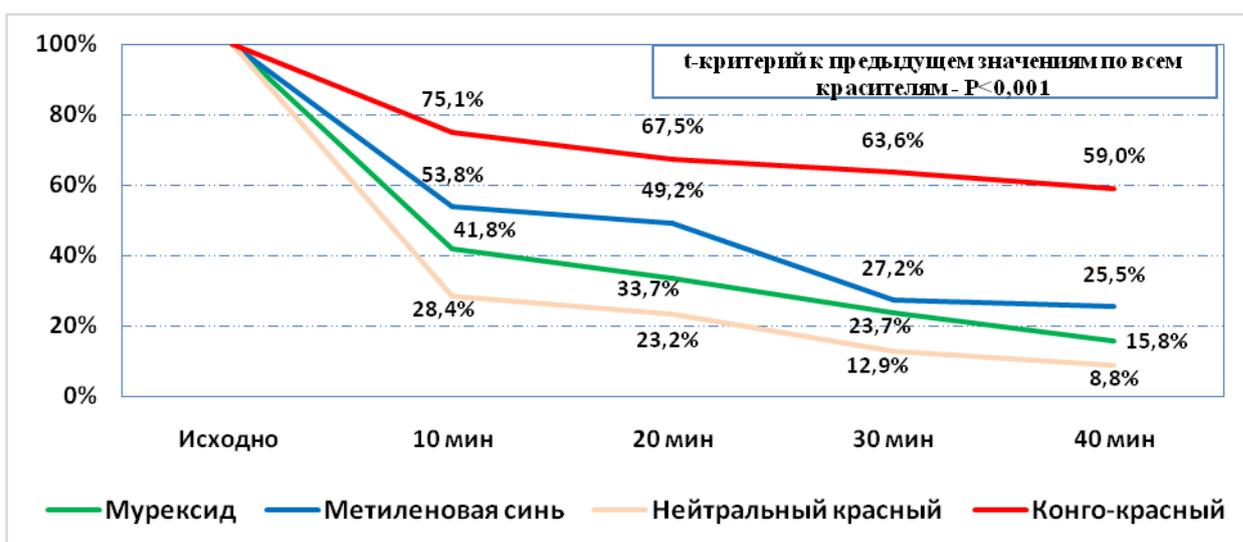


Рис. 2. Динамика снижения концентрации исследуемых красителей (%) при инкубации с углеродным гемосорбентом

Результаты испытаний подтвердили биологическую совместимость и биоэффективность разработанного отечественного гемосорбента УНПГС в соответствии с существующими требованиями к медицинским препаратам. Мезо- и нанопористая структура сорбента характеризует его высокую активность по отношению к патологическим метаболитам крови при заболеваниях печени и почек.

Результаты доклинических исследований ex vivo. Сорбционная активность сорбентов проверялась сначала на модельных растворах, а затем плазме. На модельных растворах в качестве сорбируемой жидкости применяли 10 мл буферного раствора (рН-7,4). Оценивалось степень снижения концентрации исследуемых метаболитов после инкубации сорбентом в течение 30 минут в термошейкере. В результате исследований было установлено, при инкубации 10 мл раствора с сорбентом УНПГС в количестве 200 мг концентрация изучаемых метаболитов снижается (табл. 1)

Полученные данные свидетельствуют о том, что углеродный гемосорбент характеризуется необходимым комплексом свойств и отвечает

требованиям, предъявляемым к материалам, предназначенным для взаимодействия с биологическими средами, гемосовместим, обладает хорошей сорбционной емкостью и высокими кинетическими параметрами по ряду метаболитов при различных видах эндогенной интоксикации.

Таблица 1
Изменение концентрации метаболитов в исследуемом растворе

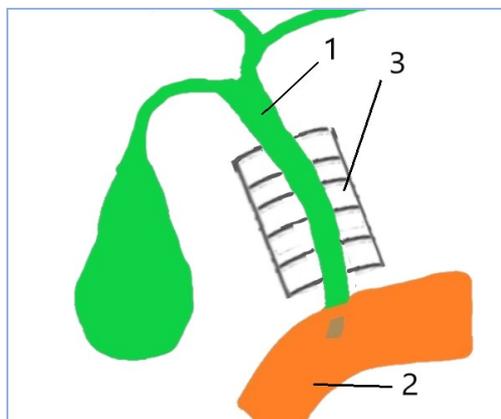
Метаболит	Исходная концентрация	Конечная концентрация	P
Билирубин	200,0+1,2	43,5+2,8	<0,001
Мочевина	50,0+0,8	12,5+2,3	<0,001
Аммиак	150,0+1,9	40,5+2,8	<0,001
Лактат	25,0+0,6	16,7+0,4	<0,001
Креатинин	150,0+1,3	33,3+3,1	<0,001

Доклиническая оценка эффективности УНПГС в экспериментах *in vivo*. Исследования выполнены на модели МЖ у беспородных собак. Модель эксперимента заключалась в формировании обтурации общего желчного протока (ОЖП). С целью обеспечения выживания животных в эксперименте применена усовершенствованная модель формирования МЖ (подана заявка на изобретение в Агентство интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «Способ моделирования механической желтухи в эксперименте»).

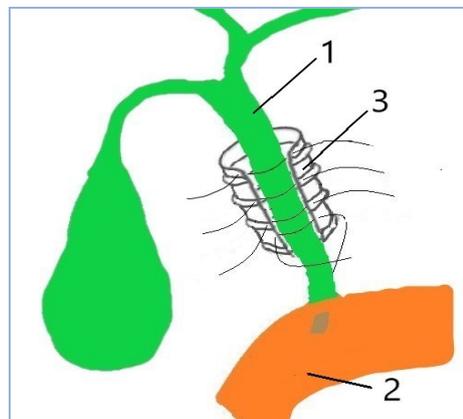
Преимущества заявленного способа: Использование сосудистого тefлонового протеза позволяет фиксировать баллонную часть катетера Фогарти в необходимом для компрессии желчного протока месте не локально, как при перевязке или лигатурной обструкции, а на протяжении; Эластичный баллон катетера Фогарти исключает повреждение стенок общего желчного протока и близлежащих органов; Раздуванием баллона катетера Фогарти, расположенного между сосудистым тefлоновым протезом и общим желчным протоком, обеспечивается компрессия последнего на протяжении 10-12 мм; Дозированное раздувание баллона катетера Фогарти позволяет моделировать МЖ различной степени тяжести и регулировать степень обструкции.

После окончания эксперимента баллон сдувается и катетер удаляется без дополнительного хирургического вмешательства на животном. Способ осуществляют следующим образом: Беспородным собакам (самцы и самки) средней массой от 9000 г под внутривенным наркозом производят лапаротомию в правом подреберье, выделяют общий желчный проток (1) (ОЖП) на расстоянии 1,0-1,5 см от двенадцатиперстной кишки (2) на протяжении 1,0-1,5 см. Под ОЖП подводят сосудистый тefлоновый протез (3) диаметром 10-12 мм и длиной 5-10 мм, продольно рассеченный по всей длине. Фиксацию протеза поверх желчного протока выполняют сшиванием рассеченной части протеза 3-4 узловыми швами нитью Пролен 3/0. В пространство между ОЖП и сосудистым протезом вводят баллонную часть

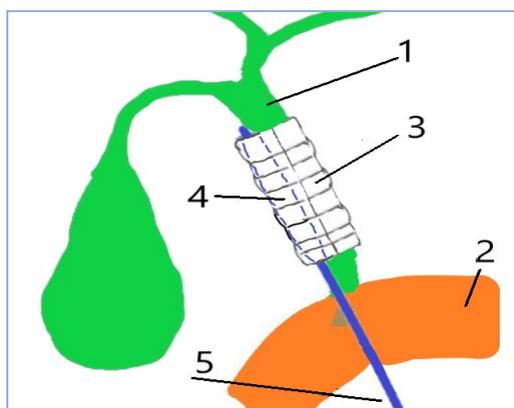
катетера Фогарти (4). Широкий диаметр протеза обеспечивает свободное проведение в просвет протеза с проходящим ОЖП баллона катетера Фогарти. Дистальную часть катетера Фогарти (5) выводят через контрапертуру. Производят послойное ушивание брюшной полости животного. Далее при раздувании баллона катетера Фогарти (4) происходит компрессия общего желчного протока (1). В зависимости от объема раздувания моделируется степень сужения просвета ОЖП и МЖ различной интенсивности (рис. 3-4).



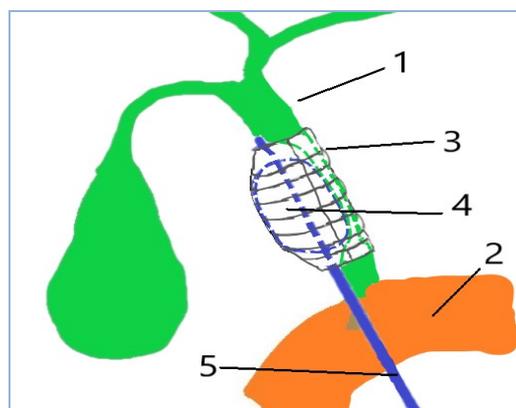
Подведение протеза под ОЖП



Ушивание протеза поверх ОЖП



Введение в просвет протеза баллона катетера Фогарти

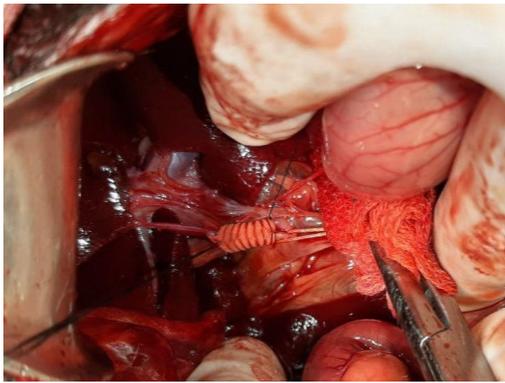


Раздувание в просвете протеза баллона катетера Фогарти

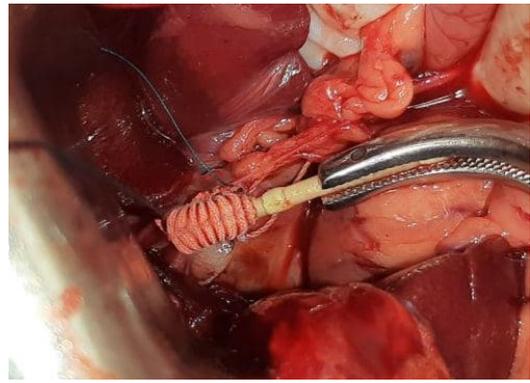
1 – ОЖП; 2 – двенадцатиперстная кишка; 3 – Сосудистый протез; 4 – Баллон катетера Фогарти; 5 – Дистальная часть катетера Фогарти

Рис. 3. Схематичное отображение этапов выполнения способа моделирования механической желтухи в эксперименте

После окончания эксперимента нарушение пассажа желчи, следовательно, и механическая желтуха ликвидируется в результате сдувания баллона и удаления катетера Фогарти из брюшной полости животного без дополнительного хирургического вмешательства.



Ушивание протеза поверх ОЖП



Раздувание в просвете протеза баллона катетера Фогарти

Рис. 4. Этапы выполнения способа моделирования механической желтухи в эксперименте

В исследованиях в этой стадии эксперимента формирование МЖ выполнено у 12 животных, компрессия ОЖП осуществлялась в течении 5 суток. С этого периода животные были разделены на 3 группы по 4 животных:

Контрольная группа №1 – животные, которым после восстановления пассажа желчи (на 5 сутки) лечебные процедуры в виде экстракорпоральной детоксикации не проводились.

Контрольная группа №2 – животные, которым на 5 сутки после формирования патологического процесса и восстановления пассажа желчи плазмасорбция (2 сеанса) проводилась с применением угольного сорбента - АН-221 (производитель ООО «Химимпэкс», Украина).

Опытная группа - животные, которым на 5 сутки после формирования патологического процесса и восстановления пассажа желчи выполнялось 2 сеанса экстракорпоральной детоксикации с отечественным гемосорбентом.

Контрольной точкой для определения эффективности применения плазмасорбции с новым отечественным гемосорбентом были 5 сутки после начала формирования экспериментальной модели МЖ. В обеих группах баллон катетера Фогарти сдувался и последний удалялся. Оценивалась динамика снижения основных биохимических показателей крови у экспериментальных животных. Животным, которым проводилась ПС с различными сорбентами, выполнялось 2 сеанса детоксикации по 1 сеансу в день с повторными заборами плазмы за один сеанс до 3-х раз.

Методика заключалась в следующем. Канюлировалась бедренная вена. Производился забор 200 мл крови из вены, с последующим замещением 150 мл физиологического раствора. Кровь забиралась в стерильный контейнер с цитратом натрия. Полученная кровь центрифугировалась со скоростью 3000об/мин в течение 15 минут. Плазма крови забиралась для процедуры, эритроцитарная масса возвращалась в русло. Плазма крови подключалась к аппарату УНИРОЛ и пропусклась через гемосорбент УНПГС. В количестве

100 г в контейнере. В режиме рециркуляции под давлением 100 см.вод.ст. проводилась сорбция при комнатной температуре в течение 20 минут. В последующем плазма возвращалась в русло. Процедура ПС проводилась с повторными заборами плазмы до 3-х раз с целью максимального снижения концентрации метаболитов в крови животного. Осложнений не было.

Если исходно после моделирования МЖ на 5 сутки уровень общего билирубина не отличался в группах сравнения, то в дальнейшем проведение 2 сеансов ПС позволило более существенно снизить этот показатель. В контроле без ПС общий билирубин за двое суток снизился с $216,0 \pm 13,2$ до $146,0 \pm 10,5$ мкмоль/л, тогда как при проведении ПС с угольным сорбентом (контроль №2) эти значения изменились с $213,8 \pm 8,0$ до $100,5 \pm 6,1$ мкмоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1. Применение УНПГС привело к снижению уровня билирубина после 2 сеанса ПС с $217,3 \pm 6,6$ до $90,3 \pm 5,4$ мкмоль/л, что также достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1, но при этом по отношению к угольному сорбенту получено не существенное различие ($p > 0,05$). Уровень мочевины в контроле без ПС за двое суток снизился с $11,8 \pm 0,9$ до $10,3 \pm 0,6$ ммоль/л, тогда как при проведении ПС с угольным сорбентом (контроль №2) эти значения изменились с $11,5 \pm 1,2$ до $8,3 \pm 0,5$ ммоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1. Применение УНПГС привело к снижению уровня мочевины после 2 сеанса ПС с $11,0 \pm 1,1$ до $8,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что также достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1, но при этом к угольному сорбенту получено не существенное различие ($p > 0,05$).

В контроле без ПС креатинин за двое суток снизился с $154,8 \pm 15,1$ до $134,5 \pm 8,6$ мкмоль/л, тогда как при проведении ПС с угольным сорбентом (контроль №2) эти значения изменились с $151,8 \pm 7,7$ до $104,5 \pm 3,9$ мкмоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1. Применение УНПГС привело к снижению уровня креатинина после 2 сеанса ПС с $151,3 \pm 10,3$ до $107,8 \pm 7,1$ мкмоль/л, что также достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1, но при этом по отношению к угольному сорбенту получено не существенное различие ($p > 0,05$).

В контроле без ПС аммиак за двое суток снизился с $61,0 \pm 1,5$ до $51,3 \pm 2,0$ мкмоль/л, тогда как при проведении ПС с угольным сорбентом (контроль №2) эти значения изменились с $59,3 \pm 1,7$ до $45,5 \pm 1,2$ мкмоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1. Применение УНПГС привело к снижению уровня креатинина после 2 сеанса ПС с $60,3 \pm 2,3$ до $44,0 \pm 1,5$ мкмоль/л, что также достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля №1, но при этом по отношению к угольному сорбенту получено не существенное различие ($p > 0,05$).

Что касается общего белка, то применение отечественного углеродного гемосорбента за счет заданного размера пор не привело к существенному снижению этого показателя (рис. 5). В дальнейшем на 3-5 сутки было отмечено более быстрое восстановление рассматриваемых биохимических маркеров синдрома печеночной интоксикации.

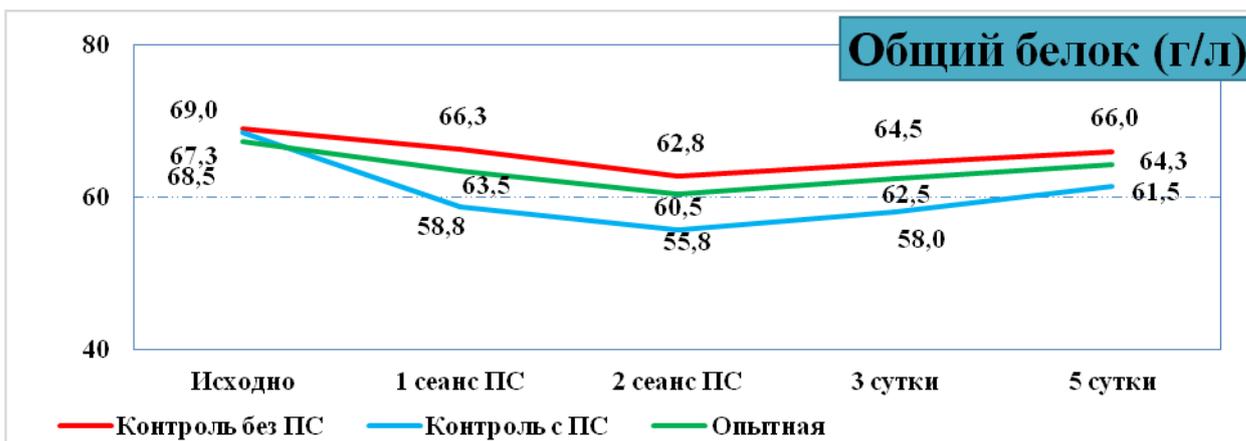


Рис. 5. Динамика изменений показателя общего белка (г/л) в исследуемых группах

Полученные результаты, свидетельствующие о высокой сорбционной активности отечественного гемосорбента, показали фактически идентичную его эффективность в сравнении с угольным сорбентом. В связи с чем, следующей задачей настоящего исследования явилась оценка возможности усиления сорбционной активности гемосорбента. Для этого было решено использовать воздействие на поры гемосорбента лазерного излучения. Данный способ осуществляется следующим образом: при пропускании плазмы через углеродный гемосорбент осуществляется адсорбция патологических метаболитов гранулами сорбента. Для лучшего поглощения метаболитов порами сорбента используется импульсное ИК-лазерное излучение в диапазоне 890-950нм. Лазерное излучение осуществляется в импульсном режиме, с параметрами не менее 7 Вт в импульсе, частотой 80-100Гц. Лазерное облучение начинается через 10 минут после начала сорбции и продолжается в течение еще 20 минут. Всего сеанс плазмсорбции с использованием одного сорбента продолжается 30 минут. Использование лазера должно способствовать повышению сорбционной емкости сорбента вследствие эффекта ударной световой волны на границе сред: жидкость-гранулы сорбента. ИК- излучение в этом диапазоне обладает максимальной проникающей способностью в биологических средах организма. Использование частоты 80 Гц обосновывается оптимальным биологически эффектом в этом диапазоне частоты излучения. Использован отечественный, сертифицированный лазерный аппарат Согдиана. Излучение в диапазоне 890нм, частотный режим от 80Гц до 1500Гц. Мощность в импульсе до 10Вт.

Для оценки эффективности предложенного способа плазмсорбции с дополнением лазерного облучения были выполнены экспериментальные исследования на 4 беспородных собаках. Модель формирования МЖ соответствовала ранее описанной методике. Результаты этой части эксперимента сопоставлялись с данными, полученными при использовании плазмсорбции с отечественным гемосорбентом без подключения лазерного облучения (ЛО).

Включение лазерного облучения в процесс проведения плазмсорбции через нанопористый гемосорбент при экспериментальной модели МЖ позволило усилить поглощающий эффект методики, что доказано снижением общего билирубина после 2 сеансов с $216,5 \pm 11,0$ до $63,8 \pm 6,4$ мкмоль/л (без ЛО - с $217,3 \pm 6,6$ до $90,3 \pm 5,4$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и в дальнейшем до $38,5 \pm 1,3$ мкмоль/л (против $49,0 \pm 4,0$ мкмоль/л; $p < 0,05$), а также более ускоренным восстановлением показателей креатинина и аммиака на 3-5 сутки наблюдения ($p < 0,05$ по отношению к ПС без ЛО).

На основании полученных результатов с обоснованием высокой эффективности методики проведения ПС с ЛО, была подана заявка на изобретение в Агентство интеллектуальной собственности Республики Узбекистан («Способ лечения печеночной недостаточности при механической желтухе в эксперименте с использованием плазмсорбции через нанопористый гемосорбент и лазерного облучения»).

Полученные результаты с обоснованной безопасностью и эффективностью проведения ПС через новый отечественный гемосорбент с включением в процесс детоксикации лазерного облучения позволяют рекомендовать применение разработанной методики для дальнейшей оценки качества экстракорпоральной детоксикации при комплексном лечении печеночной недостаточности на фоне механической желтухи или другой этиологии в клинической фазе исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенный комплекс токсикологических, физиологических и биохимических исследований свидетельствует о том, что предложенный отечественный вариант углеродного гемосорбента по параметрам острой токсичности при внутрибрюшинном воздействии относится к 4 классу – практически нетоксичное вещество, не обладает кожно-резорбтивным, местно-раздражающим действием на кожу и кумулятивным эффектом, а также при хроническом внутрибрюшинном воздействии в дозах 300 мг/кг, 150 мг/кг и 50 мг/кг массы тела не вызывает интоксикацию и гибель животных.

2. Для усиления сорбционного эффекта при проведении экстракорпоральной детоксикации с целью коррекции печеночной недостаточности на фоне механической желтухи предложен способ проведения плазмсорбции, основанный на применении нового отечественного углеродного нанопористого гемосорбента в совокупности с лазерным облучением плазмы крови.

3. Усовершенствованный способ моделирования регулируемой обтурации общего желчного протока для формирования экспериментальной модели механической желтухи позволяет корректировать степень холестаза, не приводит к повреждению внепеченочного билиарного тракта и не требует в последующем выполнения повторной операции животным для восстановления желчеоттока.

4. После моделирования МЖ отмечена высокая детоксикационная активность при проведении 2 сеансов ПС как с угольным сорбентом (снижение общего билирубина с $213,8 \pm 8,0$ до $100,5 \pm 6,1$ мкмоль/л), так и при применении отечественного углеродного гемосорбента (с $217,3 \pm 6,6$ до $90,3 \pm 5,4$ мкмоль/л), что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля без ПС, аналогичная картина получена и по показателям мочевины, креатинина и аммиака, нормализация значений которых проходила существенно быстрее ($p < 0,05$) уже после первого сеанса экстракорпоральной детоксикации.

5. Проведение ПС с угольным сорбентом привело к достоверному снижению уровня общего белка за счет сорбционного осаждения белковых фракций в порах сорбента (с $68,5 \pm 1,3$ до $55,8 \pm 1,1$ мкмоль/л против группы контроля без ПС - с $69,0 \pm 1,3$ до $62,8 \pm 1,0$ мкмоль/л; $p < 0,05$), тогда как применение отечественного углеродного гемосорбента за счет заданного размера пор не привело к существенному снижению этого показателя (с $67,3 \pm 2,3$ до $60,5 \pm 0,9$ мкмоль/л; $p > 0,05$ к контролю без ПС и $p < 0,05$ к угольному сорбенту).

**THE SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01
AT THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

KASIMOV NOSIRBEK ADHAMOVICH

**IMPROVING THE METHOD OF PLASMASORPTION IN LIVER FAILURE
ON THE BACKGROUND OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND
EVALUATING ITS EFFECTIVENESS IN THE EXPERIMENT**

14.00.27 – Surgery

ABSTRACT OF PhD DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES

ANDIJAN – 2021

Subject of the doctoral dissertation (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2021.2.PhD/Tib1972.

The dissertation is carried out at the Andijan State Medical Institute.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council (www.adti.uz) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Khakimov Dilshodbek Mamadalievich**
doctor of medical sciences, docent

Official opponents: **Makhmudov Ulugbek Marufdjanovich**
doctor of medical sciences

Salahiddinov Kamoliddin Zuhriddinovich
doctor of medical sciences, docent

Leading organization: **Samarkand State Medical Institute**

The dissertation will be defended on «___» _____ 2021 at ___ p.m. hours at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.12.2019.Tib.95.01 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan c., Yu.Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number №_____) (Address: 170100, Andijan c., Yu.Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2021.
(mailing report № ___ of _____ 2021).

M.M. Madazimov

Chairman of the scientific council on
award of scientific degrees,
doctor of medical science, docent

M.F. Nishanov

Scientific secretary of the scientific
council on award of scientific degrees,
doctor of medical science, docent

N.S. Mamasoliyev

Chairman of the scientific seminar at the
scientific council on award of academic degrees,
doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to improve the results of extracorporeal detoxification in liver failure in the presence of obstructive jaundice by improving the plasma sorption method with experimental substantiation of its biological safety and effectiveness.

The object of the study was 138 white laboratory rats and 16 mongrel dogs, on which experimental studies were carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after acad. V. Vakhidov with modeling of liver failure and carrying out extracorporeal detoxification using the first domestic granular carbon sorbent in 2020.

The scientific novelty of the research is as follows:

the method of extracorporeal detoxification in case of liver failure against the background of obstructive jaundice has been improved, based on plasmadsorption using domestic carbon nanoporous hemosorbent in conjunction with laser irradiation of blood plasma to increase the efficiency of sorption of bilirubin fractions;

the absence of dystrophic, necrobiotic and inflammatory changes against the background of intraperitoneal exposure to carbon nanoporous hemosorbent was proved according to the data of an experimental histomorphological study of animal organs and tissues, which indicates its high biocompatibility;

the method of modeling the controlled obstruction of the common bile duct has been improved for the formation of an experimental model of obstructive jaundice and the possibility of conducting scientific and practical studies to assess the effectiveness of various treatment options for hepatic failure syndrome;

it has been proven that the new domestic nanoporous hemosorbent is characterized by high adsorption capacity, efficiently absorbs toxic metabolites during plasmadsorption and does not lead to excessive deposition of protein fractions due to a given pore size;

it was determined that laser irradiation in a pulsed mode of plasma passing through the carbon hemosorbent during plasmadsorption causes an increase in the adsorption activity of the sorbent granules in relation to the absorption of pathological metabolites.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study to improve the method of extracorporeal detoxification in liver failure:

According to the results of scientific research on the development of a new method of treating liver failure in obstructive jaundice, in the experiment, methodological recommendations were developed "A method for treating liver failure in obstructive jaundice in an experiment using plasma sorption through nanoporous hemosorbent and laser irradiation" (certificate of the Ministry of Health No. 08-09 / 18470 dated November 26, 2021). The proposed method made it possible to effectively reduce the toxic manifestations of the syndrome of hepatic failure against the background of obstructive jaundice without significantly affecting the level of total protein;

according to the results of scientific research on the development of a new method for modeling obstructive jaundice, the "Method for modeling obstructive jaundice and the possibility of using extracorporeal detoxification in an experiment" was improved (certificate of the Ministry of Health No. 08-09 / 18470 dated November 26, 2021). The proposed method made it possible to adequately regulate the degree of obstruction of the common bile duct, without damaging the extrahepatic biliary tract and performing a second operation on animals to restore bile outflow;

the obtained scientific results on improving the quality of extracorporeal detoxification in liver failure have been introduced into practical health care activities, in particular, in the clinic of the Andijan State Medical Institute and the Andijan Regional Multidisciplinary Medical Institute (certificate of the Ministry of Health No.08-09/18470 dated November 26, 2021). The proposed recommendations for the simulation of obstructive jaundice in the experiment and the method of extracorporeal detoxification made it possible to correct the degree of cholestasis, conduct scientific and practical studies to assess the effectiveness of the treatment of liver failure syndrome, enhance the sorption effect of the technique, which is proved by a decrease in total bilirubin, creatinine and ammonia.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Касимов Н.А. Изучение влияния гемосорбции на форменные элементы крови в эксперименте // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. - №2. С. 9-12. (14.00.00. №3)

2. Касимов Н.А., Садилов Р.А., Хакимов Д.М., Ходжиматов Г.М., Касимов А. Л., Носиров М.М. Современные подходы к применению углеродных сорбентов в медицине (Обзор литературы) // Новый день в медицине. – Бухара 2021 г. №1(33) С. 243-250. (14.00.00. №22)

3. Касимов Н.А., Садилов Р.А., Хакимов Д.М., Ходжиматов Г.М., Касимов А.Л. Оценка биологической безопасности нового углеродного гемосорбента // Журнал биомедицины и практики. – Ташкент 2021г. Том 6, №3. С. 456-464. (14.00.00. №24)

4. Хакимов Д.М., Садилов Р.А., Касимов Н. А., Носиров М.М. Экспериментально-морфологическое исследование биосовместимости отечественного углеродного нанопористого гемосорбента // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент 2021г. №3. С. 72-77. (14.00.00. №13)

5. Sadikov R.A., Khakimov D.M., Kasimov N.A., Nosirov M.M. Improvement of the method of plasmosorption in liver insufficiency on the background of mechanical jaundice and estimation of its efficiency in experiment // Annals of the Romanian Society for Cell Biology., 1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021, P. 6431-6439. (Scopus)

6. Sadikov R.A., Khakimov D.M., Kasimov N.A. Modern views and approaches to pathophysiological bases of endogenous intoxication // Central Asian journal of medical and natural sciences. Volume: 02 Issue: 02 | March-April 2021. P.140-148.

II бўлим (II часть; part II)

7. Касимов Н. А., Хакимов Д.М., Бабаджанов А.Х., Садилов Р.А. Способ моделирования механической желтухи и возможности применения экстракорпоральной детоксикации в эксперименте // Методические рекомендации. АГМИ. Ташкент, 2021. 35 стр.

8. Касимов Н. А., Садилов Р.А., Хакимов Д.М., Ходжиматов Г.М. Способ лечения печеночной недостаточности при механической желтухе в эксперименте с использованием плазмсорбции через нанопористый гемосорбент и лазерного облучения // Методические рекомендации. АГМИ. Ташкент, 2021. 41 стр.

9. Khakimov D.M., Kasimov N.A., Sadikov R.A. Influence Of Nanoporous Carbon Hemosorbent On Blood // Collection System International Scientific and

Current Research conferences Science and Innovation in the XXI Century: Crucial Issues, Discoveries and Achievements. Hungary, Europe, Published: February 19, 2021 | Pages: 77-78.

10. Садилов Р.А., Хакилов Д.М., Касилов Н. А. Эффективность применения плазмосорбции с углеродным гемосорбентом в сочетании с лазерным излучением при экспериментальном моделировании механической желтухи // Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference Scientific Community: Interdisciplinary Research Hamburg, Germany 26-28.01.2021. Pages: 545-548.

11. Садилов Р.А., Хакилов Д.М., Касилов Н. А. Оценка эффективности и методика применения плазмосорбции с углеродным нанопористым гемосорбентом при экспериментальной модели механической желтухи // Таълим фидойилари илмий услубий журнали. 3-сон, 1-жилд, феврал-2021 йил. С. 156-158.

12. Хакилов Д.М., Садилов Р.А., Касилов Н. А. Оценка биологической безопасности нового углеродного гемосорбента // Innovation in the modern education system: a collection scientific works of the International scientific conference (25th February, 2021) – Washington, USA: "CESS", 2021. Part 3 – pages 268-270.